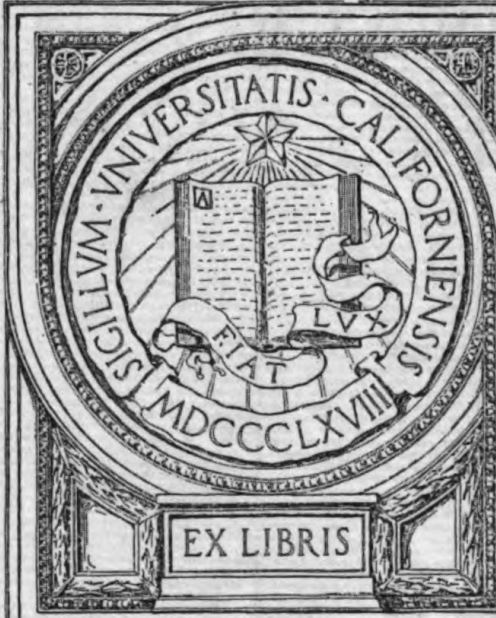


UC-NRLF

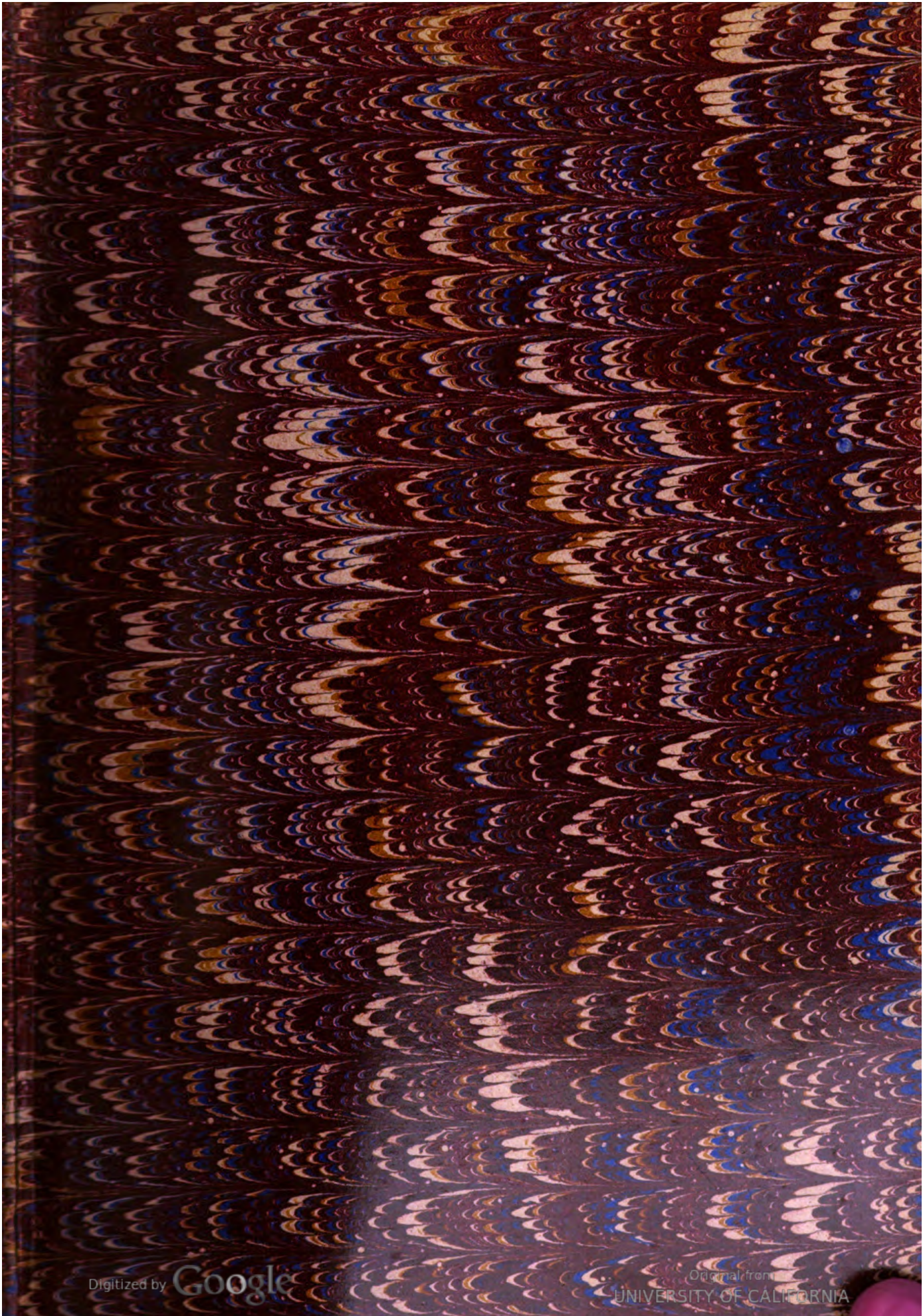


B 3 745 917

MEDICAL SCHOOL
LIBRARY



EX LIBRIS



10 - 55260

DEUTSCHES ARCHIV FÜR KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. AUFRECHT IN MAGDEBURG, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN,
PROF. BRAUER IN HAMBURG, PROF. EBSTEIN IN GÖTTINGEN, PROF. EICHHORST IN ZÜRICH,
PROF. ERB IN HEIDELBERG, PROF. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN,
PROF. GERHARDT IN WÜRZBURG, PROF. HELLER IN KIEL, PROF. HIRSCH IN GÖTTINGEN,
PROF. HIS IN BERLIN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. V. JAKSCH IN PRAG,
PROF. V. KÉTLY IN BUDAPEST, PROF. KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN HEIDELBERG,
PROF. V. LEUBE IN STUTTGART, PROF. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. LÜTHJE IN KIEL,
PROF. MANNKOPFF IN MARBURG, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES IN MARBURG,
DR. G. MERKEL IN NÜRNBERG, PROF. MORITZ IN CÖLN, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN,
PROF. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. V. NOORDEN IN WIEN, PROF. PEL IN AMSTERDAM,
PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. V. ROMBERG
IN TÜBINGEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGS-
BERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. V. STRÜMPELL IN
LEIPZIG, PROF. THOMA IN HEIDELBERG, DR. H. WEBER IN LONDON, PROF. TH. WEBER IN HALLE
UND PROF. WEIL IN WIESBADEN

REDIGIERT

VON

DR. L. KREHL,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK
IN HEIDELBERG

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

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

UND

DR. E. ROMBERG,
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK
IN TÜBINGEN.

EINHUNDERTSECHSTER BAND.

MIT 63 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 10 TAFELN.

LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1912.

WUO TO VINU
DORO JAOO

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF CALIFORNIA

Inhalt des einhundertsechsten Bandes.

Erstes und Zweites Heft

ausgegeben am 16. April 1912.

	Seite
Freund , Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Arhythmia perpetua (Mit 7 Kurven im Text und Tafel I—IV)	1
Kuré , Psychisch ausgelöste paroxysmale Kammertachysystolie (Mit Tafel V)	33
Bergel , Hämolyse, Lipolyse und die Rolle der einkernigen ungranulierten basophilen Zellen (Mit 8 Abbildungen)	47
Reiß u. Jungmann , Die Behandlung schwerer Scharlachfälle mit Rekonvalescentenserum (Mit 12 Kurven)	70
Eichhorst , Über multilokulären Gehirnechinokokk (Mit Tafel VI, VII)	97
Roth , Über die hämolytische Anämie	137
Römheld , Das Röntgenbild des Perikards (Mit 5 Abbildungen)	173
Borchardt , Über das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion und seine Beziehungen zum Status thymico-lymphaticus	182
Bornstein , Bemerkungen über die Messung des Herzschlagvolumens zu der Arbeit von Otrf. Müller u. Weiß	205
Müller , Erwiderung auf die vorstehenden Bemerkungen Bornstein's zu der Arbeit von Otfried Müller und Weiß	208
Besprechungen:	
1. Lorand, Die rationelle Ernährungsweise (Grober)	211
2. Elsner, Die Gastroskopie (Grober)	212
3. Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten (Grober)	212
4. Willinger, Zahnärztliche Chirurgie (Gebele)	212
5. Kolle u. v. Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kämmerer)	213
6. Roth's Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiet des Militärsanitätswesens (Selling)	214
7. Wolff, Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart (Kolb)	215
8. Boas, Klinische Untersuchungen über die Schallerscheinungen des Herzens (Edens)	216
9. Gerhartz, Die Registrierung des Herzschalles (Edens)	216
10. Schoene, Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation (Hotz)	217

Drittes und Viertes Heft

ausgegeben am 8. Mai 1912.

Strauß , Der Reststickstoff in seinen Beziehungen zur Urämie und zur Prognose von Nephritiden	219
Pel , Über familiären hämolytischen Ikterus nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen von Gallenfarbstoffen im Blut und im Harn	239
Oehme , Über diffuse Sklerose von Haut und Muskeln mit Kalkablagerung (Mit 1 Abbildung im Text und Tafel VIII)	256
Groß , Beitrag zur Kenntnis der Myelitis acuta (Mit Tafel IX, X)	271
Jungmann , Über Streptokokken bei Scharlach	283
Voorhoeve , Die klinische und radiologische Diagnose der Fistula gastrocolica (Mit 4 Abbildungen)	294
Steffler , Über Myeloblastenleukämien und das Vorkommen von Myeloblasten bei gewöhnlichen Myelämien	309
Peirce , Der Gehalt der menschlichen Galle an Cholesterin und Cholesterinestern	337
Frey , Zur Pathologie der chronischen Nephritiden	347

8977

	Seite
Port u. Akiyama , Klinische Untersuchungen über Blutplättchen (Mit 7 Kurven)	362
Brian , Über Allgemeininfektion durch <i>Bacterium coli commune</i> („Colisepsis“) (Mit 5 Fieberkurven)	379
v. Kétly , Bemerkungen zur Ätiologie der rheumatischen Facialislähmung	400
Besprechungen:	
1. Mulzer , Praktische Anleitung zur Syphilisdiagnose auf biologischem Wege (Kämmerer)	404
2. Mönkeberg , Herzmißbildungen (Edens)	404
3. Gundobin , Die Besonderheiten des Kindesalters (Gött)	405
4. Bintz , Grundzüge der Arzneimittellehre (Jodlbauer)	407
5. Murri , Über Organotherapie (Stachelin)	407
6. v. Behring , Meine Blutuntersuchungen (Kämmerer)	408
7. Vaquez , Les Arythmies (Weizsäcker)	409
8. Albrecht , Die Atmungsreaktion des Herzens und ihre Verwertbarkeit bei der klinischen Prüfung der funktionellen Leistungsfähigkeit des Herzens (Siebeck)	410

Fünftes und Sechstes Heft.

ausgegeben am 30. Mai 1912.

Lüdke , Über Partialgifte im Bakterienprotoplasma	411
Matsuo , Über die Viskosität des Blutes bei gesunden und anämischen Japanern, mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung derselben zu dem Nonnengeräusch	433
Koenigsfeld u. Zierl , Klinische Untersuchungen über das Auftreten der <i>Cutis anserina</i> (Mit 1 Abbildung)	442
Gerhardt , Klinische und anatomische Beiträge über Adams-Stokes'sche Krankheit und Vagusbradykardie (Mit 7 Kurven und 3 Abbildungen)	462
Hess, I. Über die Durchblutung nicht atmender Lungengebiete (Mit 2 Abbildungen)	478
Hess, II. Die Wirkung der Kälte auf den kleinen Kreislauf	489
Ewald , Über die Bedeutung der freien HCl für die Pepsinverdauung und über die psychische und chemische Beeinflussung der Magensekretion, nebst Bemerkungen über die Indikatorenmethode zur HCl-Bestimmung	498
Schlecht u. Wittmund , Fermentuntersuchungen an einer isolierten menschlichen Dünndarmschlinge und deren Bedeutung für einige neuere Pankreasfunktionsproben	517
Heuberger u. Stepp , Über die Saponinresistenz der roten Blutkörperchen des Menschen bei verschiedenen Krankheiten	525
Wichern u. Plotrowski , Über die Häufigkeit basophil gekörneter und polychromatophiler Erythrocyten bei verschiedenen Anämien	533
Lichtwitz , Über chronischen acholurischen Ikterus mit chronischer Splenomegalie	545
Freund , Über Fieber durch Blutplättchenzerfall	556
Grafe u. Koch , Über den Einfluß langdauernder starker Überernährung auf die Intensität der Verbrennungen im menschlichen Organismus (Untersuchungen bei Mastkuren) (Mit 1 Kurve)	564
Pel , Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bei entmilzten Hunden	592
Besprechungen:	
1. Eppinger , Allgemeine und spezielle Pathologie des Zwerchfells (Siebeck)	598
2. Handbuch der inneren Medizin, bearbeitet von L. Bach-Marburg, J. Baer-Straßburg, G. v. Bergmann-Berlin usw. (Müller)	598
3. Wegele , Die Therapie der Magen- und Darmerkrankungen (Marchand)	600
4. Herz , Die akute Leukämie (Marchand)	601
5. Zentralblatt für Herz- und Gefäßkrankheiten 1912 (Edens)	602

Aus der II. medizinischen Klinik zu München.
(Direktor: Prof. Friedr. Müller.)

Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen über Arhythmia perpetua.

Von

Dr. Hugo A. Freund aus Detroit.

(Mit 7 Kurven im Text und Tafel I—IV.)

Die Arhythmia perpetua ist in den letzten Jahren Gegenstand besonderen Interesses gewesen. Klinische Studien, pathologische Untersuchungen und das physiologische Experiment haben sich vereinigt, um das Problem dieser recht häufigen Form von Herzinsuffizienz zu lösen. Der Versuch, die klinischen Erscheinungen durch Venen- und Arterienpulscurven zu erklären, hat zu wechselnden Hypothesen geführt und die ursprünglichen Ansichten von Wenckebach^{1) 2)}, Mackenzie^{3) 4)}, Hering^{5) 6) 7)} u. a. sind wiederholten Revisionen unterworfen gewesen. Die Erklärung des positiven Venenpulses, wie er bei der Arhythmia perpetua beobachtet wird, war eine der wichtigsten Fragen. Aber alle darüber aufgestellten Hypothesen hatten in dieser oder jener Hinsicht eine Lücke und konnten die tatsächlichen Verhältnisse nicht ganz zufriedenstellend deuten. Gehäufte Extrasystolen, Vorhofslähmung, Nodalrhythm, Usurpierung des Herzrhythmus durch eine andere Gegend als den Sinusknoten haben abwechselnd ihre Vertreter gefunden. Neuerdings hat sich die Ansicht wohl allgemeine Gültigkeit verschafft, daß Vorhofflimmern die wichtigste Ursache der Arhythmia perpetua sei.

- 1) Engelman's Archiv 1906.
- 2) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1907.
- 3) Study of the Pulse 1902.
- 4) Diseases of the Heart 1908.
- 5) Prag. med. Wochenschr. 1903 Bd. XXVIII.
- 6) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908 Bd. XCIV.
- 7) Deutsche med. Wochenschr. 1906 Bd. XXXII.

Deutsches Archiv für klin. Medizin. 106. Bd.

1

Immerhin ist noch nicht das letzte Wort über alle Einzelheiten der *Arhythmia perpetua* gesprochen, so vor allem darüber, welches denn der Grund für das Auftreten des Vorhofsflimmern ist. Ich bin deshalb gern der Anregung von Dr. Edens gefolgt, diese Frage eingehender zu bearbeiten.

Das Hauptinteresse nimmt der sog. Sinusknoten in Anspruch. Der Sinusknoten, der zuerst von Keith und Flack¹⁾ beschrieben worden ist, wird allgemein als Schrittmacher des Herzens betrachtet. Er besteht aus einem spindelförmigen Feld von Purkinje'schen Fasern und nervösen Elementen, das in seinem oberen Teil breiter ist als am unteren. Die Lage ist von den Entdeckern seinerzeit genau beschrieben worden und dann von Koch^{2, 3)} studiert worden, der den Beginn an die Vereinigungsstelle der oberen Hohlvene mit dem Vorhof in der Sulcusgegend verlegt. Ein Teil des Knotens erstreckt sich bis zum Herzohr. Von dem oberen Teile des Knoten läuft dies Gebilde abwärts und ein wenig nach hinten etwa 2 cm weit oder mehr. Er spaltet sich dann auf, seine Fasern verlieren sich in der Vorhofsmuskulatur.

Die physiologischen Experimente bei Säugetieren, in denen man versucht hat, dieselben Erscheinungen hervorzubringen, wie sie klinisch bei der *Arhythmia perpetua* beobachtet werden, haben nur zum Teil Erfolg gehabt, da der Sinusknoten nur schwer zugänglich ist und bei den verschiedenen Säugern nach Lage und Ausdehnung erhebliche Differenzen aufweist.

Überraschend spärlich sind die pathologisch-anatomischen Untersuchungen, und diese stimmen nicht einmal immer überein. Vor allen Dingen fehlen Fälle, bei denen gleichzeitig Serienschnitte und einwandfreie klinische Beobachtungen gegeben wären. Rein anatomisch sind unsere Kenntnisse weiter vorgeschritten. Aber auch hier bestehen noch Meinungsverschiedenheiten, so ist die wichtige Vorfrage der Herzinnervation z. T. noch zu lösen. Dies betrifft besonders das Studium der Lage, des Verlaufs und der Funktion der marklosen Nervenfasern des Herzens. Obwohl die Eigenschaften des Nervus accelerans und Vagus im ganzen wohl bekannt sind, so mangelt uns doch über ihr Verhältnis zu den intrakardialen Ganglienzellen und Nervenfasern in den Details genügende Kenntnis.

Einen Fortschritt in dieser Beziehung verdanken wir den

- 1) Journ. of Anat. and Physiol. 1907 Bd. XLI.
- 2) Deutsche med. Wochenschr. 1909 Nr. 35.
- 3) Verhandlungen d. deutschen pathol. Gesellsch. 1909.

Arbeiten L. R. Müllers¹⁾. Er fand, daß zu dem extrakardialen Ganglion Wrisbergi-Fasern des linken Vagus neben Sympathicus-ästen ziehen. Vom rechten Vagus senken sich feine Fädchen in das Septum atriorum und in die Gegend des Cavatrichters. Gerade dort, wo die Vagusästchen an die obere Hohlvene herantreten, liegen mehrere Gruppen von Ganglienzellen. Sowohl die Ganglienzellen des Sinusknotens, wie die zum Gebiet des Sinus coronarius und Tawaraschen Knotens gehörigen, zeigen eine Kapsel und zarte kurze Dendriten, die entweder rings von der Peripherie des Zellkörpers entspringen oder nach einer Richtung hin reichlicher entwickelt sind, und daneben einen längeren Fortsatz, der sich einem Nervenbündel anschließt. Die Zellen entsprechen in ihrem Typus den kapsel umhüllten Ganglienzellen des Ciliarknötchens oder den übrigen Kopf ganglien, während die Ganglienzellen im extrakardialen Ganglion Wrisbergi mit breiten, knorrigen, sich verästelnden Fortsätzen und fehlender oder geringer Kapselbildung den Ganglienzellen im Grenzstrang des Sympathicus gleichen. In weiteren pathologisch-anatomischen Arbeiten wird nach Klärung der groben Veränderungen dem Studium dieser feineren von L. R. Müller festgestellten Verhältnisse das Hauptinteresse gelten.

Die vorliegende Arbeit gründet sich auf Untersuchungen über die Arhythmia perpetua an der Klinik von Prof. Friedrich Müller. Die Aufnahme der Pulskurven und klinische Bearbeitung der Fälle stammt von Dr. Edens. Es sind im ganzen Serienschnitte der wichtigsten Teile des Herzens in fünf Fällen gemacht worden. Daneben zahlreiche normale Präparate zum Vergleich.

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Prof. Friedrich Müller und Herrn Dr. Edens für ihre freundliche Hilfe und zahlreichen wertvollen Hinweise meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Für die Überlassung der anatomischen Präparate und freundliche Begutachtung der wichtigsten Schnitte bin ich Herrn Prof. Borst sehr zu Dank verpflichtet.

Über die für unsere Frage in Betracht kommenden anatomischen und physiologischen Verhältnisse muß kurz folgendes vorausgeschickt werden.

Die älteren Arbeiten von His²⁾, Kent³⁾, Retzer⁴⁾ und

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910 Bd. 101.

2) Arbeiten aus der med. Klinik. Leipzig 1893.

3) Proc. of the Physiol. Soc. 1892, cit. von Journ. of Physiol. 1893 Bd. XIV.

4) Arch. f. Anat. und Physiol. 1904.

Bräunig¹⁾ über den Bau des Reizleitungssystems sind bestätigt und erweitert worden durch die Untersuchungen von Aschoff²⁾, Tawara³⁾, Keith und Flack⁴⁾, Wenkebach⁵⁾, Mönckeburg⁶⁾, Nagayo⁷⁾, Koch⁸⁾, De Witt⁹⁾, Thorel¹⁰⁾ und Ivy Mackenzie¹¹⁾. Indessen sind in den letzten Jahren die Meinungen geteilt gewesen über die Anwesenheit und den Verlauf der Reizleitungsfasern in den verschiedenen Teilen des Herzens. Um ein eigenes Urteil zu gewinnen, habe ich die obere Vena cava bis zum Sulcus, die Sinusgegend, den Vorhof, das Herzohr und das Vorhofsseptum bei einem Fötus, bei je einem Kind von 17 Tagen und 10 Monaten und bei je einem Individuum von 21 und 57 Jahren in Serienschnitten studiert. Außerdem habe ich den Sinus coronarius bei zwei kindlichen Herzen in Längs- und Querschnitten untersucht und bei zwei Erwachsenen, die herzgesund waren. Die in jedem Fall angelegten Serienschnitte umfaßten von der Einmündungsstelle in den rechten Vorhof aus gemessen einen etwa 3 cm langen Bezirk des Sinus coronarius. Ich werde später über die Befunde noch zu sprechen haben.

Was das Reizleitungssystem angeht, so sind alle Untersucher in der Schilderung der histologischen Eigenschaften einig. Die Fasern sollten, wie Aschoff¹²⁾ betont, eigentlich nicht Purkinje'sche Fasern genannt werden, denn sie gleichen nicht völlig dem Prototyp der Purkinje'schen Fasern des Kalbes, abgesehen von dem einen Punkt, daß sie auch Glykogen enthalten. Sie werden besser als analoge Bildungen angesehen werden. Doch kommen beim Menschen Verschiedenheiten vor. Bei einem 59 Jahre alten Mann, der an Herzschwäche starb, fand ich die Struktur der Reizleitungsfasern ebenso ausgebildet, wie dies bei niedrigeren Tieren beschrieben ist. Die Fasern waren weder vermehrt, noch fanden

-
- 1) Archiv f. Anat. u. Physiol. 1904.
 - 2) Verhandlungen d. deutschen pathol. Gesellsch. Erlangen 1910.
 - 3) Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Jena 1906.
 - 4) loc. cit.
 - 5) loc. cit.
 - 6) Untersuchungen über das Atrioventrikularbündel beim Menschen. Jena 1908.
 - 7) Verhandlungen d. deutschen pathol. Gesellsch. 1908, XII.
 - 8) loc. cit.
 - 9) Anatom. Record. 1909.
 - 10) Verhandlungen d. deutschen pathol. Gesellsch. Erlangen 1910.
 - 11) Ebendas.
 - 12) loc. cit.

sich Zeichen von bindegewebiger Wucherung. Dagegen war die histologische Struktur im Sinusknoten, im Tawara'schen Knoten, im His'schen Bündel und seinen Schenkeln völlig den Purkinje'schen Fasern des Kalbes ähnlich. Im ganzen muß ich Koch zustimmen, wenn er sagt, daß Purkinje'sche Fasern, wenn man diejenigen des Kalbes als Typus annimmt, beim Menschen nicht vorkommen. Es bestehen wesentliche Verschiedenheiten in der Struktur. Das Protoplasma beim Menschen ist mehr gekörnt, die Streifung deutlicher ausgesprochen, die Muskelfasern gleichmäßiger in bezug auf ihre Größe, die Kerne verhältnismäßig größer und mit einer Neigung zu intensiverer Färbung. Die Lokalisation der Reizleitungsfasern in den verschiedenen Teilen des Herzens ist nicht ganz konstant. Schon *A schoff*¹⁾ hat darauf aufmerksam gemacht und *J. Mackenzie*²⁾ konnte Reste von Purkinje'schen Fasern im basalen Teile der Aorta von Vögeln nachweisen. Es ist nicht ungewöhnlich, isolierte Reizleitungsfasern in Teilen des Vorhofs zu finden, die mit dem Reizleitungssystem in keiner erkennbaren Verbindung stehen. Besonders habe ich in verschiedenen Herzen Reizleitungsfasern in der Gegend des Sinus coronarius gefunden. Es ist schwierig, Fasern in dieser Lokalisation mit guter Begründung eine Funktion zuzuerkennen, denn sie stehen weder in Verbindung mit dem Tawara'schen Knoten noch in Verbindung mit der eigentlichen Muskulatur des Sinus coronarius. Bemerkenswert scheint allein, daß sie in nächster Nachbarschaft zu den großen Ganglienzellen und Nervenfasern liegen.

Die während der letzten Jahre allgemein vertretene Ansicht geht dahin, daß die Purkinje'schen Fasern die Aufgabe der Reizleitung hätten und zwar aus folgenden Gründen: Sie setzen zum großen Teile die Teile des Herzens zusammen, durch die, wie wir wissen, die Reizleitung geht. Ferner haben sie eine spezielle Struktur, die sie von den übrigen Muskeln des Herzens unterscheidet. Man hat deshalb gemeint, es handele sich um Fasern, die einen mehr embryonalen Typus darstellen, und auch in physiologischer Beziehung ihren embryonalen Charakter insofern bewahrt hätten, als sie gleichzeitig die Funktion eines Muskels und Nerven, also Kontraktion und Leitung erfüllen könnten. Diesen Doppelcharakter einer neuromuskulären Zelle würden wir demnach nur im Herzen finden, denn in allen anderen Organen

1) loc. cit.

2) loc. cit.

sehen wir eine strenge Spezialisierung der Leistung: Die Kontraktion wird durch den Muskel, die Leitung durch den Nerven besorgt. Tatsächlich ist es bis jetzt völlig unbewiesen, daß die Purkinje'schen Fasern eine spezielle Funktion sich bewahrt haben. Im Gegenteil, es bestehen Anhaltspunkte für die Annahme, daß sie mit der Reizleitung nur wenig zu tun haben. So haben wir Purkinje'sche Fasern gefunden an isolierten Stellen des Herzens in der Gegend von Sinus coronarius ohne Verbindung mit dem Reizleitungssystem. Wir wissen, daß beim gesunden Menschen der Tawara'sche Knoten und das His'sche Bündel mit seinen Schenkeln ein ununterbrochenes Ganze bilden. Von dieser Einheit besitzt aber der Tawara'sche Knoten eine ganz unterschiedliche Funktion. In ihm erfährt die Reizleitung eine Verzögerung, wie Hering nachgewiesen hat. Und wenn wir bedenken, daß im ganzen höheren Tierreich die Leitung von Impulsen für die Nerven reserviert ist, so ist schwer ein plausibler Grund einzusehen, warum dies in dem reich innervierten Herzmuskel anders sein sollte. Wenn dem so ist, so müssen wir für die Entstehung der Purkinje'schen Fasern nach einer anderen Erklärung suchen. Liegt ihre Hauptaufgabe vielleicht in der Kontraktion? Ein Blick auf ihre Lage in dem Knoten, im His'schen Bündel mit den beiden Schenkeln belehrt uns, daß sie keinen notwendigen Teil der kontraktilen Masse des Herzens bilden können. Deshalb kann es uns auch nicht wundernehmen, daß ihre histologische Struktur sich von derjenigen der regulär arbeitenden Muskeln unterscheidet. Es erscheint deshalb wahrscheinlicher, die Purkinje'schen Fasern als rudimentäre Gebilde anzusehen, die erklärt werden durch den Entwicklungsgang des Herzens von einem einfachen muskulösen Schlauch zu einem komplizierten Kammersystem. Diese Ansicht wird gestützt dadurch, daß je sorgfältiger die Untersuchung des Herzens ausgeführt worden ist, umsomehr nervöse Elemente aufgefunden worden sind und zwar vor allem gerade in den Teilen, die der Reizleitung dienen. In der Gegend vom Wenckebach'schen Bündel, im vorderen und hinteren Teil des Sulcus, in der Vorhofsscheidewand und zwar besonders in deren unteren Teil sowie in der Umgebung des Sinus coronarius, der nach dem Kammersystem hinüberzieht, finden sich Ketten von Ganglienzellen, deren Bedeutung bis jetzt kaum genügend gewürdigt worden ist. Von diesen Ganglienzellen strahlen Nervenfasern aus in die Muskulatur und zwar besonders in das Gewebe des Reizleitungssystems.

Engel¹⁾ hat in letzter Zeit in ausgezeichneter Weise die zahlreichen Nervenfasern und Ganglienzellen nachgewiesen, die sich im His'schen Bündel finden. Die endgültige Erforschung des Herznervenapparates wird jedoch noch weiterer Untersuchung bedürfen. Durch Carlsons²⁾ bekannte Experimente haben wir gelernt, daß das Herz des Limulus ohne Nerven keiner rhythmischen Tätigkeit fähig ist. Bei höher entwickelten Tieren ist es bis jetzt unmöglich gewesen, Muskeln und Nerven sauber voneinander zu trennen. Wenn wir also finden, daß beim Menschen die Leitung zwischen Vorhof und Kammer durch Zerstörung des His'schen Bündels unterbrochen wird, so sind wir nach unseren jetzigen Kenntnissen nicht in der Lage, dies mit Sicherheit durch die Läsion der Muskeln oder der Nerven des Bündels zu erklären. Weitere Untersuchung in geeigneten pathologischen Fällen unter besonderer Berücksichtigung des Nervensystems im His'schen Bündel werden vielleicht Aufklärung bringen.

Trotz dieser theoretischen Bedenken über die Funktion der Reizleitungsfasern sollen die tatsächlich bestehenden anatomischen Verhältnisse kurz systematisch referiert werden im Interesse einer klaren Darstellung unseres Problems.

Daß beim Kinde keine Reizleitungsfasern gefunden werden, kann ich nicht bestätigen; obwohl nicht so deutlich differenziert, werden sie in der eigentümlichen Lagerung als schmalere, blasser gefärbte Fasern beobachtet. Sie haben verhältnismäßig wenig Fibrillen mit sehr spärlichem Interstium. Nur in geringer Anzahl zeigen sie hellere Struktur in der Mitte und außerdem erhebliche Unterschiede in der Größe. Die Kerne sind relativ groß, so daß der Knoten auf mikroskopischen Schnitten aus zahlreichen tiefgefärbten Kernen im wesentlichen zu bestehen scheint.

Die Lage des Sinusknotens ist, wie erwähnt, von Keith und Flack³⁾ zuerst ausführlich und korrekt beschrieben worden. In einer neueren Arbeit hat Koch⁴⁾ diese Befunde erweitert und in unbedeutenden Einzelheiten modifiziert. Die Arbeiten von Lewis und Oppenheimer⁵⁾ haben ebenfalls die ursprünglichen Angaben bestätigt. Jüngst hat Thorel⁶⁾ nun darauf hin-

-
- 1) Ziegler's Beiträge Bd. 48.
 - 2) Ergebnisse der Physiologie 1909 Bd. VIII.
 - 3) loc. cit.
 - 4) Med. Klinik 1911 Nr. 12.
 - 5) Heart. 1910 Vol. II.
 - 6) loc. cit.

gewiesen, daß an der Rückseite des Vorhofs vom Sinus zum Vorhofs laufende Fasern gefunden wurden. Ursprünglich nahm Thorel an, daß die Fasern mit dem Tawara'schen Knoten in Verbindung treten. In weiteren Untersuchungen, an denen Koch¹⁾ Fahr²⁾, Mönckeberg³⁾ und andere beteiligt sind, hat keine sichere direkte Verbindung zwischen dem Sinusknoten und Tawara'schen Knoten nachgewiesen werden können. Die von Thorel⁴⁾ beschriebenen Leitungsfasern habe auch ich gesehen, jedoch variieren sie stark nach Lage und Ausdehnung. In manchen Herzen sind sie über den Vorhof weithin zerstreut; in anderen verlaufen sie mehr gruppenweise, in wieder anderen sind sie sehr spärlich und gering entwickelt. Im ganzen werden die Reizleitungsfasern, nachdem sie den Hauptteil des Sinusknotens verlassen haben, spärlicher, stehen mehr einzeln und werden durch größere Bezirke von Vorhofsmuskulatur und Bindegewebe getrennt. Sie nähern sich mehr dem Endokard, indem sie den kleineren Arterienästen folgen. Ich habe nirgends gefunden, daß sie mit Ausläufern des Tawara'schen Knotens kommunizieren. Wenn auch in manchen Herzen die Fasern dichter zusammenliegen, so haben sie doch die Neigung, je näher sie der Vena cava inferior kommen, um so mehr auseinander zu rücken, genau so, wie dies für diejenigen Fasern der Fall ist, die vom Sinus aufwärts zur Vena cava superior ziehen. Den Beschreibungen von Tawara und His vom rechten und linken Schenkel des Reizleitungssystems ist nichts hinzuzufügen. Die Monographie von Tawara ebenso wie die Arbeit von De Witt und die sehr schönen Wachsmodele, die sie von dieser Gegend hergestellt haben, geben eine erschöpfende Beschreibung von diesem Teil des Reizleitungssystems. Von Koch und Aschoff ist darauf hingewiesen worden, daß möglicherweise ein dritter Knoten in der Gegend des Sinus coronarius existieren möge und die Experimente von Blackmann und Erlanger⁵⁾⁶⁾ wie die Beobachtungen von Koch⁷⁾ sprechen für die Möglichkeit, daß hier ein solches Zentrum sich findet als Rest des alten Sinus venosus der linken Vena cava. Ich habe aller-

1) Diskussion in Verhandlungen d. deutschen pathol. Gesellsch. 1910.

2) Ebendas.

3) Ebendas.

4) loc. cit.

5) Am. Journ. of Physiol. 1909 Vol. XXIV.

6) Heart Vol. I 1910.

7) Inaug.-Diss. Freiburg 1907.

dings kein Bündel und keinen Knoten am Sinus coronarius gefunden, der den analogen Gebilden des Reizleitungssystems entspräche. Die in erheblicher Menge vorhandenen Ganglienzellen und Nervenfasern, die ihn in seinem ganzen Lauf begleiten und in die Muskulatur des Vorhofs und Ventrikels ausstrahlen, zeigen aber eine gewisse Verwandtschaft zu der Struktur der Sinusgegend und legen den Gedanken nahe, daß unter Umständen der Ausgangspunkt für die Herztätigkeit in der Gegend des Sinus coronarius gesucht werden könnte. In verschiedenen Präparaten vom Sinus coronarius waren wie schon erwähnt, hier und da Gruppen von sicheren Purkinje'schen Fasern nachweisbar. In dem Herzen einer 49 Jahre alten Frau z. B., die an Uteruskrebs starb, wurde der Sinus coronarius in einer Länge von $3\frac{1}{2}$ cm von der Mündung ab gerechnet, in Serienschritte zerlegt und zwar in Längsschnitte von unten nach oben. Jeder dritte Schnitt wurde gefärbt untersucht. Im 61. Schnitt bis zum 123. werden nur Fasern angetroffen genau wie sie im His'schen Bündel zu sehen waren. Sie liegen subendothelial und zwar zahlreicher an der hinteren Wand des Sinus. Die Fasern sind blaß, sehr kurz und dünn, ohne erkennbare Streifung, ihre Mitte von homogener Struktur, die Kerne verhältnismäßig groß, das Interstitium mäßig stark entwickelt. Besonders reichlich werden sie etwa $1\frac{1}{2}$ cm vor der Mündung des Sinus angetroffen und zwar in nächster Nähe des Sinus coronarius und des Astes der rechten Kranzarterie, der den Sinus begleitet (Abbildung 1 Tafel I, II). Im distalen Teil des Sinus coronarius sind diese Nervenfasern und Ganglienzellen weniger zahlreich. Wenn auch gewisse Verschiedenheiten gefunden werden, so kann man doch sagen, daß im Durchschnitt 3—6 Ganglienzellen in einem Querschnitt angetroffen werden. Bei einem 6 Monate alten Kinde, bei dem ich diesem Teil untersucht habe, um das Verhältnis des Sinus coronarius zum Tawara'schen Knoten zu studieren, habe ich vom 145. bis zum 151. Schnitt zahlreiche Ganglienzellen gerade an der Mündung gefunden.

Über die Verbindung des Sinus coronarius mit dem Tawaraschen Knoten lassen sich keine endgültigen Angaben machen. Es liefen subendokardial im rechten Vorhof Reizleitungsfasern in der Richtung zu der Mündung des Sinus coronarius, jedoch enden diese Fasern in der Vorhofsmuskulatur. Auch in den übrigen Fällen fanden sich sehr zahlreiche Ganglienzellen an der Mündung des Sinus coronarius in der Nähe der Valvula Thebesii. Von hier aus ziehen Nervenfasern zum Sinus coronarius selbst und ebenfalls in

das Kammerseptum. Eine Anzahl der Nervenfasern läuft von diesen Ganglienzellen aus abwärts neben dem Sinus coronarius und dann vorwärts in die Gegend des Tawara'schen Knotens und des His'schen Bündels. Über das endgültige Ziel dieser Fasern können wir nichts Sicheres sagen. Es liegt aber nahe anzunehmen, daß diese starke Ansammlung von Ganglienzellen und die zahlreichen sie begleitenden Nervenfasern mehr als eine rein topographische Beziehung zum Reizleitungssystem haben. Es bedarf weiterer histologischer Untersuchungen zur Klärung dieser Frage, bevor die Frage der Physiologie und Pathologie des Reizleitungssystems völlig geklärt sein wird.

Es soll hier auf die vielbesprochene Frage der myogenen oder neurogenen Theorie der Herztätigkeit nicht weiter eingegangen werden. Für die vorliegenden Untersuchungen genügt es zu wissen, daß der Ursprung der Herztätigkeit aller Wahrscheinlichkeit nach im Sinusknoten von Keith und Flack zu suchen ist. Für gewöhnlich dauert die Vorhofskontraktion, gemessen an der a-Welle der Jugularis, bis höchstens $\frac{2}{10}$ Sekunden. Dann folgt im Jugularispuls die vk + c-Welle, die uns den Beginn der Ventrikelkontraktion anzeigt. Fehlt die a-Welle in einer Venenpulskurve, so nimmt das Pulsbild die Form des sog. Kammervenenpulses an. Es entsteht nun die Frage, was aus der a-Welle oder was dem entspricht, was aus der Vorhofskontraktion geworden ist. Verschiedene Möglichkeiten kommen hier in Betracht. Entweder der Vorhof hat sich überhaupt nicht kontrahiert, oder die Kontraktion des Vorhofs ist gleichzeitig erfolgt mit derjenigen der Kammer, weil Vorhof und Kammer gleichzeitig den Kontraktionsreiz empfangen haben. Schließlich kann es sein, daß die Zeit zwischen der Kontraktion des Vorhofs und der Kontraktion der Kammer so stark verlängert ist, daß die a-Welle mit der vorhergehenden v-Welle oder c-Welle zusammenfällt; also in Folge einer Leitungsstörung. Sehen wir von diesen letzten aus dem Krankheitsverlauf meist leicht nachweisbaren Fällen ab, so findet man, daß in den beiden ersten ein gemeinsames Merkmal zu finden ist. Der Ursprung für die Herztätigkeit geht nicht mehr vom Sinusknoten aus, sondern ist von einer anderen Gegend des Herzens übernommen. Wir wissen, daß die zuerst erwähnte Möglichkeit — gleichzeitige Kontraktion von Vorhof und Kammer — tatsächlich existiert und nicht so ganz selten ist. Es handelt sich um Fälle von sog. atrioventrikulärer Automatie. Beweisende Fälle dieser Art sind von Belski, Edens und Rihl mitgeteilt worden. Für gewöhn-

lich hat man angenommen, der Reiz ginge aus dem Tawara'schen Knoten. Da aber der Tawara'sche Knoten ein Teil des Reizleitungssystems ist und in diesen Fällen Leitungsstörungen fehlten, so muß man mit Edens fragen, ob der Ausgangspunkt für die Herztätigkeit nicht vielmehr der Sinus coronarius gewesen ist, für dessen hohe Rhythmizität seine schon erwähnte embryologische Stellung spricht.

Die Frage, ob der Vorhof sich überhaupt nicht kontrahiert, oder ob eine Koinzidenz von Vorhofs- und Kammersystole vorliege, hat große Schwierigkeiten gemacht. Gehen wir von der zuletzt genannten Möglichkeit aus, so kommen als Ausgangspunkte nur Gegenden in Betracht, die in der Atrioventrikulargrenze liegen, und zwar im oder unterhalb des Tawara'schen Knotens, da hier nach Hering¹⁾ die Reizleitung jene Verzögerung erfährt, die zu der langsamen Aufeinanderfolge der Vorhofs- und Kammersystole führt. Wir können demnach eine unregelmäßige Herztätigkeit von einem oder verschiedenen Punkten des Vorhofs unterhalb des Tawara'schen Knotens erhalten; zweitens: der Tawara'sche Knoten selbst kann als Schrittmacher arbeiten; drittens kann es der Sinus coronarius sein, auf den Edens in diesem Zusammenhange besonders hingewiesen hat.

Nehmen wir an, daß die Purkinje'schen Fasern der Ausgangspunkt für die Herztätigkeit sind, eine Annahme, die noch des Beweises bedarf, so könnten die Ursprungsreize nach der Zerstörung des Sinusknotens von irgendeinem anderen Punkt des Herzens übernommen werden, in dem sich Purkinje'sche Fasern finden. Wenn also Reizleitungsfasern in den verschiedenen Teilen des Vorhofs existieren, so kann man sich vorstellen, daß sie als Schrittmacher fungieren und zu zahlreichen kleineren Kontraktionen führen. Vorausgesetzt, daß jede Muskelkontraktion eines Herzteiles Ausgangspunkt für eine Herzrevolution werden kann, muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß so fast die ganze Vorhofsmuskulatur an Stelle des Sinusknotens in Funktion tritt. Zu dieser zunächst befremdend klingenden Annahme werden wir berechtigt durch die Ergebnisse, die in den letzten Jahren das Studium des Elektrokardiogramms ergeben hat.

Es hat sich nämlich eine Aufsplitterung der Kurve ergeben, von der durch das Experiment nachgewiesen werden konnte, daß sie als Ausdruck von Vorhoffsflimmern gedeutet werden muß.

1) l. c.

Vorhofflimmern ist schon häufiger beobachtet worden, besonders im pharmakologischen Experiment. Jedoch haben *Cushney* und *Edmunds*¹⁾ zuerst bei ihren Tierexperimenten (es handelt sich um Digitalisversuche am Hunde) darauf hingewiesen, daß Vorhofflimmern mit unregelmäßiger Kammertätigkeit vorkommt, die derjenigen gleicht, wie wir sie klinisch bei der *Arhythmia perpetua* sehen. Sie haben die Vermutung ausgesprochen, daß beim Menschen dieselben Verhältnisse vorliegen möchten wie im Tierexperimente. Den nächsten Nachweis, daß Vorhofflimmern bei der *Arhythmia perpetua* vorliegt, haben gleichzeitig *Rothberger* und *Winterberg*²⁾, sowie *Thomas Lewis*³⁾ erbracht. *Lewis* war in der Lage, Vorhofflimmern auch bei einem Pferde nachzuweisen, welches dieselbe *Arhythmia perpetua* darbot, wie wir sie beim Menschen kennen. Bevor wir die Frage des Vorhofflimmerns verlassen, mag erörtert werden, ob dieses Phänomen tatsächlich alle Erscheinungen erklärt. Man kann ja an andere Möglichkeiten denken, wie schon erwähnt, so, daß in einzelnen Fällen die Ursprungsreize vom *Tawara'schen* Knoten geliefert werden. Weiter kann nicht geleugnet werden, daß eine Möglichkeit dafür spricht, der *Sinus coronarius*, dessen hohe Rhythmizität von *Erlanger* und *Blackmann*⁴⁾ nachgewiesen ist, möge als Schrittmacher fungieren und schließlich muß man fragen, warum finden wir bei der paroxysmalen Tachykardie, die zu einer Frequenz von 240 Pulsschlägen in der Minute führen kann, eine regelmäßige Kammertätigkeit, während bei der *Arhythmia perpetua* ein flimmernder Vorhof zu einer viel langsameren und unregelmäßigen Ventrikeltätigkeit führt.

Diese Tatsache kann nicht einfach so erklärt werden, daß man sagt, bei der *Arhythmia perpetua* passiere nur ein Teil der Vorhofsreize durch das *His'sche* Bündel. Solange der pathologisch-anatomische Nachweis von Schädigung des Reizleitungssystem in diesen Fällen fehlt, kann dieser Erklärung nur der Wert einer Hypothese beigemessen werden. Die vorliegenden Untersuchungen beabsichtigen diese Lücke auszufüllen.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung hat zunächst die Frage zu beantworten, warum der Sinusknoten nicht

-
- 1) *Am. Journ. med. Sciences* 1907 Vol. 133.
 - 2) *Pflüger's Archiv* Bd. 131, 1910 und *Wiener klin. Wochenschr.* 1909 Vol. 22.
 - 3) *Heart.* Vol. I 1910.
 - 4) *loc. cit.*

mehr die Ursprungsreize liefert. Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen sind spärlich und widersprechend. Radasevsky's¹⁾ Ansicht, die Arhythmia perpetua sei eine Folge einer bindegewebigen Entartung des Vorhofs, ist zu unbestimmt und so wenig mit Rücksicht auf die jetzt bekannten anatomischen Verhältnisse aufgestellt, daß sie nur noch historisches Interesse hat. Müller hat dann bald darauf zwei Fälle beschrieben, in denen starke Sklerose beider Vorhöfe ohne Arhythmie bestand. Mackenzie's²⁾ großes Material gibt leider auch keine definitive Klärung dieser Frage. Er erwähnt wohl pathologische Befunde seiner Fälle von Nodalrhythm. Unglücklicherweise beziehen sich aber die wesentlichen Untersuchungen immer auf die Gegend des Tawara'schen Knotens, den er als Ausgangspunkt für die betreffende Unregelmäßigkeit ansah. In einigen wenigen Fällen spricht er von Fibrosis. Schönberg^{4) 5)} ist tatsächlich der erste, der das ganze Leitungssystem in Fällen von Arhythmia perpetua an Serienschnitten untersucht hat. Er kommt zu folgendem Schlusse: „In den Fällen von Arhythmia perpetua finden wir daselbst typische Veränderungen durch eine mehr oder weniger stark ausgesprochene lymphocytäre Infiltration des Übergangsbündels und seiner näheren Umgebung.“ „In einigen Fällen finden wir auch die Ganglien ergriffen. In zwei Fällen von exquisit chronisch verlaufender Arhythmie sehen wir die Muskulatur hochgradig verändert. Das intermuskuläre Bindegewebe ist erheblich vermehrt, vielfach sklerotisch umgewandelt.“ Kurz darauf hat Koch⁶⁾ drei Fälle von Arhythmia perpetua beschrieben. Er bemerkt zu Schönberg's Resultaten, daß lymphocytäre Infiltrationen bei chronischer Myokarditis und bei Perikarditis speziell an der Umschlagsfalte des Perikards und in der Gegend des Sinusknotens nicht so selten seien. Weiter betont er, daß das Wenckebach'sche Bündel so diffus vom Sinus auf den Vorhof übergehe, so häufig von accessorischen Muskelbündeln begleitet sei, daß Veränderungen des Hauptbündels nicht als beweisend angesehen werden könnten. In seinen eigenen Fällen fand Koch jedesmal Herzbeutelverwachsungen, Thrombusbildung und kleinzellige Infiltrationen im rechten Vorhof speziell

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1895 Bd. 27.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1905 Bd. 56.

3) loc. cit.

4) Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1908 Bd. II.

5) Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1909 Bd. II.

6) Berl. klin. Wochenschr. 1910 Nr. 24.

in der Gegend der nervösen Elemente. In allen seinen drei Fällen war der Keith-Flack'sche Knoten sklerosiert. Ein Fall bot starke fettige Degeneration dar, zwei Fälle ausgesprochenes Ödem der Vorhofsmuskulatur. Der Tawara'sche Knoten, das His'sche Bündel und seine Schenkel waren ganz gesund. Koch hält es nicht für möglich, eine sichere einheitliche Erklärung der Arhythmia perpetua zu geben. Immerhin betrachtet er als wahrscheinliche Ursache die von ihm gefundene Sklerose und Atrophie des Sinusknotens.

Hedinger¹⁾ unterzieht Schönberg's Fälle einer Kritik und fügt neun weitere hinzu. Er fand Veränderungen an der großen Hohlvene in allen seinen Fällen und zwar handelte es sich um chronische Entzündungsprozesse, die teils mehr ausgebreitet, teils umschrieben waren. Abgesehen von lymphocytären Infiltrationen fand er hier und da Spindelzellen mit blassen Kernen. In drei Fällen überwogen die sklerosierenden Veränderungen. In seinen und Schönberg's Fällen bestanden keine Veränderungen in der Muskulatur oder in den Purkinje'schen Fasern, während in anderen Atrophie bis zur vollständigen Zerstörung der Muskulatur durch Bindegeweswucherungen aufgetreten waren. Der Tawara'sche Knoten war immer unlädiert.

In allen bisher erwähnten Fällen vermischen wir leider sorgfältige klinische Daten neben den pathologisch-anatomischen Untersuchungen. Weder Schönberg noch Koch noch Hedinger geben Kurven von ihren Fällen. Es fehlen Angaben über so wesentliche Einzelheiten wie Pulsfrequenz, Medikation und deren klinischen Effekt. Daß ein richtiges Verständnis der Arhythmia perpetua nur aus einer gleichzeitig klinischen und pathologischen Betrachtung gewonnen werden kann, liegt auf der Hand.

Aus dem klinischen Bilde sei als wesentlich hervorgehoben, daß die Arhythmia perpetua häufig in den späteren Dekompensationsstadien von Klappenfehlern und Herzmuskelerkrankungen auftritt, sie kann sich aber auch bei einem sonst gesunden Herzen als einzige Erscheinung einer Herzschädigung einstellen und ist in solchen Fällen wohl auf eine beschränkte Myokarditis zurückzuführen.

Wir können klinisch zwei Gruppen der Arhythmia perpetua unterscheiden, eine langsame und eine rasche Form. Zwischen

1) Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1910 Vol. V.

diesen beiden Extremen finden sich alle Übergänge. Neuerdings hat Lewis¹⁾ seine Aufmerksamkeit diesen Fällen zugewandt und deutet sie auf Grund klinischer Beobachtungen als Vorhofflimmern mit Schädigung der Reizleitung. Nun muß erwähnt werden, daß Fälle von rascher Arhythmia perpetua durch Digitalis in die langsame Form übergeführt werden können, jedoch muß diese Gattung scharf unterschieden werden von denjenigen Fällen, in denen eine langsame Pulsfrequenz ohne Medikamente und unbeeinflusst durch Digitalis besteht.

Unter den von mir bearbeiteten Fällen, die dieser Veröffentlichung zugrunde liegen, befinden sich drei vom langsamen Typus. Zum Vergleich wurden zwei andere Fälle herangezogen, eine Arhythmia perpetua mit sehr rascher Frequenz und ein Fall von atrioventrikulärer Automatie. Die Hauptfragestellung war folgende: Lassen sich konstante Befunde erheben, die Wenckebach's Ansicht stützen, daß bei der Arhythmia perpetua die normalen Ursprungsreize für die Herztätigkeit ausgeschaltet sind? Läßt sich der pathologisch-anatomische Beweis führen, daß bei den langsamen Formen der Arhythmia perpetua die atrioventrikuläre Reizleitung gestört ist?

1. Fall. 72 Jahre alter Schneidermeister.

Aus der Anamnese: seit 3 Wochen bemerkt Patient, daß ihm die Füße brennen und angeschwollen sind. Er kann infolgedessen nur mit Anstrengung gehen. Außerdem klagt er über Atemnot und Schlaflosigkeit. Patient kann nicht tief einschnaufen; er hat das Gefühl, als ob ihn etwas dabei hemme. Bei körperlicher Anstrengung vermehren sich die Beschwerden. Infektionskrankheiten, die für eine Erkrankung der Herzklappen verantwortlich gemacht werden könnten, werden keine angegeben. Potus: etwa 2—3 Maß Bier täglich.

Aus dem Status praesens: Beim Eintritt starkes Ödem der beiden Beine bis zur Leistenbeuge. Atmung angestrengt, beschleunigt. Lungen ohne wesentlichen Befund. Das Herz ist nach rechts und links je einen Querfinger breit vergrößert. Der Herzstoß im 6. Interkostalraum schwach fühlbar. An der Mitralis hört man ein kurzes, leises systolisches Geräusch. Der 2. Ton ist unrein. Über der Aorta und Pulmonalis der gleiche Befund. Desgleichen über der Tricuspidalklappe. Der 2. Pulmonalton ist nicht verstärkt. Puls voll, unregelmäßig, inäqual. Blutdruck 165:100. Arterie derb und uneben. Die Halsvenen sind gestaut, zeigen nur geringe Pulsation. Abdomen: Dämpfung in den abhängigen Teilen. Leber vergrößert, fühlbar, sehr derb. Milz nicht fühlbar.

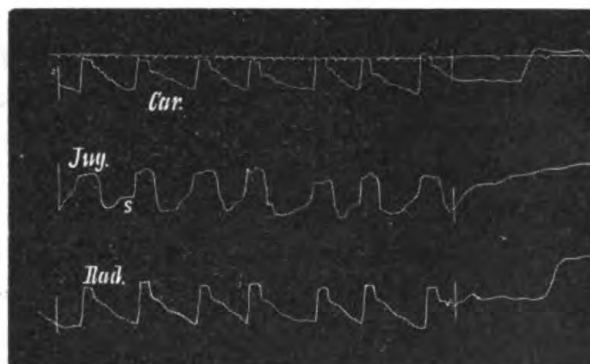
Während des Krankenhausaufenthaltes schwankte die Pulsfrequenz

1) *Mechanism of Heart Beat*. London. 1911.

um 70. Sie wurde durch Digitalis nicht nachweisbar herabgesetzt. Nach wenigen Tagen Entlassung des Kranken auf seinen Wunsch.

Patient suchte dann noch 4 mal das Krankenhaus in Zwischenräumen von einigen Wochen auf. Puls stets um 70 trotz Digitalis. Gegen Schluß des letzten Aufenthaltes Exitus unter den Erscheinungen zunehmender Herzschwäche. Während der ganzen Beobachtungszeit immer die gleiche Arrhythmie (s. Kurve 1).

Kurve 1.



Die beigegebene Kurve zeigt im Jugularisphygmogramm den bekannten sog. Kammervenenpuls, d. h. es fehlt die a-Welle und die c-Welle hat eine von der Norm abweichende plumpere Form angenommen. Die Pulse haben verschiedene Länge, am Ende der Diastole ist im Venenpuls meist eine Stauungswelle — S-Welle — zu beobachten. Die zu verschiedenen Zeiten aufgenommenen Pulskurven gleichen einander so sehr, daß der gegebene kleine Abschnitt genügt, um eine Vorstellung zu geben.

Sektionsbefund: Das Herz mit Epikard und Aorta wiegt 960 g. Die Herzbeutelblätter sind überall miteinander verwachsen, nur links hinten eine kleinere freie Partie. Beträchtliche Vergrößerung des ganzen Herzens. Reichliche Entwicklung des subendokardialen Fettes. Rechtes Herz: Muskulatur verdickt, braunrot, Endokard zart. Klappen gesund. Linkes Herz: Bräunliche Färbung der stark verdickten Muskulatur. Kleine gelblich-weiße Einlagerung in den Papillarmuskeln. Das Endokard ist weißlich verdickt. Die Mitral- und Aortenklappen sind diffus verdickt, entfalten sich aber gut. Die Intima der Aorta ist im allgemeinen glatt und zeigt nur vereinzelte endarteritische Flecke. Die Intima der Coronargefäße ist stark fleckig verdickt. Stauungsorgane.

Sinusknoten, Herzrohr und Gegend des Wenckebach'schen Bündels: Die in diesem Falle angefertigten Schnitte beginnen dicht oberhalb des Sulcus an den Vena cava superior. Das Epikard ist hier erheblich verdickt und zeigt diffuse Rundzelleninfiltrate. Dieser Entzündungsprozeß reicht bis in das Fettgewebe des hinteren Sulcus und stellenweise umgeben solche Rundzelleninfiltrate die Ganglien- und Nervenfasern dieser Gegend. Die vom Sinus zum Vorhof ziehenden Muskelbündel zeigen keine Abweichung von der Norm, abgesehen von einigen ganz

kleinen Rundzelleninfiltraten. Das Endokard des Vorhofs ist verdickt und zeigt hier und da kleinzellige Infiltrationen. Die Blutgefäße sind im ganzen nicht verändert. Nur an einigen kleineren Gefäßen findet man hier und da entzündliche Veränderungen. Die Muskulatur des Vorhofs ist leicht atrophisch. Die einzelnen Zellen sind schmal, die Querstreifung nur schwach ausgesprochen. Die Kerne haben sich sehr dunkel gefärbt und zeigen grobkörnige Anordnungen der Chromatinsubstanz. Die vom Sinus kommenden Reizleitungsfasern sind vorwiegend der Länge nach getroffen. Sie sind eingeschlossen von sklerosierendem Bindegewebe und frischen entzündlichen Infiltraten, die vom Perikard aus ins Gewebe eindringen. Die Muskulatur der tieferen Teile des Vorhofs zeigt geringere Veränderungen. Die Atrophie ist weniger ausgesprochen, immerhin ist das Bindegewebe vermehrt und zwar dringt dieses von dem wesentlich veränderten Endokard zwischen die einzelnen Muskelbündel Nervenfasern und kleineren Blutgefäßen ein.

Tawara'scher Knoten, His'sches Bündel und seine Schenkel: Wenn wir das Endokard vom Septum membranaceum aus in die beiden Herzkammern verfolgen, so finden wir es in seiner ganzen Ausdehnung verdickt. Frischere Entzündungserscheinungen finden sich im rechten Ventrikel, da, wo von diesem die Tricuspidalklappe abgeht. Hier ist ziemlich dichte Rundzelleninfiltration und daneben neugebildetes Gewebe. Das Septum membranaceum selbst zeigt keine wesentliche Sklerosierung. Die im Knoten und im Bündel zu beobachtenden Veränderungen zeigen im ganzen den gleichen Charakter. Von allen Seiten dringen Bindegewebszüge in das Parenchym ein und haben die meist ganz atrophischen Fasern des His'schen Bündels ersetzt (s. Abbild. 2 der Tafel I, II). Nur an einigen Stellen findet sich kleinzellige Infiltration und zwar vorwiegend im Verlauf des rechten Schenkels. Die verschont gebliebenen Muskelfasern sind dünn, haben sich nur blaß gefärbt. Die Streifung ist nicht deutlich zu erkennen abgesehen von einigen Ausnahmen, in denen die Längsstreifung noch erhalten geblieben ist. Die Kerne haben sich nur schwach gefärbt, die Blutgefäße wie ihre Umgebung sind sklerosiert, doch ist die Intima verhältnismäßig wenig beteiligt. Das Kammerseptum ist verdickt durch zahlreiche einstrahlende dicke Bindegewebszüge. Daneben scheinen auch die Muskelbündel an Größe und Ausdehnung zugenommen zu haben. Obwohl der rechte und linke Schenkel des Bündels starke Sklerosierung und entzündliche Infiltrationen zeigen, so wird doch nirgends eine völlige Unterbrechung gefunden. Die Veränderungen werden 1 cm unterhalb des Septum membranaceum geringer und die Reizleitungsfasern zeigen wieder deutlich eine hellere zentrale Partie und Kerne von normaler Form und Färbung.

Der Sinus coronarius wurde in seiner ganzen Ausdehnung geschnitten. Hier und da fand ich Reizleitungsfasern, besonders in der Nähe der Mündung. Die Fasern waren kurz, ohne Querstreifung, sarkoplasmareich, schmal, blaß gefärbt und zeigten große Kerne. Eine konstante Anordnung konnte nicht festgestellt werden. Der Sinus selbst war stark bindegewebig degeneriert, die Umgebung verdickt und die Muskulatur an verschiedenen Stellen durch kurze dicke Bindegewebsstränge ersetzt. Stellenweise kleinzellige Infiltration, besonders in der

Gegend der Gefäße. Zahlreiche Nerven- und Ganglienzellen über den ganzen Bezirk verstreut. Diese Nervenfasern liegen z. T. an der Vorderseite z. T. an der unteren Seite des Sinus, sie nehmen nach der Mündung an Anzahl zu, wo auch die Ganglienzellen häufiger angetroffen werden, z. T. sind die Nervenfasern von dichter, kleinzelliger Infiltration begleitet. Die Ganglienzellen scheinen frei von krankhaften Veränderungen zu sein. Sie färben sich gut und das umgebende Bindegewebe ist nicht verdickt. Die Wandung der Aorta zeigt stellenweise mäßig starke Veränderung. Die Intima ist verdickt und zeigt einzelne Herde von Rundzellen, die bis in die Media hineinreichen. Im ganzen ist jedoch die Media normal, ebenso wie die Adventicia. Die kleineren Blutgefäße sind leicht sklerosiert.

Es handelt sich also im vorliegenden Falle um eine Arhythmia perpetua mit niedriger Pulsfrequenz. Als Ausgangspunkt der Affektion ist wohl die Perikarditis anzusehen, da Potatorium, Lues und Klappenfehler fehlen. Daneben mag die allgemeine Arteriosklerose (165 mm Hg-Druck) und die Coronarsklerose im besonderen mitgespielt haben. Die krankhaften anatomischen Veränderungen betreffen Sinus, die Gegend des Wenckebach'schen Bündels, einen Teil der übrigen Vorhofswand, Tawara'schen Knoten und His'sches Bündel mit seinen beiden Schenkeln und zwar finden wir alte und frische Entzündungsprozesse. Die Frequenz wurde durch Digitalis nicht nachweisbar beeinflusst. Da nach den letzten Untersuchungen von Edens die Digitalis in genügender Dosis die Zahl der Kammersystolen bei perpetueller Arhythmie herabzusetzen pflegt, so liegt die Annahme nahe, daß der Rhythmus im vorliegenden Falle unabhängig vom flimmernden Vorhof durch ein tieferes Zentrum von verhältnismäßig hoher Rhythmizität geliefert worden ist.

2. Fall. 57 Jahre alter Schuhmacher.

Aus der Anamnese: Im Jahre 1888 hat Patient eine Herzbeutelentzündung gehabt, seitdem klagt er über Atembeschwerden, die in der letzten Zeit stark zugenommen haben. Potus: 2—6 Maß Bier täglich, 3 Glas Schnaps.

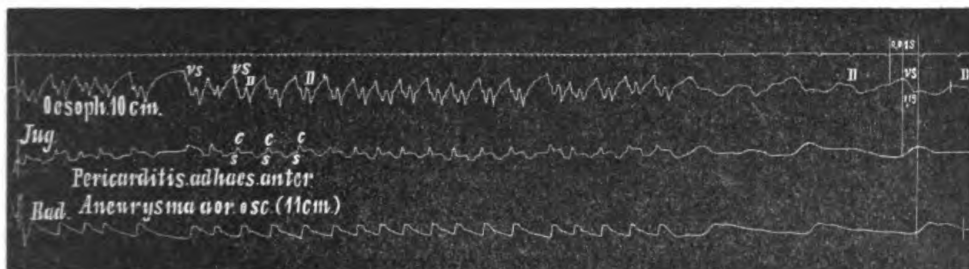
Aus dem Status praesens: Keine stärkeren Ödeme. Das Herz ist nach rechts und links verbreitert. Es reicht 4,5 cm nach rechts, 12,5 cm nach links von der Mittellinie. Der Spitzenstoß ist im 5. Interkostalraum deutlich fühlbar. Über der Mitrals 2 Töne, im 2. Interkostalraum rechts und über der Mitte des Sternums ist ein rauhes systolisches und ein diasystolisches Geräusch hörbar. Der 2. Pulmonalton ist nicht verstärkt, Der Puls ist unregelmäßig, etwas altus et celer. Frequenz etwa 80 in der Minute. Kapillarpuls ist nicht nachweisbar. Blutdruck im Durchschnitt 190 : 70 mm Hg.

Im Röntgenbild wird das Herz entsprechend der Perkussion groß gefunden. Der Gefäßschatten ist auffallend breit. An der linken oberen Grenze des Herzschatens ragt ein Schatten von der Form einer stumpfen

Pyramide hervor, der dem Herzen eine annähernd viereckige Form gibt und in den Gefäßschatten übergeht. Es handelt sich offenbar um ein Aneurysma.

Patient war wiederholt im Krankenhaus. Bei seinem ersten Eintritt betrug die Pulsfrequenz gegen 80. Nach 1,2 Digitalis innerhalb von 6 Tagen fiel die Frequenz auf 66, stieg dann aber bald wieder auf die alte Höhe. Der Puls schwankte dann ohne Medikamente zwischen 65 bis 80. Während eines zweiten längeren Aufenthaltes erhielt Patient Digitalis und Tinkt. stroph., Theocin und Koffein nach Maßgabe seines Befindens. Die damals vorhandenen Ödeme und die Atemnot besserten sich. Der Puls blieb jedoch dauernd unregelmäßig. Gegen Schluß des Aufenthaltes trat plötzlich ein Zustand starker Verwirrtheit auf, so daß der Kranke vorübergehend in die psychiatrische Klinik gebracht werden mußte. Nachdem Patient wieder ruhig geworden war, wird er auf die innere Klinik zurückverlegt. Die Herzschwäche nimmt dauernd zu, Puls dabei immer unregelmäßig, meist zwischen 60 und 70 ohne Digitalis. Exitus unter den Zeichen der Herzschwäche.

Kurve 2.



Die zahlreichen Pulskurven, die bei dem Patienten aufgenommen wurden, führten übereinstimmend zur Diagnose der Arhythmia perpetua. Nebenstehend finden wir eine gleichzeitige Aufnahme des linken Vorhofs vom Ösophagus aus, der Jugularis und der Radialis. Im Halsvenenpuls finden wir wieder das Bild, des Kammervenenpulses mit der Stauungswelle S am Ende längerer Diastolen. Der Vorhofspuls gibt einen guten Eindruck von der Tätigkeit der linken Vorkammer; sie füllt sich in der zweiten Hälfte der Diastole zuerst rasch, dann langsamer, wie aus dem bogenförmigen Verlauf der Kurve geschlossen werden kann. Unmittelbar vor der Ventrikelsystole, also zu der Zeit, wo sonst die Vorhofskontraktion zu einer Zacke mit deutlicher Senkung im Vorhofssphygmogramm zu führen pflegt, weist die Kurve des vorliegenden Falles kein Zeichen irgendeiner Vorhofstätigkeit auf. Erst im Moment der Kammerystole tritt nach einer kleinen Zacke ein rascher Abfall der Kurve auf, der wohl hauptsächlich auf die systolische Lageveränderung des Herzens bezogen werden muß. Jedenfalls entspricht die hier vorliegende Form der gewöhnlich bei perpetueller Arhythmie zu beobachtenden. Ebenso rasch steigt die Kurve dann wieder an, um beim Punkte D, d. h. im Moment der Kammerdiastole eine zweite Senkung zu erfahren.

Sektionsbefund: Vollkommene Verwachsung der Herzbeutelblätter. Erweiterung der linken Herzkammer mit Hypertrophie. Keine wesent-

2*

liche Verdickung des rechten Ventrikels. Gewicht des Herzens 680 g. Ältere Blutgerinnsel im rechten Herzohr. Lungenschlagadern frei. Auch im linken Herzohr Thrombenbildung. Das Endokard der linken Herzkammer weißlich verdickt. An der Herzspitze ist die Kammerwand stark verdünnt. Im Septum interventrikulare auf der Schnittfläche ausgedehnte Schwielenbildung.

Geringere Schwielenbildung findet sich in der Rückwand der linken Kammer. Der obere Teil des Septums ist frei von krankhaften Veränderungen. Starke Verdickung und Schrumpfung der Aortenklappen. Die Sinus valsalvae sind eng, die Intima daselbst porzellanweiß, verdickt.

Die Abgangsstelle der rechten Coronararterie ist dadurch verdeckt, die der linken zeigt gewulsteten Rand. Die Wand der linken Coronararterie ist fleckweise durch endarteritische Wucherungen im Hauptstamm verdickt. Flache Höckerung der Aorta in ihrem aufsteigenden Teil. An der Mitralis, Pulmonalis und Tricuspidalis keine wesentlichen Veränderungen.

Mikroskopische Untersuchung.

Obere Hohlvene, Sulcus und Herzohr: Die Schnitte laufen von der Vena cava superior sagittal über den Sulcus mit seinem Fettgewebe durch das Wenckebach'sche Bündel und einen Teil des Herzohrs. An dem Übergang der Hohlvene in den Vorhof findet sich eine mäßig starke Intimawucherung. In dem Fettgewebe des Sulcus sind die dort laufenden zahlreichen Nervenfasern sowie die Ganglienzellen von einem leicht sklerosierten Bindegewebe umgeben. Ziemlich erheblich ist das Perikard verdickt besonders an der Stelle, wo es sich auf das Herzohr hinüberschlägt. Die Gegend des Wenckebach'schen Bündels zeigt keine Veränderung. Das Endokard ist zart.

Sinusknoten und Vorhofswand: Neben der erwähnten Verdickung des Perikards findet sich eine starke Vermehrung des Bindegewebes, die einen großen Teil der Muskulatur des Vorhofs betrifft. Außerdem ist das Fettgewebe vermehrt, so daß die Muskelbündel des Vorhofs durch Fett und Bindegewebe weit auseinander gedrängt sind. Das Endokard des Vorhofs ist verdickt. Die Muskelfasern des Vorhofs sind im ganzen schmal und zeigen nur schwache Kernfärbung. Der Sinusknoten ist fast ganz zerstört durch ein derbes fibröses Gewebe, das auf den nach van Gieson gefärbten Schnitten schon makroskopisch als ein leuchtend roter Fleck auffällt. Die durch den Knoten ziehenden Blutgefäße zeigen normale Intima, dagegen hat die Adventitia an der allgemeinen Bindegewebswucherung teilgenommen. Die spärlichen übrig gebliebenen Reizleitungsfasern haben sich nur schwach gefärbt, sie zeigen auf Querschnitten grobe Körnelung. Die Kerne sind auffallend unregelmäßig und blaß. Kleinzellige Infiltration fehlt. Der Sinus coronarius wurde der Länge nach geschnitten. Erwähnenswert scheint nur die auch hier zu bemerkende Vermehrung des Bindegewebes.

Tawara'scher Knoten, His'sches Bündel mit seinen Schenkeln und Kammerscheidewand.

Diese ganze Partie wurde mit einem Teil des Vorhofs zusammen herausgeschnitten und faßte auch die Mündung des Sinus coronarius mit in sich sowie einen größeren Teil der Kammerscheidewand. Auf den

ersten Blick fällt die starke Vermehrung des Bindegewebes in der ganzen Ausdehnung der Schnitte auf. Sie hat nicht einzelne Teile besonders stark ergriffen, sondern sich über die ganze Gegend fast wie ein Netzwerk ausgebreitet. Das Septum membranaceum tritt uns in den nach van Gieson gefärbten Schnitten als leuchtend rote große Masse entgegen, das Endokard, besonders auf der linken Seite, ist sehr erheblich verdickt. Der Tawara'sche Knoten selbst ist ziemlich gut erhalten, jedoch durch das benachbarte sklerosierte Gewebe ein wenig komprimiert. Die Fasern und Zellen des Tawara'schen Knotens scheinen etwas atrophisch zu sein, doch ist die Struktur gut erhalten. Das His'sche Bündel hat schwerer gelitten als der Knoten. Die Fasern zeigen deutliche Atrophie und sind eng zusammengepreßt durch derbe Bindegewebszüge, die Schenkel des Bündels zeigen dieselben Veränderungen. Stellenweise werden kleine Kalkherde bemerkt. Neben diesen alten sklerotischen Prozessen finden sich im Verlauf beider Schenkel, soweit geschnitten, frische entzündliche Veränderungen, und zwar sind diese nicht nur auf das Reizleitungssystem beschränkt, sondern haben auch die übrigen Teile des Herzens ergriffen. Doch überwiegen die Veränderungen in den Schichten unterhalb des Endokards und Perikards. Ausgesprochene Infiltration im Verlauf der kleinen Gefäße, der Nervenfasern und Ganglien findet sich auch am Sinus coronarius. Das Bindegewebe des Kammerseptums ist ebenfalls verdickt und zwar ziehen nicht nur vom Endokard sondern auch von den Gefäßscheiden aus Bindegewebsstränge zwischen die Muskelbündel.

Die Aorta wurde in Längsschnitten untersucht. Es findet sich deutlich Endarteriitis. Die Media ist gleichfalls verdickt, die Muskulatur teilweise durch Infiltration und Bindegewebswucherung verdrängt, in der Adventitia hier und da kleinzellige Infiltration.

In diesem Fall, wie in dem vorhergehenden, finden wir eine adhäsive Perikarditis, außerdem aber Zeichen für Lues (Mesaortitis mit Schrumpfung der Aortenklappen, ausgedehnte Schwielenbildung im Herzmuskel), ferner bestand eine Coronarsklerose und Potatorium. Von den wichtigen Teilen des Herzens zeigten Sklerose und endzündliche Infiltration besonders der Sinusknoten, Teile der Vorhofsmuskulatur; der Tawara'sche Knoten war etwas komprimiert, das His'sche Bündel mit seinen Schenkeln stark geschädigt. Klinisch hatten wir eine Arhythmia perpetua, die von Anfang an eine verhältnismäßig niedrige Frequenz von 80 Schlägen in der Minute aufwies. Durch Digitalis findet Herabsetzung auf 66 Schläge statt. Im weiteren Verlauf, trotz der deutlichen Verschlechterung des Zustandes, bleibt diese niedrige Frequenz auch ohne Digitalis bestehen. Wir müßten deshalb wie im ersten Fall eine stärkere Erkrankung des His'schen Bündels neben derjenigen des Sinus erwarten. Die anatomische Untersuchung hat, wie aus den wiedergegebenen Befunden hervorgeht, diese Vermutung bestätigt.

3. Fall. 49 jähriger Buchhalter.

Aus der Anamnese: Vor 30 Jahren Lungenabsceß, der völlig geheilt sei. Vor 20 Jahren und 10 Jahren hat der Kranke eine schwere Influenza durchgemacht, seitdem sich aber im ganzen wohlgeföhlt. Vor 3 Wochen legte Patient sich mit einer Angina, an die sich Gelenkrheumatismus anschloß, der in den nächsten 3 Wochen nicht ganz zurückging. Es trat in den letzten Tagen starker Husten mit bräunlichem Auswurf hinzu. Im Anschluß daran entwickelte sich starke Atemnot und Schlaflosigkeit. Seit gestern wiederholte Ohnmachtsanfälle, derentwegen Patient ins Krankenhaus gebracht wird. Potus 2—4 Liter täglich. Infektion wird negiert.

Aus dem Status præsens: Patient ist bei der Einlieferung stark cyanotisch. Lebhaftige Pulsation der Halsschlagadern sicht- und fühlbar, auffallend langsam, etwa 45 in der Minute, nicht ganz regelmäßig. Deutliche Pulsation der Halsvenen, die beim Exspirium stark anschwellen. Mäßig starker Kropf. Atmung 38. Die Untersuchung ergibt über dem rechten Unterlappen eine handbreite ziemlich intensive Dämpfung. Darüber abgeschwächtes Bronchialatmen. Kein Rasseln. Über den übrigen Teilen des Unterlappens ziemlich zahlreiche Rasselgeräusche.

Herz: Grenzen der absoluten Herzdämpfung; oberer Rand der 5. Rippe, linker Sternalrand, innerhalb der Mammillarlinie. Relative Dämpfung: oberer Rand der 3. Rippe, 2 cm rechts vom rechten Sternalrand, etwas außerhalb der Mammillarlinie. Über der Mitralis lauter erster Ton, zweiter Ton nicht deutlich hörbar. Desgleichen über der Tricuspidalis. Über der Pulmonalis und der Aorta zwei reine Töne. Keine Geräusche. Dämpfung im oberen Teil des Sternums. (Struma substernalis.)

Keine wesentliche Vergrößerung von Leber und Milz. Gelenke der unteren Extremitäten frei, Bewegung in den Schultergelenken gehemmt.

Während der Aufnahme der Anamnese tritt ein Anfall von Bewußtlosigkeit auf, wie sie Patient schon zu Hause gehabt haben soll. 10 Minuten später wieder ein Anfall. Direkt vor dem Anfall tritt eine stark arhythmische Herzaktion auf. Die bis dahin konstante Bradykardie von 45 Systolen in der Minute wechselt mit einer Frequenz von 120—140. Dabei sind die einzelnen Pulse untereinander verschieden lang. Puls im ganzen kräftig voll, der systolische Blutdruck 190 mm Hg. Plötzlich setzt der Puls ganz aus, das Gesicht wird bleich, die Augen weit geöffnet, der Patient sagt noch: Jetzt kommt's. Dann schwindet das Bewußtsein und die Augen drehen sich nach oben. Nach einigen Augenblicken tritt der Puls wieder auf. In dieser Zeit klonische Zuckungen im Gesicht und an den Extremitäten. Druck auf den Vagus einer Seite beeinflußt die Herzaktion nicht. Patient erhält 0,00075 Atropin subkutan. Eine Stunde nach der Einspritzung unregelmäßige Bradykardie von 45 in der Minute, die den ganzen Tag anhält. Nachts um 2 Uhr wieder ein Anfall, um 5 Uhr morgens desgleichen. Patient erhält wieder dieselbe Dosis Atropin. Bald darnach wird die Herzaktion stark unregelmäßig durch Wechsel von Bradycardie und Tachykardie. Zwischen den Anfällen ist der Patient klar, klagt aber über Atemnot. 12 Uhr nachts 1 cg Morphium. 1 Uhr 0,001 Atropin. Die am Nachmittage

vorgenommene Durchleuchtung zeigt starke langsame Pulsation der Ventrikel. Kontraktionen des Vorhofs können nicht unterschieden werden. Das Zwerchfell ist gut beweglich. Während der Nacht noch 4 Anfälle. Am Tage keine Urinsekretion. Gegen Abend perikarditisches Reiben. Der Puls schwankt am Abend wieder zwischen Bradykardie und Tachykardie, jedoch weniger wie am Tage zuvor.

12 Uhr nachts Exitus im Anfall.

Sektionsbefund: Herz nach beiden Seiten etwas vergrößert. Frische fibrinöse Perikarditis mit kleinen Blutungen. Subepikardiales Fett reichlich entwickelt. Muskulatur kräftig, von bräunlicher Färbung. Endokard durchsichtig, die Klappen gut beweglich, ohne Besonderheiten. Im rechten Vorhof die Muskulatur ebenfalls gut entwickelt, unter dem Endokard, namentlich der Kammermuskulatur, zahlreiche Blutaustritte. Solche finden sich auch unter dem Endokard der Rückwand des rechten Vorhofs unterhalb der Mündung der oberen Hohlvene. Die linke Kammer mäßig dilatiert, Endokard milchig getrübt. Auch unter dem Vorhofsendokard einige flächenhafte Blutungen. In den Kranzgefäßen dicke gelbe Einlagerungen in der Intima mit Verengung des Lumens.

Mikroskopische Untersuchung.

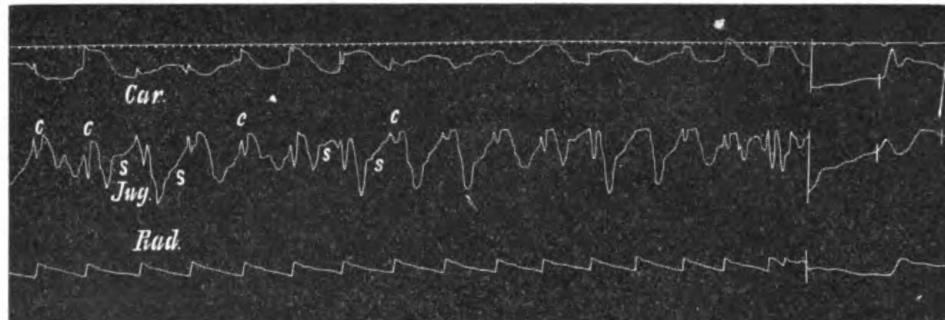
Die Sinusgegend dieses Falles ist durch einen unglücklichen Zufall für die mikroskopische Untersuchung leider verloren gegangen.

Vorhofsseptum, His'sches Bündel und Kammercheidewand: Das Vorhofsseptum ist auf beiden Seiten durch ein stark verdicktes Endokard begrenzt, unterhalb des Endokards finden sich zahlreiche Herde von frei im Gewebe liegenden roten Blutkörperchen, die zwischen die Bindegewebszüge und das subendokardiale Fett eindringen. Die Vorhofsmuskulatur ist atrophisch, die Muskelfasern zeigen nur schwache Streifung, ihre Kerne sind tief dunkel gefärbt. Neben den erwähnten frischen Hämorrhagien findet sich eine erhebliche Zunahme des Bindegewebes und eine allgemeine dichte, kleinzellige Infiltration. Diese ist am stärksten ausgesprochen direkt unter dem Endokard und entlang den Nerven, die durch diese Gegend laufen. Auch im Septum membranaceum findet sich eine Rundzelleninfiltration, die aber bedeutend geringer ist. Bindegewebswucherung fehlt dagegen an dieser Stelle. An der Anheftungsstelle der Tricuspidalklappe kleine Rundzelleninfiltrate.

Tawara'scher Knoten, His'sches Bündel und seine Schenkel sind fast ganz zerstört (s. Abbild. 3 der Tafel I, II). Fast in der ganzen Ausdehnung findet sich ein dichtes narbiges Bindegewebe, das teilweise zu einem kompletten Untergang der Muskulatur geführt hat. Das Bindegewebe war so derb, daß teilweise nur mit Mühe Schnitte von 20—25 Mikren gemacht werden konnten. Kalkeinlagerungen wurden nicht gefunden. Neben diesen alten narbigen Prozessen fand sich hier und da dichte kleinzellige Infiltration als Zeichen einer frischeren Erkrankung. In den Schenkeln des Reizleitungssystems stellenweise dichtere Anhäufungen von Rundzellen. In den älteren Erkrankungsherden des His'schen Bündels z. T. auch jüngere Bindegewebszellen

und neugebildete Blutgefäße, mit kleinzelligen Infiltraten. Die Kammermuskulatur zeigt stellenweise Atrophie, die Muskelfasern haben sich nur schwach gefärbt, die Kerne sind pyknotisch. Es findet sich ebenfalls eine Zunahme von Bindegewebe und zwar besonders im Verlauf der Blutgefäße. Die Vorhofswand oberhalb des Septum membranaceum hat erhebliche entzündliche Veränderungen erlitten, die schon bei der Schilderung des Tawara'schen Knotens erwähnt sind. Daneben finden sich

Kurve 3.



aber auch hier kleinzellige Infiltrationen. An einzelnen Stellen außerdem kleine Kalkablagerungen. Zusammenfassend können wir sagen: Bei einem Patienten der früher einen Lungenabsceß und schwere Influenza gehabt hat, Potator war und eine Arteriosklerose (190 mm Hg.-Druck) aufweist finden sich im Tawara'schen Knoten und His'schen Bündel nebst Schenkeln ausgedehnte alte Veränderungen, die genügen, um eine Ausschaltung der Funktion dieses Gebietes zu erklären. Daneben haben sich im Anschluß an eine 3 Wochen vor dem Tode auftretende Angina und Polyarthritidis rheumatica frische Veränderungen (entzündliche Infiltrate und Hämorrhagien) des Myokards von Kammer und Vorhof entwickelt.

Klinisch erinnert der vorliegende Fall zunächst stark an den Adam Stokeschen Symptomenkomplex. Die Pulsaufnahmen (s. Fig. 3) wie die sehr sorgfältige dauernde Überwachung der Halsvenenpulsation durch das Auge zeigte dann aber, daß stets, bei der Brady- wie Tachykardie, nur soviel Venenpulse wie Carotispulse auftraten. Die genauere Untersuchung ergab weiter, daß die Jugulariskurve keine a-Welle darbot, also einen sog. Kammervenenpuls aufwies. Die Diagnose war demnach zu stellen auf Kammerautomatie auf Grund einer alten Arhythmia perpetua. Es ist verständlich, daß weder Vagusdruck noch Atropin von Einfluß auf die Herztätigkeit in diesem Falle war. Leider ist der Sinusknoten für die mikroskopische Untersuchung, wie erwähnt, verloren gegangen, so daß wir auf diese anatomische Stütze der sphygmographischen Untersuchung verzichten müssen. Dagegen erhalten wir eine befriedigende Erklärung der Bradykardie durch die starke Sklerosierung des His'schen Bündels.

Wie sind aber dann die Attaquen von Tachykardie zu erklären? Da sie die schweren Anfälle von Bewußtlosigkeit einleiteten, so dürfen wir wohl annehmen, daß sie Zeichen einer zunehmenden Zirkulationsstörung sind. Daß stärkere venöse Stauung vielleicht durch Reizung des Sinus coronarius der Grund zu einer frequenten Herztätigkeit werden kann, ist zuerst von Edens in verschiedenen Fällen dargelegt worden; er beobachtete unter der angegebenen Bedingung das Auftreten von frequenter atrioventrikulärer Automatie. In unserem Fall liegt offenbar ein Analogon zu den früheren Fällen von Edens vor, mit dem einen Unterschiede, daß hier der Vorhof einer regelmäßigen Tätigkeit offenbar nicht mehr fähig war; so finden wir nur Steigerung der Kammerfrequenz.

Diese Auffassung wird wesentlich dadurch gestützt, daß die mikroskopische Untersuchung neben der alten Sklerose des Reizleitungssystems eine erhebliche frische Entzündung und Hämorrhagien aufgedeckt hat. Die erhöhte Reizbarkeit frisch entzündeter Gewebe bedarf als bekannte Erscheinung ja keines weiteren Beweises.

4. Fall. 59 Jahre alter Journalist.

Aus der Anamnese: Im Alter von 16 Jahren hat Patient eine rechtsseitige Lungenentzündung durchgemacht. Seitdem bis zu seinem 52. Jahre war er gesund. Da erkrankte er mit starken Schmerzen in der Lebergegend (Cholecystitis?) und Atemnot. Auch die Milz soll geschwollen gewesen sein. Die Krankheit dauerte 3 Monate. Seitdem hat Patient sich nicht wieder erholt. Seit einem halben Jahr sind die Füße angeschwollen. Der Leib ist stärker geworden. Es sind Schmerzen in der Herzgegend aufgetreten und eine steigende Atemnot. Die Anschwellung der Beine ist dann bis zur Brust in die Höhe gestiegen. Es ist sehr heftiger Hustenreiz hinzugekommen, so daß Patient Tag und Nacht im Lehnstuhl zugebracht hat. Dadurch wurde die Schwellung der Beine noch stärker, so daß schließlich die Haut aufbrach und sehr viel Flüssigkeit abließ. Patient kommt wegen seines schweren allgemeinen Zustandes jetzt ins Krankenhaus. Potus: bis zu 24 l Bier täglich. Infektion: Im Jahre 1890 Ulcus penis, an das sich ein Ausschlag angeschlossen hat. Die Erscheinungen sind ohne Behandlung schließlich wieder verschwunden. Beim Eintritt starkes allgemeines Ödem. Die Haut über den Unterschenkeln dunkelbraunrot mit tiefen eitrig belegten Rissen. Die übrige Haut des Unterschenkels stark verdickt und mit Krusten belegt. Starker Fötör der Wundflächen.

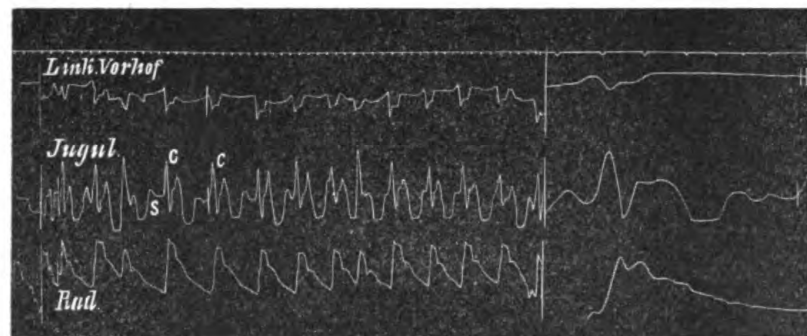
Herz: Die relative Dämpfung erstreckt sich nach oben bis zum untern Rande der 3. Rippe, nach rechts bis zum rechten Sternalrand, nach links bis zur Mammillarlinie. Der Herzstoß liegt im 5. Interkostalraum, etwas außerhalb der linken Mammillarlinie. Über der Herzspitze

ein leises systolisches Geräusch, der 2. Pulmonalton etwas verstärkt. Puls 98 in der Minute, unregelmäßig, von mittlerer Spannung. Starke Stauung der Halsvenen und starke Pulsation. Lungen o. B.

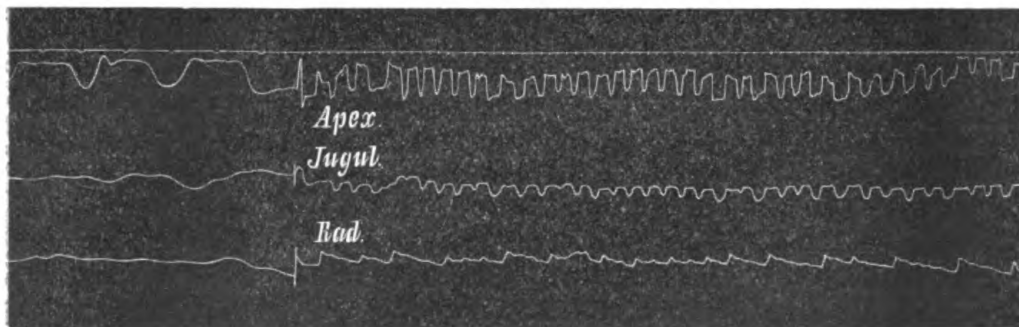
Leber reicht 3 Querfinger über den Rippenbogen in der rechten Mammillarlinie und ist sehr derb. Die Milz scheint vergrößert zu sein.

Unter Digitalis rasche Besserung des ganzen Befundes. Die stark ulcerierten Unterschenkel sind wieder ganz geheilt. Der Puls, dessen Frequenz beim Eintritt 100 betragen hatte, fiel nach 1,0 Digitalis innerhalb von 10 Tagen auf 60 und hielt sich dann ohne Digitalis für 3 Wochen bei Ruhe zwischen 60 und 70. Im weiteren Verlauf stieg die Pulsfrequenz wieder bis 115, wurde dann in 5 Tagen durch 1,3 Digitalis auf 80 Pulse in der Minute wieder herabgesetzt (s. Kurve 4). 2 Wochen

Kurve 4.



Kurve 5.



später trat der Patient aus. Nach einigen Monaten wird Patient wieder eingeliefert mit den Zeichen schwerster Herzschwäche. Wieder sehr starke Ödeme, starke Dyspnoe. Herztätigkeit sehr rasch und unregelmäßig (s. Kurve 5). Puls häufig nicht fühlbar. Blutdruck minimal. Starke Stauung der Halsvenen mit systolischer Pulsation. 4,0 Digitalysat-Bürger-Injektion in die Halsvene ohne Erfolg. Patient starb am nächsten Tage.

Sektionsbefund: Herz in allen Teilen stark vergrößert. Das Epikard in allen Teilen glatt und glänzend, mäßig fettreich. Über dem linken Herzohr und Vorhof ist das Epikard von Blutungen durchsetzt und von Körnchen übersät. Adventitia der großen Gefäße zeigt reichliche Neubildung von Kapillaren. Beide Kammern ziemlich fest zusammen-

gezogen. In beiden Herzohren sind Thromben. Sämtliche Klappenapparate sind intakt, zart und beweglich. Die Kammern nicht besonders erweitert. Die Herzwände außerordentlich verdickt. Das Herzfleisch blaß, stark undurchsichtig, trüb. Kranzgefäße weit, stark gelb gefleckt. Aorta zeigt vereinzelte gelbe Flecken, ist ziemlich derb.

Mikroskopische Untersuchung.

Obere Hohlvene: Nur ein kleiner Teil der Vena cava superior stand zur Untersuchung zur Verfügung. Abgesehen von einer Vermehrung des Bindegewebes an der Adventitia zeigten sich keine Veränderungen.

Sinusgegend: (s. Abbild. 4 der Tafel III, IV) Der Vorhof in der Nähe der Sinusgegend zeigt fleckweise Verdickung des Epicards durch frische Rundzelleninfiltration. Daneben strahlen ältere Bindegewebszüge von Epikard zwischen die Muskelbündel ein und haben diese z. T. erdrückt. In der Sulcusgegend findet sich die Rundzelleninfiltration in vermehrtem Maße. Sie durchsetzt hier das ganze subendokardiale Gewebe. Die Gewebelemente des Hauptteils des Sinusknotens sind fast völlig zugrunde gegangen. An ihrer Stelle sieht man derbes Bindegewebe mit diffusen kleinzelligen Infiltrationen dazwischen. Die Arterie des Sinusknotens zeigt Verdickung der Intima und der äußeren Wandung. Neben diesen Veränderungen bemerkt man zahlreiche neugebildete Blutgefäße besonders im Fettgewebe des Sulcus dicht unter dem Perikard. Zahlreiche Nervenfasern und Ganglien sind in die allgemeinen entzündlichen Veränderungen mit hinein gezogen. Der breite Nervenstrang neben der Sinusarterie ist fast ganz erdrückt durch sklerotisches Bindegewebe, neugebildete Blutgefäße und Rundzelleninfiltration. Nach dem Vorhof zu nehmen die frischen und alten Veränderungen an Intensität ab. Im Herzrohr findet sich ein kleiner organisierter Thrombus. Das Endokard ist hier verdickt aber nicht so stark wie das Perikard. Die Gegend des Wenckebach'schen Bündels nimmt ebenfalls an den sklerotischen Prozessen teil, jedoch ist keine Kontinuitätstrennung des Faserzuges nachweisbar. Der Sinus coronarius zeigt keine Veränderung abgesehen von einem frisch organisierten Thrombus in einem kleinen Seitenast.

Tawara'scher Knoten, His'sches Bündel und seine Schenkel. Der untere Teil des Vorhofs zeigt nicht die schweren Veränderungen wie der Sinusknoten und seine Umgebung, obwohl auch hier das Endokard verdickt ist und einige Bindegewebsstränge in die Muskulatur hineinschiebt. Dagegen finden sich in der Wand an verschiedenen Punkten erhebliche Blutungen und zwar in die Muskulatur und ins Fettgewebe, außerdem geringe kleinzellige Infiltration. Das Septum membranaceum zeigt keine Veränderung. Die Serienschritte gingen in sagittaler Richtung durch den Tawara'schen Knoten und das His'sche Bündel (s. Abbild. 5 der Tafel III, IV). Sie zeigen uns nur ganz geringe Vermehrung des Bindegewebes und zwar geht diese hauptsächlich von den Wandungen der Blutgefäße aus. Auch im weiteren Verlauf der Reizleitungschenkel fällt stellenweise in geringer Ausdehnung Zunahme des Interstitiums ins Auge, daneben an einzelnen Stellen Rund-

zelleninfiltration, jedoch haben diese Prozesse zu keiner erkennbaren größeren Schädigung der Reizleitungsfasern geführt. Die Kammerscheidewand zeigt keine krankhaften Veränderungen. Überschaun wir den Fall, so finden wir bei einem Patienten, der mit 16 Jahren Lungenentzündung, mit 32 Jahren Ulcus durum ohne Behandlung, mit 52 Jahren vermutlich eine Cholecystitis gehabt hat und schwerer Potator war, im Alter von 59 Jahren eine Herzschwäche auftreten, die in einem halben Jahr zum Tode führt. Im Herzen fast totaler Untergang des Sinusknotens, dagegen Tawara'scher Knoten und His'sches Bündel so gut wie intakt.

Klinisch sehen wir im Gegensatz zu den drei ersten Beobachtungen eine hohe Pulsfrequenz, die allerdings durch Digitalis herabgesetzt wird, dann aber wieder ansteigt. Diese rasche Arrhythmia perpetua ist noch auf der letzten Kurve am Tage vor dem Tode des Patienten ausgesprochen. Unsere Vermutung, mikroskopisch ein intaktes Bündel zu finden, hat sich im wesentlichen bestätigt: es besteht ein sehr großer Unterschied zwischen den schweren Veränderungen der ersten drei Fälle und den geringen Prozessen im vorliegenden Fall, obwohl der Sinusknoten besonders stark ergriffen ist.

5. Fall. 64jähriger Maler.

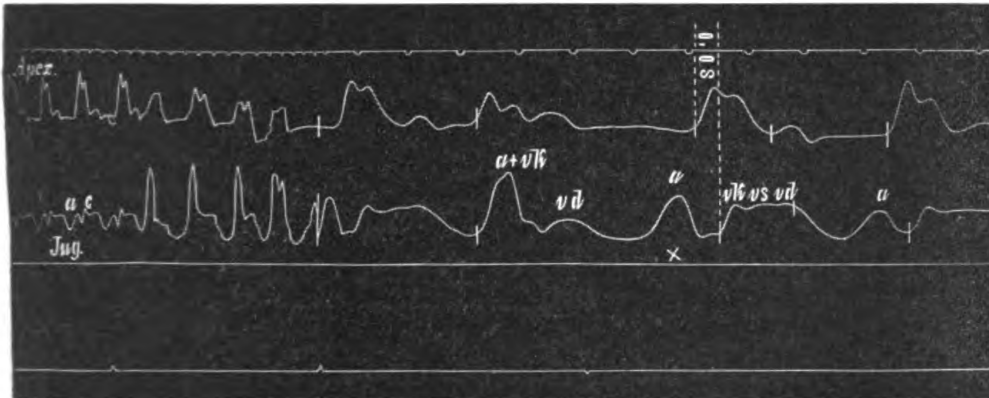
Aus der Anamnese: Vor etwa 30 Jahren hat Patient an Bleikolik gelitten, ist sonst aber im wesentlichen gesund gewesen bis zum Jahre 1900. Damals begann sein Herzleiden. Seit etwa einem halben Jahre klagt Patient über Atemnot, Herzklopfen und Husten, kommt deswegen ins Krankenhaus.

Herz: Relative Dämpfung am oberen Rand der 3. Rippe, nach rechts $5\frac{1}{2}$ cm, nach links 13,5 cm von der Mittellinie. Über allen Ostien ein leises systolisches Geräusch, keine Verstärkung des 2. Pulmonaltones. Puls klein, unregelmäßig, beschleunigt, etwa 100 in der Minute. Die Arteria radialis ist stark verdickt, derb und uneben.

Dämpfung über beiden Unterlappen, daselbst Bronchialatmen mit klingenden Rasselgeräuschen. Die Leber stark vergrößert, reicht zwei Querfinger bis unterhalb der Nabelhorizontalen, ist derb anzufühlen. Die Milz ist nicht nachweisbar vergrößert. Leichtes allgemeines Ödem. Der Zustand des Patienten besserte sich in der Folgezeit unter Digitalis und Koffein nicht wesentlich. Der Puls blieb zwischen 90 und 100 in der Minute, klein, abwechselnd regelmäßig und unregelmäßig, und zwar bot das Verhalten des Pulses ein ganz besonderes Bild.

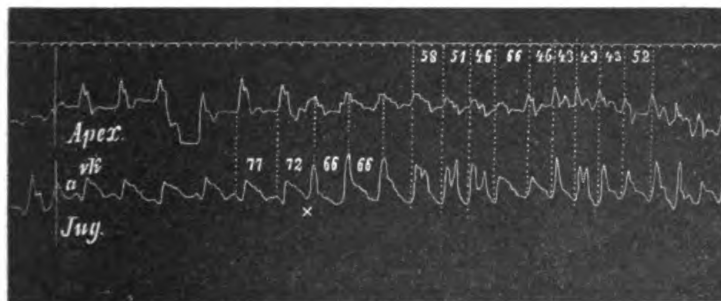
In der nebenstehenden Kurve sieht man zunächst, wie der c-Welle des Jugularispulses eine a-Welle vorausgeht. Plötzlich folgt an der Stelle und zur Zeit der a-Welle eine hohe spitze Welle, die nur als atrioventrikuläre Extrasystole gedeutet werden kann, da auch in der Herzstoßkurve die betreffende Zacke entsprechend früher einsetzt. Diese atrioventrikuläre Automatie hielt dann kurze Zeit an, sie kommt aber in der Kurve nur z. T. zur Darstellung, weil die Pulsbeschreibung unterbrochen wurde, um den Apparat auf die größere Geschwindigkeit umzustellen.

Kurve 6.



Bei der angekreuzten Stelle tritt die normale Form des Pulses wieder auf. Die nächste Kurve 7 zeigt eine längere Reihe atrioventrikulärer Extrasystolen. Beide Kurven sind von Edens unter Fig. 28 und 29 seiner Pulsstudien l. c. mitgeteilt worden; sie sind während einer Phase Cheyne-Stocke'scher Atmung aufgenommen und von Edens so erklärt worden, daß während der Atempause durch die zunehmende venöse Stauung im Gebiet des rechten Vorhofs und Sinus coronarius ein in der Atrioventrikulargrenze gelegenes Zentrum gereizt worden ist. Dieses Zentrum hat dann vorübergehend die Führung der Herztätigkeit übernommen. Patient erhielt, wie erwähnt, in dieser Zeit Digitalis und Koffein. Unter allmählicher Zunahme der Insufficienzerscheinung trat der Exitus ein.

Kurve 7.



Sektionsbefund: Der Herzbeutel liegt in ganzer Ausdehnung vor und enthält etwa 120 ccm einer hellserösen Flüssigkeit. Das Herz selbst ist stark vergrößert. Rechtes Herz: Muskulatur verdickt und derb. Farbe braunrot. Die Trabekel springen stark vor. Das Endokard ist durchsichtig, die Klappen sind zart und entfalten sich gut. Linkes Herz: Muskulatur wie rechts: Endokard unterhalb der Aortenklappen getrübt, die Aortenklappen etwas verdickt. Desgleichen die Mitralis. Die Intima der Kranzgefäße ist verdickt.

Mikroskopische Untersuchung.

Obere Hohlvene: Die Schnitte beginnen dicht oberhalb des Sulkus und zeigen durchaus normale Verhältnisse. Gelegentlich findet man

einige Reizleitungsfasern unter dem Epikard. Die Kerne haben sich nur blaß gefärbt.

Sinusgegend: In der Umgebung der Sinusarterie ist das Bindegewebe etwas verdickt, desgleichen das Epikard über dem Sinusknoten. Die im Fettgewebe des Sulkus verlaufenden Nerven und Blutgefäße zeigen keine Veränderungen, desgleichen die Reizleitungsfasern. Kleinzellige Infiltration fehlt. Es findet sich keine Vermehrung des Fettgewebes. Die Muskulatur des Vorhofs ist frei von krankhaften Veränderungen.

Tawara'scher Knoten, His'sches Bündel und seine Schenkel: (Abbild. 6 der Tafel III, IV). Das Septum membranaceum bietet völlig gesunde Verhältnisse. An der Ansatzstelle der Tricuspidal-klappe ist das Endokard leicht verdickt. Sonst ist auch dieses gesund. Tawara'scher Knoten und das His'sche Bündel wurden in Längsschnitten studiert. Vom 176. Schnitt ab verlaufen sie zwischen zwei kompakten Zügen von Bindegewebe. Die Reizleitungsfasern sind sehr kurz, dünn, blaß und zeigen schwache Fibrillenzeichnung. Sie zeigen keinen helleren zentralen Teil, wie es sonst bei Reizleitungsfasern vorkommt. Die Kerne haben sich nur blaß gefärbt. In der bindegewebigen Scheidewand, die das His'sche Bündel und seine Schenkel von der Kammermuskulatur trennt, finden sich an einigen Stellen Kalkherde, die jedoch nicht im Bereich des Reizleitungssystems selbst liegen. Diese eingesprengten Kalkherde liegen in der Muskulatur der Kammerscheidewand selbst direkt neben dem Bindegewebe, das die Septummuskulatur vom rechten und linken Reizleitungsschenkel trennt. Durch den Sinus coronarius wurden Längsschnitte gemacht, die völlig normale Verhältnisse darboten.

Als Resumé des Falles ergibt sich: ein 64jähriger Mann, der Bleivergiftung gehabt hat, ist seit 9 Jahren herzleidend. Seit einem halben Jahre zunehmende Insuffizienzerscheinungen. Radialis sklerotisch. Blutdruck wohl wegen der Herzschwäche systolisch nur 140 mm Hg. Die Hypertrophie des Herzens spricht dafür, daß früher stärkere peripherische Widerstände vorhanden gewesen sind, da andere Gründe für die Herzvergrößerung fehlen.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt normalen Befund des ganzen Reizleitungssystems. Es ist also in dem vorliegenden Fall von periodischer atrioventrikulärer Automatie, was zunächst im Gegensatz zu den übrigen Fällen betont werden soll, die Sinusgegend ganz gesund, desgleichen das His'sche Bündel. Insofern ist diese Beobachtung ein klares Gegenstück zu den Befunden bei Arhythmia perpetua. Allerdings ist andererseits durch die Untersuchung kein sicherer Grund für die atrioventrikuläre Automatie aufgedeckt worden. Die kleinen Kalkherde genügen nicht zu einer zwanglosen Erläuterung, und der Sinus coronarius bot gesunde Verhältnisse.

Außer diesen fünf klinisch beobachteten Fällen habe ich, wie erwähnt, verschiedene Herzen von herzgesunden Erwachsenen und

Kindern und vom Kalb untersucht, um Vergleichsobjekte zu haben. Auf eine Wiedergabe der einzelnen Befunde kann hier verzichtet werden. Die Resultate sind, soweit sie für diese Arbeit Interesse bieten, im Anfangsteil schon verwertet worden.

Fassen wir zunächst die wichtigsten anatomischen Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen.

Sogenannte Reizleitungsfasern finden sich besonders im Sinusknoten und seinen Ausläufern im Tawara'schen Knoten, im His'schen Bündel und seinen Schenkeln; sie werden aber auch in anderen Teilen des Herzens angetroffen, und zwar z. T. ohne Verbindung mit dem Reizleitungssystem im engeren Sinne (Sinusknoten, Tawara'schen Knoten und His'schen Bündel), so in der Wand des rechten Vorhofs und am Sinus coronarius. Die Wand des Sinus coronarius ist besonders im Mündungsteil auffallend reich an Ganglienzellen und Nerven.

In drei Fällen von Arhythmia perpetua wurden starke Veränderungen des Sinusknotens festgestellt und zwar handelte es sich um Sklerosierung des Bezirkes neben kleinzelliger Infiltration als dem Zeichen frischerer Entzündung. (In einem vierten Fall konnte der Sinusknoten nicht untersucht werden.)

Außerdem wurden in allen vier Fällen von Arhythmia perpetua sklerosierende Prozesse im atrioventrikulären Reizleitungssystem gefunden, daneben zweimal (Fall 3 u. 4) kleinzellige Infiltration. Je stärker die Erkrankung dieser Gegend war, um so niedriger war in der Regel intra vitam die Pulsfrequenz.

Der eine Fall (3) von Arhythmia perpetua zeigte anfallsweise Kammertachykardie; es fanden sich hier ausgedehnte frische Veränderungen, im speziellen auch der Atrioventrikulargegend und des Sinus coronarius.

Ein Fall von periodischer atrioventrikulärer Automatie bot, abgesehen von einigen kleinen Kalkherden neben dem His'schen Bündel, im ganzen Reizleitungssystem und Sinus coronarius keinen krankhaften Befund.

Unter Berücksichtigung der früher gegebenen physiologischen und klinischen Daten ergeben sich nachstehende Hauptfolgerungen für die allgemeine Pathologie der Herztätigkeit.

Die Ansicht, daß die Arhythmia perpetua auf eine Ausschaltung der im Keith-Flack'schen Knoten lokalisierten normalen Ursprungsreize zurückzuführen ist, erhält durch unsere Befunde eine Stütze, denn es fanden sich in allen untersuchten Fällen schwere Veränderungen des Sinusknotens.

Die langsamen Formen der Arrhythmia perpetua entstehen wahrscheinlich durch Schädigung des Reizleitungssystemes. Je schwerer die Schädigung, um so geringer wird die Pulsfrequenz sein. Es kann auf diesem Wege ein Krankheitsbild resultieren, das dem Adam-Stokes'schen Symptomenkomplex gleicht. Von den typischen Fällen Adam-Stokes'scher Erkrankung unterscheidet sich ein solcher Fall durch das Fehlen der Vorhofssystolen; die Jugularis zeigt den sog. Kammervenenpuls. Vielleicht unter dem Einfluß schwerer frischer Gewebsschädigungen in der Atrioventrikulargegend kann es zu Anfällen von Kammertachykardie kommen.

Periodische atrioventrikuläre Automatie kann aber auch ohne wesentliche Erkrankung der Atrioventrikulargegend vorkommen.

Nimmt man an, daß Vorhofflimmern der Grund für die Arrhythmia perpetua ist, so ist nicht ohne weiteres ersichtlich, warum die Ventrikeltätigkeit unregelmäßig ist. Die in unseren vier Fällen bestehenden Veränderungen des Reizleitungssystemes würden die Möglichkeit einer Erklärung bieten, wenn nicht von anderen Autoren in Fällen perpetueller Arrhythmie das Reizleitungssystem vom Tawara'schen Knoten abwärts gesund gefunden worden wäre.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I—IV.

Fig. 1. Längsschnitt durch die Wand des Sinus coronarius. a. Intima. b. Muskulatur, c. Leitungsfasern. d. Nervenfasern und ein Nervenbündel.

Fig. 1 a. Querschnitt von Leitungsfasern aus der Wand des Sinus coronarius.

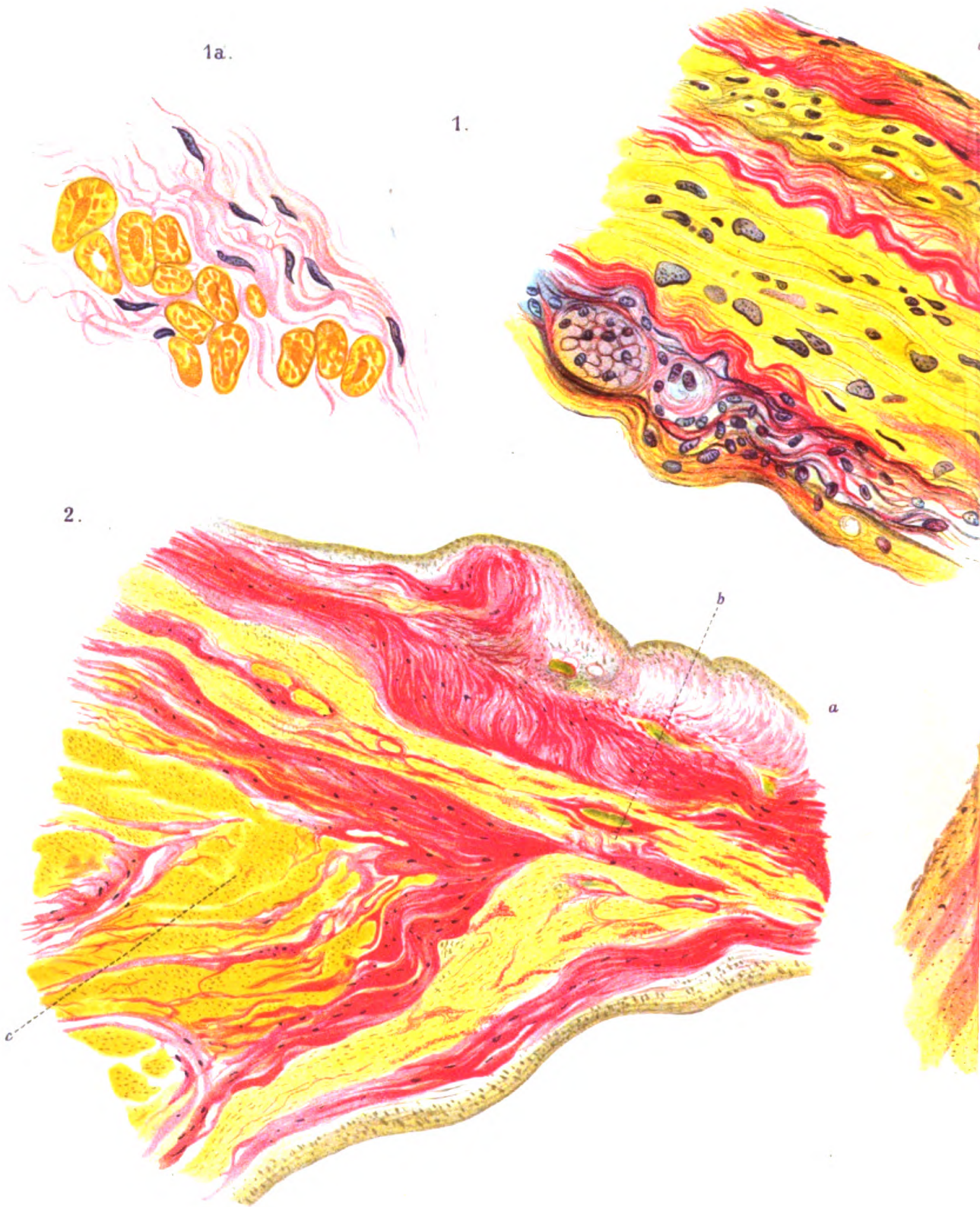
Fig. 2. Teil des His'schen Bündels mit beiden Schenkeln. a. Endokard des r. Ventrikels. b. Stark atrophisches Bündel mit Sklerosierung. c. Septum ventriculorum.

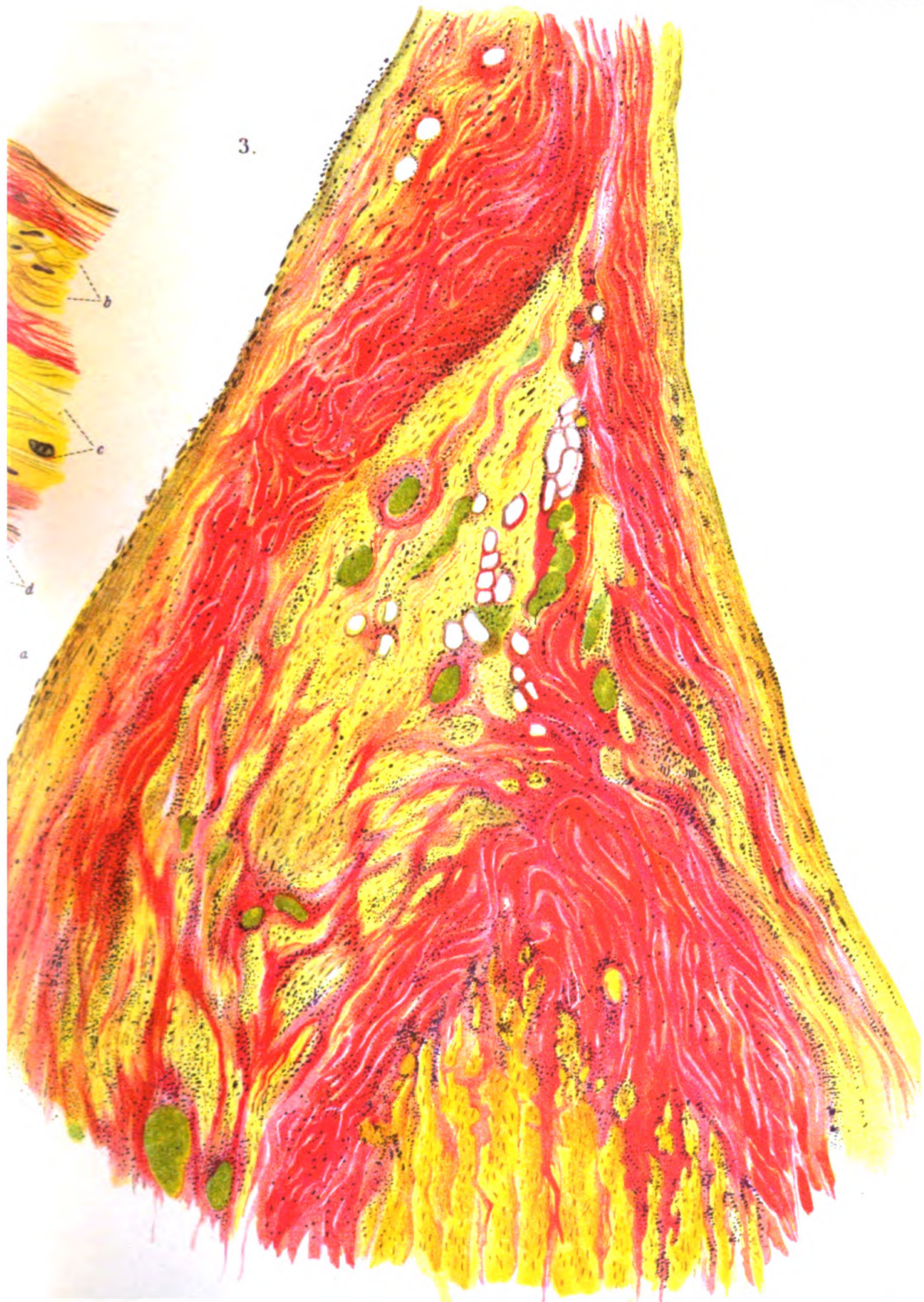
Fig. 3. Teil des His'schen Bündels mit beiden Schenkeln. Starke Sklerose und starke Rundzelleninfiltration im ganzen Bündel. a. Endokard des rechten Herzens.

Fig. 4. Sinusknoten. a. Perikard mit Infiltrationsherden. b. Arterie des Sinusknotens. c. Starke Sklerose mit frischen Herden.

Fig. 5. His'sches Bündel mit Anfangsteil des r. Schenkels. a. Endokard des r. Ventrikels. b. Bündel. c. Arterie im Bündel. d. Bindegewebe. e. Septum ventriculorum.

Fig. 6. Teil des Tawara'schen Knotens mit His'schem Bündel und beiden Schenkeln. a. Kleiner Kalkherd im Winkel des Septum ventriculorum.





3.

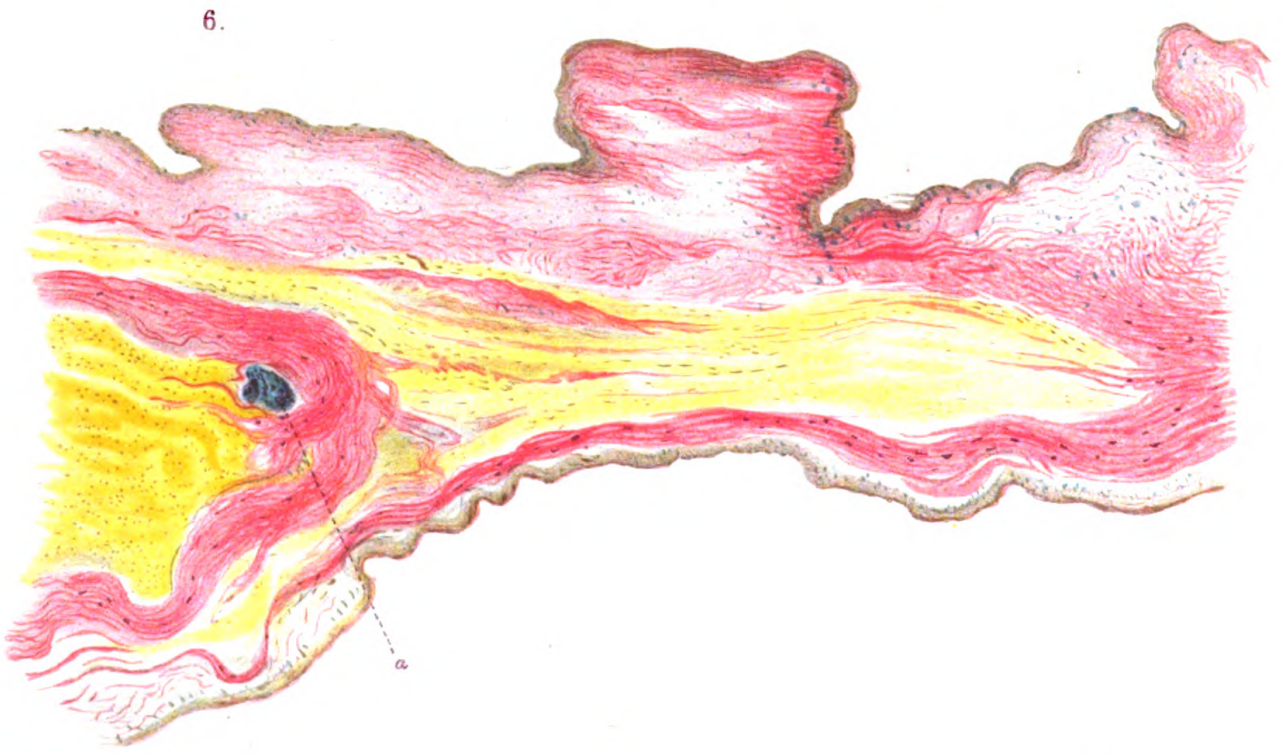
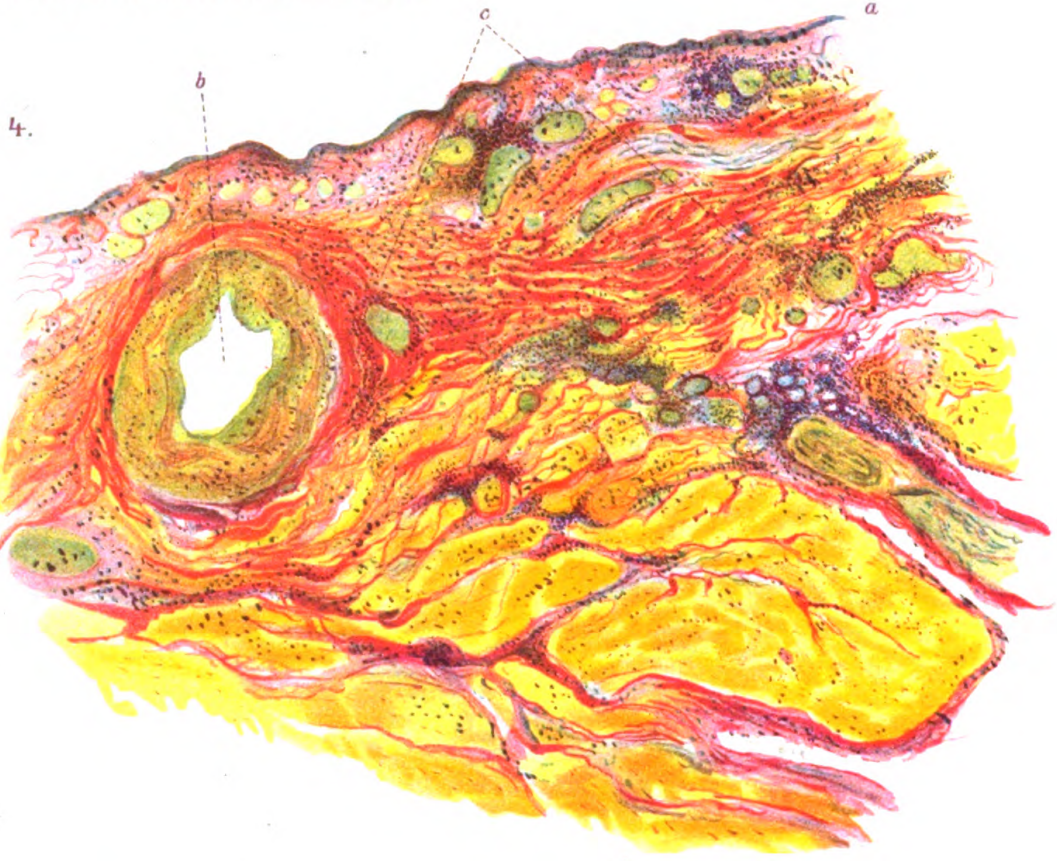
Generated on 2019-11-04 14:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/uc1.b3745917
Public Domain in the United States; Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ogel in Leipzig.

Digitized by Google

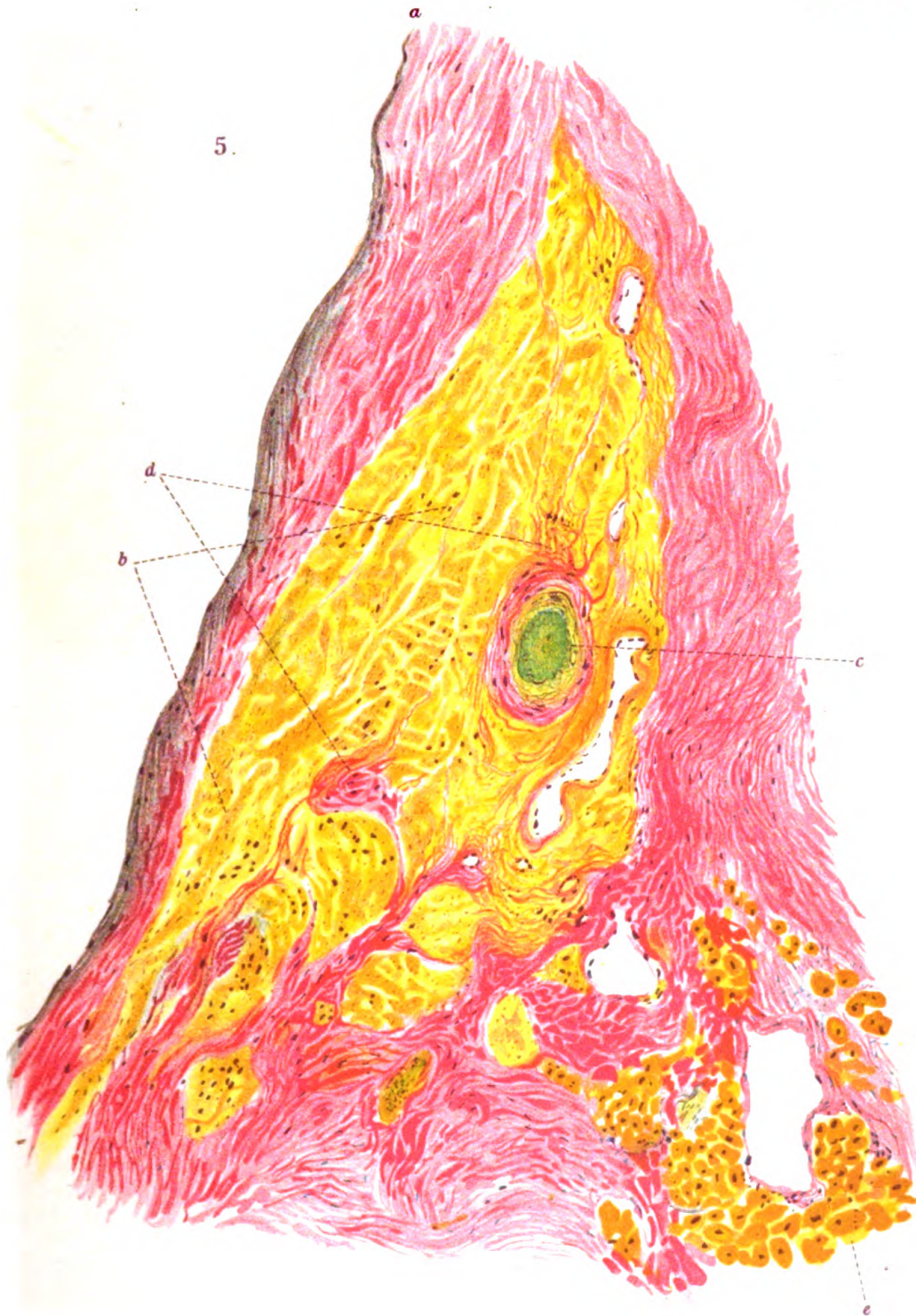
Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Original from
UNIVERSITY OF CALIFORNIA



Hugo A. Freund.

Verlag von F. C. W. V. 4



in Leipzig.

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Tokyo.
Abteilung des Prof. T. Aoyama.
Psychisch ausgelöste paroxysmale Kammertachysystolie.

Von
Dr. Ken Kuré.
(Mit Tafel V.)

Seitdem der Arrhythmie des Herzens von vielen Forschern Aufmerksamkeit gewidmet wird, wurden verschiedene Unregelmäßigkeiten des Herzschlages durch das Tierexperiment festgestellt. Auch klinisch wurden viele derartige Fälle mitgeteilt. Aber Fälle von Ventrikeltachysystolie sind bis heute klinisch nur wenig bekannt. Bei dem Falle, welchen ich im folgenden eingehend besprechen will, handelt es sich um eine Ventrikeltachysystolie, welche durch Häufung ventrikulärer Extrasystolen hervorgerufen wurde. Die Patientin war ein elfjähriges Mädchen, welches anfangs ambulatorisch untersucht und behandelt wurde; später wurde es in das Spital aufgenommen und von mir unter Leitung des Professors Dr. T. Aoyama behandelt und studiert.

Hier spreche ich meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. T. Aoyama für die Anregung und freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank aus.

Krankengeschichte.

F. N., 11 Jahre alt.

Das Mädchen stammt aus einer gesunden Familie. Der Beginn der Krankheit ist unbestimmt. Seit April 1908 ist es stets unwohl, im Juli klagte es über Dyspnoe und Herzklopfen bei jeder Anstrengung, die im August durch ärztliche Behandlung geheilt wurden. Seit April 1909 hat es wieder Dyspnoe und Herzklopfen bei Anstrengung, seit Juli livide Verfärbung der Lippen und anfallsweise auftretende stechende Kopfschmerzen.

Ödem an den Beinen wurde niemals konstatiert.

Am 12. November 1909 sah ich das Mädchen zum ersten Male und konstatierte folgenden Befund:

Ein schwach gebautes, schlecht genährtes Mädchen von mittel-

großer Statur. Respiration ist etwas beschleunigt, Puls gut gespannt, unregelmäßig, man fühlt an der Radialarterie große und kleine Pulse in abwechselnder Folge, etwa 80 in der Minute. Die Zahl der Pulse ist kleiner als die der Herzschläge. Diese unregelmäßige Pulsfolge ändert sich während der Untersuchung und geht von Zeit zu Zeit in regelmäßigen langsameren Puls von 60 in der Minute über. Im rechten Supraclavicularraum sieht man starke Venenpulsation. Der Herzspitzenstoß steht halbfingerbreit innerhalb der linken Mamillarlinie im 5. Interkostalraum. Die rechte Grenze der relativen Herzdämpfung liegt ein Fingerbreit außerhalb des rechten Sternalrandes, die obere Grenze an der dritten Rippe, die linke Grenze stimmt fast mit dem Spitzenstoß überein. An dem Spitzenstoße sieht man Gruppen von bald zwei, bald drei Kontraktionen, die durch Pausen getrennt sind. An der Herzspitze hört man hierbei ein systolisches kurzes Geräusch oder einen unreinen ersten Ton, einen zweiten Ton und zwei kurz hintereinander folgende den Extrasystolen entsprechende Töne. An den anderen Ostien hört man die den eben erwähnten Kontraktionen entsprechenden Töne, sonst keine Abnormität. Leber nicht fühlbar, Milz ist derb tastbar, und deren Dämpfung vergrößert. Die aufgenommene Radialpulscurve ist in Fig. 1 wiedergegeben. Diese unregelmäßige Pulsfolge dauerte fort, aber am 27. Januar bekam das Mädchen mäßiges Fieber und gleichzeitig wurden die Extrasystolen seltener, es kam eine nach jeder dritten oder vierten normalen Systole. Dabei war der Venenpuls schwer aufzunehmen. Dieses Fieber dauerte bis 14. Februar. Vom 28. Januar bis 1. Februar hatte das Mädchen ganz regelmäßigen Puls von 100 in der Minute, wie die Fig. 2 zeigt. Solchen regelmäßigen Puls habe ich während der ein halbes Jahr dauernden Beobachtung dieses Mädchens niemals gesehen, abgesehen von diesen paar Tagen. Während dieser Zeit war der Blutdruck tief, er betrug nach dem Gärtner'schen Manometer 75 mm Hg. Am 30. Januar habe ich $\frac{1}{3}$ ccm Digalen subkutan gegeben, um den Zusammenhang der Extrasystolen mit dem Blutdruck zu studieren. Nach der subkutanen Injektion stieg der Blutdruck bis 105 mm Hg (Gärtner), trotzdem kam keine Extrasystole vor; bei dieser Injektion weinte das Mädchen vor Schmerzen, dabei traten plötzlich viele Extrasystolen auf, die nach ein paar Minuten verschwanden, natürlich war dabei der Blutdruck noch nicht durch Digalen gesteigert.

Am 14. Februar verschwand das Fieber fast, die Extrasystole trat wieder von Zeit zu Zeit in verschiedener Häufigkeit auf. Am 21. Februar betrug der Blutdruck 100 mm Hg (Gärtner), der Puls wurde wieder auffallend unregelmäßig durch Extrasystolen. Am 8. März bemerkte man zum erstenmal sechs bis sieben hintereinander folgende Extrasystolen, die gelegentlich vorkamen.

Am 12. März wurde $\frac{1}{3}$ ccm von Adrenalin (1 $\frac{0}{100}$) subkutan gegeben, dabei vermehrten sich die Extrasystolen, drei bis vier Extrasystolen folgten jedem normalen Herzschlage, dieser Zustand dauerte einige Stunden lang. Am 15. März wurde ein Amylnitritkügelchen von Davis & Co. (5 Tropfen Amylnitrit enthaltend) gegeben, es kam keine Veränderung des extrasystolischen Pulses vor, während die Dilatation der peripheren Gefäße besonders im Gesicht deutlich war.

Mitte März habe ich bei dieser Kranken eine interessante Tatsache festgestellt, nämlich, daß ich bei ihr durch psychische Aufregung fast konstant auffallend viele, gehäufte Extrasystolen hervorrufen konnte. Diese psychische Aufregung wurde in folgender Weise hervorgerufen. Während der Pulsaufnahme wurde eine Rechenaufgabe gegeben, und das Mädchen vorher streng ermahnt, daß es die Antwort darauf richtig und schnell geben muß. So wurde die Antwort hastig beschleunigt und dadurch kam das Mädchen in Aufregung. Dabei wurde die Respiration frequenter, die Jugularvenen pulsierten heftig, wie bei Anfällen von paroxysmaler Tachykardie, der Thorax bebte mit heftigem Herzschlage. Bei der Kurvenuntersuchung sieht man regelmäßige schnelle Ventrikelschläge, mehr als 100 Extrasystolen unmittelbar hintereinander. Durch diese Methode konnte ich zu beliebiger Zeit die Ventrikeltachysystolie hervorrufen; und andererseits stellte ich fest, daß willkürliche häufige Respiration diese Tachykardie nicht zustandekommen ließ; Atem innehalten, welches bei einem anderen Kranken kontinuierliche Bigeminie zum Verschwinden bringen konnte, hatte in diesem Falle keinen Einfluß auf die Extrasystole.

Am 18. März wurde ein Atropinversuch gemacht, vor dem Atropinversuch hatte das Mädchen kontinuierliche Trigeminie; die Vorhoffrequenz betrug 115 in der Minute; jetzt wurde durch die erwähnte Methode eine Ventrikeltachysystolie hervorgerufen, die Kammerfrequenz betrug bei derselben erst ca. 150 in der Minute, schließlich ging sie bis 186 in die Höhe; während dieser Ventrikeltachysystolie steigerte sich auch die Vorhoffrequenz und zwar bis 150 in der Minute. Nach Wiederherstellung der Trigeminie gab ich 0,0003 ccm von Atropin sulf. (frisch bereitet) subkutan, 35 Minuten nach der Injektion trat eine deutliche Beschleunigung der Vorhofsschläge auf mit den anderen Symptomen der Atropinverabreichung, trotz dieser Frequenzsteigerung der Vorhofsschläge bis auf 146 in der Minute hatte diese Medikation fast keinen Einfluß auf die Häufigkeit der Extrasystolen. Es kam zu keiner länger anhaltenden kontinuierlichen Folge von Ventrikelextrasystolen.

Der Vagusdruckversuch, zu verschiedenen Zeiten gemacht, zeigte keine Wirkung auf die Extrasystolen.

Analyse der Arterien- und Venenpulskurve.

In Fig. 1 ist die Unregelmäßigkeit des Radialpulses am 28. November 1909 wiedergegeben, darauf sieht man eine scheinbare Pulsbigeminie und dazwischen stellenweise scheinbare normale Pulsperioden. Wenn man aber genauer zusieht, wird man bald bemerken, daß der Pulsus bigeminus ungefähr um die Hälfte länger ist als die scheinbar normale Pulsperiode, und daß der Extrapuls des Bigeminus etwas nachzeitig auftritt. Als ich diesen Puls mit dem Herzstoße verglich, konstatierte ich, daß die scheinbar normale Pulsperiode zwei Kontraktionen entsprach, also die Extrasystole hierbei nur im Radialpulse nicht zum Ausdruck kam,

3*

und die scheinbare Bigeminie in der Tat ein Trigeminié war, was an einigen Stellen an der Radialkurve auch deutlich zu bemerken ist. Daß der Vorhofrhythmus nicht beeinflußt ist von den Extrasystolen, geht aus den folgenden Kurven hervor. Fig. 3 ist am 21. Februar aufgenommen, in der Kurve sieht man meist Pulsus trigeminus, dazwischen auch noch mehrere hintereinanderfolgende Extrasystolen, der Venenpuls zeigt steile Wellen wie beim Kammervenenpuls, aber diese steilen Wellen bestehen aus mehreren Zacken und entsprechen nicht den Ventrikelkontraktionen. Wenn man den Radialpuls ansieht, so scheint es, daß die postextrasystolische Pause kompensierend ist.

Dadurch kam ich auf den Gedanken, daß diese Extrasystolen nicht den Vorhofrhythmus beeinflußt haben, was ich schon beim Anblick der ersten Kurve erkannte. Die Länge der Tetrageminie in Fig 3, welche direkt nach der Koinzidenzmarke kommt, beträgt 9,7 Fünftelsekunden; die Längen der folgenden Trigeminién betragen 7,4 . 7,3 . 7,1 . 7,3 durchschnittlich 7,29 Fünftelsekunden. Wenn man 9,7 durch 4, und 7,29 durch 3 dividiert, dann bekommt man als Quotienten im ersteren Fall 2,42 und im letzteren 2,43. Nach dieser Berechnung kann man mit großer Wahrscheinlichkeit schließen, daß die Periode des Vorhofrhythmus ca. 2,43 Fünftelsekunden ist. Wenn man die Venenkurve ansieht, die den gehäuften Extrasystolen entspricht, so sieht man hier relativ regelmäßige steile Wellen, die nicht den Kammerkontraktionen entsprechen, sie sind seltener als die Zahl der Kammerkontraktionen. Um zu erfahren, ob diese steile Welle als Vorhofswelle aufgefaßt werden kann, muß man die Periode dieser Welle mit der oben ausgerechneten Periode vergleichen. Die ganze Länge der gehäuften Extrasystolen beträgt 27,5 Fünftelsekunden; wenn man 27,5 durch 2,43 dividiert, bekommt man den Quotienten 11,3, also die Entfernung dieser steilen Wellen stimmt nicht ganz mit der vorher berechneten Periode überein.

Aber man muß hier bedenken, daß die Vorhofsperiode sich mehr oder weniger mit der Zeit verändern kann. Von diesem Gesichtspunkt aus habe ich mit der gleichen Methode die Vorhofsperiode nach Ablauf der extrasystolischen Tachykardie aus der Länge eines Trigeminus berechnet, hier beträgt die Periode ca. 2,51 (durchschnittlich), also muß man annehmen, daß die Vorhofsperiode sich binnen dieser kurzen Zeit von 2,43 Fünftelsekunden bis 2,51 verändert hat.

Nach dieser Berechnung ist es fast unzweifelhaft, daß während

der gehäuften Extrasystolen der Vorhof mit einer Periode von 2,5 Fünftelsekunden (27,5 durch 11 dividiert) geschlagen hat. Und wirklich die Zahl der steilen Wellen in der Venenkurve, welche gerade diesen gehäuften Extrasystolen entspricht, beträgt 11. Auf die eben besprochene Gruppe von Extrasystolen folgt eine zweite etwas kürzere. Die ganze Länge dieser Gruppe beträgt 15,4 Fünftelsekunde, diese 15,4 dividiert durch 2,51 ergibt den Quotient 6. Und in der Tat schlägt der Vorhof in dieser Zeitdauer 6 mal. Aus dieser Tatsache geht zweifellos hervor, daß der Vorhof während der Unregelmäßigkeit des Radialpulses fortwährend fast regelmäßig schlägt. Der Ventrikel schlägt zur Zeit der kontinuierlichen Folge von Extrasystolen öfter als der Vorhof, er schlägt nämlich 13 mal, wo der Vorhof 11 mal, und 7 mal, wo der letztere 6 mal sich kontrahiert. Also aus dieser Tatsache kann man ersehen, daß die beiden Herzteile während der gehäuften ventrikulären Extrasystolen zum Teil dissoziiert (regelmäßig) schlagen. Aber hier muß ich betonen, daß der Anfang der einzelnen steilen Venenwellen nicht immer mit dem Anfang der Vorhofs-kontraktion zusammenfällt, sondern häufig nach dem Knicke auf dem aufsteigenden Teil der steilen Welle einsetzt. Die 4. Kurve wurde während der oben erwähnten psychischen Aufregung aufgenommen. Wie die Kurve zeigt, bildete unmittelbar vor der psychischen Aufregung die Bigeminie das Hauptbild des Pulses. An der bezeichneten Stelle wurde die Rechenaufgabe gegeben, und gleichzeitig geriet das Mädchen dadurch in Aufregung. Zuerst veränderte sich die Bigeminie zur Trigeminie, dann in Tetrageminie und ging schließlich in regelmäßige Ventrikeltachysystolie über. Hier sieht man in der Kurve auch steile Venenwellen und diese Wellen entsprechen nicht den Ventrikelkontraktionen. Was ich bei der Erklärung der vorigen Kurve sagte, ist auch hier anzuwenden; diese steilen Wellen entsprechen den Vorhofskontraktionen, und zwar stimmen die Anfänge dieser steilen Wellen nicht immer mit dem Beginne der Vorhofskontraktionen überein.

Der Anfang der Vorhofskontraktionen ist meist in dem Knicke der steilen Wellen angedeutet, diese Stelle habe ich auf der Kurve bezeichnet, nur an der Stelle mit dem Zeichen x kann ich nicht den Anfang der Vorhofskontraktion bestimmen. Die scheinbare Unregelmäßigkeit der Vorhofsperiode hängt mit der ungleich schnellen Geschwindigkeit des Papiers zusammen. Die Gesamtzahl der tachysystolischen Ventrikelschläge beträgt 65, und der Vorhof schlägt während dieser Zeitdauer 49 mal. Hier muß ich betonen,

daß die Frequenz der Kontraktion von beiden Herzteilen während dieser Tachysystolie immer schneller und schneller wird, wenn auch mit sehr geringerer Differenz. Durchschnittlich beträgt die Vorhoffrequenz während der Tachysystolie 129 und die Kammerfrequenz 170 in der Minute. Diese letzt erwähnte Beschleunigung der Vorhoffrequenz während Tachysystolie habe ich manchmal in anderen Anfällen weit deutlicher bemerkt. Eine solche Tachysystolie dauerte manchmal länger als 100 Schläge, während ein solcher Zustand zu anderer Zeit bei diesem Kranken niemals zu beobachten war.

In diesem Fall sieht man die Ventrikeltachysystolie durch die Häufung von ventrikulären Extrasystolen entstehen. Ein solcher Zustand ist schon experimentell von J. Rihl (10) beobachtet und abgebildet worden. In seiner Mitteilung hat er folgendes hervorgehoben: „Entwickeln sich jedoch die Extrareize in so rascher Folge, daß die Ursprungsreize nicht mehr zur Geltung kommen können, so kommt es zu einer ventrikulären Tachykardie, die nur aus Extrasystolen besteht. Bei letzteren Tachykardien kann der Vorhof entweder seinen ursprünglichen Rhythmus beibehalten oder aber durch eine vom Ventrikel ausgehende rückläufige Erregung beeinflußt werden. Je nachdem verhält sich der Venenpuls verschieden.“

Also ist es schon experimentell sichergestellt, daß infolge einer kontinuierlichen Reihe von Kammerextrasystolen ein Übergang der Erregung von dem Vorhof auf die Kammer nicht stattfinden kann.

Im Jahre 1905 hat Goteling Vinnis (11) einen Fall mitgeteilt, der große Ähnlichkeit mit meinem Falle hat. In jenem Falle schlug der Vorhof ganz regelmäßig während der frequenten Ventrikeltätigkeit. Wenckebach zitierte den betreffenden Fall in seiner Mitteilung; nach seiner Erklärung war dieser Zustand durch Reizleitungsstörung hervorgerufen.

Wenckebach (13) gab folgende Erklärung: „Ich glaube hier Leitungsstörung annehmen zu müssen, und zwar in der Weise, daß für gewöhnlich nur jeder zweite zugeleitete Reiz die Kammer erreichte. Hierfür spricht beinahe mit Sicherheit, daß in den Anfällen von gehäuften Ventrikelsystolen nicht eine einzige auf die Vorkammer überging, die Vorkammer ruhig und rhythmisch weiter klopfte. Das kann nur bei dissoziiert arbeitender Kammer und bei aufgehobener Leitung zwischen A und V stattfinden. Eine zeitweilige Besserung der Reizleitung oder vielleicht der Erregbarkeit der Kammer wäre dann die Ursache, daß dann und wann jeder zugeleitete Reiz Effekt hat und die Kammer somit in dem ursprünglichen Herzrhythmus schlägt. Wir müssen in diesem Falle so wie so nicht totale Dissoziation sondern wechselnde Beziehungen zwischen A und V annehmen.“

Ob diese Erklärung des Vinnis'schen Falles richtig ist, kann ich leider nicht sagen, weil die Kurven der Vinnis'schen Mitteilung nicht klar genug sind. In meinem Falle kann man sicherlich nicht von einer Überleitungsstörung sprechen, wenn auch die Vorhöfe und Kammern während der extrasystolischen Ventrikeltachykardie dissoziiert schlagen. Denn die Dissoziation kommt hier nicht deshalb zustande, weil die Überleitung von Vorhof zur Kammer gestört ist, sondern nur deshalb, weil die Kammern infolge ihrer höheren Frequenz zur Zeit der vom Vorhof kommenden Erregungen sich stets in der refraktären Phase befinden. Sobald die Ventrikeltachysystolie aufgehört hat, geht auch der Vorhofreiz wieder auf die Kammer über.

Erörterung der die Ventrikeltachysystolie auslösenden Umstände.

Im vorliegenden Falle sieht man einen Übergang der einzelnen Extrasystolen in eine extrasystolische Tachykardie. Bevor ich auf die Pathogenese der Tachykardie eingehe, möchte ich hier etwas von der Entstehungsweise der Extrasystole sprechen.

Von vielen Autoren wird angenommen, daß die Extrasystole häufig nervöser Natur sei. In meinem Falle bemerkte ich, daß Extrasystolen durch psychische Aufregung (Weinen) zur Zeit regelmäßiger Herztätigkeit auftraten, und auch durch psychische Aufregung (Rechnen) die Häufigkeit der Extrasystolen von der kontinuierlichen Bigeminie oder Trigemini bis zur ventrikulären extrasystolischen Tachykardie gesteigert wurde. Aus dieser Tatsache geht sicher hervor, daß der nervöse Einfluß hier eine große Rolle spielte, ohne daß man es ausschließen kann, daß eine organische Veränderung zugrunde lag.

Um auf die Pathogenese der vorliegenden Ventrikeltachysystolie einzugehen, muß man zuerst die Frage beantworten: Ob es hier sich um Vaguswirkung oder Acceleranswirkung handelt? In betreff dieses Punktes möchte ich darauf aufmerksam machen, daß in vorliegendem Falle die Schlagfrequenz des Vorhofes und der Kammer während der Tachysystolie allmählich stieg. Diese Tatsache kann man vielleicht hier verwenden. Daß der beschleunigende Nerveneinfluß auf den Herzrhythmus entweder durch Acceleransreizung oder durch Herabsetzung des Vagustonus entstehen kann, ist eine bekannte Tatsache. Die Steigerung der Herzschlagzahl nach Herabsetzung des Vagustonus beruht nach Ausführungen H. E. Hering's darauf, daß eine beschleunigende

Kraft frei wird, welche zum Teil außerhalb des Herzens und zwar im nervösen System der Acceleratoren ihren Sitz hat. Ich habe folgende Beobachtung gemacht, welche darauf hinweist, daß eine Vaguslähmung von gewissem Grade Ventrikeltachysystolie nicht hervorbrachte.

Am 18. März wurde durch subkutane Atropininjektion die Vorhoffrequenz von 115 bis 146 in der Minute beschleunigt, aber es kam hier keine kontinuierliche Folge von Extrasystolen vor, während direkt vor dieser Atropininjektion die erwähnte psychische Aufregung eine Kammertachysystolie von 186 in der Minute hervorrief, während die Vorhoffrequenz auch nur bis auf 150 in der Minute beschleunigt wurde.

So wird es nahe liegen, die hier unter psychischem Einfluß hervorgerufene Ventrikeltachysystolie im wesentlichen als Acceleransreizung aufzufassen.

Was die Vagusreizung anbelangt, ist in letzter Zeit von Weiland (12) experimentell festgestellt, daß durch schwache Vagusreizung bei arterieller Drucksteigerung das Auftreten von Extrasystolen gefördert werden kann. In unserem Falle ist aber für eine derartige Genese kein Anhaltspunkt anzuführen.

Wie die Acceleransreizung das Auftreten der Extrasystole beeinflußt hat, kann man nicht so einfach erklären. Man kann hier an zwei Möglichkeiten denken: erstens ob die Acceleransreizung in der Kammer heterotope Ursprungsreize bildet und so die Extrasystolen auslöst, oder zweitens ob die Acceleransreizung die Anspruchsfähigkeit der Kammern gesteigert hat und heterotype Reize, die sonst keine Kontraktion auslösen können, genügen, um die Kontraktion der Kammern auszulösen.

Wenn ich nun die erste Erklärungsmöglichkeit bespreche, die das Auftreten der Extrasystole durch heterotope Ursprungsreizbildung infolge Akzeleransreizung erklärt, so hätte diese Erklärung gegenüber der letztgenannten den Vorzug einfacher zu sein; denn es benötigt hier nicht der Annahme heterotyper Reize; es sind viele Experimente gemacht, die für die Wahrscheinlichkeit dieser Erklärung sprechen.

H. E. Hering hat auf dem Kongreß der Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1910 (6) folgende Ansicht über Extrasystolen veröffentlicht:

„Bei der Besprechung der heteropen Automatie müssen wir auch der so häufig zu beobachtenden Extrasystolen gedenken. Bekanntlich gibt es je nach dem Angriffspunkte des Extrareizes, aurikuläre, atrio-

ventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, welche sporadisch oder in der Form einer kontinuierlichen Bigeminie oder unmittelbar hintereinander auftreten können, so daß es zu einer mehr oder weniger lang andauernden extrasystolischen Tachykardie kommt, wofür ich schon im Jahre 1900 den experimentellen Beweis geliefert habe.

Bei diesen extrasystolischen Tachykardien kann das Herz oft lange Zeit hindurch ganz rhythmisch schlagen, wie bei einer durch heterotope Automatie ausgelösten Tachykardie.

Diese Tatsache, wie auch noch andere Umstände haben mich schon seit Jahren daran denken lassen, daß in vielen Fällen von Extrasystolie es vielleicht heterotope Ursprungsreize sind, welche als Extrareize Extrasystolen auslösen.

Diese Hypothese würde auch eine plausible Erklärung für diejenigen Fälle von Extrasystolie beim Menschen geben, welche vielfach als nervöse angesehen werden.“

Nun haben H. E. Hering's Versuche festgestellt, daß Acceleransreizung unter gewissen Bedingungen Ursprungsreize an verschiedenen Stellen des Reizleitungssystems bilden kann.

Was meinen Fall betrifft, kann man ihn vielleicht so verstehen, daß hier eine extrasystolische Ventrikeltachysystolie durch heterotope Ursprungsreize hervorgerufen wurde. Mittels dieser Auffassung kann man vielleicht folgende Tatsache erklären: Erstens das Intervall zwischen zwei Extrasystolen im Beginn einer kontinuierlichen Folge von Extrasystolen hat beinahe die gleiche Entfernung wie das zwischen zwei Extrasystolen bei Trigeminie oder Tetragebinie; zweitens wenn man genauer zusieht, so bemerkt man, daß das Intervall zwischen zwei Extrasystolen bei einer langen kontinuierlichen Folge der Extrasystolen allmählich immer kürzer wird. Die erst genannte Tatsache kann man so auffassen, daß hier die Extrasystole durch heterotope Ursprungsreize mit beinahe gleichem Rhythmus gebildet wird, sowohl bei Trigeminie wie bei Ventrikeltachysystolie und die zweite Tatsache so, daß durch stärkere Acceleransreizung die Reizbildung immer mehr beschleunigt wird.

Wenn man so das Auftreten der Ventrikeltachysystolie als heterotope Reizbildung auffaßt, so muß man die Tatsache, daß die Extrasystole bald vereinzelt, bald in Form der Ventrikeltachysystolie vorkommt, in folgender Weise erklären: Wenn die Acceleransreizung schwächer ist, so bildet sie wenige heterotope Reize; wenn sie stärker ist, so kommt es zu häufigeren heterotopen Reizbildungen, was in einer Ventrikeltachysystolie sich äußert.

H. E. Hering (6) hat bezüglich der Genese der heterotopen Automatie folgende Sätze ausgesprochen:

„Es kann zur heterotopen Automatie kommen.

1. Wenn die Ursprungsreize am normalen Ausgangspunkte, die nomotopen, sich seltener oder gar nicht mehr entwickeln.

2. Wenn die heterotopen Ursprungsreize durch eine entsprechende Ursache zu einer rascheren Reizbildung veranlaßt werden als die nomotopen.

3. Wenn die Reizleitung von dem Bildungsort der nomotopen Ursprungsreize funktionell oder anatomisch, zeitweilig oder dauernd aufgehoben ist.“

Mein Fall entspricht gerade der zweiten Bedingung.

Ich möchte noch etwas über die Frequenz der Kammern sagen; es hat den Anschein, als ob sich die Tatsache, daß in diesem Falle die Kammern so frequent schlugen, nicht mit dieser Auffassung in Einklang bringen ließe; denn, daß beim Menschen die automatische Kammer mit weit geringerer Frequenz als ein normales Herz zu schlagen pflegt, ist eine allbekannte Tatsache; sie schlägt gewöhnlich mit der Frequenz nur 30 in der Minute; jedoch ist dies nicht immer der Fall. Ich habe schon im Frühjahr (9) 1911 mitgeteilt, daß sich die Pulsfrequenz bei vollständigem Herzblock durch Adrenalininjektion von 34 in der Minute bis auf 60 in der Minute steigerte; weil ich während dieser Frequenzsteigerung Extrasystolen ohne kompensatorische Pause konstatierte, ist es sicher, daß in diesem Moment auch die Kammer wirklich vom Vorhofs unabhängig schlug. A. Hoffmann (8) publizierte auch, daß er bei einem Herzblock die Frequenz der Kammer bis auf 120 in der Minute steigen sah. Peter Holst und Konrad Krohn sahen in ihrem zweiten Falle von Herzblock eine hohe Frequenz der automatisch schlagenden Kammern während der paroxysmalen Anfälle. Fälle von solcher höherer Kammerschlagzahl in der Literatur wurden von H. E. Hering (7) im Kongreß für innere Medizin 1911 aufgezählt. Beim Tier (Hund) mit komplettem Herzblock beobachtete Erlanger (2) auch solche rapide Schläge der Kammer.

Der Umstand, daß sich während der extrasystolischen Tachysystolie die Kammerfrequenz allmählich steigert, würde unter der Voraussetzung, daß es sich um psychisch ausgelöste heterotope Reize handelt, darauf hinweisen, daß der Accelerans hier die Frequenz heterotoper Reize zu beschleunigen vermag. Daß die Nn. accelerantes überhaupt eine heterotope Reizbildung in frequenzsteigerndem Sinne beeinflussen können, geht aus der Wirkung dieser Nerven auf die blockierte Kammer hervor, welche zuerst von

H. E. Hering (3, 4, 5) und dann J. Erlanger (1) experimentell festgestellt wurde. Letzterer (2) hat bei Hunden, die durch Operationen den Herzblock bekamen, verschiedene Experimente gemacht und festgestellt, daß die nervöse Aufregung, Muskelanstrengung und Äthernarkose die Kammerfrequenz gesteigert haben, während Digitalis ohne Wirkung auf die Kammerfrequenz geblieben ist. Von klinischer Seite sind aber nur wenige Mitteilungen bekannt geworden, welche die Acceleranswirkung auf die vollständig blockierte Kammer bestätigen würden. A. Hoffmann führte die erwähnte Kammertachysystolie, welche er an einem Herzblockkranken konstatierte, auf eine Acceleranswirkung zurück. Ich (9) habe in zwei Fällen von vollständigem Herzblock festgestellt, daß durch körperliche Anstrengung, Adrenalininjektion, Amylnitritinhalation, besonders in einem Falle durch psychische Aufregung, eine deutliche Beschleunigung der automatischen Kammerschläge hervorgerufen wurde, was sich natürlich durch Acceleranzwirkung auf die blockierte Kammer erklären läßt. Sonst habe ich bei den erwähnten zwei Fällen konstatiert, daß Digalen und Atropin keine Frequenzänderung der automatischen Kammer zur Folge hatten — trotz deutlicher Drucksteigerung nach der Digaleninjektion.

Ob es sich hier aber in der Tat um heterotope Reizbildung handelt, kann ich nicht sicher sagen, weil die Möglichkeit der an zweiter Stelle genannten Erklärung, die das Auftreten der Extrasystolen durch Steigerung der Anspruchsfähigkeit der Kammer bei Vorhandensein heterotyper Reize erklärt, nicht ausgeschlossen ist.

Die Tatsache, daß die Extrasystole jedesmal in einem ganz bestimmten Intervall nach der normalen Systole auftritt, das annähernd gleich groß ist dem Intervall zwischen zwei Extrasystolen bei unmittelbarer Aufeinanderfolge zweier oder mehrerer Extrasystolen, ließe vielleicht daran denken, daß es sich hier um einen in einem ganz bestimmten Intervall nach jeder Systole auftretenden heterotypen Reiz handelt, der jedoch nur dann wirksam wird, wenn die Anspruchsfähigkeit der Kammern infolge Acceleranswirkung gesteigert ist. Die leichte Verkürzung des Intervalls zwischen zwei Extrasystolen, welche man im Verlaufe der extrasystolischen Tachysystolie beobachtet, könnte man vielleicht durch Verkürzung der Latenzzeit für den heterotypen Reiz erklären, wenn derselbe infolge der Verkleinerung der Kontraktionen in eine etwas spätere Phase der Kontraktion fällt.

Die Auffassung, daß die Extrasystole bei Bigeminie durch die

direkt vorangehende Systole hervorgerufen wird, hat Wenckebach (13) schon geäußert; A. Hoffmann (8) hat zur Erklärung der Extrasystolen bei vollständiger Dissoziation die Drucksteigerung bei vorangehender Kontraktion als auslösenden Reiz der folgenden Extrasystolen angenommen. Auf einschlägige experimentelle Tatsachen komme ich in einer späteren Mitteilung zurück.

Bemerkungen über die Beziehung dieser Ventrikeltachysystolie zur paroxysmalen Tachykardie.

Die besprochene Ventrikeltachysystolie äußerte sich klinisch ganz wie eine paroxysmale Tachykardie; plötzlicher Anfang und plötzliches Ende, gleichmäßige Beschleunigung und Kleinerwerden des Pulses, leichtes Beben des Thorax, deutliche Venenpulsation, reine Herztöne von klappendem Charakter waren Hauptzeichen im Anfall, kurz es hatte das Mädchen im Anfall dieselben Symptome wie bei paroxysmaler Tachykardie.

Ich möchte also sagen, daß ich in diesem Falle eine Art von paroxysmaler Tachykardie sah.

Über das Zustandekommen von paroxysmaler Tachykardie durch Acceleransreizung habe ich unter Anschluß an die auf dem letzten Kongreß für innere Medizin (April 1911) geäußerte Annahme von H. E. Hering (7) mich in seinem Institute experimentell beschäftigt, und es ist uns gelungen, durch die Erzeugung einer heterotopen Automatie einen der paroxysmalen Tachykardie ähnlichen Zustand zu bekommen¹⁾. Rothberger und Winterberg haben gleichfalls entsprechend ihrer am 27. Mai 1911 im physiol. Zentralblatt erschienenen vorläufigen Mitteilung diese Annahme experimentell stützen können. Von klinischer Seite sind mehrere Fälle von paroxysmaler Tachykardie durch Kurvenanalyse auf atrioventrikuläre Heterotopie zurückgeführt worden.

Mein Fall zeigt eine ventrikeltachysystolische Form der paroxysmalen Tachykardie, wobei ich hier nicht sicher sagen kann, ob es sich um heterotope Automatie handelt oder um durch heterotype Reize bedingte Extrasystolen. Die bekannte Tatsache, daß der Anfall der paroxysmalen Tachykardie sich häufig in einem gewissen Zusammenhang mit einem psychischen Einfluß äußert und auch häufig sich vor und nach demselben Extrasystolen zu zeigen pflegen, scheinen mir viel Interesse für diesen Fall zu bieten. Es scheint

1) Genaueres über diese Sache siehe die soeben erschienene Mitteilung von H. E. Hering, Zur Analyse der paroxysmalen Tachykardie. Münch. med. Wochenschr. 1911 Nr. 37.

mir sehr wahrscheinlich, daß ein Teil der Fälle von paroxysmaler Tachykardie auch in solcher Weise infolge Acceleransreizung entstehen kann.

Es drängt mich, Herrn Prof. Dr. H. E. Hering in Prag für die mannigfache Aufklärung, die er mir bezüglich dieser Arbeit während meines Aufenthaltes in Prag zuteil werden ließ, bestens zu danken.

Schlusssätze.

Der hier besprochene Fall zeigt eine Form von paroxysmaler Tachykardie, die unter dem Einfluß psychischer Erregung auftrat.

Aus der Analyse der gleichzeitig aufgenommenen Venen-, Arterienpuls- und Spitzenstoßkurven geht hervor, daß es sich hierbei wesentlich um eine Ventrikeltachysystolie handelte, welche den Vorhofrhythmus nicht beeinflusste.

Ob bei diesem Falle die Ventrikeltachysystolie durch Bildung von heterotopen Ursprungsreizen in den Kammern hervorgerufen ist, oder ob sie durch Steigerung der Anspruchsfähigkeit irgend-einer Stelle in den Kammern bei Vorhandensein von heterotypen Reizen entstanden ist, kann ich nicht mit Bestimmtheit sagen.

Jedoch ist es wohl sicher, daß bei diesem Falle die Extrasystolie bzw. Ventrikeltachysystolie durch Acceleransreizung hervorgerufen war. Infolge der Ventrikeltachysystolie kam es sekundär zu einer temporären vollständigen Dissoziation, da die vom Vorhofe kommenden Erregungen die Kammern stets im refraktären Stadium traf.

Die Beobachtung dieses Falles macht es mir glaublich, daß ein Teil der Fälle von paroxysmaler Tachykardie — sowie in diesem Falle — durch ventrikuläre Extrasystolen hervorgerufen wird, die unter dem Einfluß einer Acceleransreizung entstehen.

Literatur.

1. J. Erlanger, Vorläufige Mitteilung über die Physiologie des Herzblocks in Säugetieren. *Zentralbl. f. Physiol.* Nr. 1 p. 9, 1905.
2. J. Erlanger u. J. Blackman, Further studies in the physiology of heart-block in mammals chronic auriculo-ventricular heart-block in the dog. „Heart“ Vol. I Nr. 3 January 1910.
3. H. E. Hering, Über die Wirksamkeit des Accelerans auf die von den Vorhöfen abgetrennten Kammern isolierter Säugetierherzen. *Zentralbl. f. Physiol.* p. 1, 1903.
4. Ders., Accelerans cordis beschleunigt die unabhängig von den Vorhöfen schlagenden Kammern des Säugetierherzens. *Pflüger's Arch.* Bd. 107 p. 125, 1905.

5. Ders., Über unmittelbare Wirkung des Accelerans und Vagus auf automatisch schlagende Abschnitte des Säugetierherzens. Pfüger's Arch. Bd. 108 p. 281, 1905.
6. Ders., Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu dem spezifischen Muskelsystem des Herzens. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. 1910 p. 60.
7. Ders., Die nomotope und heterotope Automatie des Herzens. Verhandl. d. Deutschen Kongr. f. innere Med. 1911.
8. A. Hoffmann, Zur Kenntnis des Morgagni-Adams-Stokes'schen Symptomenkomplexes und seiner Differenzierung im Elektrokardiogramm. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100 p. 172, 1910.
9. Ken Kuré, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der völligen Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer des Herzens. Mitteilungen der medizinischen Fakultät der Kaiserlich Japanischen Universität zu Tokyo Bd. IX Heft 3, 1911.
10. J. Rihl, Experimentelle Analyse des Venenpulses. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 1 p. 43.
11. Goteling Vinnis, De aanhoudende verdubbeling van den hartslag (hartbigeminie).
12. Weiland, Experimentelle Untersuchung am Säugetierherzen über den fördernden Einfluß der Vaguserregung auf das Auftreten von Extrasystolen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 9 p. 486.
13. K. F. Wenckebach, Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 329, 1906.

Erklärung der Figuren auf Tafel V.

Zur Aufnahme der Kurven wurden der Jaquet'sche Polygraph und Sphygmograph gebraucht: Die Zeit ist in Fünftelsekunden markiert.

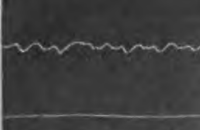
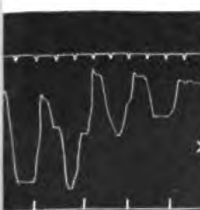
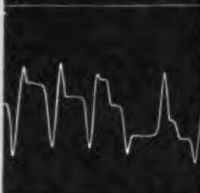
Fig. 1 u. 2 Radialpuls.

Fig. 3 obere Kurve — Venenpuls, mittlere Kurve — Herzspitzenstoß, untere Kurve — Radialpuls.

Fig. 4 a u. b obere Kurve — Venenpuls (darunter ist auf einer Linie der Beginn der Vorhofkontraktion eingezeichnet), mittlere Kurve — Herzspitzenstoß, untere Kurve — Radialpuls. b ist die direkte Fortsetzung von a.



Fig. 2



on F. C. W. Vo

5. Ders., Über unmittelbare Wirkung des Accelerans und Vagus auf automatisch schlagende Abschnitte des Säugetierherzens. Pflüger's Arch. Bd. 108 p. 281, 1905.
6. Ders., Die Herzstörungen in ihren Beziehungen zu dem spezifischen Muskel-system des Herzens. Verhandl. d. pathol. Gesellsch. 1910 p. 60.
7. Ders., Die nomotope und heterotope Automatie des Herzens. Verhandl. d. Deutschen Kongr. f. innere Med. 1911.
8. A. Hoffmann, Zur Kenntnis des Morgagni-Adams-Stokes'schen Symptomen-komplexes und seiner Differenzierung im Elektrokardiogramm. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100 p. 172, 1910.
9. Ken Kuré, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der völligen Dissoziation zwischen Vorhof und Kammer des Herzens. Mitteilungen der medizinischen Fakultät der Kaiserlich Japanischen Universität zu Tokyo Bd. IX Heft 3, 1911.
10. J. Rihl, Experimentelle Analyse des Venenpulses. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 1 p. 43.
11. Goteling Vinnis, De aanhoudende verdubbeling van den hartslag (hartbigeminie).
12. Weiland, Experimentelle Untersuchung am Säugetierherzen über den fördernden Einfluß der Vaguserregung auf das Auftreten von Extrasystolen. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie Bd. 9 p. 486.
13. K. F. Wenckebach, Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. p. 329, 1906.

Erklärung der Figuren auf Tafel V.

Zur Aufnahme der Kurven wurden der Jaquet'sche Polygraph und Sphygmograph gebraucht: Die Zeit ist in Fünftelsekunden markiert.

Fig. 1 u. 2 Radialpuls.

Fig. 3 obere Kurve — Venenpuls, mittlere Kurve — Herzspitzenstoß, untere Kurve — Radialpuls.

Fig. 4 a u. b obere Kurve — Venenpuls (darunter ist auf einer Linie der Beginn der Vorhofkontraktion eingezeichnet), mittlere Kurve — Herzspitzenstoß, untere Kurve — Radialpuls. b ist die direkte Fortsetzung von a.

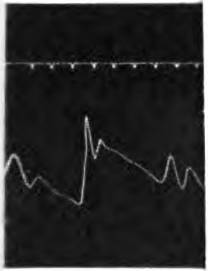
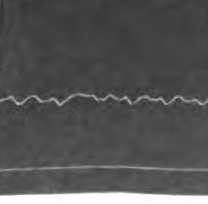
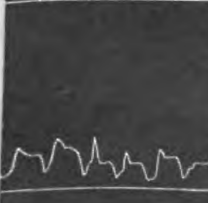
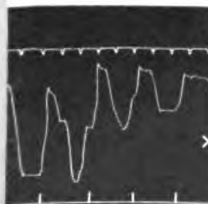
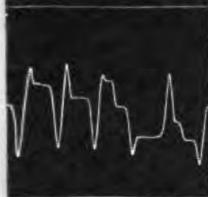


Fig. 3



on F. C. W. Vo

46

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12.

13.

gra

unt

Beg
unt

Aus dem Laboratorium der königl. chirurg. Universitätsklinik,
in Berlin (Dir. Geh.-Rat Prof. Dr. Bier).

Hämolyse, Lipolyse und die Rolle der einkernigen ungranulierten basophilen Zellen.

Von

Dr. S. Bergel in Hohensalza.

(Mit 8 Abbildungen.)

Nachdem die Tatsache festgestellt war, daß durch mehrmalige Injektion von körperfremdem Eiweiß sich im Organismus spezifische Antikörper gegen diese Substanzen bilden, glaubte man lange Zeit hindurch, daß überhaupt nur Eiweißstoffe imstande wären, als Antigene zu wirken und Antikörper zu erzeugen. In letzter Zeit gewinnt aber die Anschauung immer mehr an Wahrscheinlichkeit, daß auch gegen Lipoidsubstanzen Antikörper, oder allgemein gesagt, Reaktionsstoffe sich bilden (1). Viele Tatsachen sprechen zugunsten der Annahme, daß z. B. durch die lipoidhaltigen Krankheitserreger der Lepra, der Lues, wahrscheinlich auch der Tuberkulose usw., Stoffe im Organismus erzeugt werden, die gegen ihre lipoiden Antigene gerichtet sind und die charakteristischen Merkmale der Antikörper besitzen.

Die folgenden experimentellen Untersuchungen sollen Beiträge liefern zur Klärung der Frage nach der Anti- bzw. Reaktionskörperbildung gegenüber lipoiden Antigenen, nach dem Ursprung und dem Wesen dieser Abwehrstoffe. Bang und Forßmann (2), sowie Gottlieb und Lefmann (3) konnten den interessanten Nachweis führen, daß nach Injektion von Ätherextrakten aus roten Blutkörperchen sich spezifische Hämolsine bildeten. Andererseits wurde von Metschnikoff (4) die Beobachtung gemacht, daß bei der künstlichen Hämolsinbildung, bei der Vorbehandlung von Tieren mit intraperitonealen Injektionen von fremdartigen roten Blutkörperchen diese von den mononucleären Zellen des Blutes und der Lymphe, den sog. Makrophagen, aufgenommen und verdaut werden;

aber nicht bloß an einkernigen Zellen reiche Exsudate, sondern auch Milz und Lymphdrüsen enthalten nach Metschnikoff hämolytische Substanzen, Befunde, die von Tarassewitsch (5), Shibayama (6), Morgenroth und Korschun (7) u. A. bestätigt wurden. Der biologische Konnex dieser beiden an sich scheinbar zusammenhanglosen Beobachtungen konnte in sehr verständlicher Weise hergestellt werden durch den von mir erbrachten Nachweis eines fettspaltenden Fermentes (8) in den lymphocytären Elementen und deren Bildungsstätten, der Milz und den Lymphdrüsen. Hierdurch wurden neue Gesichtspunkte eröffnet, die die Vorgänge bei der Hämolysinbildung in ein bestimmtes Licht zu rücken und klarer zu beleuchten imstande waren.

In einer früheren Arbeit (9) hatte ich daher bereits die Vermutung ausgesprochen, daß die durch die Vorbehandlung mit roten Blutkörperchen erzielte Hämolyse auf einer Lipolyse beruhe bzw. mit einer durch das fettspaltende Ferment der Lymphocyten und ihrer Bildungsorgane erfolgten Lyse der Lipoidschicht der roten Blutkörperchen im Zusammenhang stehe. Bestärkt wurde ich in meiner Vermutung einerseits durch die Beobachtung, daß Substanzen, welche Fette lösen, Chloroform, Äther, Alkohol, Pankreassaft, auch hämolytisch wirken und andererseits durch die Untersuchungen von Neuberg und Rosenberg (10) und Neuberg und Reicher (11), welche feststellten, daß die pflanzlichen, tierischen und bakteriellen Hämolysine gleichzeitig lipolytische Eigenschaften besitzen.

Es sollte nun auf experimentellem Wege untersucht werden, ob die durch die Vorbehandlung mit fremdartigen roten Blutkörperchen bewirkte Hämolyse in ursächlichem Zusammenhang steht mit einer Lipolyse bzw. von einer solchen begleitet ist und ferner, ob diese Lipolyse durch das fettspaltende Ferment der einkernigen Zellen und deren Bildungsorgane, der Milz und der Lymphdrüsen, bedingt ist. Es könnten durch diese Untersuchungen verschiedene Fragen der Beantwortung nähergebracht werden, nämlich ob tatsächlich die lipoiden Substanzen der roten Blutkörperchen als Antigene wirken, die nach unserer Anschauung infolge chemotaktischer Reizwirkung die lipolytischen Elemente des Organismus in Aktion treten lassen, ob also die lipoiden Substanzen eine Antistoffproduktion veranlassen, und ob diese ihre Quelle in den einkernigen weißen Blutkörperchen und deren Bildungsstätten, insbesondere Lymphdrüsen und Milz haben. Damit würde gleichzeitig festgestellt sein, daß die Antikörperbildung zum

Teil wenigstens eine Lipasenwirkung, also eine Art Verdauung darstellt.

Es mußte zum Zwecke dieses Nachweises untersucht werden, ob in dem nach der intraperitonealen Injektion fremdartiger roter Blutkörperchen sich bildenden Exsudate die Erythrocyten gerade durch diejenigen Zellen bzw. Substanzen bzw. Organe beeinflusst werden, welche ein Fettsplittingsvermögen besitzen, oder ob sie auch durch andere Fermente, z. B. eiweißspaltende, oder durch sonstige Stoffe alteriert werden. Ferner waren Untersuchungen darüber nötig, ob diejenigen Substanzen bzw. Organe, welche durch die mehrmalige Vorbehandlung mit roten Blutkörperchen an hämolytischer Kraft zunehmen, auch stärkere lipolytische Eigenschaften gewinnen. Es mußte zu diesem Behufe nicht bloß das peritoneale Exsudat, sondern auch besonders das Serum, die Milz und Lymphdrüsen der zu injizierenden Tiere vor, während und nach der Behandlung auf ihr hämolytisches und gleichzeitig lipolytisches Vermögen geprüft werden. Dadurch konnte man vielleicht, wie gesagt, Aufschluß bekommen nicht bloß über den chemischen Prozeß der Hämolyse, die Art der Antikörperbildung überhaupt, sondern auch über die Bildungsstätte der Hämolysine und über die Frage nach der Fähigkeit auch der lipoiden Stoffe, Antikörper zu bilden.

Es wurden nun Fröschen, weißen Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen fremdartige rote Blutkörperchen, meist eine 5%₀ Aufschwemmung von gewaschenen Hammelblutkörperchen, Fröschen und Mäusen auch Kaninchenblutkörperchen, mehrfach in die Bauchhöhle injiziert, und zwar innerhalb von 2 Wochen gewöhnlich dreimal, Fröschen und Mäusen je 1—1½ ccm, Meerschweinchen 5 ccm und Kaninchen 10 ccm. Dann wurde in gewissen Zeitabständen das Punktat der Bauchhöhle mikroskopisch auf seinen Zellgehalt und weiterhin auf Hämolyse und auf Lipolyse untersucht, ferner wurde das Serum auf Hämolyse gegenüber den verwendeten roten Blutkörperchen und Lipolyse gegenüber Monobutyryn, Lecithin, Mandelöl, öfter auch gegenüber Knochenöl, Butterfett, Knochenmark usw. geprüft. Nach der Sektion der behandelten Tiere wurden Milz, Mesenterialdrüsen und Serum gleichfalls auf Hämolyse und Lipolyse untersucht. Milz und Lymphdrüsen konnten naturgemäß nicht, wie es beim Serum möglich war, von demselben Tiere fortlaufend während der ganzen Behandlungsdauer untersucht werden, sondern mußten von Kontrolltieren entnommen werden. Von Milz und Mesenterialdrüsen wurde eine Maceration in 3 bzw. 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung

hergestellt und diese auf Hämolyse und Fettspaltung geprüft. Das lipolytische Vermögen wurde in der Weise bestimmt, daß meist 1 ccm Serum oder 1 ccm einer Milz- oder Lymphdrüsenmaceration mit 10 Tropfen Monobutyryn oder auch nur 10 g einer 1 % Monobutyrynlösung oder 1 g Lecithin usw. 2 Stunden, in einigen Fällen 24 Stunden, unter mehrmaligem Umschütteln im Brutofen bei 37 ° belassen und nachher auf Eis gestellt wurde. Alsdann wurde mit $\frac{1}{10}$ Normalnatronlauge gegen 1 Tropfen einer 1 % alkoholischen Phenolphthaleinlösung titriert. Die eben bis zur Rotfärbung verbrauchte Menge Natronlauge wurde als Zahlenwert der Acidität angegeben. Selbstverständlich wurden zur Kontrolle sowohl Serum, Milz- und Lymphdrüsenmaceration als auch die entsprechenden Fettarten mit in den Brutofen gestellt, nacher auf ihren eventuellen Säuregehalt geprüft und dieser angegeben.

Wenn man Fröschen oder Mäusen je $1-1\frac{1}{2}$ g einer 5 % Kaninchen- oder Hammelblutkörperchenaufschwemmung in die Bauchhöhle injizierte, so fand man nach etwa einer Stunde nur recht wenig Leukocyten, aber schon nach 2—3 Stunden erwiesen sich die weißen Blutkörperchen als erheblich vermehrt; diese Steigerung betraf sowohl die polynucleären Neutrophilen, als auch insbesondere die einkernigen, deren Kern wie Protoplasma bei der Eosin-Methylenblaufärbung nur den basischen Farbstoff annehmen, nach May-Grünwald gefärbt einen runden, großen, manchmal blaßblauen Kern und dunkler blau gefärbtes, ungranuliertes Protoplasma hatten; meist indessen überwog die Anzahl derjenigen einkernigen ungranulierten basophilen Zellen, deren runder oder etwas gekrümmter, zuweilen eingebuchteter Kern intensiver blau tingiert war als das Protoplasma. Am zweckmäßigsten erwies sich, und die schönsten Bilder lieferte die Giemsa-färbung, die auch bei den folgenden Untersuchungen mit Vorliebe angewandt wurde. Der meist chromatinreiche Kern hatte eine violette und das ungranulierte Protoplasma eine hellblaue Farbe. Hin und wieder wurden die Präparate auch mit dem Pappenheim-schen Gemisch, Methylgrün-Pyronin, gefärbt. Etwa 7 Stunden nach der Injektion war die Zahl der polymorphkernigen gegenüber den einkernigen, ungranulierten Zellen bereits wesentlich zurückgetreten. Meist sind es größere oder etwas kleinere Zellen mit rundem oder schwach gekrümmtem Kern, der in dem ungranulierten Protoplasma häufig etwas exzentrisch gelagert ist, in denen man um diese Zeit bereits phagocytierte rote Blutkörperchen beobachten kann. In der größten Zahl der Fälle sah ich nur 1—2 in je einer Zelle

liegen, aber hin und wieder konnte man deren 4—5 in solch einem weißen Blutkörperchen vorfinden (Fig. 1). Nach 18 Stunden sind auch noch polymorphkernige neutrophile Zellen zu sehen, aber die einkernigen ungranulierten basophilen überwiegen bei weitem, und in ihrem Zelleibe findet man oft rote Blutkörperchen eingelagert. Auffallend ist es jedenfalls, worauf ja Metschnikoff zuerst hingewiesen hat, daß die roten Blutkörperchen fast ausschließlich von den einkernigen ungranulierten basophilen Zellen, den sog. Macrophagen, aufgenommen werden. Ein ähnliches mikroskopisches Bild erhält man nach 24 Stunden. Nach 48 Stunden beobachtet man auch vereinzelt polynucleäre Zellen, aber immer wieder überwiegen die einkernigen, in denen man schon vielfach veränderte rote Blutkörperchen, Bröckel und Trümmer erkennen kann.

Fig. 1.



Bauchhöhlenexsudat einer Maus, 7 Stunden nach Injektion von roten Hammelblutkörperchen.

Entnimmt man nun einem Frosch, dem man rote Kaninchenblutkörperchen in die Bauchhöhle injiziert hatte, mit einer Glaskapillare etwas Exsudat, so ist dieses in den ersten Tagen selbst trübe, undurchsichtig und auch nicht imstande, auf einem Objekt-

4*

träger mit einem Tropfen frischer Kaninchenblutkörperchenemulsion Hämolyse zu erzeugen. Mehrfach, nicht immer, konnte ich die Beobachtung machen, daß selbst nach einmaliger Injektion nach etwa 7—8 Tagen ein Tropfen des aus der Bauchhöhle entnommenen Exsudates mit einem Tropfen der betreffenden roten Blutkörperchenemulsion zusammengebracht, zuerst Agglutination und dann, nach kürzerer oder etwas längerer Zeit, Hämolyse ergab. Diese öftere Beobachtung war die Regel und konnte fast ausnahmslos gemacht werden, wenn man kurze Zeit, oft schon einige Stunden nach der zweiten intraperitonealen Injektion der gleichen Blutart das Punktat, das fast stets an sich schon mehr oder minder hämolytisch war, mit der entsprechenden Blutart außerhalb des Körpers mischte. In etlichen Fällen konnte in dem Peritonealexsudat schon eine Hämolysinwirkung nachgewiesen werden zu einer Zeit, wo das Serum der betreffenden Tiere sich noch nicht als hämolytisch erwies. Längere Zeit nach der zweiten oder schon kurz nach der dritten Injektion entnommenes Bauchhöhlenexsudat erwies sich gegenüber den betreffenden roten Blutkörperchen außerhalb des Organismus stets als hämolytisch. Die Hämolyse trat auch bei Zimmertemperatur, meist schon nach kurzer Zeit ein und erwies sich anscheinend als spezifisch. Ich konnte wenigstens die Beobachtung machen, daß, wenn man Fröschen mehrfach Kaninchenblutkörperchen in die Bauchhöhle in gewissen Zwischenräumen injizierte und nachher das Exsudat auf Kaninchenblutkörperchen einwirken ließ, man regelmäßig Hämolyse erhielt, während Hammel- und Menschenblutkörperchen nicht oder nur nach langer Zeit und in viel geringerem Grade hämolysiert wurden. Das, was von den einkernigen weißen Blutkörperchen, der Milz und den Lymphdrüsen als Reaktionsprodukt auf den spezifischen Reiz des Antigens hin abgesondert wird, scheint der Amboceptor zu sein; Delezenne (12) fand ja auch in den einkernigen weißen Blutkörperchen, den Peyer'schen Plaques usw. Enterokinae, einen dem hämolytischen Amboceptor ähnlich gebauten Körper. Doch dies, sowie der Einfluß der Inaktivierung der in Betracht kommenden Substanzen auf die Beziehungen zwischen Hämolyse und Lipolyse ist weiteren Untersuchungen vorbehalten.

In einigen Fällen konnte ich nachweisen, daß das kurze Zeit nach der ersten Injektion entnommene Bauchhöhlenexsudat gegenüber Monobutyryn schwächer fettspaltend war als die nach dreimaliger Injektion gewonnene Bauchhöhlenflüssigkeit. Auch diese Befunde sollen noch nach verschiedener Richtung hin ergänzt

werden, besonders in bezug auf den Einfluß der Inaktivierung des Exsudates.

Die mit den roten Blutkörperchen oder deren Trümmern beladenen einkernigen Zellen findet man, wie das ja auch von Metschnikoff beschrieben wurde, bei der mikroskopischen Untersuchung weiterhin in der Milz und in den Mesenterialdrüsen der vorbehandelten Tiere.

Wenn also tatsächlich der von Metschnikoff erhobene Befund bestätigt werden konnte, daß die roten Blutkörperchen von den einkernigen Zellen aufgenommen, umgewandelt und in die Milz- und Lymphdrüsen übergeführt werden, so hat diese Erscheinung, von unseren Gesichtspunkten aus betrachtet, ihren Grund darin, daß auf die Injektion von Substanzen lipoider Natur, wie sie die Hüllen der roten Blutkörperchen darstellen, diejenigen Elemente des Körpers reagieren, chemotaktisch angelockt werden, welche eine chemische Beziehung zu ihnen haben, welche, um nach den Ehrlich'schen Vorstellungen zu sprechen, spezifische Receptoren für die haptophore Gruppe des wirksamen Bestandteiles der roten Blutkörperchen, der Lipoids substanz, besitzen. Solche Elemente stellen die mit fettspaltenden Fähigkeiten begabten einkernigen Zellen und ihre Produktionsstätten, die Milz und die Lymphdrüsen, dar. Infolge der durch die Vorbehandlung erlangten Gewöhnung produzieren und sezernieren sie Reaktionsstoffe, die sich gegen das betreffende Lipoid spezifisch einstellen.

Die roten Blutkörperchen geraten also in der Tat von Anfang an, von ihrer Injektion in die Bauchhöhle während ihres Kreislaufes durch den Körper, gerade mit solchen Zellen, Organen und Säften in Wechselbeziehung, welche eine lipolytische Fähigkeit besitzen. Die auf den Reiz hin sich bildenden, an einkernigen Zellen reichen, entzündlichen Bauchhöhlenexsudate wirken eher hämolytisch als das Blutserum und werden durch die Vorbehandlung mit der entsprechenden Blutart nicht bloß stärker hämolytisch, sondern auch stärker lipolytisch. Wir sind daher wohl berechtigt, hieraus den Schluß zu ziehen, daß das Wesen der Hämolysinbildung in einem Zusammenhange steht mit einer Lipolyse, daß also das Lipoid als Antigen wirkt, Antikörper erzeugt, und daß diese fettspaltende Eigenschaften besitzen. Als Quellen für diese Antikörperproduktion, für diese Hämolysinbildung, kommen — vielleicht nicht ausschließlich —, diejenigen Zellen und Organe in Betracht, welche mit lipolytischen Fähigkeiten ausgestattet sind, die einkernigen ungranulierten basophilen weißen Blutkörperchen, die

Milz und die Lymphdrüsen. An polymorphkernigen Zellen reiche Exsudate und ihre Produktionsstätte, also das Knochenmark, haben nachgewiesenermaßen keine hämolytischen Wirkungen (Metschnikoff, Schneider (13)), weil sie eben proteolytische und keine lipolytische Eigenschaften besitzen.

Besteht das Wesen der Hämolyse wirklich in einer Lipolyse oder, noch vorsichtiger ausgedrückt, steht die Hämolyse mit einer Lipolyse in Zusammenhang, oder geht sie mit einer solchen einher, so kann man wohl erwarten, daß diejenigen Säfte bzw. Organe, welche infolge der Vorbehandlung eine Steigerung ihres hämolytischen Vermögens erfahren, auch stärker lipolytisch werden. Tatsächlich trifft dies auch zu. Über die durch die Vorbehandlung mit den roten Blutkörperchen erhöhte hämolytische und lipolytische Kraft des Serums, der Milz und der Lymphdrüsen gibt die beigefügte Tabelle Auskunft, wobei von Fettsubstanzen nur Monobutyryl und Mandelöl in Betracht gezogen wurden. Knochenöl wurde auch benutzt und wurde meist sogar noch stärker gespalten. Da die Zahlenwerte bei den verschiedenen Versuchen schwankten, ist hier nur der niedrigste und höchste Wert angegeben.

Ka.-Ser.		normal	vorbeh. m. Ha.-Bl.	Kontrolle
"	+ Ha.-Bl.	keine od. Spur Hämolyse	komplette Hämolyse	alkalisch
"	+ Monobutyryl	0,3—0,6	0,9—1,5	fast säurefrei
"	+ Mandelöl	0,3—0,4	0,5—0,6	0,2—0,25
Ka.-Milz		normal	vorbeh. m. Ha.-Bl.	bis 0,4
"	+ Ha.-Bl.	keine od. Spur Hämolyse	geringe bis mäßige Hämolyse	
"	+ Monobutyryl	1,2—2,0	2,6—3,5	
"	+ Mandelöl	0,6—0,9	0,9—1,0	
Ka.-Mesent.-Drüs.		normal	vorbeh. m. Ha.-Bl.	bis 0,2
"	+ Ha.-Bl.	keine od. Spur Hämolyse	mäßige bis starke Hämolyse	
"	+ Monobutyryl	0,4—1,0	1,7—2,6	
"	+ Mandelöl	0,3—0,6	0,8—1,0	

Wie ersichtlich, nimmt beides, die Hämolyse und Lipolyse durch die Vorbehandlung mit fremdartigen roten Blutkörperchen zu, die Hämolyse des Serums stärker als dessen Lipolyse, während die Lipolyse der Milz stärker zunimmt als ihr hämolytisches Vermögen — in einigen Fällen war es nur recht gering — und bei den Mesenterialdrüsen beides in ungefähr gleichem Maße sich steigert. Die Zunahme der hämolytischen Kraft geht also nicht immer parallel mit der Erhöhung des lipolytischen Vermögens,

wenigstens nicht gegenüber allen Fettarten; relativ am meisten ausgesprochen ist dieses Hand-in-Hand-Gehen von Hämolyse und Lipolyse gegenüber dem Monobutyryn, dann gegenüber dem Lecithin in öliger Lösung, dann gegenüber Knochenöl, dann Mandelöl, am wenigsten vielleicht gegenüber der Lecithinemulsion in physiologischer Kochsalzlösung. Die Bildungsstätten der einkernigen Zellen, die Lymphdrüsen und Milz der vorbehandelten Tiere, bekommen gleichfalls neben dem gesteigerten hämolytischen Vermögen auch eine erhöhte Fettspaltungskraft, die allerdings nicht miteinander parallel gehen. Die engen Beziehungen zwischen Hämolyse und Lipolyse äußern sich auch darin, daß das Blutserum an gewissen Infektionen Leidender nicht bloß stärker hämolytisch (14), sondern auch stärker lipolytisch (Neuberg und Reicher (11)) ist, als das normale, daß ferner entzündliche Exsudate sowohl hämolytisch (15) als auch lipolytisch (16) stärker wirken als Transsudate. Auf die die Hämolyse und Lipolyse vermittelnde Rolle der Lymphocyten deuten z. B. auch folgende Befunde hin. Es ist konstatiert worden, daß das Serum Basedowkranker, deren Blut bekanntlich sehr lymphocytenreich ist (Kocher, Caro, Gordon und Jagic u. A.), auflösend wirkt auf das Blut Gesunder (17).

Ebenso ist das Blutserum Malariakranker, das sehr viele einkernige Zellen enthält, agglutinierend (18, 19) und hämolytisch (20) für die roten Blutkörperchen gesunder Menschen.

Das Blut von Syphilitikern ferner, das Lymphocytenvermehrung aufweist (21—24), hat ein vermehrtes Fettspaltungsvermögen (25) und wirkt hämolytisch auf gesundes Blut (26), und auch im Liquor cerebrospinalis von Paralytikern, der viel Lymphocyten enthält (27), ist ein erhöhtes Fettspaltungsvermögen (25) und ein Hämolysin für Hammelblutkörperchen konstatiert worden (24). Ferner ist es bemerkenswert, daß gerade bei den Erkrankungen Iso- und Autolysinbildung beobachtet wird, die mit einer Vermehrung der Lymphocyten einhergehen, z. B. bei Lues, Scharlach, Typhus abdominalis, lymphatischer Leukämie (29—33) usw.

Nach diesen Feststellungen suchte ich noch weitere experimentelle Beweise sowohl für das Prinzip zu erbringen, daß auch Fettsubstanzen Reaktionen erzeugen, Gegenstoffe produzieren, wenigstens, wenn sie in seröse Körperhöhlen injiziert werden, als auch dafür, daß durch diese Fettsubstanzen gerade die einkernigen weißen Zellen und ihre Abkömmlinge chemotaktisch angelockt werden. Es sollte ferner gezeigt werden, daß diese und ihre Pro-

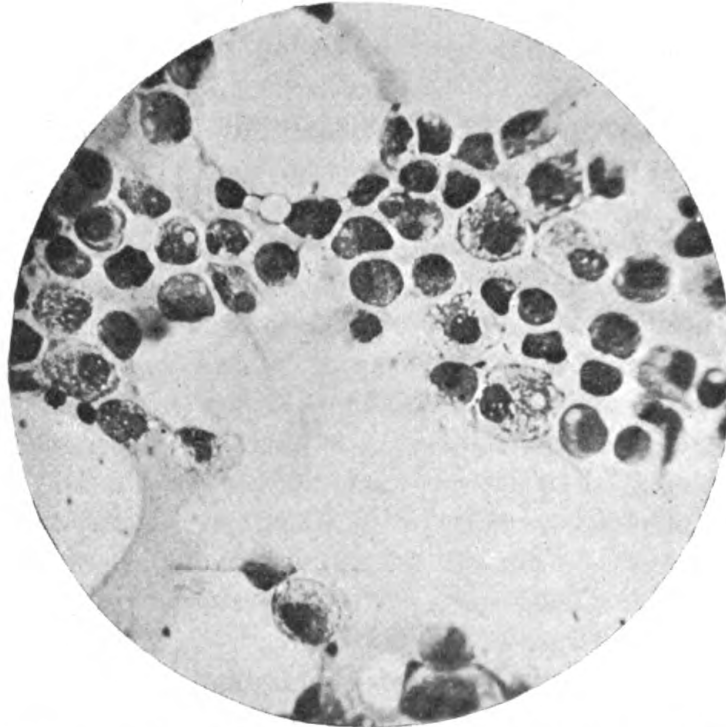
duktionsstätten, z. T. wenigstens, die Antistoffbildner sind, und daß bei den Fettsubstanzen die Reaktionsbildung durch Fettspaltung erfolgt, in ihrem Wesen einen dem Verdauungsprozeß ähnlichen Vorgang darstellt und daß das Fettspaltungsvermögen des Serums, der Milz und der Lymphdrüsen durch die Vorbehandlung zunimmt. Ich injizierte zu diesem Zwecke Mandelöl, Knochenöl, Eigelb, Lecithin in Emulsion (Merck) und in ölicher Lösung (Präparate von Merck, den Anilinfabriken, Clin, Riedel) in die Bauch- und Brusthöhle von Tieren und untersuchte in gewissen Zwischenräumen das Exsudat bezüglich seines makroskopischen Aussehens, mikroskopisch auf seinen Zellgehalt und chemisch in bezug auf sein Fettspaltungsvermögen sowohl gegenüber dem Fette, mit dem das Tier vorbehandelt war, als auch gegenüber anderen Fettarten. Nach mehrmaliger, gewöhnlich dreimaliger Injektion wurden dann Serum, Milz und Lymphdrüsen, auch Leber auf ihr Fettspaltungsvermögen geprüft, im Vergleich zu ihrer lipolytischen Fähigkeit im unvorbehandelten Zustande. In manchen Fällen erstreckte sich die Untersuchung auch darauf, ob die mit Fetten injizierten Tiere auch erhöhte hämolytische Eigenschaften gewonnen haben.

Als Versuchstiere wurden hier Frosch, weiße Maus, Meerschweinchen, Kaninchen und Hund benutzt. Für die Beurteilung der Zellreaktionen auf die Einverleibung des Fettes hin wurden Meerschweinchen und Kaninchen bevorzugt, weil das Experimentieren mit weißen Mäusen und auch mit Fröschen insofern in dieser Beziehung keine einwandfreien und eindeutigen Resultate liefert, als diese Tiere auf verschiedene Reize hin leicht mit einer Lymphocytose reagieren. Daher sind bei diesen Versuchen nur diejenigen Resultate als maßgebend angenommen worden, die bei Meerschweinchen und Kaninchen gewonnen wurden.

Injizierte man Mandelöl oder Knochenöl in die Bauch- oder Brusthöhle dieser Tiere, Fröschen und Mäusen etwa je 1 ccm, Meerschweinchen etwa 3—4 ccm intraperitoneal bzw. 2 ccm intrapleural, Kaninchen 5—6 bzw. 2—3 ccm, dem Hund 8—10 bzw. 3—4 ccm, und punktierte in gewissen Zeitabständen, so konnte man durchgehends schon nach kurzer Zeit, nach 5—6 Stunden, eine deutliche Emulgierung des Fettes wahrnehmen, die, in der Kapillare unter dem Mikroskop betrachtet, sich aus teils sehr kleinen, teils etwas größeren Tröpfchen zusammengesetzt präsentierte. Das Punktat hatte ein milchigweißes Aussehen. Um diese Zeit sieht man nur ganz vereinzelt Zellen, die sich erst später in

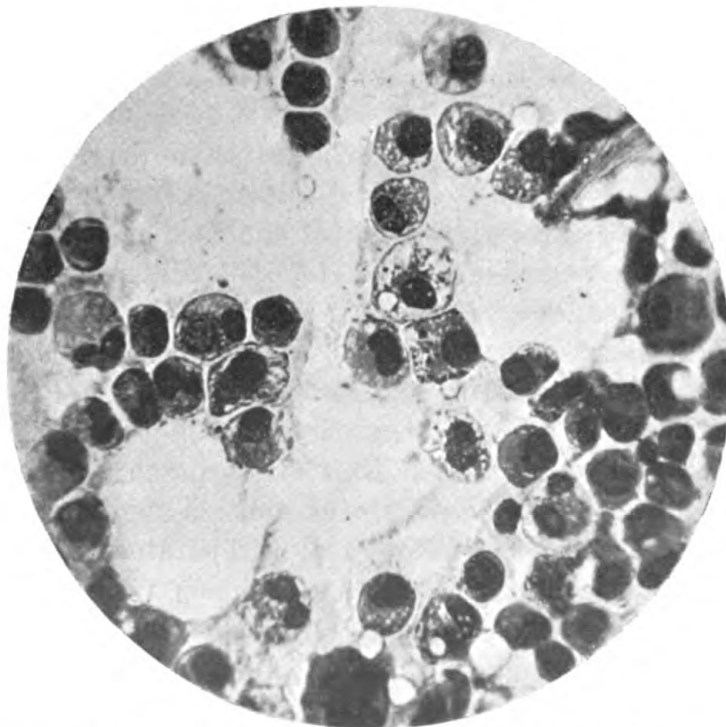
größeren Mengen einfinden. Nach 24 Stunden findet man neben relativ wenigen polynucleären neutrophilen die einkernigen ungranulierten basophilen ganz deutlich vermehrt, und schon jetzt befinden sich im Innern dieser einkernigen Zellen hellglänzende größere oder kleinere Kügelchen, Fetttröpfchen; die Vermehrung der einkernigen Zellen erfährt in der nächsten Zeit eine weitere Steigerung, während die Zahl der gelapptkernigen noch zurückgeht; die mononucleären Elemente sind oft strotzend angefüllt mit diesen Fetttröpfchen, die den blauen Farbstoff des Protoplasmas nie annehmen. Diese Zellen haben einen meist runden, manchmal auch etwas gebogenen Kern, häufig begegnet man Kernteilungen, und hin und wieder sieht man Exemplare mit zwei voneinander getrennten runden Kerngebilden. Oft liegt der Kern in der Mitte der Zelle, häufig ist er etwas exzentrisch gelagert. Die Größe der Zellen ist verschieden, bei vielen nimmt der Kern den größten Teil der Zelle ein, während nur wenig Protoplasma in ihr enthalten ist, andere sind größer, der Protoplasmasaum umfangreicher; alle färben sich aber z. B. nach Giemsa gleichmäßig, Kern violett, das ungranulierte Protoplasma hellblau. In dem Exsudat findet man auch hin und wieder Gebilde, die ähnlich desquamierten Endothelzellen aussehen. Je nach der Menge des injizierten Fettes trifft man das gleiche mikroskopische Bild am 3., 4., ja noch am 5., 6. Tage (Fig. 2 u. 3) an, alsdann verschwinden die Fetttröpfchen allmählich aus den Zellen. Fast ohne Ausnahme werden die Fetttröpfchen nur von den einkernigen, basophilen, ungranulierten Zellen aufgenommen, in polymorphkernigen, neutrophilen werden sie fast nie beobachtet. Sehr oft habe ich Präparate gesehen, wo in einem Gesichtsfelde fast alle einkernigen vollgepfropft waren mit Fetttröpfchen, während dicht danebenliegende Polynucleäre kein einziges enthielten. Abgesehen von diesen typischen, sich immer wiederholenden gesetzmäßigen Befunden war eine Erscheinung auffallend, wie man auch an mehreren der Mikrophotogramme deutlich sehen kann, daß nicht bloß in dem Protoplasma der Zelle die Fetttröpfchen in großer Anzahl zu finden waren, sondern daß auch vielfach der Kern von diesen hellen, punktförmigen Gebilden, die den Zellfarbstoff niemals angenommen haben, wie durchlöchert erschien. Wurden die Präparate vor der Giemsa-färbung mit Scharlachrot behandelt, so nahmen viele dieser Tröpfchen den Farbstoff sehr schön an, in fast jedem Präparate aber blieb eine gewisse Anzahl ungefärbt.

Fig. 2.



Bauchhöhlenexsudat eines Kaninchens, 6 Tage nach Injektion von Mandelöl.

Fig. 3.



Bauchhöhlenexsudat eines Kaninchens, 6 Tage nach Injektion von Mandelöl.

Mit den obigen fast völlig übereinstimmende Befunde, was das Auftreten der Zellart und die Aufnahme von Lecithinpartikelchen durch die einkernigen Zellen betrifft, erhielt ich nach Injektion von Lecithinemulsion Merck in die Brust- und Bauchhöhle von Tieren. Nach 18—24 Stunden ist die Anzahl der Einkernigen ganz bedeutend vermehrt, und in ihrem Zelleibe sieht man bereits Lecithintröpfchen. Nach 24—36 Stunden beobachtet man neben nur vereinzelt polymorphkernigen Zellen eine weitere Steigerung der mononucleären Elemente, in vielen von diesen Zellen konstatiert man das Vorhandensein von Lecithinkörnchen, in manchen nur wenig, manche sind vollgepfropft, und zwar nicht bloß das Protoplasma, sondern häufig auch der Kern, so daß die ganze Zelle oft wie durchlöchert aussieht. Meist ist allerdings das Protoplasma viel stärker von den Lecithinkörnchen durchsetzt als der Kern.

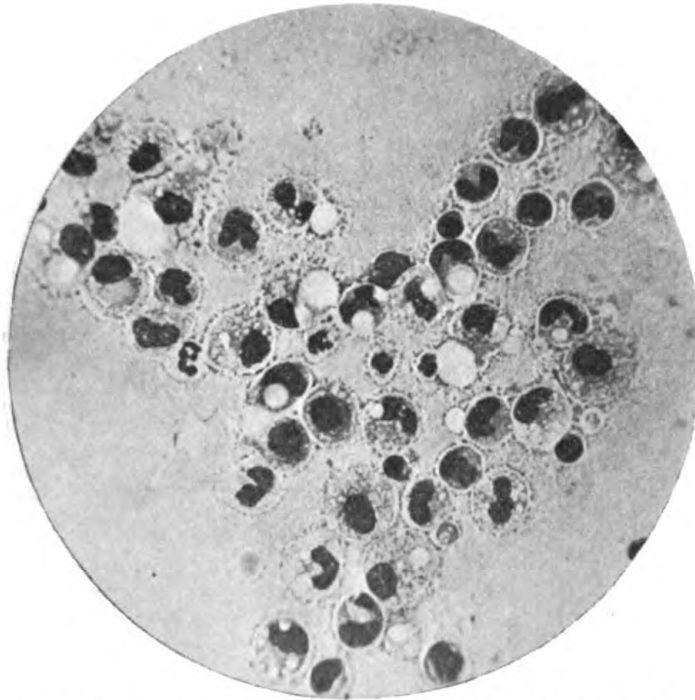
Man sieht also, daß auch bei der Aufnahme anderer Fettsubstanzen gerade diejenigen Elemente des Organismus in Aktion treten, welche eine fettauflösende Funktion besitzen, daß die mit lipolytischen Eigenschaften begabten mononucleären Zellen die lipoiden, fetthaltigen Substanzen in sich aufnehmen, z. T. wenigstens verdauen und, wie wir sehen werden, in die Mesenterialdrüsen und Milz forttragen, wo sie abgelagert und weiter verarbeitet werden. Es kommt eben unter dem Einflusse der in die Brust- oder Bauchhöhle injizierten Fettsubstanz zu einer exsudativen Entzündung, welche als Abwehrreaktion zu betrachten ist, und zwar werden chemotaktisch gerade diejenigen Elemente angelockt, welche in chemische Beziehung zu den Lipoiden treten, welche einen Receptorenapparat besitzen, der eingestellt ist auf gewisse Atomgruppen des lipoidartigen Antigens.

Wurde Lecithin in ölicher Lösung Tieren in die Bauch- oder Brusthöhle injiziert, so zeigte sich als gemeinsame Erscheinung nach einiger Zeit gleichfalls erstens eine Emulgierung des Fettes, die man schon mit bloßem Auge sehr deutlich sehen konnte und die besonders in feinen Kapillaren unter dem Mikroskop schön zu beobachten war, das Exsudat sah im ganzen viel heller aus als das injizierte Öl, und vor allem erschien die Emulsion nicht gleichmäßig, sondern sehr oft von kleineren oder größeren Flocken durchsetzt, es schien eine Ausfällung sich gebildet zu haben. Tötete man nach 48 Stunden ein solches Tier, so fand man die ganzen Eingeweide mit einer weißlich-gelben bis gelben, fein emulgierten Fettschicht überzogen, während an einzelnen Stellen bröcklige Massen sich abgelagert hatten, und das entnommene freie Exsudat,

das nunmehr, wie gesagt, infolge der Emulgierung viel heller wie die ursprüngliche Lösung aussieht, läßt, besonders, wenn man die vorzeitige Gerinnung verhütet, beim Stehenbleiben im Reagensglase mehrere Schichten deutlich erkennen. Unten pflügt eine helle Exsudatschicht sich abzusetzen, darüber die gelbliche, bzw. gelbbraunliche, etwas bröcklig und krümelig aussehende Ausflockung des Lecithins, die in feiner Emulsion eingebettet ist, darüber die gröbere Emulsion und dann oben öfter das Öl, das noch nicht emulgiert ist. Manchmal sieht man die Ausflockung zuerst nur ganz andeutungsweise, und erst nach einiger Zeit ruhigen Stehenlassens beobachtet man den flockigen Niederschlag. Zuweilen fand ich größere krümelige Massen von gelbbraunlicher Farbe und zäher Konsistenz, zusammengeballt im Brust- oder Bauchfellraum liegen.

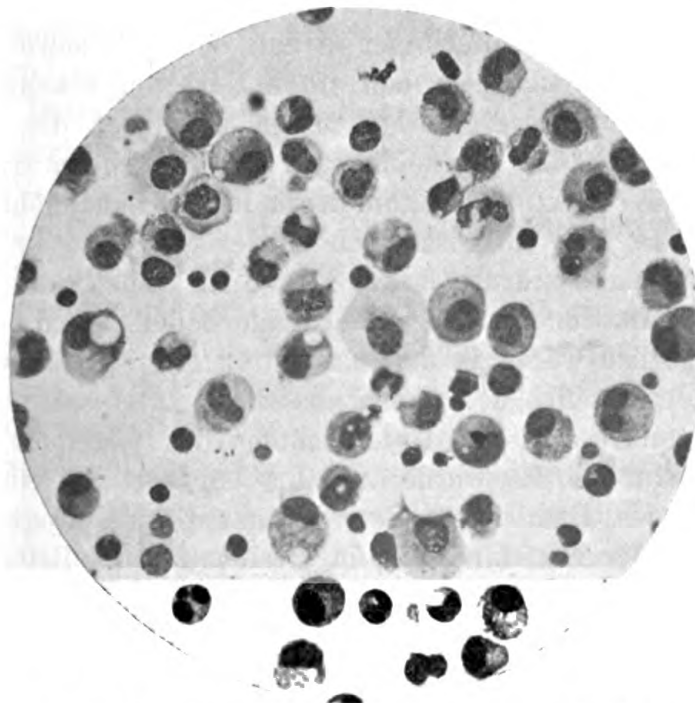
Mikroskopisch sieht man in den ersten Stunden nur ganz wenige Zellen. Nach etwa 24 Stunden beobachtet man neben vereinzelt polymorphkernigen neutrophilen ebenfalls zum größten Teile einkernige Zellen, die in ihrem Innern schon hellglänzende Fetttröpfchen enthalten. Der Kern hat besonders in diesem Stadium nicht immer eine kreisrunde Form, sondern ist manchmal etwas gekrümmt, ausgebuchtet. Ungefähr den gleichen Befund erhebt man nach etwa 48 Stunden (Fig. 4), die Anzahl der polymorphkernigen ist noch geringer, das Überwiegen der ungranulierten, basophilen, einkernigen Zellen noch deutlicher ausgesprochen. Wenn die Menge der injizierten Lösung nicht sehr groß war, so sind nach 5 Tagen die einkernigen Zellen nicht mehr so stark angefüllt mit den Fetttröpfchen (Fig. 5), und nach 6 Tagen ist gewöhnlich der größte Teil des Fettes aus den Zellen geschwunden (Fig. 6), so daß man nur noch hin und wieder in den noch in großer Anzahl vorhandenen Einkernigen ein Fetttröpfchen beobachten kann. Oft sieht man in allen diesen Präparaten zerfallene Zellen und freie Kerne. Mit Scharlachrot vorgefärbt, nehmen von den Fettkörnchen, die sich mit den Zellfarbstoffen nicht tingieren, nicht alle, sondern nur ein Teil den roten Farbstoff an. Man sieht dann bei dieser Doppelfärbung, Vorfärbung mit Scharlachrot und Färbung mit Giemsa, in den einzelnen Zellen sehr schön den violett gefärbten Kern, das hellblau gefärbte Protoplasma und die rotgefärbten Fetttröpfchen. Es ist mir nur ganz ausnahmsweise aufgefallen, daß polymorphkernige Zellen Fetttröpfchen in ihrem Protoplasma enthielten. Injizierte man Fröschen schon vorher mit Sudan III oder Scharlachrot gefärbtes Lecithin in ölicher Lösung,

Fig. 4.



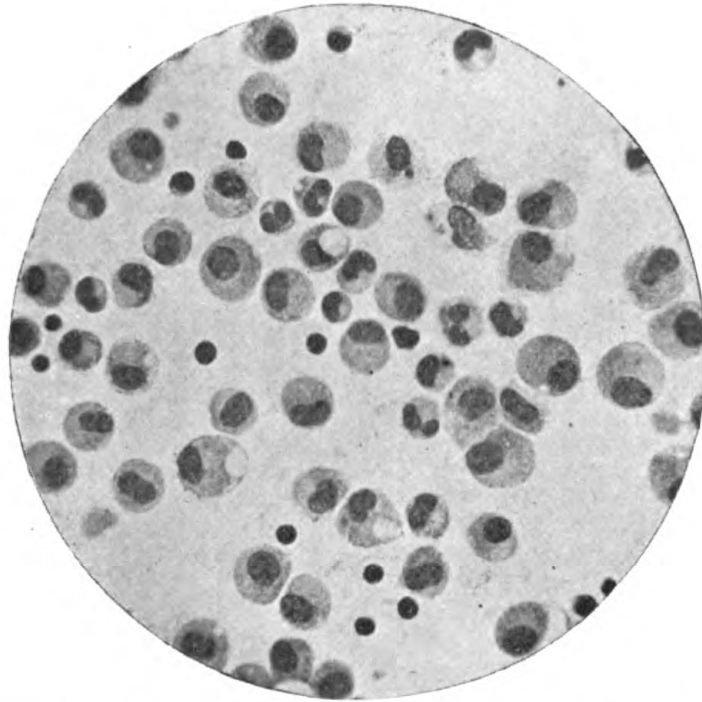
Bauchhöhlenexsudat eines Meerschweinchens, 2 Tage nach Injektion von Lecithin in öliger Lösung.

Fig. 5.



Bauchhöhlenexsudat eines Meerschweinchens, 5 Tage nach Injektion von Lecithin in öliger Lösung.

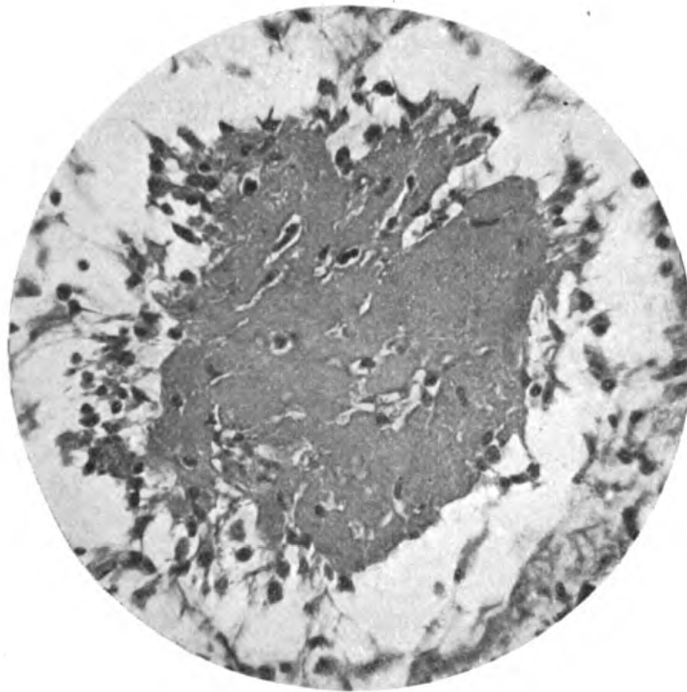
Fig. 6.



Bauchhöhlenexsudat eines Meerschweinchens, 6 Tage nach Injektion von Lecithin in öli-ger Lösung.

so konnte man vielfach diesen Farbstoff in den einkernigen Zellen wiederfinden, und vor allem viel es auf, daß Milz sowohl als auch Leber schon makroskopisch den roten Farbstoff erkennen ließen. Man beobachtete aber, daß bei diesen Versuchen die Ausfällung nicht deutlich in die Erscheinung trat. Bei einem Hunde, dem 4 Tage vor der Sektion Lecithin Agfa in die Bauchhöhle injiziert wurde, konnte man mikroskopisch in der Milz und Leber, sowie in einer Mesenterialdrüse braune Schollen sehen, die in vielen Fällen noch im Innern von einkernigen Zellen lagen. Auch bei diesen Versuchen waren in den Exsudaten öfter Zellen vorhanden, die wie Endothelzellen der Serosa aussahen. Interessante Resultate ergab die mikroskopische Untersuchung des folgenden Befundes bei einem Hunde. Es wurde zufällig bei der Injektion in die Bauchhöhle des Hundes die Serosa einer Darmschlinge getroffen und ein Teil der Lecithinlösung in diese injiziert. Bei der Untersuchung konnte man feststellen, daß einkernige Zellen in die krümelige, zähe Lecithinmasse hineingewachsen waren und hierbei förmlich Kanäle hineingebohrt hatten (Fig. 7), auf ihrer Wanderung anscheinend das Lecithin aufgelöst hatten.

Fig. 7.



Wurden das Serum, die Milz und die Lymphdrüsen von unvorbehandelten Tieren auf Fettspaltungsvermögen geprüft und damit die lipolytische Kraft des Bauchhöhlenexsudats, des Serums, der Milz und der Lymphdrüsen von Tieren verglichen, die mit bestimmten Fettarten vorbehandelt waren, so zeigte sich auch hier bei den vorbehandelten Tieren eine Steigerung des lipolytischen Vermögens. Die Tabelle S. 64 gibt über diese Verhältnisse nähere Auskunft. — Dabei wurde die nicht unwichtige Beobachtung gemacht, daß die Fettspaltung sich relativ größer erwies gegenüber dem Fette, mit dem vorbehandelt war, als anderen Fettarten gegenüber, allerdings nicht ausnahmslos und nicht immer in gleichem Maße, so daß immerhin auch hier eine gewisse Spezifität vorzuliegen scheint.

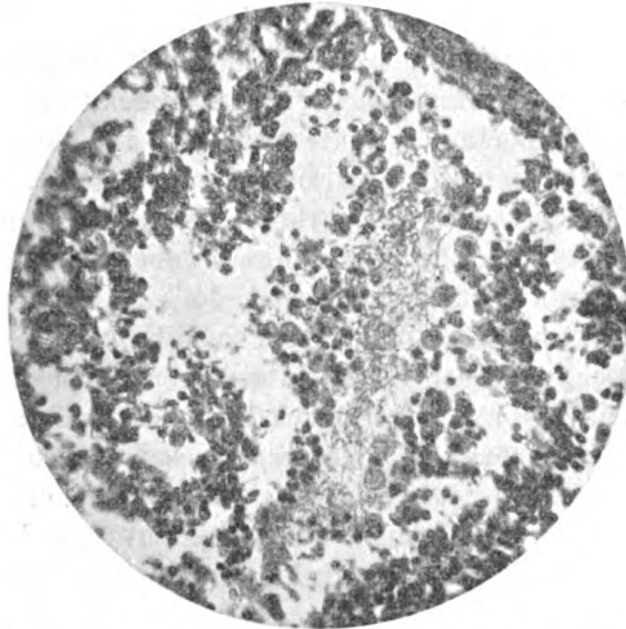
Eine Steigerung der lipolytischen Fähigkeit des Serums, der Lymphdrüsen und der Milz kann man also auch durch Vorbehandlung — mehrfache intrapleurale oder intraperitoneale Injektionen der Tiere mit Fettsubstanzen erzielen, und zwar erhält man, wenn auch keine spezifischen Lipasen nur gegen dieses bestimmte Fett, so doch eine diesem gegenüber in höherem Maße gesteigerte lipolytische Fähigkeit als gegenüber anderen Fettarten.

Ka.-Ser.	normal	vorbeh. m. Mandelöl	Kontrolle
" + Mandelöl	0,3—0,4	0,7—0,8	0,2—0,25
Ka.-Milz			
" + Mandelöl	0,7—0,9	1,0	
Ka.-Lymphdr.	0,6	0,8	
" + Mandelöl			
Meerschw.-Ser.	normal	vorbeh. m. Lec. Clin	
" + Lec. Clin	0,6—0,7	0,9	0,2—0,3
Meerschw.-Milz	normal	vorbeh. m. Lec. Agfa	
" + Lec. Agfa	1,4—1,5	2,0—2,2	0,6—1,0
Meerschw.-Milz	normal	vorbeh. m. Lec.- Emuls. Merck	
" + Lec.- Emuls. Merck	0,3—0,4	0,6—0,9	0,1—0,15
Meerschw.-Milz	normal	vorbeh. m. Knochenöl	
" + Knochenöl	1,4	1,9—2,0	0,8—1,0

Nach Abschluß meiner Untersuchungen fand ich bei genauer Durchforschung der Literatur, daß, ganz andere Ziele verfolgend, Detre und Sellei (34) beobachteten, daß nach Injektion von Lecithin in die Bauchhöhle dieses von den mononucleären Zellen aufgenommen wird, und daß auch oft die Kerne der Zellen von Fetttropfchen wie durchsiebt erscheinen. Auf Grund meiner Untersuchungen kann ich also diese Befunde sowohl bezüglich der Art der auftretenden Zellen als bezüglich der Aufnahme der Fetttropfchen nicht bloß durch das Protoplasma, sondern auch durch den Kern bestätigen, und zwar nicht bloß für das Lecithin, sondern auch in gleicher Weise für Mandelöl, Olivenöl usw. Posner und Rapoport (35) haben ferner bei Prostatikern konstatieren können, daß die Lecithinkörnchen von den einkernigen Zellen aufgenommen werden, und ganz neuerdings hat Berka (36) beobachtet, daß die Lymphocyten das Fett der Milch aufnehmen, auflösen und den Lymphdrüsen zuwandern. Auch die von R. Blumenthal (37) bereits beobachtete Tatsache, daß nach Eigelbinjektionen in die Bauchhöhle dieses von den einkernigen Zellen aufgenommen und in die Milz befördert wird, kann ich auf Grund meiner eigenen Experimente auch für die Mesenterialdrüsen bestätigen und füge ein Mikrophotogramm von der Milz eines Kaninchens bei (Fig. 8), das mit mehrfachen Eigelbinjektionen behandelt wurde; bei ihr konnte man schon makroskopisch sichtbare

Veränderungen wahrnehmen und mikroskopisch die mit dem Eigelb beladenen einkernigen Zellen deutlich sehen.

Fig. 8.



Kaninchenmilz nach intraperitonealen Eigelbinjektionen.

Von anderer Seite wurde festgestellt, daß nach Injektion von Terpentin Lymphocytose eintritt (38), ebenso nach Cholin, einem Spaltungsprodukte des Lecithin (39), ferner auch nach Tuberkulin (40—41), bei dem die Lipoidsubstanz wahrscheinlich die Hauptrolle spielt (42).

Es berichteten wohl einige Autoren, daß es eine aktive Lymphocytose gibt, daß nach Injektionen gewisser Substanzen eine Lymphocytenansammlung zustandekommt, z. B. Wolff und v. Tor-day (43), Pröschner (44) usw., aber das gesetzmäßige Auftreten einer Lymphocytose nach Injektionen von Substanzen bestimmter chemischer Konstitution und die biologische Ursache und Bedeutung dieses Auftretens konnte erst aufgedeckt werden nach der Erkenntnis der fettspaltenden — allerdings vielleicht nicht einzigen — Eigenschaft der Lymphocyten und ihrer Abkömmlinge.

Es ist unverkennbar, daß eine chemotaktische Reizwirkung lipoider Substanzen auf die Lymphocyten, ihre Bildungsorgane und Abkömmlinge besteht. Die einkernigen Zellen und ihre Produktionsstätten, die Lymphdrüsen, Milz usw. haben eben einen Rezeptorenapparat, der auf lipoide Substanzen abgestimmt ist. Daher

kommt es, daß sie, chemotaktisch angezogen, überall dort in die Erscheinung und in Aktion treten, wo es sich um lipoiden Antigene handelt, ebenso wie die polynucleären Zellen und ihre Bildungsstätte, das Knochenmark, Rezeptoren für eiweißartige Antigene besitzen.

Ich habe bereits in einer früheren Arbeit (9) ausgeführt, daß die Lymphocytose eine Reaktionserscheinung des Organismus gegen Infektionserreger lipoiden Charakters sei und auf die mannigfachen Beziehungen hingewiesen, die zwischen Lymphocytose, Fettspaltung und Bakteriolyse bestehen. So wie die polynucleären Zellen und deren Ursprungsstätte z. T. die Bildner der Antistoffe gegenüber eiweißartigen Krankheitserregern sind, so sind auch die Lymphocyten, ihre Abkömmlinge und ihre Produktionsstätten die Quelle der Gegenstoffe gegenüber Krankheitserregern lipoiden Charakters, entweder allein oder gemeinsam mit anderen Substanzen. Ich machte darauf aufmerksam, daß gerade bei denjenigen Erkrankungen, deren Erreger als fetthaltig bekannt sind, z. B. Lepra, Lues, Tuberkulose, eine Lymphocytose besteht und brachte diese und viele andere Erscheinungen in ursächlichen Zusammenhang miteinander.

Auf Grund der lipolytischen Eigenschaften der mononucleären Zellen erklären sich also nicht bloß manche Vorgänge bei der Hämolyse und der Fettresorption und -verdauung, nicht nur viele Erscheinungen bei den verschiedensten Infektionskrankheiten, deren Erreger lipoiden Charakter haben, werden biologisch unserem Verständnis nähergeführt, sondern diese Erkenntnis verspricht auch praktisch-therapeutisch Früchte zu tragen.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich aber auf die prinzipiell durchaus verschiedene Bedeutung und Bewertung hinweisen, die der gleiche Befund von Lipase im Serum eines Kranken haben kann, sowohl in klinischer wie in therapeutischer Beziehung. Wenn z. B. im Serum eines septisch Kranken, bei dem Streptokokken im Blute kreisen, eine Lipase gefunden wird (45) (Příbram), und bei einem Luetiker das Fettspaltungsvermögen des Serums erhöht ist (Citron und Reicher (25)), so bedeutet dieser gleiche Befund doch etwas voneinander Grundverschiedenes. Im ersteren Falle wirken die hämolytischen Krankheitserreger gleichzeitig lipolytisch (Neuberg und Reicher (11) und die erhöhte Lipolyse des Serums zeigt nur das Überschwemmtsein des Blutes mit fettspaltenden hämolytischen Antigenen an, während im letzteren Falle die Lipolyse als eine durch das lymphatische Gewebe bedingte Reaktions-

erscheinung, eine Antikörperbildung gegenüber dem lipoidhaltigen Krankheitserreger aufzufassen ist. Der Nachweis der Lipase im Blute wird also in beiden Fällen gelingen, diese hat aber beide Male einen ganz verschiedenen Ursprung und eine ganz verschiedene Bedeutung in klinischer Beziehung. Die Lipase bei der Lues ist durch die Lymphocytose usw. bedingt und ist hier als Reaktionserscheinung anzusehen, um die lipoiden Krankheitserreger abzubauen, zu zerstören, während im anderen Falle die Lipase von den Krankheitserregern herrührt und als Gift wirkt. Daher findet man auch trotz Lipase im Blut von Streptokokkenkranken keine Lymphocytose. Man darf also daraus nicht den Schluß ziehen, daß die Lipase nicht von den Lymphocyten herrühren kann, weil sie auch gefunden wird bei Sepsis, die mit einer polynucleären Leukocytose einhergeht (46). In dem einen Falle ist eben das Antigen lipolytisch und ruft natürlich keine reaktive Lymphocytose hervor, im anderen Falle ist es der durch das lymphatische Gewebe repräsentierte Antikörper, der lipolytisch wirkt, erzeugt durch ein lipoides Antigen. Dort ist die Lipase als Ursache der Erkrankung aufzufassen, hier als ein Heilbestreben.

Wenn auch bisher noch immer keine vollkommene Übereinstimmung darin besteht, ob alle weißen Blutkörperchen eine einheitliche Art darstellen und den gleichen Ursprung haben oder streng voneinander getrennte Typen sind, so ist doch der allergrößte Teil der Forscher Anhänger der Lehre, daß Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten zwei durchaus voneinander geschiedene Zelltypen repräsentieren und verschiedener Herkunft sind. Während die letzteren ihren Ursprung im Knochenmark haben, entstehen die ersteren in der Milz, den Lymphdrüsen sowie dem gesamten lymphatischen Gewebe. Gewisse Differenzen scheinen nur noch zu bestehen in der allerdings schwierigen Frage der Abgrenzung der Lymphocytengruppe. Doch neigt sich die Mehrzahl der Autoren (Schridde, Helly, Grawitz, Ferrata, Weidenreich, Maximow) der Anschauung zu, daß als Lymphocyten nicht nur jene engbegrenzte Gruppe von weißen Blutzellen zu betrachten ist, die z. B. Ehrlich als solche bezeichnet, sondern daß entwicklungsgeschichtlich auch jene Zellen als Lymphocyten bzw. Lymphocytienabkömmlinge anzusehen sind, welche gewöhnlich als große einkernige Zellen, als Übergangsformen, weiterhin als Plasmazellen und als Polyblasten bezeichnet werden. Auf diese Frage, ebenso wie auf die andere, ob aus Endothelzellen sich lymphoide Zellen bilden können, wie manche Autoren es wollen (47), soll hier nicht

näher eingegangen werden. Klinisch scheinen manche Beobachtungen sehr zugunsten des erweiterten Begriffes zu sprechen, so daß die alte Lehre von den Makrophagen Metschnikoff's als einer im Gegensatz zu den Mikrophagen mit spezifischen andersgearteten fermentativen Eigenschaften begabten, völlig getrennten Zellgruppe im großen und ganzen zu Recht zu bestehen scheint, wenigstens, soweit es die Hämo- und Lymphophagen betrifft. Ich bin mir wohl bewußt, daß diese Zellgruppe anatomisch keine ganz scharf begrenzte ist, aber entwicklungsgeschichtlich und vor allem funktionell scheint sie doch zu einer Kategorie zu gehören, und alle Abkömmlinge der Lymphocyten, die ihrerseits von Milz, Lymphdrüsen, lymphatischem Gewebe usw. herkommen, müßten als einheitlich und zusammengehörig betrachtet werden. Wie meine Untersuchungen ergeben haben, erstrecken sich eben die fettspaltenden Eigenschaften nicht bloß auf die Lymphocyten im engeren Ehrlich'schen Sinne, sondern auch auf diejenigen einkernigen basophilen ungranulierten Zellen, die als Entwicklungsformen, als Abkömmlinge der Lymphocyten aufgefaßt werden müssen. Die Ehrlich'sche Grundlehre von der prinzipiellen Verschiedenheit der polymorphkernigen, neutrophilen Leukocyten gegenüber den ungranulierten einkernigen basophilen in färberischer, anatomischer und genetischer Beziehung erfährt nunmehr durch die physiologische, funktionelle Verschiedenartigkeit beider Zelltypen eine wesentliche Stütze, nur daß die Gruppe der Lymphocyten etwas weiter gefaßt werden muß. Infolge der anatomischen Verschiedenheiten, der verschiedenen Herkunft und infolge der differenten Funktion der einkernigen, ungranulierten, basophilen weißen Blutkörperchen und ihrer Bildungsorgane gegenüber den gelapptkernigen granulierten neutrophilen erscheint der endgültige Nachweis dafür erbracht, daß eine scharfe Trennung besteht zwischen den lymphocytären Elementen, den Abkömmlingen der Milz, Lymphdrüsen usw. und den polymorphkernigen granulierten weißen Blutkörperchen, den Abkömmlingen des Knochenmarks. Andererseits läßt aber die funktionelle Gleichartigkeit der einkernigen ungranulierten basophilen weißen Zellen vielleicht einen Rückschluß zu auf die einheitliche Abstammung und die Zusammengehörigkeit dieser Gebilde.

Literatur

1. Much, Münch. med. Wochenschr. 1909 Nr. 36.
2. Bang u. Forssmann, Hofmeister's Beiträge Bd. 8, 1906.

3. Gottlieb u. Leffmann, Med. Klin. 1907, Nr. 15.
4. Metschnikoff, Zusammenfassung in: Immunität bei Infektionskrankheiten. Jena 1902.
5. Tarassewitsch, Annales de l'Inst. Past. 1902 Bd. 16 Nr. 2.
6. Shibayama, Zentralbl. f. Bakteriologie 1901, 1. Abt. Bd. 30.
7. Morgenroth u. Korschun, cit. nach Hirschfeld, Fortschr. a. d. Gebiete d. Blutkrankh. Deutsche Klin. 1909.
8. Bergel, Münch. med. Wochenschr. 1909 Nr. 2.
9. Ders., Münch. med. Wochenschr. 1910 Nr. 32.
10. Neuberg u. Rosenberg, Berl. klin. Wochenschr. 1907.
11. Neuberg u. Reicher, Biochem. Zeitschr. 1907 Bd. 4 u. Münch. med. Wochenschr. 1907 Nr. 35.
12. Delezenne, Compt. rend. de la Soc. de Biolog. 1901 28. Dec. u. 1902 8. Mars.
13. Schneider, Arch. f. Hygiene 1909 Bd. 70.
14. Moro u. Popetschnigg, Wien. med. Wochenschr. 1908 Nr. 1—3.
15. Strauß u. Wolff, Fortschr. d. Medizin 1902 Nr. 1 u. 7.
16. Carginale, Reform. med. 1910 Nr. 2.
17. Sebastiani, Rev. chir. di clin. med. 1908 Nr. 22.
18. Grixoni, Gazette degli ospedal. 1900 Nr. 57.
19. Lo Monaco u. Panichi, Atti del acad. dei Lincei 1900 dic.
20. Festa, Gazzet. d. ospet. 1900 Nr. 57.
21. Virchow, Die krankh. Geschwülste. Bd. 2.
22. Biegansky, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1892.
23. Rille, Wien. klin. Wochenschr. 1893.
24. Becker, Deutsche med. Wochenschr. 1900 Nr. 36.
25. Citron u. Reicher, Berl. klin. Wochenschr. 1908 Nr. 30.
26. Pergola, Gazz. d. ospedal. 1905 Nr. 148.
27. Nonne, Syphilis u. Nervensystem. 2. Aufl., Berlin 1909.
28. Weil, Münch. med. Wochenschr. 1911 p. 772.
29. Astoli, Münch. med. Wochenschr. 1901 Nr. 31.
30. Landsteiner, Wien. klin. Wochenschr. 1901.
31. Klein, Wien. klin. Wochenschr. 1902 Nr. 16.
32. Eisenberg, ibidem 1901 Nr. 42.
33. Frank, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67 Heft 5 u. 6 u. a.
34. Detre u. Sellei, Berl. klin. Wochenschr. 1905 Nr. 30.
35. Posner u. Rapoport, Deutsche med. Wochenschr. 1905 Nr. 13.
36. Berka, Virchow's Arch. 1911 Bd. 205.
37. R. Blumenthal, cit. nach Keuthe, Deutsche med. Wochenschr. 1907 Nr. 15.
38. Hertz, Münch. med. Wochenschr. 1908 Nr. 18.
39. Bertelli, Falta u. Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. Band 71 Heft 1 u. 2.
40. Grawitz u. Botkin, cit. nach Grawitz, klin. Pathol. d. Blutes 1906.
41. Wolff-Eisner, Berl. klin. Wochenschr. 1904 u. 1906.
42. Kleinschmidt, Berl. klin. Wochenschr. 1910 Nr. 2.
43. Wolff u. v. Torday, Berl. klin. Wochenschr. 1904 Nr. 49.
44. Pröscher, Virchow's Arch. Bd. 179 Heft 1.
45. Pribram, Zentralbl. f. inn. Med. 1908.
46. Ders., Zentralbl. f. inn. Med. 1910 Nr. 4.
47. Patella, Deutsche med. Wochenschr. 1910 Nr. 32

Aus der medizinischen Klinik des städtischen Krankenhauses
zu Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. Schwenkenbecher).

Die Behandlung schwerer Scharlachfälle mit Rekonvalescentenserum.

Von

Dr. Emil Reiß, und Dr. Paul Jungmann,

Oberarzt

Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 12 Kurven.)

Weisbecker, der bereits 1896 eine Mitteilung über Serumtherapie bei Masern gemacht hatte, berichtet im Jahre 1897¹⁾ über 5 Scharlachfälle, die er mit Rekonvalescentenserum behandelt hat. Er hat jedesmal einem Scharlachrekonvaleszenten Blut entnommen, daraus Serum hergestellt und hiervon 10 ccm subkutan injiziert. Von den Kurven, die er veröffentlicht, zeigt nur eine (die fünfte) einen kritischen Temperaturabfall im direkten Anschluß an die Injektion. Das Verhalten des Exanthems war verschieden. Als beweisend für die von ihm angenommene günstige Wirkung hebt Weisbecker die plötzliche und erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens kurz nach der Injektion hervor. An der v. Leyden'schen Klinik in Berlin wurden ähnliche Versuche angestellt, die kurz nach Weisbecker im Jahre 1897, von Huber und Blumenthal²⁾ veröffentlicht wurden. Die Methode dieser Autoren war eine wesentlich andere. Es standen ihnen im ganzen 4 Scharlachrekonvaleszenten zur Verfügung, denen sie zwischen dem 4. und 21. Tage nach der definitiven Entfieberung durch Aderlaß Blut entnahmen; dieses Blut wurde mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung gemischt, der 1% Chloroform zugesetzt war; nach mehrmaligem Schütteln und vierstündigem

1) Heilserum gegen Typhus, Scharlach, Pneumonie. Zeitschr. f. klin. Med. 1897 Bd. 32. Weitere Arbeiten des gleichen Autors über die Serumbehandlung von Masern, Pneumonie, Diphtherie finden sich in der Zeitschr. f. klin. Med. 1896 Bd. 30, Müch. med. Wochenschr. 1898 Nr. 7, 8 u. 39.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1897 Nr. 31.

Stehen wurde es durch sterile Leinwand gepreßt und durch Berkefeldfilter mehrmals filtriert. Huber und Blumenthal injizierten im ganzen 13 Scharlachfälle, mit einer Dose von 20 ccm subkutan; nur zweimal verwandten sie höhere Dosen (40 ccm). (Das entsprach also einer Menge von 10 resp. 20 ccm reinen Serums). Als Resultat ihrer Versuche geben sie bei 3 Fällen eine wesentliche Besserung im Allgemeinbefinden an; einmal beobachteten sie einen kritischen Abfall der Temperatur, die auch späterhin nicht wieder anstieg; in einem Falle blieb die Injektion, die noch einmal wiederholt wurde, ohne jeden Erfolg. Der wesentlichste Einfluß der Seruminjektion bestand in einer auffälligen Abkürzung der Krankheit. Der Abfall der Temperatur, der normalerweise erst am 6. oder 7. Tage vor sich geht, erfolgte bei den mit Serum behandelten Kranken einige Male schon am 3., meist am 4. oder 5. Tage. Leyden¹⁾ hat diese Fälle im Jahre 1902, unter Mitteilung der Kurven, ausführlich publiziert und durch drei weitere Fälle ergänzt. Jedoch ist aus den Kurven mit Ausnahme von Kurve I niemals ein kritischer Temperaturabfall in direktem Anschluß an die Injektion erkennbar. Unmittelbar nach der Injektion fand oft eine schnell vorübergehende Fiebersteigerung statt. Eine eklatante Veränderung des Exanthems und der übrigen Krankheitserscheinungen kann man aus der Beschreibung nicht ersehen. Ferner hat Scholz²⁾ über 9 Scharlachfälle berichtet, die er mit je 5 bis 10 ccm Rekonvalescentenserum behandelte, ohne eine günstige Einwirkung zu sehen. Im Jahre 1903 hat dann Rumpel³⁾ während einer sehr schweren Scharlachepidemie die Rekonvalescentenserumtherapie versucht. Er entnahm das Blut zwischen dem 25. und 35. Krankheitstage und injizierte je 20 ccm Serum subkutan, im ganzen bei 39 Fällen. Nur bei den unkomplizierten Scharlachfällen während der ersten drei Krankheitstage schien ihm die Wirkung eine günstige zu sein, jedoch ein zwingender Beweis für die Temperaturherabsetzung und die Abkürzung des Scharlachs durch die Serumbehandlung nicht erbracht. Endlich hat Burghart⁴⁾

1) Die Behandlung des Scharlachs mit Rekonvalescentenserum. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1902 Bd. 73.

2) Rekonvalescentenserum bei Scharlach. Fortschr. d. Med. 1903 Nr. 11.

3) Zur Behandlung des Scharlachs mit Rekonvalescentenserum. Münch. med. Wochenschr. 1903.

4) Zur Serotherapie des Scharlachs. Vortrag in d. rhein.-westfäl. Gesellsch. f. inn. Med. u. Nervenheilk. Duisburg, 6. Nov. 1904. Referat in Münch. med. Wochenschr. 1904 p. 2317.

in 11 von 14 nach Leyden injizierten Fällen einen sehr befriedigenden Verlauf des Scharlach gesehen.

Die Mitteilungen der genannten Autoren vermochten nicht allgemein überzeugend zu wirken. Die meisten Beurteiler nahmen einen abwartenden Standpunkt ein und in den Lehrbüchern finden wir diese Therapie entweder gar nicht erwähnt oder wie z. B. bei Heubner in ziemlich ablehnendem Sinn besprochen. Insbesondere hat Klose¹⁾ darauf hingewiesen, daß bei Scharlach auch ohne spezifische Therapie ein kritischer Temperaturabfall beobachtet wird und daß die Dauer des Fiebers häufig nicht länger ist, als in den von Huber und Blumenthal sowie Leyden mit Rekonvalescentenserum behandelten Fällen. In der Folgezeit beherrschten die verschiedenen Antistreptokokkenserum die spezifische Scharlachtherapie.

Als wir zum ersten Mal bei einem Fall von schwerstem Scharlach zum Rekonvalescentenserum als Heilmittel griffen, entsprang unser Vorgehen der eigenen Initiative und unser Verfahren unterschied sich damals wie in der Folgezeit in den wesentlichsten Punkten von dem der früheren Autoren.

Der Grund, weshalb die früheren Autoren ebenso wie wir auf eine Behandlung des Scharlach mit Rekonvalescentenserum verfielen, liegt auf der Hand. Der Scharlach hinterläßt eine so starke Immunität gegen eine Wiedererkrankung wie wenig andere Infektionskrankheiten. Wenn auch Reinfektionen in einigen Fällen sicher beobachtet sind, so gehören sie doch zweifellos nicht zu häufigen Ereignissen. Es ist also in hohem Grade wahrscheinlich, daß der Körper eines Menschen, der Scharlach überstanden hat, namentlich kurze Zeit nach der Infektion, Stoffe beherbergt, die ihn vor einer nochmaligen Erkrankung schützen und vielleicht auch auf die Scharlachkrankung eines anderen Menschen günstig einwirken. Die Anwesenheit solcher Stoffe im Blut zu vermuten, ist besonders naheliegend.

Die weitaus größte Mehrzahl der Scharlachfälle heilt ohne jeden therapeutischen Eingriff. Eine Serumbehandlung dürfte — besonders bei der Kostbarkeit des Materials — vorwiegend für ganz schwere Fälle in Betracht kommen. Wir verstehen darunter nicht etwa diejenigen Fälle, welche durch eine schwere Komplikation wie nekrotische Angina, Urämie, Abscesse usw. gefahr-

1) Über den Scharlach der Kinder mit bes. Berücksichtigung des Fiebers Inaug.-Diss. Straßburg 1903.

drohend werden, wir denken vielmehr an die Fälle von *Scarlatina gravissima*, — und ein solcher Fall war auch der Ausgangspunkt unserer therapeutischen Bestrebungen —, die mit hohem Fieber innerhalb eines oder weniger Tage unter den Erscheinungen unaufhaltsamer Herzschwäche, Benommenheit, Delirien usw., zugrunde gehen. Wer derartige Fälle gesehen hat, wird nicht daran zweifeln, daß hier die schwerste Infektion resp. Intoxikation als solche den unglücklichen Ausgang herbeiführt. Wir hatten in solchen Fällen, ebenso wie andere Autoren, das ganze Rüstzeug der inneren Medizin versucht, alle Arten von Herz- und Gefäßmitteln gegeben — z. B. in einem Fall eine protrahierte intravenöse Adrenalininfusion gemacht — ohne den geringsten Erfolg zu sehen, ohne daß der letale Ausgang unseres Erachtens auch nur um Stunden verzögert worden wäre. Wir haben daher, als wieder ein solch schwerster Fall in unsere Behandlung kam, zu dem Rekonvalescentenserum, als von der Natur gegebenem Gegenmittel, gegriffen und diese Behandlung in weiteren schweren bis schwersten Fällen angewandt. Unser Verfahren war folgendes:

Wir entnahmen gleichzeitig mehreren Scharlachrekonvalescenten, die am Ende der 3. oder am Anfang der 4. Woche (ca. 18.—24. Tag) der Erkrankung standen, durch Aderlaß je 100 bis 200 ccm Blut, stellten daraus durch Zentrifugieren Serum her und mischten die Sera verschiedener (mindestens dreier) Patienten miteinander. Diese Mischsera wurden zu je 50 ccm in sterile Glasampullen eingeschmolzen, nachdem zu jeder 5 Tropfen einer 5% Karbollösung hinzugefügt waren. Nur solche Sera wurden zur Injektion benutzt, die durch Prüfung jedes Einzelserums mit dem Kulturverfahren und mit der Wassermann'schen Reaktion als steril und als frei von Lues befunden worden waren. Wir legten besonderen Wert darauf, in jeder Ampulle das Serum verschiedener Kranker gemischt zu bekommen, von der Vorstellung ausgehend, daß je nach der Schwere der überstandenen Erkrankung und der Reaktionsfähigkeit des Organismus die Menge der supponierten Schutzstoffe verschieden ist. Was unser Vorgehen fernerhin von dem der früheren Autoren unterscheidet, ist die Dosierung. Wir haben große Dosen gewählt und zwar je nach dem Alter der Patienten 40—100 ccm. Wir taten das deshalb, weil der Antitoxingehalt des menschlichen Serums da wo wir ihn messen können, also insbesondere bei der Diphtherie, ein sehr geringer ist, verglichen mit den durch längere Vorbehandlung von Tieren erzielten Werten. Die ungleich längerdauernde und vollständigere Immunität,

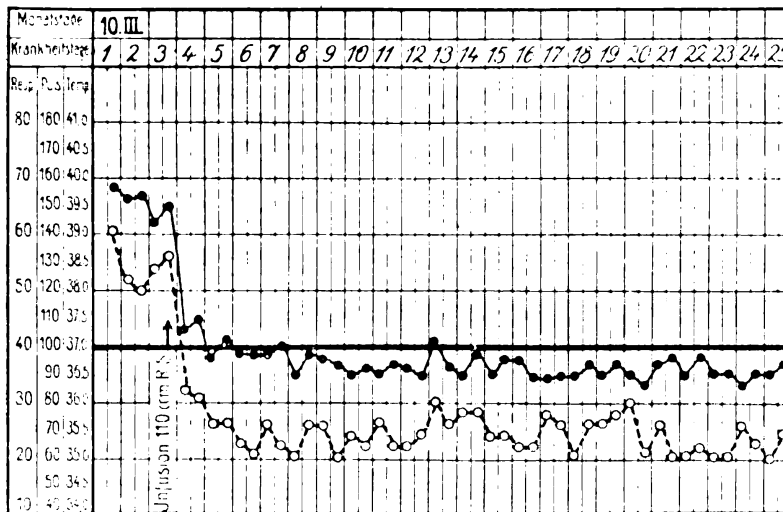
die nach Überstehen eines Scharlach zurückbleibt, weist zwar darauf hin, daß die Wirksamkeit der im Körper zurückbleibenden schützenden Stoffe eine größere ist und es ist die Möglichkeit gegeben, daß die Masse heilkräftiger Substanzen damit Hand in Hand geht. Dennoch entspricht das einmalige Überstehen einer Erkrankung nicht der graduellen Immunisierung von Tieren und deshalb glaubten wir sicher zu gehen, wenn wir die Dose möglichst hoch, die Applikation möglichst plötzlich wählten. Deshalb wurde das Serum immer intravenös gegeben. Entsprechend der jetzt meist geübten Methode der intravenösen Infusion wurde das Serum durch eine, mit Schlauch und Trichter armierte Punktionsnadel in die Vene eingegossen. Einige Male mußte die Vene durch Schnitt freigelegt werden. Wir haben bisher 12 Fälle von schwerem und schwerstem Scharlach injiziert, die wir nachstehend wiedergeben:

1. E. L., 24 Jahre alt (Kurve 1 und 1a), erkrankte am 9. März 1911 mit Halsschmerzen, Schüttelfrost und dreimaligem Erbrechen. Am Morgen des 10. März typisches Scharlachexanthem.

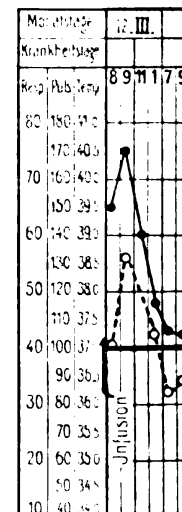
Befund am 10. März 1911.

L. ist ein großer, kräftiger Mann. Intensives typisches Scharlachexanthem am ganzen Körper. Scharlachzunge. Gaumen stark gerötet; Schleimhaut der Uvula und Tonsillen stark geschwollen mit schmierigem, graugrünlichem Belag. Keine Diphtheriebazillen im Abstrich. An beiden Halsseiten geschwollene schmerzhaft Drüsen. Herz: Grenzen normal,

Kurve 1.



Kurve 1a.



1) Die Kurven 1a, 2a usw. geben den Temperaturverlauf unmittelbar nach der Injektion in zweistündlichen Messungen wieder. Die Temperatur ist auf allen Kurven durch Punkte, die Pulszahl durch Kreise gekennzeichnet.

Aktion sehr beschleunigt, etwas unregelmäßig. Puls sehr klein und weich. Über den Lungen einzelne giemende Geräusche. Urin: Spur Alb. Patient fühlt sich sehr elend und ist sehr apathisch.

11. März: Temperatur mittags wieder 39,5°. Das Exanthem ist noch sehr intensiv, der Puls sehr weich, frequent und leicht irregulär. Sensorium frei.

12. März: Befinden heute schlechter. Das Exanthem besteht immer noch. Puls irregulär, gleich frequent. Der Kranke fühlt sich sehr schwach. Nachmittags weitere Verschlechterung. Puls zeitweise sehr unregelmäßig, Sensorium getrübt; starke motorische Unruhe. Deutliche Cyanose, die zusammen mit dem Exanthem der Haut eine eigenartige Färbung verleiht. Um 6 $\frac{1}{2}$ Uhr abends tritt Frost ein, der Zustand ist trotz mehrfacher Kampferinjektionen sehr bedrohlich geworden. Zwischen 7 und 8 Uhr wird eine Infusion von 110 cm Rekonvalescentenserum in eine Armvene gemacht. Zwischen 8 und 9 Uhr mehrere Schüttelfröste und bedrohliche Herzschwäche, die durch Kampferinjektion bekämpft wird. Auch Durchfall tritt auf. Gegen 11 Uhr nachts starker Schweißausbruch, nochmalige Kampferinjektion. Kurz danach schläft Patient ein. Um $\frac{1}{2}$ 2 Uhr nachts wacht er auf und fühlt sich wohl. Puls 104. Temperatur 37,7°. $\frac{1}{2}$ 6 Uhr morgens Temperatur 37,3°, Puls 84. Wohlbefinden, das Sensorium ist am 13. März ganz frei, der Puls kräftig und regelmäßig. Das Exanthem ist abgeblaßt. Es bestehen noch Halsschmerzen. Die Angina ist unverändert. Urin: Spur Alb., Urobilin +.

Der weitere Verlauf der Erkrankung war ein völlig normaler. Es trat starke Schuppung auf. Die Angina war am 17. März abgeheilt. Der Urin enthielt noch etwa 2 Wochen lang Spuren Eiweiß, keine Formelemente. Abgesehen von einer interkurrenten Angina, die am 36. Krankheitstage auftrat, war kein Fieber mehr vorhanden und der Patient wurde am 23. April völlig geheilt entlassen. Die Kurve 1 gibt den gesamten Fieberverlauf wieder, während in Kurve 1 a die Resultate der zweistündigen Temperaturmessung am Tage der Injektion dargestellt sind.

2. L. W., 18 Jahre altes Mädchen (Kurve 2 und 2 a). Erkrankte am 25. März 1911 mit Halsschmerzen, Erbrechen und Durchfällen. Am 27. März typisches Scharlachexanthem.

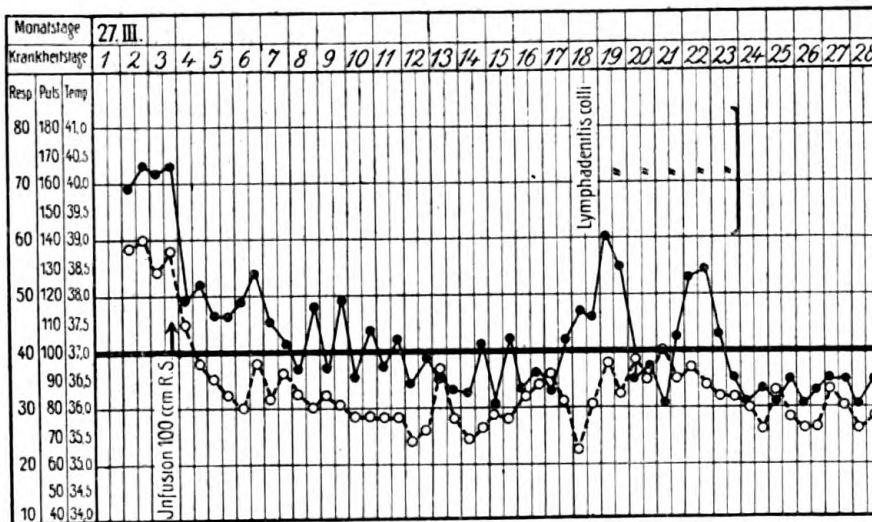
Befund am 28. März 1911.

Groß, kräftig, gut genährt. Intensives Scharlachexanthem am ganzen Körper. Gedunsenes, hochrotes Gesicht. Borkig belegte Scharlachzunge. Starke Rötung des Gaumens, dessen Schleimhaut geschwollen. Die Uvula und Tonsillen stark gerötet und geschwollen, letztere mit schmierig membranösem gelblichen Belag bedeckt. Am Halse starke Drüsenschwellung. Herz: Grenzen normal. Aktion beschleunigt, regelmäßig. Puls klein, weich. Das Sensorium ist frei, Patientin jedoch sehr apathisch; starke Kopfschmerzen. Nachmittags Verschlechterung. Trotz intramuskulärer Injektion von 2 ccm Digalen bleibt der Puls klein und weich. Exanthem noch intensiver, die Tonsillen noch stärker geschwollen, Temperatur 40,5°. Eine kalte Packung bringt keine Besserung.

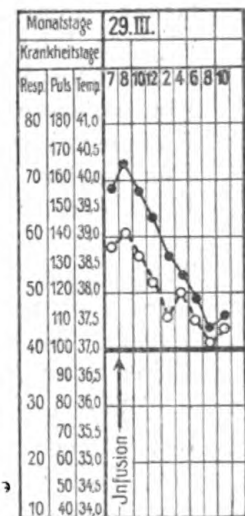
29. März: Das Allgemeinbefinden ist noch schlechter, starke Kopf-

und Halsschmerzen. Das Exanthem hat an Intensität noch weiter zugenommen, der ganze Körper zeigt eine livid-dunkelrote Farbe. Der Puls sehr unregelmäßig, frequent und weich. Leukocytenzahl 35800. Am Nachmittage Temperaturanstieg auf 40,7°. Patientin ist unruhig, zeitweise benommen. Der Puls oft kaum fühlbar, Digaleninjektionen ganz ohne Wirkung. Zwischen 7 und 8 Uhr abends werden 100 ccm Scharlachrekonvalescentenserum intravenös infundiert. Nach der Injektion zeigt das Allgemeinbefinden zunächst keine Änderung. 2 Stunden später ist Patientin ruhig, der Puls ist kräftiger, sie fühlt sich selbst wohler.

Kurve 2.



Kurve 2a.



30. März: Zustand wesentlich gebessert. Sensorium ganz frei. Die Kopfschmerzen geringer, Exanthem frischrot, im Gesicht und am Hals beginnt die Schuppung, der Puls regelmäßig und kräftig, 104, Temperatur 37,8°. Leukocytenzahl 16700.

1. April: Das Allgemeinbefinden weiter sehr gut, die Herzaktion kräftig, am ganzen Körper starke Schuppung. Heute erhebt sich die Temperatur am Nachmittage nochmals auf 38,5°. Am Herzen geringe Verbreiterung nach rechts und links, ein systolisches Geräusch an der Spitze und Akzentuation des zweiten Pulmonaltons. Schon nach wenigen Tagen kein pathologischer Befund mehr am Herzen. Zwischen 19. und 22. Krankheitstage Lymphadenitis colli. Am 34. Krankheitstage trat unter Fieberabstieg ein quaddelförmiges Exanthem auf, das am folgenden Tage bereits wieder zurückging. Am 11. April 1911 wurde Patientin geheilt aus der Klinik entlassen.

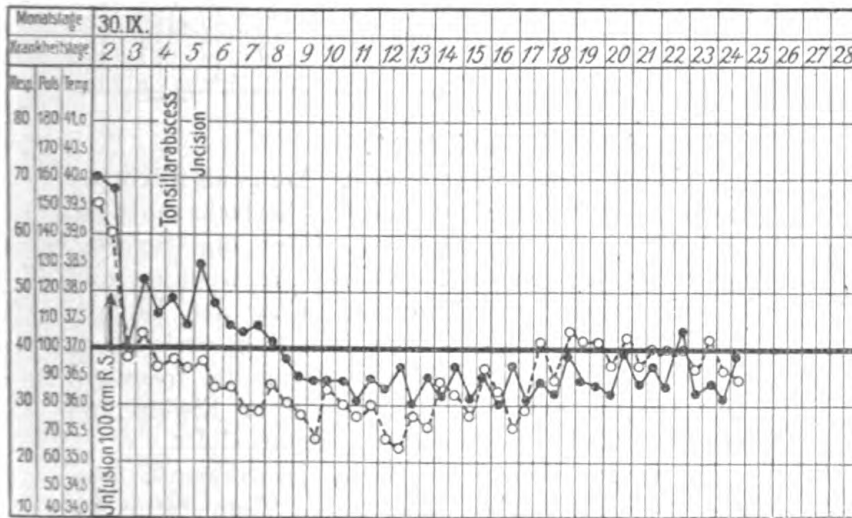
3. H. Sch., 17jähriger Kaufmann (Kurve 3 und 3a). Am 28. November 1911 mit Schluckbeschwerden erkrankt. Am 29. November bemerkte er rote Flecken am Rumpf und an den Beinen.

Befund am 30. November 1911.

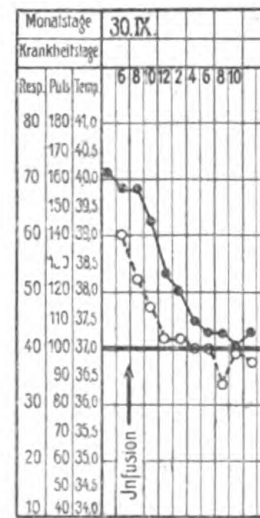
Großer, kräftiger, gut genährter Mann. Am ganzen Körper typi-

sches hochrotes, an einzelnen Stellen hämorrhagisches Scharlachexanthem. Starke Drüsenpakete an beiden Unterkieferwinkeln, starke Rötung und Schwellung der Konjunktiven, der Gaumen- und Pharynxschleimhaut. Der rechte weiche Gaumen ist stark vorgewölbt. Auf den Tonsillen grauweißer Belag. Scharlachzunge. Herz in normalen Grenzen, Töne unrein, 2. Pulmonalton gespalten, Aktion regelmäßig, sehr beschleunigt. Puls klein und weich. Übrige Organe normal. Das Sensorium getrübt, der Kranke ist schwer besinnlich, redet verwirrt. Im Laufe des Tages Verschlechterung, die Delirien nehmen zu, die Haut wird cyanotisch, der Puls irregulär. Durchfälle, die der Kranke unter sich läßt. Um 7 Uhr abends werden 100 ccm Rekonvalescentenserum intravenös injiziert.

Kurve 3.



Kurve 3a.

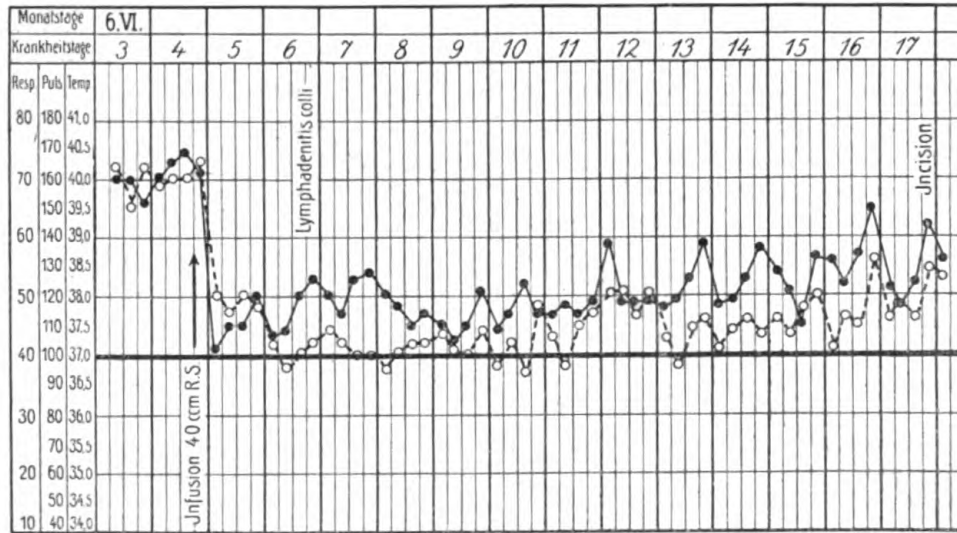


1. Oktober: In der Nacht war das Sensorium noch etwas unklar. Um 6 Uhr morgens ist die Temperatur, die vor der Injektion 40° betragen hatte, auf $37,2^{\circ}$ gefallen. Die Cyanose ist vorüber, das Exanthem sieht wieder frischrot aus, Puls gut, Hals noch sehr stark geschwollen. Eklatant ist die völlige Veränderung des Allgemeinbefindens. Der am Abend vorher noch schwerkranke, delirierende Patient ist völlig klar und fühlt sich wohl.

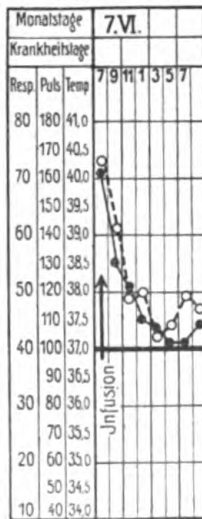
In den folgenden Tagen (Abend des 1. bis 5. Oktober 1911) traten noch kleine Temperaturzacken auf, die auf einen rechtsseitigen Tonsillarabsceß bezogen werden durften, der am 3. Oktober 1911 abends gespalten wurde. Das Exanthem war am 2. Oktober vollkommen abgeblaßt, Allgemeinbefinden seit der Injektion dauernd vorzüglich. Der Urin enthielt noch längere Zeit Spuren von Eiweiß. An den Tonsillen zeigten sich noch einige Male Rötung und kleine Beläge, im übrigen war der weitere Verlauf der Rekonvaleszenz ein ungestörter.

4. J. H., $4\frac{1}{2}$ Jahre alt (Kurve 4 und 4a). Seit 4. Juni 1911 mit Erbrechen und „Krämpfen“ erkrankt. Seit 5. Juni Hautausschlag.

Kurve 4.



Kurve 4a.



Befund am 6. Juni 1911.

Leidlich entwickelter Knabe. Am ganzen Körper typisches, nicht sehr intensives Scharlachexanthem. Leicht ikterische Färbung von Haut und Scleren. Mundschleimhaut gerötet. Starke Schwellung und schmutziger Belag der Tonsillen. Über den Lungen bronchitische Geräusche. Herz nach links verbreitert, Töne rein. Puls regelmäßig, gut gefüllt, frequent. Übrige Organe normal. Im Urin Spur Eiweiß und Diazo, das Kind ist benommen, schläft viel.

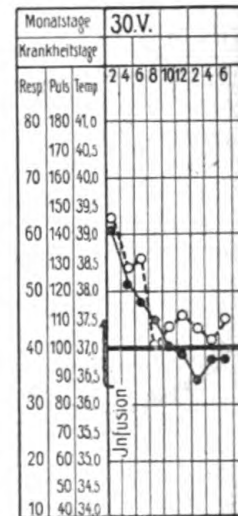
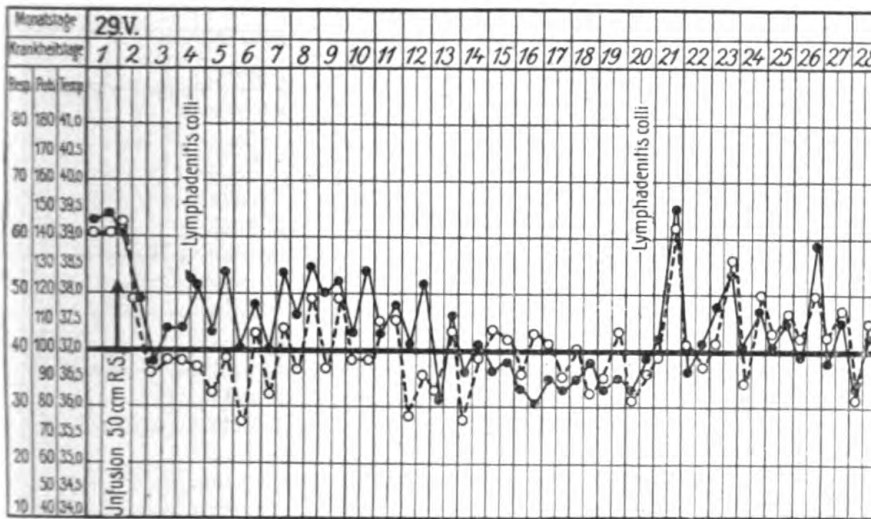
7. Juni: Das Kind sieht schwerkrank aus. Starke Angina, starkes Exanthem. Temperatur um 6 Uhr abends 39,5°, Puls 160, sehr schlecht. Um 7 Uhr abends intravenöse Infusion von 40 ccm Rekonvalescentenserum. Danach fällt die Temperatur ab und hat bereits am 8. Juni um 5 Uhr morgens 37,1° erreicht. Das Kind macht einen absolut munteren Eindruck. Das Exan-

them noch vorhanden, aber schwächer. Abends stieg die Temperatur wieder etwas und in der Folgezeit traten weitere unregelmäßige Fieberzacken auf, die in der Zeit vom 19. bis 22. Juni 1911 bis auf 39,4° reichten. Sie gingen Hand in Hand mit der Vergrößerung und Erweichung von Halslymphdrüsen, die am 21. Juni inzidiert wurden und reichlich Eiter entleerten. Danach folgte vom 24. bis 30. Juni eine relativ fieberfreie Periode. Erneute Drüsenschwellungen bedingten vom 1. Juli ab eine Zeitlang leichteres Fieber. Am 15. Juli Fiebersteigerung, infolge eines Panaritium, das incidiert wurde. Das Allgemeinbefinden wurde von diesen verschiedenen Eiterungen verhältnismäßig wenig berührt. Am 30. Juli 1911 bei völligem Wohlbefinden entlassen.

5. W. Schm., 7jähriger Junge (Kurve 5 und 5a). Am 28. Mai 1911 mit Erbrechen und leichtem Hautausschlag erkrankt.

Kurve 5.

Kurve 5a



Befund am 29. Mai 1911.

Normal entwickelter Knabe. Am ganzen Körper typisches Scharlachexanthem. An den Halsseiten und in den Leistenbeugen Drüenschwellungen. Scharlachzunge. Mund- und Rachenschleimhaut stark gerötet; auf den stark geschwollenen Tonsillen schmierige Beläge. Innere Organe normal, Urin: Spur Alb., Sensorium frei. Temperatur 39,3 °.

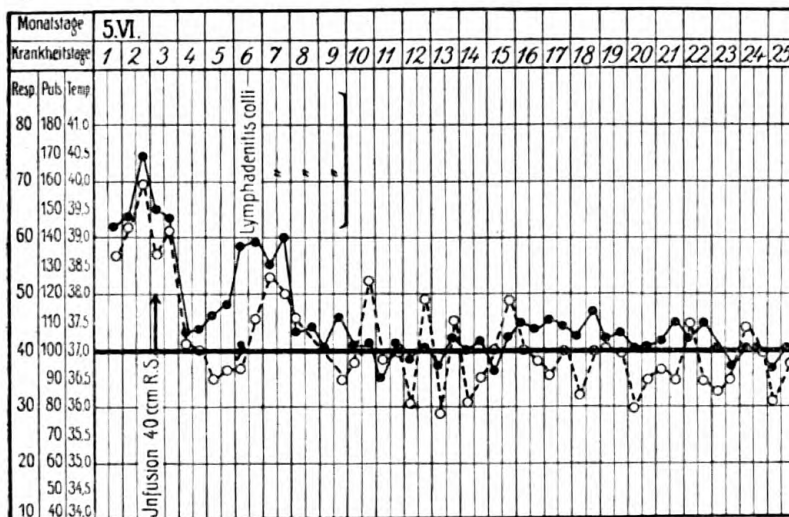
30. Mai: Noch hohes Fieber, das Kind ist schwerkrank. Puls 145, kräftig. Um 11 Uhr vormittags intravenöse Infusion von 50 ccm Rekonvalescentenserum. Etwa $\frac{1}{2}$ Stunde danach Schüttelfrost, Erbrechen, Temperaturanstieg auf 40,8 °, schlechtes Allgemeinbefinden, jedoch guter, kräftiger Puls. Um 1 Uhr mittags ist die Temperatur wieder auf 39 ° gesunken und erreicht am Abend normale Werte; 15 Stunden nach der Injektion hat sie ihren tiefsten Stand mit 36,5 ° erreicht.

31. Mai: Gleichzeitig mit dem Temperaturabfall hat sich das Allgemeinbefinden sehr gebessert, das Exanthem ist fast gänzlich verschwunden. Rötung und Schwellung von Zunge und Gaumenschleimhaut wesentlich zurückgegangen. Auf den geschwollenen Tonsillen noch einige Pfröpfe, an der rechten Halsseite noch eine Drüse palpabel. Innere Organe normal, Puls sehr gut. Die Zahl der Leukocyten im Blut betrug vor der Injektion 18 900, nach der Injektion 13 500. Das Kind ist munter, sitzt im Bett und spielt.

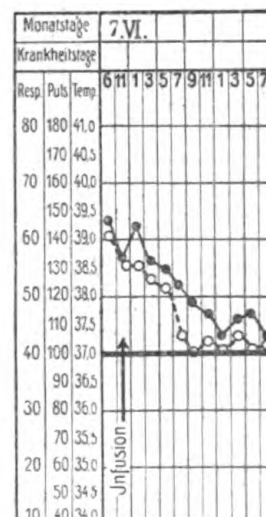
In den folgenden Tagen leichtes unregelmäßiges Fieber mit Drüenschwellungen am Hals. Am 20. Mai starker Temperaturanstieg und Drüenschwellungen an beiden Halsseiten. Im übrigen komplikationsloser Verlauf. Am 17. Juli 1911 geheilt entlassen.

6. M. W., 6 Jahre alt (Kurve 6 und 6a). Am 4. Juni 1911 erkrankt mit Erbrechen und Durchfall, am 5. Juni typisches Scharlachexanthem.

Kurve 6.



Kurve 6a.



Befund am 5. Juni 1911.

Mäßig entwickeltes Kind. Am ganzen Körper intensiv rotes Scharlachexanthem. Zunge stark belegt, Rachen gerötet, Tonsillen mit schmierigen Belägen bedeckt. Halsdrüsen stark geschwollen. Herz von normaler Größe, Töne rein. Der Puls frequent, weich, zeitweise unregelmäßig. Übrige innere Organe gesund. Das Kind macht einen schwerkranken Eindruck, ist aber nicht benommen, im Urin Spuren Eiweiß, positive Diazo- und Urobilinreaktion. Im Laufe des Tages mehrmals Erbrechen.

6. Juni: Zustand unverändert; der Puls trotz Digalen unregelmäßig, häufiges Erbrechen. Trotz kalter Packung bleibt die Temperatur um 40° .

7. Juni: Allgemeinbefinden weiter verschlechtert. Kind ist sehr unruhig. Puls immer noch unregelmäßig, Exanthem stärker, an den Extremitäten dunkelrot cyanotisch, stellenweise auch hämorrhagisch. Die Schwellung der belegten Tonsillen ist stärker. Um 11 Uhr morgens intravenöse Infusion von 40 ccm Rekonvalescentenserum. Um 1 Uhr ist die Temperatur von $38,7^{\circ}$ auf $39,3^{\circ}$ angestiegen, danach Temperaturabfall. Am Abend bereits deutliche Besserung des Allgemeinbefindens, der Puls ist kräftiger, langsamer, die Cyanose geschwunden, das Kind ruhig.

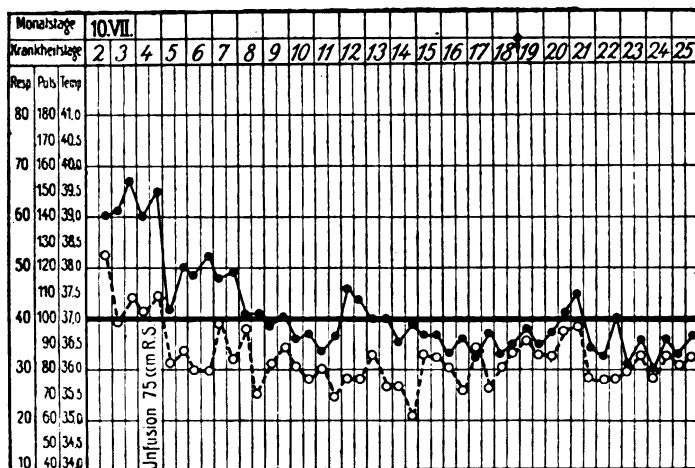
8. Juni: Die Temperatur hat am Morgen annähernd die Norm erreicht ($37,3^{\circ}$ rektal). Das gestern schwerkranke Kind ist heute munter, der Puls ist kräftig und regelmäßig, die Haut frischrot, das Exanthem im Schwinden, die Schwellung der Tonsillen geringer.

10. Juni: Bei sehr gutem Allgemeinbefinden Temperaturanstieg auf 39° . Drüsen am Kieferwinkel rechts und links sehr stark geschwollen.

Auf kleine Dosen Antipyrin normale Temperatur. In einigen Tagen sind die Drüenschwellungen vorüber, von da ab ungestörte Rekonvaleszenz. Am 17. Juli 1911 geheilt entlassen.

7. H. O., 15 Jahre alt (Kurve 7). Am 9. Juli 1911 mit Erbrechen, Halsschmerzen und Fieber erkrankt, seit dem 10. Juli 1911 Hautausschlag.

Kurve 7.



Befund am 10. Juli 1911.

Kräftiger Junge. Am ganzen Körper typisches Scharlachexanthem. Die Handgelenke leicht geschwollen und druckschmerzhaft. Scharlachzunge, Mund- und Rachenschleimhaut stark gerötet, Tonsillen mit schmierigen, grünlichen Belägen bedeckt. Halsdrüenschwellung. Innere Organe gesund. Sensorium frei. Im Urin kein Eiweiß, starke Urobilinreaktion.

12. Juli: Das Fieber hält sich auf gleicher Höhe (um 39,5°), Exanthem besteht noch in gleicher Stärke, Zunge intensiv himbeerfarben, die Tonsillen noch schmierig belegt. Abends 7 Uhr intravenöse Infusion von 75 ccm Rekonvalescentenserum. 9 Uhr abends ist Patient etwas unruhig, die Temperatur ist noch hoch, 39,6°. Puls gut.

13. Juli: Auffallende Besserung. Patient fühlt sich gesund. Temperatur normal (37,3°). Exanthem abgeblaßt, nur noch auf die Hautfollikel beschränkt. An einzelnen Stellen Miliariabläschen. Auf den Tonsillen kein Belag mehr. In den beiden nächsten Tagen schwankte die Temperatur um 38°, Patient fühlte sich gesund, am ganzen Körper starke Schuppung. In den nächsten Wochen ungestörte Rekonvaleszenz abgesehen von einer interkurrenten Angina am 12. Krankheitstage. Am 19. August geheilt entlassen.

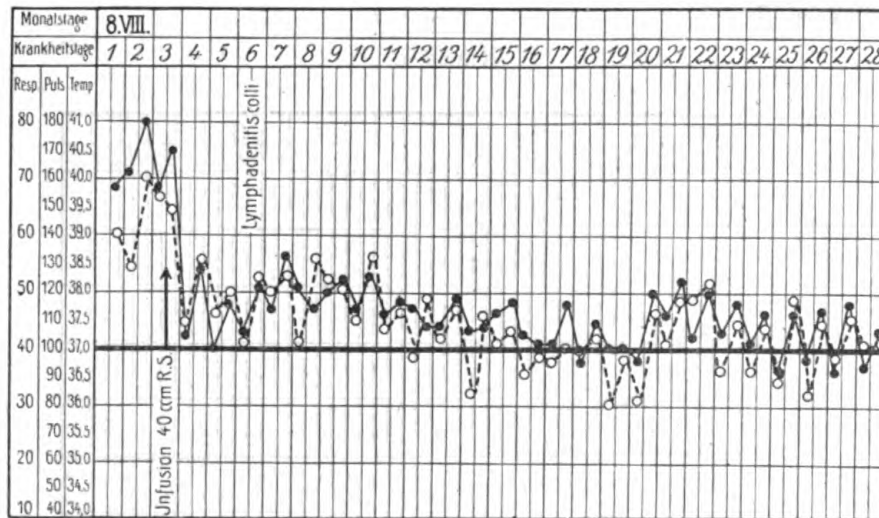
8. K. Sch., 8 Jahre alt (Kurve 8). Am 7. August 1911 mit Kopfschmerzen und Erbrechen erkrankt, seit dem 8. August Hautausschlag.

Befund am 8. August 1911.

Normal entwickeltes Kind. Typisches Scharlachexanthem. Zunge

belegt, Tonsillen stark geschwollen mit schmierig gelblichem Belag bedeckt; Halsdrüenschwellung. Übrige Organe normal, Sensorium frei. Im Urin Eiweiß, Blut und Diazo.

Kurve 8.



9. August: Unverändertes Bild, Fieber dauernd über 40° . Auch nach kalter Packung keine Besserung.

10. August: Allgemeinbefinden entschieden schlechter, Exanthem noch vorhanden. Gegen Mittag Luftmangel, schlechtes Aussehen, sehr beschleunigte Herzaktion; Tonsillen und Gaumenbögen stark gerötet und geschwollen, schmutzig eitrig belegt. 7 Uhr abends intravenöse Injektion von 40 ccm Rekonvalescentenserum in eine Fußvene.

11. August: Am Morgen Temperatur $37,2^{\circ}$, das Kind fühlt sich vollkommen wohl, Exanthem verschwunden, die Herzaktion noch etwas beschleunigt (108), aber nicht mehr klopfend. Der Befund der Halsorgane ist der gleiche geblieben. Bei völligem Wohlbefinden noch längere Zeit subfebrile Temperaturen, dabei dauernd Schwellung der Tonsillen und der Halsdrüsen. Nach Rückgang dieser Erscheinungen ganz fieberfreier Verlauf. Das Kind wird am 21. September geheilt entlassen.

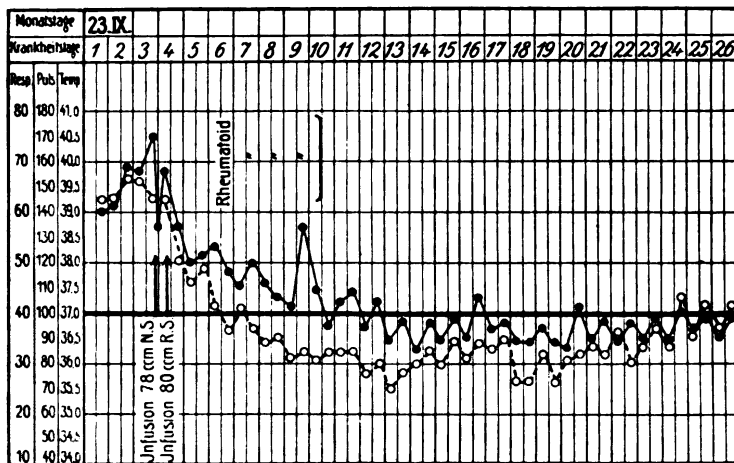
9. M. Schn., 19jähriges Mädchen (Kurve 9 und 9a). Erkrankt am 22. September 1911 mit Schüttelfrost, Erbrechen und Halsschmerzen. Am 23. September 1911 Hautausschlag.

Befund am 23. September 1911.

Kräftiges Mädchen. Am ganzen Körper intensives Scharlachexanthem. Geringe Conjunctivitis. Scharlachzunge; starkes Schleimhautexanthem; Tonsillen stark geschwollen mit grünlich weißem Belag bedeckt; im Abstrich keine Diphtheriebazillen, Halsdrüenschwellung. Übrige Organe gesund. Sensorium frei, jedoch starkes Krankheitsgefühl.

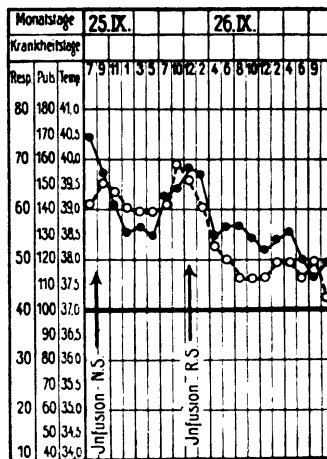
24. September: Unverändertes Bild, dauernd hohes Fieber.

Kurve 9.



25. September: Starke Cyanose. Puls weich, äußerst frequent, mittags Temperatur 40,7°. Trotz Digalen dauert die Cyanose an, der Puls bleibt klein, frequent, leicht irregulär. Tonsillen stark geschwollen mit dicken Belägen bedeckt, in der Gaumenschleimhaut zahlreiche punktförmige Hämorrhagien. Das Exanthem ist äußerst stark, der ganze Körper zeigt eine tiefdunkle Rötung. Abends 7 Uhr Injektion von 80 ccm normalem Menschenserum; danach wird die vorher vorhandene Unruhe stärker, Patientin ist in der Nacht zeitweise unklar, deliriert, und schläft fast gar nicht.

Kurve 9 a.



26. September: Morgens 5 Uhr ist die Temperatur auf 38,5° gesunken, der Puls ist immer noch weich, leicht irregulär, Frequenz 140. Das Allgemeinbefinden ist dauernd schlecht, das Sensorium wieder freier. Das Exanthem ein wenig blasser. Mittags von neuem unter Anstieg der Temperatur auf 39,8° Verschlimmerung, der Puls ist äußerst frequent, 160, klein, weich und unregelmäßig. Gesicht und Extremitäten sind stark cyanotisch. Zeitweise große Unruhe und Delirien. 12 Uhr mittags intravenöse Infusion von 80 ccm Rekonvalescentenserum. Im Laufe des Nachmittags fällt die Temperatur ab, Patientin schläft mehrere Stunden, der Puls wird kräftiger und langsamer (112).

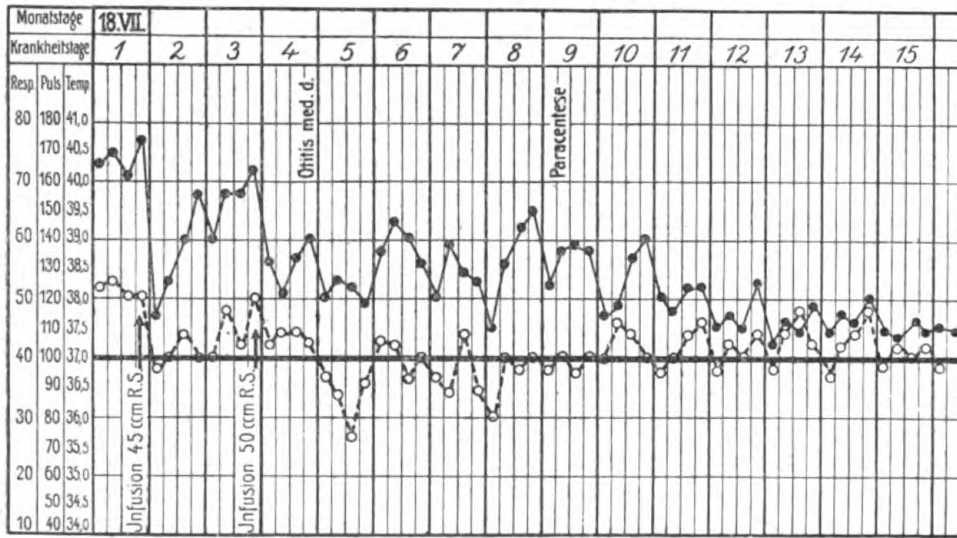
27. September: Das Bild hat sich ganz verändert. Das Sensorium ist ganz frei, Patientin fühlt sich zwar matt, aber sonst ganz wohl. Das Exanthem ist abgeblaßt, die Cyanose verschwunden, der Puls kräftig.

regelmäßig, Temperatur 37,6°. Die Tonsillen noch immer schmutzig belegt, aber weniger geschwollen.

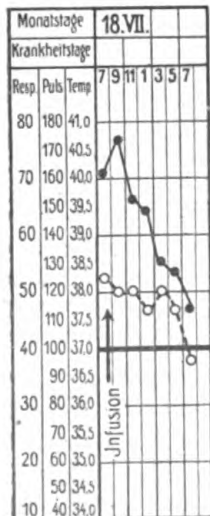
29. September: Bei gutem Befinden sind Puls und Temperatur weiter zur Norm gesunken. Nachmittags wieder 38,0°; Patientin klagt über Schmerzen in den Hand- und Kniegelenken. Auf 4 × 1,0 Antipyrin tritt Besserung ein. Vom 3. Oktober 1911 an ganz fieberloser Verlauf ohne Komplikationen; geheilt entlassen.

10. M. R., 8 Jahre alt (Kurve 10 und 10 a). Am 17. Juli 1911 mit Halsschmerzen und Erbrechen erkrankt; am 18. Juli Scharlachexanthem.

Kurve 10.



Kurve 10 a.



Befund am 18. Juli 1911.

Normal großes Mädchen. Am Rumpf ein blau-rottes stippchenförmiges Scharlachexanthem; Extremitäten noch frei, Zunge himbeerfarben, Tonsillen stark geschwollen mit schmierigen weißgelblichen Belägen bedeckt; starkes Schleimhautexanthem. Kieferdrüsen besonders links stark geschwollen. Lungen frei. Herz von normaler Größe, reine Töne, sehr frequenter, weicher, leicht unregelmäßiger Puls. Profuse Durchfälle.

Das Kind ist benommen, sehr unruhig, deliriert. Abends 7 Uhr intravenöse Infusion von 45 ccm Rekonvalescentenserum. Kurz danach nimmt die Unruhe noch zu, die Benommenheit wird stärker, der Puls ist unregelmäßig. Zwei Stunden später ruhiger Schlaf.

19. Juli: Das Kind macht einen sehr munteren Eindruck, ist ganz klar. Die Herzaktion ist langsam, kräftig und regelmäßig. Das Exanthem ist weiter

fortgeschritten, die Angina besteht noch, hat sich aber nicht verschlimmert. Die Durchfälle lassen nach. Temperatur 37,7°. Gegen Abend steigt die Temperatur wieder an, das Kind wird unruhig und unklar.

Bei der Untersuchung erweist sich das rechte Ohr druckempfindlich.

20. Juli: Die Temperatur beträgt noch ca. 40°. Das Kind ist matt, der Befund unverändert.

Nachmittags 6 Uhr wieder intravenöse Infusion von 50 ccm Rekonvalescentenserum. Danach ruhiger Schlaf.

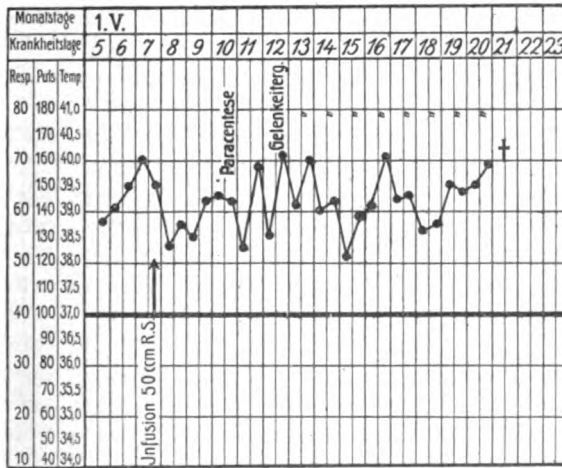
21. Juli: Die Temperatur ist gesunken, das Kind fühlt sich wohl, der Puls regelmäßig und kräftig. Exanthem vollkommen abgeblaßt, Schuppung beginnt; die Angina hat sich dagegen verschlimmert, die Schleimhaut auf den Tonsillen zeigt einige nekrotische Stellen. Die Druckempfindlichkeit des rechten Ohres besteht noch immer. Das Trommelfell ist gerötet und vorgewölbt.

26. Juli: Das Kind ist dauernd munter, klagt aber über Ohrenschmerzen; noch Fieber, trotz Antipyrin 2 × 1,0 pro die. Das Trommelfell stark vorgewölbt und gerötet. Paracentese, danach entleert sich sehr viel Eiter aus dem Mittelohr.

In den nächsten Tagen Temperaturabfall. Die Sekretion aus dem rechten Ohr dauert noch einige Zeit an. Am 13. August ist die Otitis abgeheilt; ungestörte Rekonvaleszenz. Das Kind wird am 28. August geheilt entlassen.

11. J. N., 3 1/2 Jahre (Kurve 11). Am 26. April 1911 erkrankt mit Fieber, sehr geringem Ausschlag am ganzen Körper und starken Schluckbeschwerden.

Kurve 11.



Am 1. Mai Aufnahme ins Krankenhaus.

Befund: Normal entwickeltes Kind. Am ganzen Körper ein stippchenförmiges Scharlachexanthem. Am Naseneingang Haut stark exkoriert, starke eitrig-schleimige Sekretion aus der Nase. Die Zunge stark

belegt, an ihren Rändern, ebenso am harten und weichen Gaumen ist die stark geschwollene Schleimhaut stellenweise nekrotisch. Die geschwollenen Tonsillen sind mit einer grauweißen, nekrotischen Membran bedeckt, in ihrer Mitte tiefe eiternde Geschwüre, Halsdrüsen sehr stark geschwollen. Das Kind ist benommen, sehr unruhig, es bestehen starke Durchfälle.

2. Mai: Dauernd hohes Fieber und sehr schlechtes Allgemeinbefinden, immer noch Durchfälle. Injektion von 3000 I. E. Diphtherieheilsrum.

3. Mai: Das Befinden hat sich weiterhin verschlechtert, Kind ist dauernd benommen, sehr unruhig, Atmung schnarchend, Nase gänzlich verstopft, die Ulcerationen an den Tonsillen und im Gaumen sind stärker geworden, die Drüsenschwellungen haben zugenommen. Im Rachen- und Nasenabstrich keine Diphtheriebazillen. Blutaussaat steril. Beide Trommelfelle gerötet und vorgewölbt; nachmittags spontane Perforation des rechten. Über dem rechten Malleolus externus und am linken Kniegelenk ist die Haut gerötet und geschwollen. Die Herzaktion ist sehr schlecht, das Kind ist leicht cyanotisch und sieht verfallen aus, die Benommenheit ist tiefer.

6 Uhr nachmittags: Das Kind sieht moribund aus; es besteht hochgradige Cyanose des ganzen Körpers, das Exanthem ist stellenweise hämorrhagisch geworden. Auf Kampfer und Digalen keine Besserung des Pulses. Intravenöse Injektion von 50 ccm Rekonvalescentenserum.

11 Uhr abends: Das Kind sieht viel besser aus. Hautfarbe frischrot. Sensorium frei, Puls besser, späterhin ruhiger Schlaf.

4. Mai: Die Temperatur ist auf $38,3^{\circ}$ gesunken, das Kind sieht besser aus, Exanthem wieder sichtbar, frischrot, der Puls besser, auch ohne Kampfer. Das rechte Ohr eitert sehr stark; die Entzündung der Rachenorgane hat keine Fortschritte gemacht. Die Nahrungsaufnahme etwas besser.

6. Mai: Temperatur wieder $39,7^{\circ}$, linkes Trommelfell stark prominent, nach Paracentese entleert sich reichlich Eiter.

7. Mai: Keine Besserung. Über dem rechten Malleolus hat sich die seit dem 4. Mai bestehende Infiltration vergrößert, daneben eine marktstückgroße Eiterblase. Das rechte Ellenbogengelenk ist stark verdickt und geschwollen und sehr schmerzhaft. 25 ccm Antistreptokokkenserum subkutan.

8.—10. Mai: In diesen Tagen dauernd schwerer, fieberhafter Zustand. Kind ist sehr matt. Die Geschwüre auf den Rachenorganen etwas gereinigt. Die Schwellungen der Gelenke sind stärker geworden. Mehrmals Schüttelfröste mit hohem Temperaturanstieg, im Gefolge davon Collapszustände. Am 14. Mai tritt am ganzen Körper ein masernartiges, leicht papulöses konfluierendes Exanthem auf, das am folgenden Tage wieder verschwunden ist.

Am 16. Mai: Überall punktförmige Hämorrhagien der Haut. Die Gelenkschwellungen haben zugenommen. Auf den Lungen klingende Rasselgeräusche.

Am 17. Mai: Exitus letalis. Sektionsdiagnose (Senckenbergisches Pathologisches Institut): Angina nekroticans. Pneumonische Herde in

den Randpartien beider Lungenunterlappen. Vereiterung der rechtsseitigen Halslymphdrüsen. Otitis media duplex. Gelenkeiterungen und paraartikuläre Abscesse im rechten Ellenbogengelenk, Eiterungen im linken Ellenbogen- und rechten oberen Sprunggelenk. Septische Milz. Schwellung der parenchymatösen Organe. Im Herzblut und Absceßleiter wird kulturell *Streptococcus longus haemolyticus* nachgewiesen.

12. E. G., 2¹/₂ jähriges Mädchen (Kurve 12). Das Kind soll vor 3 Monaten einen Ausschlag gehabt haben. Am 22. August 1911 erkrankte es mit Erbrechen und Ausschlag. Am 23. August soll Erbrechen, Durchfall und hohes Fieber vorhanden gewesen sein.

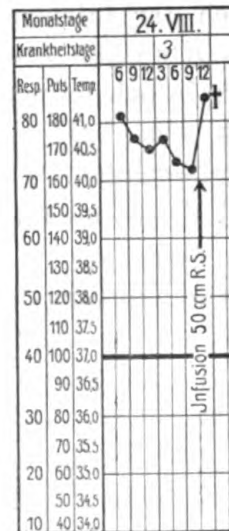
Befund am 24. August 1911.

Großes, normal genährtes Kind. Auf dem ganzen Körper ist eine gleichmäßige diffuse Rötung wie bei einem Scharlachexanthem vorhanden, außerdem an der Streckseite beider Vorderarme zahlreiche erhabene, harte, hämorrhagische Knötchen. An beiden Waden erbsengroße, scharfbegrenzte, hellrote Flecken. Das Exanthem ist kein typisches Scharlachexanthem, mindestens ist außer Scharlach noch etwas anderes im Spiele. Schleimhaut der Mundhöhle geschwollen und fleckig gerötet, Tonsillen leicht vergrößert und grünlich belegt. Zunge belegt, an der Spitze Himbeerzeichnung. Unter beiden Unterkiefern leichte Drüsenschwellung. Herz nicht verbreitert, Töne rein, Aktion sehr beschleunigt. Puls sehr klein, 200. Milzgegend druckempfindlich, Milz nicht sicher fühlbar. Eitrige Sekretion aus der Vagina. Übrige Organe der Brust- und Bauchhöhle normal.

Im Blut 38400 Leukocyten, davon 85% polymorphkernige, 15% Lymphocyten. Das Kind ist benommen. Therapie: zweistündlich abwechselnd Kampfer 0,2 und Koffein 0,1 subkutan. Nachmittags stärkere Benommenheit, Extremitäten kühl. Puls noch fühlbar. Um 8 Uhr abends hat sich der Zustand weiter verschlimmert. Große Unruhe. Herzfrequenz 212, Puls nicht fühlbar, Atmung 70, unregelmäßig. Hornhaut beider Augen matt, Gesicht blaßcyanotisch. Um 9 Uhr abends werden bei dem in Agone liegenden Kind nach Freilegung einer Armvene 50 ccm Rekonvalescentenserum intravenös injiziert, danach Kampfer. Die Operation, die ohne Narkose ausgeführt wurde, hat das Kind ohne irgendwelche Reaktion vor sich gehen lassen. In den folgenden Stunden weitere Verschlimmerung. Um 1 Uhr nachts (etwa 4 Stunden nach der Injektion) tritt unter allmählichem Versagen von Atmung und Herzstätigkeit der Exitus ein. Die Obduktion, die 9 Stunden nach dem Tod vorgenommen wurde, ergab Hautblutungen, geringe Schwellungen der Tonsillen und Halsdrüsen, der Schleimhaut der oberen Luftwege, geringe Milzschwellung, mäßige trübe Schwellung der Leber, Vulvovaginitis. In den Tonsillen, im Knochenmark und in der Milz wurden kulturell Staphylokokken nachgewiesen.

Diagnose: Scarlatina? Staphylokokkensepsis.

Kurve 12.



Wenn wir die beschriebenen 12 Fälle überblicken, so ergibt sich zunächst, daß in zweien davon das Serum keinen oder keinen deutlichen Erfolg gehabt hat, es sind das die Fälle 11 und 12. In dem Falle 11 handelte es sich um eine Komplikation mit schwerer Streptokokkensepsis. Das Kind wurde erst am 5. Krankheitstage in das Krankenhaus gebracht und am 7. Krankheitstage injiziert. Zu dieser Zeit waren die eigentlichen Scharlacherscheinungen bereits abgeklungen, im Vordergrund des Krankheitsbildes stand eine nekrotisierende Entzündung der Rachenorgane. Das Blut enthielt 23000 Leukocyten, darunter 90 % polymorphkernige. Nach der Injektion ging zwar die Temperatur etwas herunter und das Kind sah etwas besser aus, an den folgenden Tagen zeigten sich jedoch dauernd unregelmäßige Fieberzacken. Es entwickelte sich sehr bald das Bild einer schweren Streptokokkensepsis mit Vereiterungen von Lymphdrüsen und Gelenken, eitriger Otitis usw. und das Kind ging 14 Tage nach der Injektion zugrunde.

Der Fall 12 war diagnostisch unklar, die Injektion wurde als letzter Rettungsversuch gemacht. Die Obduktion ergab das Vorhandensein einer Staphylokokkensepsis. Wir dürfen wohl hinzufügen, daß selbst wenn ein Scharlach vorhanden war, die unter schwersten agonalen Erscheinungen (Delirium cordis, unregelmäßige Atmung, völlige Bewußtlosigkeit) vorgenommene Injektion kaum mehr einen Erfolg versprechen konnte. Der 4 Stunden nach der Injektion erfolgte Tod sagt nichts gegen die Wirksamkeit des Serums aus.

Die übrigen 10 Fälle zeigen eine eklatante Wendung des Krankheitsbildes zum Besseren nach der intravenösen Injektion. Betrachten wir zunächst die Temperatur.

Fall	Beginn des Fieberabfalls Stunden nach der Infusion	Tiefste Temperatur	Temperaturdifferenz
1	3	11	3,3°
2	2	12	2,7°
3	3	12	2,5°
4	2	10	3,0°
5	2	12	2,6°
6	4	14	2,0°
7	?	10	2,4°
8	?	12	3,4°
9	2	9	2,2°
10	3	12	2,9°
Mittelwert	2½	11½	2,7°

Der Temperaturabfall begann also durchschnittlich 2—4 Stunden nach der Infusion und war 9—14 Stunden nach der Infusion beendet. Die Differenz zwischen der Temperatur vor der Injektion und nach dem Fieberabfall betrug 2,0—3,4°. Die Mittelwerte aus den 10 Fällen berechnet betragen für den Beginn des Temperaturabfalls 2¹/₂ Stunden, für seine Beendigung 11¹/₂ Stunden nach der Infusion und für die Temperaturdifferenz 2,7°.

Im direkten Anschluß an die Injektion trat zuweilen ein kleiner Temperaturanstieg auf, dem dann schnell der Abfall folgte. Einige Zeit nach Beendigung des Temperaturabfalls trat hier und da noch eine kleine Fieberzacke auf, ehe die Temperatur endgültig in normalen Grenzen verharrte. Stärkere und länger dauernde Fieberrückfälle traten in allen Fällen nur bei Vorhandensein von Komplikationen auf, als deren häufigste eine Verschlimmerung der weiter bestehenden Angina zu verzeichnen war. Einmal gab ein Tonsillarabsceß, einmal eine Otitis media, ein anderes Mal ein Scharlachrheumatoid die Ursache dafür ab. Den primären Temperaturabfall nach der Injektion — das muß besonders betont werden — verhinderten jedoch solche Komplikationen nicht.

Sehr bezeichnend ist auch das Verhalten des Pulses gewesen. Die Pulszahl ging stets kurz nach der Injektion gleichmäßig mit der Temperatur herunter, so daß unmittelbar auf den frequenten Scharlachpuls am folgenden Tage der langsame Rekonvalescentenpuls erschien. Namentlich veränderte sich der Charakter des Pulses in auffälliger Weise. Auch in den schwersten Fällen, in denen auf der Höhe der Krankheitserscheinungen der Puls unregelmäßig und flatternd war, wurde er mit oder kurz nach dem Fieberabfall kräftig und regelmäßig. Dem entsprach auch das Verhalten des übrigen Zirkulationsapparates (Herz, Cyanose usw.). Soweit die Atmung beeinträchtigt war, konnte auch hier eine völlige Rückkehr zur Norm beobachtet werden. Gleichzeitig trat eine wesentliche Veränderung des Allgemeinbefindens ein; Somnolenz und Delirien wichen normalem psychischem Verhalten; das subjektive Krankheitsgefühl verschwand mit dem Abfall der Temperatur; tags zuvor schwerkranke Kinder wurden am Morgen im Bette sitzend und spielend angetroffen.

Das Exanthem blaßte in einigen Fällen schon unmittelbar nach dem der Injektion folgenden Temperaturabfall ab, die Haut begann zu schuppen; spätestens war am zweiten Tage nach der Injektion die Scharlachröte verschwunden. In zwei Fällen (2 u. 5)

wurden vor und nach der Injektion Leukocytenzählungen vorgenommen. Dabei zeigte sich ein erheblicher Rückgang der Leukocytose nach der Injektion.

Im Anschluß an die Seruminjektion wurde zweimal (Fall 1 u. 5) ein Schüttelfrost beobachtet und schnell vorübergehende Verschlechterung der Herztätigkeit, Erscheinungen, denen der Temperaturabfall und die Besserung des Gesamtbefindens unmittelbar folgten. Sonstige Nebenwirkungen des Serums wurden nicht beobachtet, insbesondere wurden Einwirkungen auf die Nieren, auf die Haut (Serumexantheme) usw. vermißt.¹⁾ Die von der Punktionsnadel oder bei der Venae sectio vom Messer gesetzte Wunde heilte stets reaktionslos ab. Schmerzen oder Infiltrationen usw. in der Umgebung der injizierten Vene kamen nie zur Beobachtung.

Wenn wir somit eine Besserung sämtlicher primären Äußerungen der Scharlachinfektion und -intoxikation nach der Seruminjektion festgestellt haben, so muß auf der anderen Seite ausdrücklich hervorgehoben werden, daß das Serum völlig wirkungslos war gegen alle sekundären Veränderungen, die wir auf die Streptokokkeninfektion zu beziehen gewohnt sind. Die Beläge auf den Tonsillen, Drüsenvereiterung, Gelenkabscesse usw. verliefen völlig unbeeinflusst von der Verabreichung des Rekonvalescentenserums. Es scheint uns sogar ein besonderer Beweis für die Wirksamkeit des Serums zu sein, daß Fieber und schwere Allgemeinerscheinungen verschwanden, obwohl z. B. eine nekrotisierende Angina ruhig fortbestand oder sich gar verschlimmerte. Wir haben, nachdem wir entsprechende Erfahrungen gesammelt hatten, nur noch diejenigen Fälle mit Rekonvalescentenserum behandelt, die zu einer Zeit ins Krankenhaus kamen, in der die frische Scharlachinfektion als solche für die schweren Erscheinungen verantwortlich gemacht werden durfte.

Sonach geht aus den 10 von unseren 12 Fällen, die wir für diskutabel und beweiskräftig halten, hervor, daß nach der Injektion des Rekonvalescentenserums die eigentlichen Scharlachsymptome sich wesentlich besserten resp. völlig verschwanden. Trotzdem entsteht hier, wie stets, die schwierige Frage, ob diese Besserung auf Rechnung des Serums zu setzen ist, oder ob sie auch ohne die Injektion eingetreten wäre. Die Beantwortung dieser Frage

1) Im Fall 2 muß es dahingestellt bleiben, ob ein am 34. Tage nach der Injektion aufgetretenes Exanthem mit dieser im Zusammenhang stand.

ist eine um so schwierigere als bei einer akuten Infektionskrankheit wie Scharlach plötzliche Änderungen des Krankheitsbildes nichts Ungewohntes sind. Wir möchten für unsere Überzeugung, daß in den besprochenen Fällen die eingetretenen Besserungen der Wirkung des Rekonvalescentenserums zuzuschreiben waren, folgende Gründe hervorheben.

Bei allen Fällen zeigte sich ein deutlicher Einfluß auf die Dauer der Erkrankung. Wie aus unseren Kurven ersichtlich ist, haben wir das Rekonvalescentenserum einmal am ersten, zweimal am zweiten, viermal am dritten und dreimal am vierten Krankheitstage injiziert und konnten jedesmal am folgenden Tage schon den Beginn der Rekonvalescenz beobachten, d. i. also spätestens am 5., durchschnittlich am 4. Krankheitstage. Vergleichen wir damit den unbeeinflussten Verlauf der Scharlacherkrankung, so finden wir, daß die zahlreichen in der Literatur niedergelegten Angaben über die Fieberdauer von den hier mitgeteilten wesentlich abweichen. Heubner bildet in seinem Lehrbuch zwei Kurven typischer, komplikationsloser Scharlachfälle ab, bei denen die Fieberdauer 11 und 16 Tage beträgt. Nach Strümpell¹⁾, Romberg²⁾, Salge³⁾, Feer⁴⁾ und v. Pirquet⁵⁾ beträgt die durchschnittliche Fieberdauer 7—9 Tage, Rolly (Handbuch der inneren Medizin von Mohr u. Staehelin) gibt 9—12 Tage an.

Bei der je nach Ort und Zeit so sehr wechselnden Schwere der einzelnen Scharlachepidemien ist es jedoch nicht ausreichend, allein die eben zitierten Angaben zum Vergleich heranzuziehen. Einen brauchbareren Vergleich liefert für unseren Fall die Betrachtung der nicht mit Serum behandelten Scharlachfälle der gleichen Epidemie.

In der Zeit unserer Versuche mit Scharlachrekonvalescentenserum vom 1. Januar 1911 bis 30. September 1911 wurden insgesamt 249 Scharlachfälle im hiesigen Krankenhaus behandelt. Davon verliefen 200 im Beginn der Erkrankung ohne Komplikationen.

Die Fieberdauer dieser 200 Scharlachfälle (vom Tage des Exanthems gerechnet) veranschaulicht folgende Tabelle:

-
- 1) Strümpell, Lehrbuch der spez. Pathol. u. Therapie 1907.
 - 2) v. Mehring, Lehrbuch der inneren Medizin 1907.
 - 3) Salge, Kinderheilkunde 1909.
 - 4) Feer, Lehrbuch der Kinderheilkunde 1911.
 - 5) v. Pirquet, Handbuch der Kinderheilkunde von Pfaundler u. Schloßmann.

Fieberabfall zur Norm trat ein:

am	1. Krankheitstage	3 mal	= 1,5 %
"	2. "	2 "	= 1,0 %
"	3. "	15 "	= 7,5 %
"	4. "	28 "	= 14,0 %
"	5. "	38 "	= 19,0 %
"	6. "	35 "	= 17,5 %
"	7. "	24 "	= 12,0 %
"	8. "	21 "	= 10,5 %
"	9. "	17 "	= 8,5 %
"	10. "	8 "	= 4,0 %
"	11.—15. "	9 "	= 4,5 %

Demnach betrug die durchschnittliche Fieberdauer 6 Tage. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Tabelle sämtliche komplikationslosen Fälle, auch die leichtesten, enthält, von denen 37 überhaupt die Temperatur 39° nicht erreichten. Würden wir nur schwere oder mittelschwere Fälle zur Berechnung herangezogen haben, so würde sich eine noch weit längere mittlere Fieberdauer als 6 Tage ergeben haben. Dem stehen unsere mit Serum behandelten Fälle, sämtlich schwere und schwerste Scharlacherkrankungen gegenüber, die im Mittel am 4. Tage den Abfall der Temperatur zur Norm zeigten. Wir glauben — soweit die geringe Zahl unserer Serumfälle einen Schluß zuläßt — daraus entnehmen zu dürfen, daß die Behandlung mit Rekonvalescentenserum eine wesentliche Abkürzung der Scharlacherkrankung bedeutet.

Einen weiteren Unterschied zwischen unseren Fällen und dem unbeeinflussten Ablauf der Scharlacherkrankung glauben wir in dem Charakter des Temperaturabfalls zu erkennen. Die übliche Lehre lautet, daß das Scharlachfieber lytisch abfällt. Es ist jedoch bekannt, daß auch ein kritischer Temperaturabfall bei Scharlach vorkommt (nach v. Pirquet u. A. übrigens nur in leichten Fällen!). Es handelt sich nun darum, zu vergleichen, ob ohne Serumbehandlung ein kritischer Temperaturabfall so häufig ist wie in unseren Fällen. Sehen wir daraufhin z. B. die von Klose¹⁾ zusammengestellten Fieberkurven von 100 mittelschweren Fällen durch, so finden wir nur 18, in denen bei vorher hohem Fieber innerhalb eines Tages die Temperatur ganz oder annähernd zur Norm abfiel. Betrachten wir ferner die 200 komplikationslosen Scharlachfälle, die zur Zeit unserer Serumbehandlung außerdem auf unserer Abteilung lagen, so finden wir nur in 2 Fällen einen

1) l. c.

kritischen Temperaturabfall (nach den gleichen Prinzipien wie bei den Klose'schen Fällen berechnet). Beide Fälle imponierten jedoch trotz der relativ hohen Temperaturen von Anfang an als leichte Erkrankungen. Bei Klose also in 18% kritischer Temperaturabfall, bei unseren unbehandelten Fällen in 1%. Demgegenüber sahen wir in den 10 diskutablen Fällen, die wir mit Serum behandelt haben, stets einen kritischen Temperaturabfall.

Dauer und Art des Fieberabfalls sind Dinge, die sich leicht zahlenmäßig darstellen lassen. Wir haben deshalb diese Vergleiche vorangestellt. Wir möchten aber keineswegs darauf den alleinigen oder auch nur den Hauptwert legen. Für uns, die wir die Fälle selbst vor Augen hatten, war viel sinnfälliger die Veränderung des gesamten Krankheitsbildes nach der Injektion. Wir haben diese Veränderungen, die sich besonders am gesamten Zirkulationsapparat und an dem psychischen Verhalten des Kranken darstellten, oben bereits eingehend besprochen. Wenn auch eine ähnliche plötzliche Wendung zum Guten bei leichten und mittelschweren Scharlachfällen öfters vorkommt, so haben wir sie doch bei so Schwerkranken, wie die 10 besprochenen Fälle es waren, ohne Serumbehandlung stets vermißt. Mindestens dürften so plötzliche Besserungen schwerer und schwerster Fälle ohne Serumbehandlung recht selten sein; nach der Seruminjektion aber waren sie die Regel.

Wir kommen damit zu dem Punkt, den wir für den ausschlaggebenden halten: Die Regelmäßigkeit in dem Verhalten des Scharlach nach der Injektion des Rekonvalescentenserums. Wie oben des näheren dargestellt wurde, begann der Temperaturabfall 2—4 Stunden nach der Seruminjektion und war nach 9—14 Stunden beendet. In der gleichen Zeit waren die geschilderten Veränderungen am Zirkulationsapparat, an der Psyche usw. eingetreten. Das sind also recht enge zeitliche Grenzen für den Eintritt der Besserung. Die Gesetzmäßigkeit, die sich in diesem Verhalten offenbart, scheint uns eine Gewähr dafür, daß wir es nicht mit Zufälligkeiten zu tun hatten.

Für die praktische Verwertung der Methode ist natürlich die bedauerliche Notwendigkeit störend, daß das Serum vom Menschen und noch dazu vom Scharlachkranken zu einer bestimmten Zeit der Rekonvaleszenz entnommen werden muß. Wir waren für unsere therapeutischen Bestrebungen insofern in einer günstigen Lage, als sich auf unserer Scharlachabteilung stets eine relativ große Zahl Erwachsener befand. Dennoch hatten auch wir den natür-

lichen Wunsch, uns von dem Krankenmaterial unabhängig zu machen, ein Wunsch, in dem uns die gerade zur Zeit unserer Versuche erschienenen Arbeiten von Bernhard¹⁾, Cantacuzène²⁾, Landsteiner, Levaditi und Praseck³⁾ zu unterstützen schienen. Diese Autoren teilen künstliche Übertragungen des Scharlach auf Affen mit, allerdings immer nur in einzelnen Fällen. Wir haben diese Versuche sofort zu reproduzieren versucht. Leider sind wir nicht so glücklich gewesen wie die genannten Autoren. Unsere an Affen, Hunden, Katzen, Kaninchen mit ähnlicher Methodik angestellten Versuche haben niemals eine scharlach-ähnliche Erkrankung zur Folge gehabt.

Unsere geschilderten therapeutischen Versuche gingen von der Annahme aus, daß wir in dem Scharlachrekonvalescentenserum ein Mittel besitzen, den Scharlach spezifisch zu beeinflussen. Die Erfolge, über die wir berichteten, zeigen in den besprochenen Fällen eine deutliche Beeinflussung. Es kann jedoch der Einwand erhoben werden, daß die erzielte Wirkung keine spezifische zu sein brauche.

Man könnte erstens daran denken, daß sich im Blut nach jeder Infektionskrankheit gewisse Stoffe bilden, die auch bei differenten infektiösen Erkrankungen einen günstigen Einfluß ausüben. Nach den neueren Anaphylaxieforschungen ist eine solche Annahme nicht ganz von der Hand zu weisen. Auch liegen einige praktische Erfahrungen vor, die in diesem Sinne verwertet werden können. So haben Benjamin und Witzinger⁴⁾ durch prophylaktische Injektion geringer Mengen von Diphtherieserum bei Leuten, die der Scharlachinfektion ausgesetzt waren, eine Mitigierung des nachher aufgetretenen Scharlach erzielt. Ferner berichtet Fedinski⁵⁾ über auffallende Erfolge, die er bei einer Petersburger Scharlachepidemie mit dem Moser'schen Serum erzielt hat. Obwohl dieses Serum bekanntlich nur ein von Scharlachstämmen herrührendes Streptokokkenserum, also kein spezifisches Scharlachserum ist, waren die Wirkungen (schneller Temperatur-

1) Experimentelle Untersuchungen über die Scharlachätiologie. Deutsche med. Wochenschr. 1911, 17.

2) Inoculation de la scarlatine aux singes inférieurs. Compt. rend. hebd. 1911.

3) Tentations de Transmission de la scarlatine au Chimpanze. Compt. rend. hebd. 1911, 15.

4) Die Abschwächung des Scharlachs durch prophylaktische Seruminjektion. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1911 Bd. 2 H. 2—4 u. Bd. 3 H. 1.

5) Jahrbuch für Kinderheilkunde Bd. 71 S. 54.

abfall und Besserung des Allgemeinbefindens) gerade bei den reinen Scharlachfällen am deutlichsten, während septische Fälle, in denen der Streptokokkus sicher eine bedeutende Rolle spielte, unbeeinflusst blieben. Bei den Erfahrungen der genannten Autoren kommt allerdings noch hinzu, daß es sich stets um artfremdes Serum (Pferdeserum) handelte. Ob auch das von anderen Infektionskrankheiten des Menschen herrührende Serum einen günstigen Einfluß auf den Scharlach auszuüben vermag, dürfte aus naheliegenden Gründen experimentell kaum zu entscheiden sein.

Eine zweite Möglichkeit, die Wirkungen des Scharlachrekonvalescentenserums als unspezifische zu deuten, ist in der Annahme gegeben, daß Serum überhaupt, also auch normales Menschenserum die wirksamen Stoffe enthalte. Engel¹⁾ hat einen mit normalem Menschenserum behandelten Scharlachfall publiziert, der uns allerdings nicht recht beweiskräftig erscheint. Wir selbst haben einmal (Fall 9) eine große Dose (80 ccm) normales Menschenserum verabreicht und danach eine mäßige, kurzdauernde Temperaturherabsetzung gesehen, aber keine Besserung der übrigen Symptome, wie sie auf die gleiche Dose Scharlachrekonvalescentenserum, die dem gleichen Patienten am nächsten Tage verabreicht wurde, eintrat. Ein solcher Fall beweist selbstverständlich nichts. Bei weiteren zahlreicheren Versuchen mit Rekonvalescentenserum wird sich die Gelegenheit zu Kontrollversuchen mit Normalserum bieten und erst eine sehr große Zahl von Fällen wird die Frage, ob die Wirkung spezifisch ist oder nicht, entscheiden können.

Bei der Beurteilung des Erfolges einer jeden, auch der anerkanntesten therapeutischen Maßnahme, bleibt dem Skeptiker trotz allem der Einwand übrig: Vielleicht wäre es doch ohne das Mittel gegangen. Für die Anerkennung des Diphtherieserums, — gegen die sich ja auch noch immer einzelne Autoren wehren —, war die große Summe der günstigen Erfahrungen maßgebend; ferner wirkte die Verwendung einer genau dosierten und auch außerhalb des Tierkörpers durch das Experiment prüfbarer Substanz überzeugender als es die Benutzung einer vom Menschen stammenden, ihrem Gehalt nach unbekanntem Flüssigkeit tun kann.

Es ist selbstverständlich, daß die 10 Fälle, über die wir berichteten, nicht den Anspruch eines endgültigen Beweises erheben können. Immerhin darf nochmals hervorgehoben werden, daß sie

1) Über einen mit normalem Blutserum behandelten Fall von schwerem Scharlach. *Therap. Monatshefte* 1902 Bd. 16.

wegen ihrer Schwere von besonderer Wertigkeit sind. Da die relative Seltenheit der *Scarlatina gravissima* die Beibringung eines großen Zahlenmaterials erheblich erschwert, bitten wir alle Autoren, die über eine größere Scharlachabteilung verfügen, unsere Versuche nachzuprüfen. Wir empfehlen aber die Einhaltung unserer wesentlichen Bedingungen: Zunächst sollen nur schwere und zwar reine Scharlachfälle injiziert werden. Die Injektion soll nicht später als am 4. Krankheitstage gemacht werden, besser natürlich noch früher. Die Injektion muß intravenös vorgenommen werden. Die Dosis beträgt mindestens 40 ccm für Kinder, 100 ccm für Erwachsene. Das Serum soll von solchen Patienten stammen, deren Scharlach ohne wesentliche Komplikationen verläuft. Der Blutspender muß, abgesehen von seinem Scharlach, gesund sein. Die Serumentnahme erfolgt Ende der 3. bis Anfang der 4. Krankheitswoche (ca. 18. bis 24. Krankheitstag). Die Verarbeitung geschieht nach dem oben eingehend dargestellten Verfahren. Das Serum muß kulturell steril sein. Selbstverständlich muß auch die Wassermann'sche Reaktion negativ sein. Das Serum soll eine Mischung möglichst vieler Einzelsera darstellen, mindestens müssen 3 Spender zu seiner Herstellung verwandt worden sein.

Über multilokulären Gehirnechinokokk.

Von

Prof. Dr. med. Hermann Eichhorst

in Zürich.

(Mit Tafel VI, VII.)

Echinokokken des Gehirns gehören erfahrungsgemäß zu den selteneren Erkrankungen. Davaine fand unter 376 Echinokokkenerkrankungen 22 (5,8 %) in der Schädelhöhle. Neißer zählte in seiner häufig angeführten Zusammenstellung unter 900 Echinokokkenkranken 68 (7,5 %) Echinokokken im Schädelinneren und Frey gibt auf Grund einer Sammlung von 780 Echinokokken beim Menschen die Zahl der Echinokokken in der Schädelhöhle auf 9 % an. Alle diese Berechnungen stimmen darin jedenfalls überein, daß die Leber der häufigste Sitz von Echinokokken sei und etwa bei der Hälfte der Echinokokkenkranken in Frage komme. Noch stärker kommt das Überwiegen der Leber und das seltene Befallensein des Gehirns in einer Sammlung von Echinokokkenerkrankungen zur Geltung, welche Vegas und Cranwell in Argentinien vornahmen, wo namentlich in der Provinz Buenos Aires häufig Echinokokken beim Menschen vorkommen. Unter 952 Beobachtungen betrafen 641 (67,3 %) die Leber und nur 15 (1,6 %) das Gehirn.

In einer Arbeit über den Gehirnechinokokk, welche Mya und Codivilla im Jahre 1894 veröffentlicht haben, konnten sie sich nur auf 100 Beobachtungen beziehen.

Bis zum Jahre 1884 war nur eine einzige Form von Gehirnechinokokk, nämlich der unilokuläre Gehirnechinokokk bekannt. In dem genannten Jahre wurde zum ersten Male von dem russischen Arzte Lukin eine Beobachtung von multilokulärem Gehirnechinokokk beschrieben. Möglicherweise gehört aber bereits eine von Erismann im Jahre 1864 in seiner Doktordissertation mitgeteilte Krankengeschichte aus der Züricher Klinik hierher. Erismann berichtet in ihr über einen 48jährigen Fuhrmann aus Richtersweil am Zürichsee, der an einem multilokulären Leberechinokokk litt.

18 Tage vor dem Tode wurde der Kranke teilnahmslos und verwirrt, bot Tiefstehen des linken Mundwinkels dar und beim Herausstecken der Zunge zeigte sich eine Abweichung nach links. Leider verließ der Kranke kurze Zeit vor seinem Tode die Züricher Klinik, so daß man bei der Sektion den Schädel nicht eröffnen konnte und im unklaren blieb, ob sich etwa außer der Leber auch noch im Gehirn ein multilokulärer Echinokokk entwickelt hatte.

Begreiflicherweise ist die Beobachtung von Lukin deutschen Ärzte lange Zeit unbekannt geblieben, denn sie ist in einer russischen Zeitschrift und in russischer Sprache erschienen. Daher ist es auch erklärlich, daß Vierordt in seiner Abhandlung über den multilokulären Echinokokk aus dem Jahre 1886 nichts über sie berichtet, und daß er des Vorkommens eines multilokulären Gehirnechinokokks überhaupt nicht gedenkt. Posselt gebührt das Verdienst, in seinem Buche über die geographische Verbreitung des Blasenwurmlebens, Stuttgart 1900 diese und noch zwei andere russische Beobachtungen deutschen Ärztekreisen zugänglich gemacht zu haben.

Im Jahre 1892 hat Mudd eine Beobachtung von angeblich multilokulärem Gehirnechinokokk beschrieben, den er mit Erfolg durch einen chirurgischen Eingriff behandelte. Jedoch hat schon Bider mit Recht gegen die Zuverlässigkeit dieser Beobachtung Bedenken erhoben, denn wenn man erfährt, daß Mudd durch Auskratzen einer hühnereigroßen Cyste im Gehirn Heilung erzielte, so drängt sich die Vermutung auf, daß hier kein multilokulärer Gehirnechinokokk vorlag, da Cysten von so bedeutendem Umfange bei multilokulärem Echinokokk nicht vorkommen. Da der Operierte mit dem Leben davon kam, so war eine eingehende anatomische Untersuchung des Gehirns selbstverständlich ausgeschlossen.

Eine zweifellos sichere Beobachtung von multilokulärem Gehirnechinokokk gab Roth in Basel im Jahre 1893 bekannt. Es ist dies die gleiche Beobachtung, welche Bider 2 Jahre später in eingehender Weise in Virchow's Archiv Bd. 141 beschrieben hat.

Dann waren es zunächst wiederum 2 russische Ärzte, welche neue Erfahrungen über multilokulären Gehirnechinokokk mitteilten. Kozin veröffentlichte eine Beobachtung in den Protokollen der Moskauer medizinischen Gesellschaft aus den Jahren 1894—95 und Sabolotnow besprach in der Sitzung der Kasaner Ärztesellschaft am 28. November 1897 eine gleiche Beobachtung.

In demselben Jahre, 1897, veröffentlichte Teutschländer eine zweite Beobachtung von multilokulärem Gehirnechinokokk aus

der Schweiz. Im Jahre 1901 erschien die erste Mitteilung aus Bayern von Hauser in Erlangen und 1910 die erste und bisher einzige Beobachtung aus Tirol von Hibler.

Die bisherigen Kenntnisse über multilokulären Gehirnechinokokk beschränken sich also, wenn man die unsicheren Beobachtungen von Erismann und Mudd unberücksichtigt läßt, auf nur 7 Erfahrungen. Schon die Seltenheit der Erkrankung würde es daher meiner Meinung nach gerechtfertigt erscheinen lassen, neue Beobachtungen über das Vorkommen von multilokulärem Gehirnechinokokk bekannt zu geben. Dazu kommt nun aber noch, daß fast alle bisherigen Beobachtungen von pathologischen Anatomen bearbeitet worden sind, und daß demnach gerade anatomische Verhältnisse besonders sorgfältige Berücksichtigung gefunden haben, während die klinischen Erscheinungen dabei etwas in den Hintergrund gedrängt worden sind. Es scheint mir daher des Versuches nicht unwert, den Gegenstand auch einmal mehr von dem Standpunkt des Klinikers einer Bearbeitung zu unterziehen, obschon diesem Versuche in Anbetracht der zur Zeit noch sehr sparsamen Kasuistik selbstverständlich sehr enge Grenzen gezogen sind.

Meine eigene Beobachtung mag zunächst mitgeteilt werden.

Eigene Beobachtung.

Ulrich Bgr., 46 Jahre alt, Fabrikbesitzer, verlor seinen Vater infolge eines Gehirnschlages. Über die Todesursache seiner Mutter vermag er nichts anzugeben.

Er ist in dem Kanton Zürich, in der Nähe von Winterthur geboren und fühlte sich bis zum Jahre 1900 immer gesund. Vom 20. bis 25. Lebensjahre lebte er in Paris. Er führte dort ein ziemlich lockeres Leben, trank reichlich Weine und Liköre und ließ sich auch häufig zu geschlechtlichen Ausschweifungen verleiten. Dabei zog er sich eine syphilitische Ansteckung zu, welche niemals gründlich behandelt wurde. Es wurden zwar mehrfach Einreibungs- und Pillenkuren angefangen, doch besaß der Kranke nicht Geduld genug, eine verordnete Kur bis zu Ende durchzuführen. Seit dem 25. Lebensjahre lebt er in dem Kanton St. Gallen, in Utzwyl und betreibt dort mit seinen Brüdern eine Maschinenfabrik.

Der Kranke hat bei der Kavallerie gedient und ist seinen Verpflichtungen als Offizier bei vielfachen Einberufungen stets ohne Einschränkungen und Beschwerden nachgekommen. Er ist Jäger und hat sich meist einen Hühnerhund gehalten, hat dagegen mit Rindern keinen Verkehr gehabt.

Vor 7 Jahren heiratete er und hat 4 gesunde Kinder. Fehl- und Frühgeburten hat seine Frau niemals gehabt. Auch in der Ehe war er gewohnt, reichlich Wein, nicht selten auch Schnaps zu trinken.

7*

Vor 6 Jahren (1900) machte er eine militärische Übung durch, bei der er an Influenza erkrankte. Seit dieser Zeit fühlte er sich nie mehr vollkommen wohl. Seine Beschwerden bestanden vornehmlich in körperlicher und geistiger Unlust und leichter Ermüdung.

Im März 1905 wurde er zum zweiten Male von Influenza befallen, so daß er 12 Wochen lang das Bett hüten mußte. Dabei stellte sich vollkommene Bewußtlosigkeit ein, welche 14 Tage lang anhielt und von dem behandelnden Arzte auf eine hinzugetretene Gehirnhautentzündung zurückgeführt wurde.

Der Kranke hat sich seitdem nie mehr völlig erholt und stand fast ununterbrochen in ärztlicher Behandlung. Seine Kräfte und Körperfülle nahmen beständig ab. Auch machte sich eine immer größer werdende Teilnahmlosigkeit gegenüber seinem Geschäfte und seiner Familie bemerkbar. Patient wurde von seinem Hausarzt nach Zürich gebracht und von diesem und mir gemeinschaftlich untersucht. Da uns die Verhältnisse nicht vollkommen klar erschienen, schlugen wir der Familie vor, den Kranken in ein Privatzimmer der medizinischen Klinik aufnehmen zu lassen, worauf sie sehr bereitwillig einging, da die wechselnde Stimmung des Kranken seine Verpflegung im eigenen Hause sehr schwierig gemacht hatte.

Herr Bgr. trat am 5. Februar 1906 in die medizinische Klinik ein und verblieb hier bis zu seinem Tode, der am 12. April 1906 erfolgte.

Status praesens am 6. Februar 1906.

Mittelgroßer Mann in dürftigem Ernährungszustand. Fettpolster stark geschwunden. Muskulatur schlaff und dünn.

Haut trocken, mit einem leicht gelblichen Anflug, der am deutlichsten auf den tief eingefallenen Wangen zu erkennen ist. Die Haut ist frei von Ödemen und zeigt keine Erhöhung der Temperatur. Die Temperatur in der Achselhöhle beträgt $36,0^{\circ}$.

Patient nimmt eine etwas zusammengesunkene Rückenlage ein, mit leichter Drehung nach rechts.

Er ist zwar bei freiem Bewußtsein, aber sehr teilnahmlos und schwer beweglich. Er macht einen müden Eindruck und hält die Augen entweder geschlossen oder stiert ins Weite. Auf Fragen gibt er erst nach längerem Besinnen zögernd und langsam Antwort. Ebenso kommt er Aufforderungen nur langsam und mühsam nach.

An den Skleren besteht eine schwach gelbliche Verfärbung. Die Pupillen sind mittelweit, beiderseits gleich und reagieren schnell und ausgiebig auf Lichtreiz und Akkommodation. Die Augen bewegen sich in jeder Richtung unbehindert und gleichsinnig. In der Netzhaut keine Veränderungen.

An den Gesichts- und Kaumuskeln keine Lähmungen. Gehör, Geruch, Geschmack ungestört. Die Zunge wird gerade herausgestreckt, ist nach jeder Richtung frei beweglich und trägt einen dünnen weißen Belag.

Der Kopf zeigt beim Beklopfen nirgends Empfindlichkeit und aktive und passive freie Beweglichkeit, namentlich keine Nackensteifigkeit.

Die Wirbelsäule verläuft gerade und ist nirgends druckempfindlich. Brustkorb lang und flach. Zwischenrippenräume breit. Die untere

rechte Brustkorbseite deutlich erweitert. Brustkorb gegen Druck elastisch, nirgends empfindlich. Atmungstypus kosto-abdominal. Atmung nicht erschwert. An den Atmungsbewegungen nimmt die rechte Brustkorbseite geringeren Anteil als die linke.

Der Perkussionsschall ist vorn bis zur dritten Rippe beiderseits gleich, laut und nicht tympanitisch. Über den entsprechenden Lungenabschnitten vernimmt man vesikuläres In- und unbestimmtes Exspirium. Rechts erscheint das Vesikuläratmen wesentlich schärfer als links.

Über den seitlichen Abschnitten des Brustkorbes rechts lauter, nicht tympanitischer Perkussionsschall bis zur dritten Rippe, von da an nach abwärts Dämpfung. Über den nicht gedämpften Lungenteilen etwas rauhes vesikuläres Inspirium, unbestimmtes Exspirium.

Linkerseits findet man in der Seitengegend über dem Brustkorb lauten, nicht tympanischen Perkussionsschall bis in den siebenten Zwischenrippenraum. Das Atmungsgeräusch ist hier während der Inspiration vesikulär.

Hinten bekommt man über beiden Brustkorbseiten einen beiderseits gleich lauten, nicht tympanischen Perkussionsschall zu hören, welcher am zehnten Brustwirbel endet. Das Atmungsgeräusch erscheint auf beiden Seiten gleich laut und gleich vesikulär bei der Einatmung, unbestimmt bei der Ausatmung. Nirgends findet man Ronchi.

Spitzenstoß des Herzens weder zu sehen noch zu fühlen. Auch die übrige Herzbewegung nicht sicht- oder fühlbar.

Die große Herzdämpfung beginnt über der Mitte der dritten linken Rippe, erreicht rechts die linke Sternallinie, links außen die linke Mammillarlinie und läßt sich nach abwärts nicht bestimmen. Die Herztöne sind über allen Klappen rein, laut und ohne Besonderheiten. Herzbewegung regelmäßig.

Über dem Manubrium sterni keine Dämpfung.

Halsgefäße nicht zu sehen. Radialpuls gut gefüllt und gespannt, regelmäßig, 92 Schläge in der Minute.

Abdomen gut gewölbt; nirgends druckempfindlich.

Die Leberdämpfung beginnt, wie bereits erwähnt, dicht unter der dritten rechten Rippe und ist hier deutlich respiratorisch verschieblich. Nach abwärts überschreitet sie den rechten unteren Brustkorbrand in der rechten Mammillarlinie um fast 10 cm. In der Mittellinie kommt sie 4 cm über dem Nabel zu stehen. Die Leber reicht weit in die linke Bauchseite hinein und verschwindet mit ihrem unteren Rande in der hinteren linken Axillarlinie unter dem Brustkorbrande. Unter den fettarmen und dünnen Bauchdecken lassen sich deutlich respiratorische Verschiebungen des unteren Leberrandes wahrnehmen, genauer gesagt einer Furche, welche dicht unter dem unteren Leberrande sichtbar ist.

Die Leber ist als ein massiges Gebilde im oberen Bauchraume zu fühlen. Ihre Oberfläche erscheint vollkommen glatt. Ihr unterer Rand ist scharf und ebenfalls gleichmäßig glatt. Die Konsistenz der Leber erscheint vermehrt. Auf Druck ist die Leber nirgends empfindlich. Respiratorische Verschiebungen lassen sich auch palpatorisch am unteren Leberrande deutlich nachweisen. Gallenblase und Leberincisur für die Gallenblase nicht zu fühlen.

In der Milzgegend findet man an der achten linken Rippe bis zum unteren linken Brustkorbrande Dämpfung, aber die Milzspitze ist in rechter Diagonalstellung nicht fühlbar.

Magengrenzen nicht bestimmbar.

In der Nieren- und Harnblasengegend nichts Auffälliges.

In den seitlichen tiefgelegenen Bauchteilen tympanitischer Perkussionschall.

An den Gliedern keine Störungen der Motilität, Sensibilität und Reflexe.

Gang langsam, aber sicher und ohne auffällige Erschwerung.

Patient hat keine Schmerzen und klagt nur über allgemeine Mattigkeit. Appetit angeblich gut. Durst nicht gesteigert. Niemals Erbrechen. Stuhl geregelt. Sehr unruhiger und kurzer Schlaf.

In den letzten 12 Stunden wurden 700 ccm Harnes entleert. Der Harn ist klar, gelbrot und frei von Gallenfarbstoff, Eiweiß und Zucker. Sein spezifisches Gewicht beträgt 1025.

Patient hat einen festen Stuhl von gelbbrauner, natürlicher Farbe entleert.

Körpergewicht 63,6 kg.

Diagnose.

In Anbetracht der Vergrößerung, Verhärtung und glatten Oberfläche der Leber glaubte man das Vorhandensein einer hypertrophischen Lebercirrhose annehmen zu müssen, welche unter dem Einflusse vorhergegangener Syphilis und des chronischen Alkoholismus entstanden wäre. Man war sich darüber klar, daß gegen eine gewöhnliche Laënnec'sche Lebercirrhose das Fehlen von Ascites und Milzvergrößerung sprach, während wieder bei Annahme einer biliären Lebercirrhose der nur andeutungsweise vorhandene Icterus außer dem Nichtvorhandensein einer Milzschwellung auffällig war. Vielleicht lag eine besondere Form von syphilitischer Lebercirrhose vor.

Wegen des hohen Hinaufreichens der Leber nach oben vorn und seitlich überlegte man sich auch, ob vielleicht ein unilokulärer Leberechinokokk vorliege, aber man ließ diesen Gedanken fallen, weil die obere Lebergrenze keine plötzliche Ausbuchtung zeigte, sondern gleichmäßig fortlief.

Einen multilokulären Echinokokk der Leber glaubte man ausschließen zu müssen, weil sich die Leberoberfläche vollkommen glatt anfühlte und ein starker Icterus neben Milzvergrößerung bei diesem Leiden die Regel zu sein pflegt. Eine Untersuchung des Blutes auf Eosinophilie wurde leider versäumt, desgleichen eine solche auf Präcipitine und Komplementablenkung.

Lebertumoren und Leberabsceß mußten bei der glatten Beschaffenheit der Leberoberfläche gleichfalls für sehr unwahrscheinlich gehalten werden.

Die deutliche geistige Teilnahmslosigkeit des Kranken konnte gleich der Leberveränderung eine Folge der Syphilis und des Alkoholismus sein. Immerhin wurden autotoxische Schädigungen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen.

Ordo. Außer Bettruhe und leichter Kost mit Bevorzugung von Milchdiät erhielt der Kranke täglich Einreibungen der Lebergegend mit Unguentum Hydrargyri cinereum 0,5 und innerlich: Rp. Hydrargyri iodati flavi 0,5, Pulv. et succ. Liquirit. qs. s. ut f. pil. Nr. 30. D. S. 3 × tgl. 1 P. nach dem Essen zu nehmen. Außerdem mußte er nach jeder Mahlzeit die Mundhöhle mit Solut. Kalii chlorici 5,0 : 200,0 spülen.

Krankheitsverlauf.

Der Kranke blieb bis kurz vor dem Tode fieberfrei. Vom 5. bis 20. Februar 1906 schwankten seine Temperaturen zwischen 35,8—37,3°, nur am 6., 10. und 13. Februar wurden 37,7° abends gemessen. Der Puls wechselte in dieser Zeit zwischen 84—100 Schlägen. Die Harnmenge erreichte 1300—1700 ccm. Das spezifische Gewicht des Harnes schwankte zwischen 1017—1022. Es erfolgte täglich ein fester Stuhl. Das Körpergewicht sank von 63,6 kg auf 62,2 kg. Das Allgemeinbefinden blieb unverändert.

Am 20. Februar fiel auf, daß die Leber in geringem Grade kleiner geworden zu sein schien, aber sie zeichnete sich noch immer durch ungewöhnliche Härte bei glatter Oberfläche aus.

Am 22. Februar 1906 stellten sich Zeichen einer Stomatitis mercurialis ein (leichte Schwellung und Rötung des Zahnfleisches, Speichelfluß, übler Mundgeruch). Man setzte daher die Quecksilberbehandlung aus und ersetzte sie durch Jodkalium (5,0 : 200,0 — 3 mal täglich 15 ccm).

Trotzdem Patient guten Appetit hat und auch reichlich isst, nimmt er doch sichtlich an Kräften ab. Sein Körpergewicht betrug am 3. März 1906 60,5, am 16. März 59,3, am 17. März 58,5 und am 31. März 57,9 Kilo. Während des ganzen März erreichte die höchste Körpertemperatur 37,2° und die höchste Pulsziffer 104. In der Regel hielt sich der Puls zwischen 84—92 Schlägen. Stets beschleunigt erschien die Atmung, die sich in den engen Grenzen von 28—32 Atmungszügen binnen 1 Minute bewegte. Harn und Stuhl ohne Veränderung.

Mit Anfang März stellte sich sehr hartnäckige Schlaflosigkeit ein. Zugleich war der Kranke nachts verwirrt, erkannte seine Umgebung nicht und wußte nicht, wo er sich befand. Oft stand er des Nachts auf, kleidete sich an und gab auf Befragen an, er müsse auf eine Geschäftsreise gehen. Am nächsten Morgen wußte er aber von alledem nichts mehr. Der Gebrauch von Morphinum hydrochloricum änderte an der Schlaflosigkeit und der geistigen Verwirrtheit nichts.

Seit Mitte März traten auch am Tage vielfach ähnliche geistige Verwirrungen auf.

Da der Kranke gegen Einnahme von Jodkalium Abneigung zeigte, so verordnete man ihm am 19. März 1906 Sajodin — 3 mal täglich 0,5.

Ende März wurde die Milz fühlbar; sie erschien hart und vergrößert.

Am 2. April 1906 wurden zum ersten Male morgens gegen 9 Uhr klonische Zuckungen im linken Arm beobachtet. Diese hielten kaum 2 Minuten an. Der linke Arm erschien danach mehrere Stunden lang gelähmt, doch waren die Lähmungserscheinungen am nächsten Tage wieder vollkommen verschwunden.

Am 5. April wiederholte sich ein solcher Anfall. Die klonischen Zuckungen dauerten länger als das erste Mal, 5—6 Minuten, und waren

so kräftig, daß der linke Arm hoch in die Luft geschleudert wurde. Wiederum machte sich nach Aufhören der klonischen Muskelzuckungen Lähmung des linken Armes bemerkbar. Diese Lähmung war eine vollkommene, schlaffe und blieb bis zum Lebensende bestehen.

Während die beiden Anfälle von Muskelzuckungen im linken Arme ohne Bewußtseinsstörungen verlaufen waren, bildet sich nach dem zweiten Anfälle ungefähr 5 Stunden später eine mehr und mehr zunehmende Bewußtlosigkeit aus, aus welcher der Kranke nicht mehr erwachte. Keine Nackensteifigkeit. Keine Zeichen von Schmerz bei Beklopfen des Schädels. Keine Pupillendifferenz. Keine anderen Lähmungen. Unveränderte Reflexe.

Patient blieb fieberfrei bis zum 11. April. Am 11. und 12. April stieg die Körpertemperatur etwas an und am 12. April 1906 trat abends um 8 Uhr der Tod ein, ohne daß auffällige neue Veränderungen vorgekommen wären. Temperatur, Puls und Atmungsbewegungen an den beiden letzten Lebenstagen waren folgende:

	Temperatur	Puls	Atmung
11. April 1906	37,4	108	36
	38,0	110	36
	38,7	116	40
12. April 1906	38,6	110	36
	38,2	96	40
	38,3	96	44

Sektionsbericht. (Dr. Fabian.)

Schädeldach ziemlich dick, reich an Diploë, mesocephal. Dura etwas gespannt. Die Gefäße der Hirnbasis zart und weich.

Die Hirnrinde des linken Stirnlappens an einer 10 centimesstückgroßen Stelle bräunlich verfärbt und erweicht. Im rechten Stirnhirn auf dem Übergang von der Basis zur Konvexität eine kirschkerne große Cyste mit wasserklarem Inhalt. Eine ähnliche Cyste im Boden des linken Seitenventrikels. Am Ende des linken Nucleus caudatus ist das umgebende Mark etwas weich. Das Innere der oben erwähnten Cyste erscheint durch Septen in mehreren Kammern eingeteilt.

Im linken Stirnhirn, entsprechend der zweiten Stirnwindung läßt sich ein haselnußgroßer Knoten durchfühlen, welcher auf dem Durchschnitt im Zentrum graugelblich, in den peripherischen Partien gelbrötlich aussieht.

Kleinere Cystchen finden sich im Stabkranz des linken Scheitellappens.

Im rechten Stirnhirn ein kirschgroßer ähnlicher Herd, von erweichender Markmasse umgeben. Auf der Schnittfläche erscheint eine 1—2 mm breite graurötliche Randzone, während die zentralen Partien graugelbliche Farbe darbieten und unregelmäßige stecknadelkopf- bis linsengroße glattwandige Cysten enthalten. Zwei weitere kirschgroße Herde finden sich in den basalen Teilen des rechten Stirnlappens 3,5 cm vom vorderen Ende entfernt, ein anderer Herd im rechten Schläfenlappen nahe dem Schweife des Nucleus caudatus, etwa kirschkerne groß. Mehrere cystische Herde sind im Stabkranz und in der Rinde rechterseits vor-

handen. Die innere Kapsel wird rechterseits in ihrem Vorderschenkel von mehreren 2 cm und mehr großen, zum Teil graurötlichen, derben, wabigen Herden durchsetzt, die in ihrer Mitte den Globus pallidus des Nucleus lentiformis mit betreffen. Die zentralen Ganglien links in ihrem Beginn von einer 2 cm langen und bis 1 cm breiten Cyste eingenommen, deren Wand safrangelb, zum Teil mehr braunrötlich ist. Im linken Kleinhirn, nahe dem Sulcus cerebelli ein erbsengroßer cystischer Herd.

In der Bauchhöhle liegt in außerordentlich großer Ausdehnung die Leber frei. Daneben leicht geblähte Dünn- und Dickdarmschlingen. Die Leber überragt den Rippenbogen in der rechten Mamillarlinie um Handbreite. Besonders ausgedehnt liegt der linke Lappen vor. Die Leber ist sehr derb und mit zahlreichen Höckern bedeckt. Leberrand plump.

Zwerchfellstand rechts am oberen Rande der 4., links am unteren Rande der 5. Rippe.

In der Brusthöhle ist die rechte Lunge durch die Leber hochgedrängt. Das Herz ist ganz nach links geschoben. Linke Lunge strangförmig verwachsen, rechte Lunge frei. Keine freie Flüssigkeit in der Brusthöhle.

Im Herzbeutel eine geringe Menge klarer, seröser Flüssigkeit.

Herz entsprechend groß. Subepikardiales Fettgewebe ziemlich reichlich. Beim Abschneiden des Herzens erweist sich die Vena cava inferior als eine 10 cm dicke, schwarzgrünliche bis gelbrötliche ziemlich derbe Geschwulstmasse. Es ist kein Lumen mehr in ihr zu erkennen; selbst die Sonde dringt nur mit Gewaltanstrengung durch dieses Gewebe hindurch. Aus der Mündungstelle der Vena cava inferior in den rechten Vorhof wölben sich knopfartig mehrere erbsengroße, grauweiße, miteinander verschmolzene, auf dem Schnitt wabige Gebilde in den rechten Vorhof. Die Wand der rechten Herzhöhlen entsprechend dick. Foramen ovale geschlossen. Linker Ventrikel etwas weit. Herzmuskel schlaff. Wanddicke 2 cm. Herzfleisch braunrot. Linke Koronararterie zeigt mehrere braungelbe Fleckchen auf der Intima. Anfangsteil der Aorta mit feinen weißen Tupfchen bedeckt.

Linke Lunge entsprechend groß und sehr schwer. Pleura glatt. Auf der Lungenbasis ein erbsengroßer vorspringender gelbweißer Knoten. Schnittfläche glatt, stark bluthaltig und von herabgesetztem Luftgehalt. Bronchialschleimhaut etwas gerötet. Der Knoten an der Basis des Unterlappens ist auf dem Schnitt von graugelblicher Farbe, im Zentrum feinhöckerig und derb. In dem äußeren Teil des Unterlappens klapft auf dem Schnitte eine kleine Vene, in deren Lumen ein hellgelber Pfröpf sitzt.

Die rechte Lunge klein, etwas schwer. Die basale Pleura ziemlich fest mit dem Zwerchfell und der Leber verwachsen und hier nicht ohne Substanzverlust lösbar. Pleura im übrigen glatt und glänzend. In den Bronchien des Unterlappens eitrig Flüssigkeit. Auch hier in den Venen des Unterlappens ähnliche Pfröpfe wie links. Die Bronchien mit eitrig Flüssigkeit erfüllt. Der Unterlappen ist lufthaltig, der Oberlappen ödematös.

Hiluslymphdrüsen klein, anthrakotisch.

Schleimhaut der Trachea gerötet.

Kehlkopf unverändert, ebenso Rachengebilde und Zunge. Schilddrüse klein; auf dem Schnitt blaßrötlich und kleinlappig. Die Aorta zeigt im Bogen und Brustteil zahlreiche gelbweiße Verdickungen der Intima.

Die Milz mißt 18—12,5—6 cm. Milzkapsel gespannt. Die Milzschnittfläche läßt sehr deutliche Trabekel, weniger deutlich Follikel erkennen. Sie ist von hochroter Farbe und außerordentlicher Derbheit. Nebennieren ohne Besonderheiten.

Linke Niere groß, mit leicht abziehbarer Kapsel. Oberfläche glatt. Konsistenz derb. Schnittfläche blaurötlich. Spitzen der Nierenpapillen hellgelb. In der Rinde eine etwas fleckige, grauweiße Zeichnung.

Rechte Niere von annähernd gleicher Beschaffenheit wie die linke. Schleimhaut des Magens schwarzgrün verfärbt, sonst unverändert. Duodenalschleimhaut von galliger Farbe.

Pankreas etwas weich.

Mesenterium ohne Besonderheiten.

Im Dün- und Dickdarm keine Veränderungen.

Im rechten Leberlappen eine Höhle von 17 cm Durchmesser, die mit einer bräunlichgelben trüben Flüssigkeit erfüllt ist. Diese Höhle reicht bis zur Einmündung der Vena cava inferior hin. Die Wand der Höhle ist außerordentlich höckerig und zeigt leistenförmige und wulstige Vorsprünge. Das Lebergewebe ist vorn bis auf eine 1 cm breite Zone und hinten bis zu einem 2 cm breiten Saum verschwunden. Der Leberand besteht aus einem 1—2 cm dicken, gelbrötlichen Gewebe, das vielfach feinhöckerig erscheint und außerordentlich derb ist. Die Innenauskleidung der Höhle zeigt eine graugrünliche, an anderen Stellen eine hellgelbe Farbe.

Die Vena cava inferior erscheint im Bereiche der Leber und dann weiter aufwärts zu einem dünnen Spalt verengt, welchen eine dünne Sonde gerade noch passieren kann.

Das übrige Lebergewebe zeigt eine undeutliche Läppchenzeichnung. Das Zentrum der Leberläppchen sieht braunrötlich, die Peripherie gelbweiß aus.

Gallenblase unverändert und mit braungelber Galle erfüllt.

An Harnblase und Mastdarm keine Veränderungen.

Bauchaorta wie die Brusttaorta.

Beckenorgane unverändert.

Plexus pampiniformis linkerseits sehr reichlich entwickelt; Venen stark gefüllt und geschlängelt. Rechterseits die gleichen Veränderungen, aber weniger entwickelt.

Anatomische Diagnose:

Echinococcus alveolaris hepatis, mit mannskopfgroßer Cyste im rechten Lappen.

Einbruch des *Echinokokkus* in die Vena cava inferior von der Leber bis zu ihrer Einmündungsstelle in den rechten Vorhof, mit Obliteration des Gefäßes.

Echinococcus alveolaris cerebri multiplex.

Echinococcus alveolaris metastaticus pulmonis sinistri.

Pleuritis fibrosa adhaesiva duplex. Stauungsmilz. Stauungsniere. Varicocele duplex.

Die mikroskopische Untersuchung des Gehirnes konnte ich bedauerlicherweise nur in beschränktem Maße durchführen. Tod und Leichenöffnung meines Kranken fallen in eine Zeit, in welcher ich mehrere Wochen lang von Zürich abwesend war. Man hatte mir nur einige kleine Gehirnteilchen in Formol aufgehoben, und als ich mich später darum bemühte, womöglich das ganze Gehirn zur Untersuchung zu bekommen, konnte das Gebilde nicht mehr aufgefunden werden. Besonders wünschenswert hätte es mir auch noch erschienen, die einzelnen Krankheitsherde im Gehirn genauer zu lokalisieren, als dies im Sektionsprotokoll geschehen ist, das ja im übrigen kaum etwas mehr zu verlangen übrig läßt.

An den in Formol gehärteten Hirnmassen fallen die erkrankten Teile dem unbewaffneten Auge vor allem durch ein durchlöcherteres Aussehen auf, das an den Anblick eines feinschwarzen Schweizerkäses, eines Roggenbrotens und eines Badeschwammes erinnert (vgl. Abbild. 1). Die größten Lücken gehen nicht über einen Durchmesser von 3 mm hinaus. Bei mikroskopischer Untersuchung erkennt man, daß die kleinsten Löcher einen Durchmesser von nur 16 μ erreichen. Große wie kleine Löcher liegen stellenweise sehr dicht nebeneinander, während sie an anderen Stellen durch Zwischengewebe in größerer Entfernung voneinander stehen. Nicht selten kommen kleine Löcher so hart nebeneinander zu liegen, daß hier Hirnschnitte im durchfallenden Lichte wie mit einer feinen Nadel dicht nebeneinander durchlocht erscheinen. Das die Hohlräume umgebende Gewebe fällt gegenüber dem unveränderten Gehirngewebe durch graue Farbe und größere Festigkeit auf. Übrigens ist eine scharfe Grenze zwischen gesundem und krankem Hirngewebe durchaus nicht überall erkennbar. Der größte Erkrankungsherd, welcher mir zur Untersuchung aufbewahrt worden war, besaß eine länglich-runde Gestalt und hatte einen größten Durchmesser von 3 cm.

Die Form der beschriebenen Hohlräume war am häufigsten kugelig oder auf der Schnittfläche kreisförmig, doch kamen auch elliptische und oblong-unregelmäßige stellenweise vor.

An den größeren Hohlräumen fiel es mehrfach auf, daß sich eine gelbweiß gefärbte Membran von dem Schnitttrande losgelöst und gegen den Innenraum zu eingerollt hatte. Von dieser Membran wurden feine Schnitte mikroskopisch untersucht, wobei sofort eine deutlich ausgebildete parallele Schichtung auffiel, wie sie für Echinokokkenmembranen bezeichnend ist, und damit war mikroskopisch der sichere Nachweis geliefert, daß man es mit einem multilokulären Gehirnechinokokk zu tun habe, wofür freilich auch schon das makroskopische Aussehen gesprochen hatte.

Die weitere mikroskopische Untersuchung der Gehirnherde wurde an Dünnschnitten vorgenommen, welche mit Boraxkarmin, Alaunkarmin, Hämatoxylin-Eosin, Löffler'schem Methylenblau, Thionin, Überosmiumsäure und mit Chrom-Hämatoxylin-Eisen gefärbt worden waren.

Zunächst zeigte eine genauere mikroskopische Untersuchung, daß sich mit sehr wenigen Ausnahmen in allen Hohlräumen geschlossene Membranen fanden die sich vielfach von dem sie umgebenden Gewebe

mehr oder minder vollkommen losgelöst hatten (vgl. Fig. 2). Inhaltsleere Lücken betrafen ausnahmslos die allerkleinsten Hohlräume, doch drängte sich mir der Verdacht auf, es handle sich hier um Kunsterzeugnisse, die dadurch hervorgerufen seien, daß das Mikrotommesser die kleinsten Bläschen mechanisch aus ihren Räumen herausgeschoben und entfernt hatte.

Die Membranen sahen nicht selten gefaltet, geknittert und stellenweise zusammengefallen aus. Ihr Inhalt war nicht in allen Blasen von gleicher Beschaffenheit; in einem Teil fand sich eine homogene, strukturlose Masse, die bei Karminfärbung eine blasse Rosafarbe annahm, während andere Blasen von fein- und grobkörnigen, fettähnlich glänzenden Massen reichlich erfüllt erschienen. In manchen Blasen zeigte der homogene Inhalt eine größere Zahl von Vakuolen, vielleicht nur künstlich durch die Härtung hervorgerufen. Skolices und Echinokokkenhaken vermochte ich trotz sehr eifrigem Suchens nicht zu finden.

Die Echinokokkenmembranen zeigten nicht überall die vorhin erwähnte Schichtung. Einzelne unter ihnen schienen glänzend gequollen, so daß man an ihnen entweder gar keine Streifung oder nur stellenweise eine gerade noch erkennbare Parallelschichtung zu sehen bekam. Nicht selten hatte sich mit dieser Quellung eine Art von körniger Degeneration verbunden. Dabei waren einmal die Schichten hier und da durch breitere, längliche Spalten voneinander getrennt und diese Hohlräume mit fein- und grobkörnigen Massen erfüllt, außerdem war aber auch das Gewebe der Membranen selbst einer gleichen körnigen Umwandlung anheimgefallen.

Das zwischen den Echinokokkenblasen zunächst gelegene Gewebe bestand aus einem derben Bindegewebe von zum Teil faserigem Bau, in welchem die zelligen Gebilde zugrunde gegangen waren, und nur noch an einzelnen Stellen Haufen von Kernresten zurückgelassen hatten, die sich durch starkes Tinktionsvermögen auszeichneten (vgl. Fig. 2). Solche Trümmerhaufen von untergegangenen Kernen fanden sich vorzugsweise in der Umgebung von kleinsten Echinokokkenblasen, während die größeren Blasen in einem vollkommen zellenlosen Gewebe zu liegen kamen.

Erst in einiger Entfernung von den Echinokokkenblasen begegnete man einem sehr zellenreichen neugebildeten Gewebe, welches nach außen hin eine ziemlich scharfe Grenze gegen das gesunde Gehirngewebe bildete (vgl. Fig. 3). In diesem Gewebe kamen zunächst dicht nebeneinander rundliche und länglichrunde Zellen mit einem Kern zu liegen, die vielfach reihenförmig einander parallel angeordnet waren. Hier und da sah man zwischen den Zellreihen Fasern hindurchlaufen. In unmittelbarer Umgebung von Blutgefäßen bekam man Rundzellenansammlungen zu sehen, die zunächst in dem stark erweiterten adventiellen Lymphraume zu liegen kamen (vgl. Fig. 4), vielfach aber diesen überschritten hatten, aber noch immer das Gefäßrohr in kreisförmiger Anordnung umgaben. Solche Blutgefäße mit Rundzellenansammlungen fanden sich namentlich zahlreich in dem sonst kaum veränderten Hirngewebe in der Nähe eines Echinokokkenherdes. Riesenzellen, welche von verschiedenen Untersuchern in der Nähe von Echinokokkenblasen beobachtet worden sind, konnten bei meinem Kranken nicht gefunden werden.

Wer die beschriebenen Veränderungen unbefangen verfolgt, dem

drängt sich fast die Vermutung auf, daß die Echinokokkenblasen eine toxische Substanz ausscheiden, welche das sie umhüllende Bindegewebe in mehr oder minder weitem Umkreise zur Nekrose bringt, bei der vor allem die zelligen Gebilde ihren Untergang finden.

Offenbar handelte es sich bei meinem Kranken um einen metastatischen multilokulären Gehirnechinokokk. Der primäre Sitz des multilokulären Echinokokk war in der Leber gelegen. Hier hatte ein Durchbruch des Parasiten in die untere Hohlvene stattgefunden, in deren Gebiet tumorähnliche Massen angetroffen wurden, die sich bis in den rechten Vorhof erstreckten. Somit waren die Verhältnisse die denkbar günstigsten, um zunächst zu einer Echinokokkenmetastase in den Lungen Veranlassung zu geben. Die Metastasenbildung des multilokulären Echinokokk im Gehirn dürfte sich wohl als am wahrscheinlichsten von dem sekundären Lungenechinokokk ableiten lassen, wenn es sich auch nicht mit unumstößlicher Sicherheit ausschließen läßt, daß sie nicht auch in unmittelbarer Weise gleich dem Lungenechinokokk von der Leber abstammte, da in den noch anzuführenden Beobachtungen von Kozin und v. Hibler metastatische multilokuläre Gehirnechinokokken bei multilokulärem Leberechinokokk trotz unversehrter Lunge gefunden wurden, so daß also die aus der Leber in die untere Hohlvene verschleppten Keime den Lungenkreislauf unbehindert durchwandert haben müssen.

Wenn ich mich nun nach Besprechung der anatomischen Verhältnisse dem klinischen Bilde des multilokulären Gehirnechinokokk zuwenden darf, so ist dies wohl kaum anders möglich, als daß zunächst die bisher bekannt gewordenen Beobachtungen anderer Ärzte in kurzen Auszügen wiedergegeben werden. Dies soll in chronologischer Reihenfolge geschehen.

1. Beobachtung von Lukin (1884).

Ein 26 jähriger Soldat aus Südrußland, Gouvernement Jaroslawsk, wurde am 6. Dezember 1883 in dem Krankenhaus in Kronstadt aufgenommen und verstarb hier bereits am 13. Dezember 1883.

1 $\frac{1}{2}$ Wochen vor seiner Aufnahme zeitweises Erbrechen. Bei der Aufnahme allgemeine Schwäche, Schwanken beim Gehen, Kopfschmerz, selbst Umfallen. Puls bis auf 60 Schläge in der Minute verlangsamt. Pupillen eng und gegen Licht reaktionslos.

Leber vergrößert, druckempfindlich. Mitunter Schmerzen und gürtelähnliches Gefühl in der Lebergegend.

Im Krankenhaus niemals Krämpfe. Keine Sensibilitätsstörungen. Am 4. Tage stärkere Kopfschmerzen und starkes Schwanken; bei Stehversuchen fällt der Kranke um. Am 5. Tage Erbrechen. Am 6. Tage Cyanose der Lippen und Finger. Unbeweglichkeit der Bulbi. Tod.

Leichenbefund. 14. Dezember 1883. In der linken Hälfte der Brücke ein 2 cm im Durchmesser haltender runder fester gelblicher Tumor. Ein ähnlicher Tumor im linken Seitenventrikel über dem Hinterhorn von 3,2 cm Durchmesser. Die beiden Tumoren gleichen einem Gumma, zeigen aber auf dem Durchschnitt rundlich zerfressene Löcher.

Im rechten Leberlappen ein multilokulärer Echinokokk, welcher 16, 14,5 und 11,5 cm in den verschiedenen Richtungen maß.

2. Beobachtung von Roth und Bider (1893 und 1895).

Ein 53jähriger Schlächter aus Landschlachten im Kanton Thurgau ist bis vor 1 Jahr immer gesund gewesen. Er ist starker Potator und hat an häufigem Nasenbluten zu leiden gehabt.

Seit einem Jahr (1888) haben sich krankhafte Hirnerscheinungen eingestellt: Kopfschmerzen, Schwindel, unruhiger Schlaf, Zusammenzucken und Auffahren im Schlafe.

Im Herbst 1888 trat während einer Nacht ein epileptiformer Anfall ein, welcher eine Schwäche im linken Arm zurückließ. Der Kranke wurde seitdem reizbar, launenhaft und niedergedrückt.

Ungefähr ein halbes Jahr später, im Juni 1889, brach ein zweiter epileptiformer Anfall aus. Nach demselben war die linksseitige Schwäche noch hochgradiger geworden, doch ging der Kranke trotzdem noch einige Zeit seinem Berufe als Landmetzger nach. Sehr bald aber nahmen Kopfschmerzen und Schwindel zu; es machten sich Muskelzuckungen bemerkbar; das Gedächtnis nahm in bedenklichem Grade ab; es fiel eine große Willensschwäche auf, und das Verlangen nach Alkoholicis und Speisen wurde unersättlich.

Vier Monate später, Ende Oktober 1889, kam es zu einem dritten epileptiformen Anfall. Nach diesem Anfall soll nur für kurze Zeit linksseitige Muskelschwäche zurückgeblieben sein. Dagegen stellten sich von nun an häufiger Anfälle von Muskelzuckungen und Umnebelung des Bewußtseins ein. Der Kranke wurde vollkommen teilnahmslos, bekam einen schlaffen und blöden Gesichtsausdruck und lallende Sprache. Beim Gehen stellte sich so starkes Taumeln ein, daß man den Kranken unterstützen mußte. Nicht selten verfiel der Kranke in Weinkrämpfe. Er fing an, dummes Zeug zu machen, verbrannte beispielsweise ohne Grund seine Kleider und sprengte einen verschlossenen Schrank auf. 8 Tage vor seiner Aufnahme in das Krankenhaus war er nicht mehr imstande zu gehen oder zu stehen und ließ Harn und Kot unter sich.

Aufnahme in das Kantonsspital in Münsterlingen (Dr. Kappler) am 29. November 1889.

Es handelt sich um einen kräftigen Mann, welcher körperlich und geistig stark verfallen ist. Gehen nur mit Unterstützung möglich, anderenfalls Taumeln und Gefahr des Niederstürzens.

Gesichtsausdruck blöde. Gesichtszüge schlaff. Pupillen gleichweit und auf Lichteinfall reagierend. Keine Augenmuskellähmung. Gutes Sehvermögen. Zunge belegt; sie wird gerade herausgestreckt und zittert nicht. Rechte Nasolabialfalte flacher als die linke.

Linker Arm deutlich in seiner Muskelkraft vermindert. Kein Tremor. Keine Sensibilitätsstörungen. Keine Veränderung der Reflexe.

Sensorium zwar frei, aber der Kranke vergißt alles sehr bald und hat namentlich für die Vorgänge aus der nächsten Vergangenheit die Erinnerung verloren.

Lungen unverändert. Herzspitzenstoß 2 cm außerhalb der linken Mammillarlinie. Herztöne rein. Puls ziemlich voll und nicht beschleunigt.

Leber nicht fühlbar. An den übrigen Baueingeweiden ebenfalls keine größeren Veränderungen.

Krankheitsverlauf. In der Nacht vom 29. auf den 30. November brach ein epileptiformer Anfall mit Verlust des Bewußtseins aus. Der Kranke sah Tiere und fremde Menschen, gab aber trotzdem auf Befragen richtige Antworten. Sprache lallend. Bei Aufforderung, seinen Namen zu schreiben, fängt der Kranke richtig an, läßt dann aber einzelne Buchstaben aus, schreibt andere zweimal, kritzelt kreuz und quer und macht bei der zweiten Hälfte des Wortes nur einzelne sinnlose Zeichen. Keine zitternde Schrift. Deprimierte Stimmung. Großer andauernder Drang, das Bett zu verlassen.

Am 4. Dezember 1889 wird der Kranke am Morgen bewußtlos, bekommt tonisch-klonische Krämpfe, atmet stridorös, wird cyanotisch und reagiert nicht mehr auf Anrufen. Keine Kornealreflexe. Pupillen weit und reaktionslos. Sehnenreflexe erhalten. Puls langsam, klein. Um 3 Uhr nachmittags tritt der Tod ein.

Die Leichenöffnung ergab außer Herzhypertrophie des linken Ventrikels mit starker Vermehrung der Fettkapsel des Herzens und Fettleber nur noch Veränderungen im Gehirn.

Im Gehirn findet sich im rechten Stirnhirn eine graugelbe, etwa hühnereigroße Erweichung, welche bis an das rechte Vorderhirn reicht. An einer etwa fünfcentimesstückgroßen Stelle ist die Pia mater ein wenig vorgetrieben und läßt hier eine über kirschkernegroße cystische Bildung hindurchschimmern. Mitten in dem Erweichungsherde findet sich eine auffallende Partie, die sich aus kirschkernegroßen Cysten von derber Konsistenz zusammensetzt. Der Längsdurchmesser der Cystengeschwulst beträgt 7 cm, der Höhendurchmesser im vorderen Drittel 5, im hinteren 3,5 cm. In den Cysten, welche stecknadelkopf- bis erbsengroß sind, und bald rundlich, bald unregelmäßig ausgebuchtet oder zackig begrenzt erscheinen, lassen sich vielfach mit der Pinzette gallertige Massen herausziehen. Die Geschwulst setzt sich also aus unregelmäßig gestalteten Alveolen zusammen, welche durch mehr oder minder dickes Bindegewebe voneinander getrennt sind.

Bei mikroskopischer Untersuchung lassen sich an den Kolloidklümpchen geschichtete Echinokokkenmembranen erkennen. Auch wohlhaltene Echinokokkenköpfchen und Echinokokkenhaken wurden gefunden. Fast alle größeren Alveolen sind von einem breiten Hof zellenreichen Granulationsgewebes umgeben. Nach außen von dieser Schicht findet sich ein schwieliges, zellenarmes Bindegewebe. In der Erweichungszone konnten zahlreiche Corpora amylacea nachgewiesen werden.

3. Beobachtung von Kozin (1895).

54jähriger Landarbeiter aus dem Gouvernement Smolensk; seit 10 Jahren Bettler.

Der Kranke litt früher an Kopfschmerzen, machte den türkischen Krieg mit und erkrankte dabei an Malaria. In den letzten Jahren zahlreiche Askariden.

Im Mai 1894 Icterus und Auftreibung des Leibes. 1½ Monate

später stellte sich Ödem der Füße ein. Am 5. November 1894 Aufnahme in die Klinik.

Der Kranke ist stark icterisch und klagt über Schmerzen im rechten Hypochondrium. Leib aufgetrieben. Ödem an den Beinen. Abmagerung.

Leber groß, höckerig und druckempfindlich. Milz vergrößert. Harn icterisch. Kot lehmfarben.

Krankheitsverlauf. Der Kranke brachte 27 Tage auf der Klinik zu.

Es traten bald Atembeschwerden und Ascites auf. Zeitweise stellte sich Coma ein. Am 25. November 1894 kam es zu Halluzinationen und Delirien. Am 28. November allgemeine Zuckungen und dreistündiger Sopor. Starke Epistaxis, Hämatemesis und Hämaturie. 2 Tage vor dem Tode Coma.

Leichenöffnung. Multilokulärer Echinokokk im linken Leberlappen.

Im rechten Großhirn auf der Grenze zwischen Temporal- und Parietalhirn eine gelbliche Geschwulst, dicht unter der grauen Hirnrinde, von Walnußgröße (4 : 3 cm). Eine ähnliche Geschwulst an der inneren Oberfläche der rechten Hemisphäre nach unten vom Corpus callosum, von gleicher Größe. Am Gyrus praecentralis ein ebensolcher, erbsengroßer Knoten.

In der Leber wurden Skolices nachgewiesen, im Hirn dagegen nicht.

4. Beobachtung von Sabolotnow (1897).

38jährige Bäuerin. Klage über Kopfschmerzen. Seit 4 Wochen Fieber. Anhaltender Durchfall. An den inneren Organen nichts Auffälliges.

Tod unter Kräfteverfall und zunehmender Benommenheit auf der therapeutischen Klinik von Professor Kotowschtschikow in Kasan.

Leichenöffnung. Im Corpus quadrigeminum eine nußgroße, harte Geschwulst. Hydrops der Seitenventrikel und des mittleren Ventrikels.

Multilokulärer Echinokokk in der Leber und rechten Niere.

In Gehirn, Leber und Nieren konnten weder Skolices noch Echinokokkenhäkchen gefunden werden.

5. Beobachtung von Teutschländer (1897).

J. M., 36 Jahre alt, Landwirt aus Bornschhofen bei Wil im Kanton St. Gallen, hatte in seinem Berufe viel mit Rindern zu tun und war längere Zeit als Ochsenknecht tätig. Er war ein bekannter Wilderer und soll erlegte Füchse häufig im halb rohen Zustande genossen haben.

Schon im Jahre 1895 fiel seiner Frau auf, daß der bisher ruhige und umgängliche Mann aufgeregt und jähzornig wurde, so daß sie ihn für geisteskrank hielt. Im Jahre 1902 machten sich melancholische Zustände bemerkbar, zu welchen sich späterhin Bangigkeit und Kraftlosigkeit hinzugesellten. 1903 traten apoplektische Anfälle mit rechtsseitiger Parese und Sprachstörungen auf. Es bildete sich eine fortschreitende hochgradige Verblödung aus, so daß der Kranke mit der Diagnose Paralyse in das Krankenasyll Wil geschickt wurde.

Man beobachtete hier häufiges Erbrechen, Kopfweh, Schwindel, rechtsseitige Parese mit Sprachstörungen, Hemianopsie (?), träge Pupillen-

reaktion und apoplektische Anfälle. Der Abteilungsarzt vermutete einen Tumor cerebri, doch wurde eine Untersuchung des Augenhintergrundes nicht vorgenommen.

An den Eingeweiden der Brust- und Bauchhöhle fiel nichts auf. Es bestand niemals Icterus.

Leichenöffnung. Pia mater in den vorderen und hinteren Abschnitten mit der Gehirnoberfläche verwachsen.

In der linken Großhirnhälfte im Occipital- und Parietalappen je ein kleinapfelgroßer Tumor von harter und gut abgrenzbarer Konsistenz, der auf dem Durchschnitt schwammiges Aussehen darbietet. Die vordere Geschwulst reicht nach vorn bis in die Gegend der Zentralwindungen, die hintere erstreckt sich vom Occipitalhirn bis in den Temporallappen und kommt teilweise neben der ersteren zu liegen. Beide Geschwülste bestehen nach Härtung in Formol aus einem derben Grundgewebe, in welchem sich feinste Poren und größere Löcher („Alveolen“) finden, die eine gallertige Masse enthalten. Nirgends erreichen diese Geschwülste die Oberfläche des Gehirns, sondern dringen nur bis in die Rinde des Gehirns hinein. Die sie umgebende Gehirnsubstanz erscheint stellenweise erweicht. Die Pia mater über ihnen zeigt sich unverändert.

Im Unterlappen der linken Lunge und im Oberlappen zahlreiche haselnuß- bis mandarinengroße Knoten, die meist bis an die Oberfläche gelangen und hier leicht prominieren. Ihre Mitte sieht gelblich und verkäst aus, dann folgt eine gefäßreiche, gerötete Zone; ihr peripherischer Abschnitt wird von violettrottem und stellenweise hämorrhagischem Gewebe gebildet. Über zwei Knoten des Unterlappens fibrinöser Belag auf der Pleura.

Auch in der rechten Lunge zahlreiche haselnuß-, walnuß-, fast kleinhühnereigroße Knoten von gleicher Beschaffenheit wie die linksseitigen Knoten. In einigen Knoten erscheint die Mitte erweicht und in Höhlen umgewandelt, die die Größe einer kleinen Haselnuß erreichen.

Leber stark vergrößert. Ihr rechter Lappen ist in einen mannskopfgroßen, harten, an der Oberfläche graugalligen, höckerigen Tumor umgewandelt. Im Innern desselben findet sich eine faustgroße Erweichungshöhle, welche eine große Menge gelblich-grünen Eiters enthält. Der Lebertumor besteht aus einem harten sklerotischen Grundgewebe, das zahlreiche kleinere und größere Löcher enthält, so daß das Gewebe poröse Beschaffenheit annimmt. Im linken Leberlappen wird in der Tiefe ein ähnlicher taubeneigroßer Knoten von gleicher Beschaffenheit angetroffen, aus dessen Löchern sich kolloide Massen auspressen lassen.

Die rechte Nebenniere zeigt sich in einen doppelfaustgroßen Tumor umgewandelt, der harte Konsistenz und höckerige Oberfläche besitzt und mit der Hinterfläche der Leber fest verwachsen ist.

Vena cava inferior zwischen Leber und rechter Nebenniere verengt und peripherwärts von der Verengung durch einen adhärennten Thrombus verschlossen.

Bei mikroskopischer Untersuchung wurden in den Gehirngeschwülsten und in kleineren Lebertumoren Skolices nachgewiesen. Geschichtete Chitinmembranen fanden sich in großer Menge. Nach Echino-

kokkenhaken wurde vergeblich gesucht. Die Echinkokkenblasen fanden sich in tuberkelähnliches Granulationsgewebe eingebettet, in welchem Riesenzellen nachweisbar waren.

6. Beobachtung von Hauser (1901).

R. L. aus Windshofen, Bezirksamt Feuchtwangen in Mittelfranken, von unbekanntem Alter, war herumfahrender Spieler an einem Kasperletheater und soll nach Angabe seines Begleiters an Epilepsie gelitten haben, wogegen er Bromkalium gebrauchte.

Am 3. Mai 1899 habe er einen „Schlaganfall“ gehabt. Seitdem könne er nicht mehr gehen und sei er auch oft von kurzen epilepsieartigen Anfällen betroffen worden.

Am 14. November 1899 wurde er in das Krankenhaus Naila (Bezirksarzt Dr. Dietsch) aufgenommen.

Ausgesprochene Parese aller Extremitäten, deutlicher rechts als links. Nach erfolgter Aufnahme schnelle Besserung der Lähmungen, doch wird noch immer das rechte Bein beim Gehen nachgeschleppt. Weder Gesichts-, noch Augenmuskellähmungen. Pupillen ohne Veränderung. Sensibilität nicht gestört. Keine Sprachstörungen. Ab und zu Anfälle von frostartigem Muskelzittern, welche von dem Kranken für epileptische Anfälle gehalten werden. Das Bewußtsein ist am Tage frei; nachts Verwirrtheit und Delirien.

Der Kranke stöhnt viel und klagt über Kopfschmerzen. Er hat schmerzhaftes Druckgefühl in den Hypochondrien, namentlich rechterseits und klagt über viel Durst.

Kein Fieber. Keine Schweiß. Weder Husten noch Auswurf.

Lungen, Leber, Milz und die übrigen Baueingeweide ohne Veränderung. Kein Icterus. Harn frei von Eiweiß und Zucker.

Keine Ödeme.

Appetit und Verdauung gut. Niemals Singultus. Mitunter Erbrechen.

Anfänglich tritt Besserung in dem erschöpften Zustand ein. Vom 10. Dezember 1899 an stärkere Benommenheit. Secessus involuntarii. Koma. Jagender Puls. Beschleunigte und vertiefte Atmung. Heiße Haut. Keine Zunahme der Lähmungserscheinungen. Pupillen eng, aber reagierend. Am 14. Dezember 1899 tritt morgens 4 Uhr der Tod ein.

Die Behandlung hatte in Jodkalium, Eis, Blutegeln und Blasenpflastern bestanden.

Die Leichenöffnung wurde von Dr. Dietsch in Naila ausgeführt und ergab folgendes:

Schädeldach normal. Dura blutreich. An mehreren umschriebenen Stellen ist in der Mitte des Gehirns und über den Hinterhauptslappen die Dura mit der Hirnoberfläche verwachsen. Auf der Konvexität und an der Basis schimmern mehrere graugelbliche Knoten durch die Pia hindurch. Eine weitere Sektion wird zunächst an dem Gehirn nicht ausgeführt.

Rechte Lunge im mittleren und hinteren Teil flächenhaft verwachsen. Der hintere Teil des Unter- und Mittellappens findet sich in

eine $1\frac{1}{2}$ Faust große Höhle umgewandelt, deren Wand von der schwielig verdickten Pleura und dem verdickten Zwerchfell gebildet wird, während das angrenzende Lungengewebe induriert ist. Die Höhle erstreckt sich bis gegen die Wirbelsäule und den Lungenhilus, erscheint mit eiterähnlichen Massen erfüllt und zeigt eine unebene Innenfläche, welche mit ähnlichen Massen bedeckt ist.

Im Oberlappen der linken Lunge einige haselnußgroße derbe Knoten.

Im Ligamentum suspensorium hepatis eine fast hühnereigröße Cyste, welche mit der vorderen Bauchwand, der Leber und dem Zwerchfell breit verwachsen ist und beim Eröffnen der Bauchhöhle einreißt.

Eine ähnliche Cyste findet sich im Zwerchfell vorn über dem rechten Leberlappen. Sie ist doppelt walnußgroß, abgeplattet und zwischen den Schichten des Zwerchfelles eingebettet, welche hier in eine schwielige Masse umgewandelt erscheinen.

Eine apfelgroße, ebenfalls mit Eiter gefüllte Cyste im rechten Zwerchfellschenkel und von hier in den rechten Psoas übergreifend. Die Muskulatur in der Umgebung der Cyste zeigt sich in schwieliges, derbes Gewebe umgewandelt.

Gehirn, linke Lunge, zwei der Cysten, ein Stück des Psoas und die Leber wurden am 12. Dezember 1899 an das Erlanger pathologisch-anatomische Institut eingeschickt und hier von Professor Hauser untersucht, der folgendes feststellte:

Gehirn von normaler Größe und Form. Weiche Hirnhäute namentlich rechts etwas stärker injiziert, durchscheinend, mit sparsamen Pacchionischen Granulationen. Vor der rechten vorderen Zentralwindung nahe der Hemisphärenspalte dringt eine etwa haselnußgroße graugelbliche Geschwulstmasse hervor, über welcher die weichen Gehirnhäute teilweise abgerissen sind (Verwachsungsstelle mit der Dura). Ebenso schimmern etwa in der Mitte der linken Hemisphäre, 2 cm vor der linken vorderen Zentralwindung graugelbliche Flecken durch die weichen Hirnhäute hindurch, desgleichen an der Basis des linken Schläfenlappens ein etwa erbsengroßes Geschwülstchen. In der Umgebung dieser Geschwülste erscheinen die Gyri zum Teil etwas flacher und die weichen Häute mit dichteren Netzen zarter Gefäße durchsetzt.

Beim Einschneiden einer solchen Geschwulst erscheint diese als eine in die Gehirnsubstanz eingelagerte, blaßgrau gefärbte, etwas feucht glänzende und von blaßgrau-gelblichen, käseähnlichen Herden und kleinen umschriebenen, stecknadelkopfgroßen, gallertig aussehenden Eintragungen durchsetzte Geschwulstmasse von derber Konsistenz, welche unregelmäßig wellige und zackige Konturen zeigt und von einem 1—2 mm breiten, graurötlichen Hof umgeben ist. Diese letztere ist von der angrenzenden, an einzelnen Stellen etwas weicheren und stärker injizierten Gehirnschicht nicht scharf abgegrenzt.

Das ganze Gehirn wurde nach Kaiserling konserviert und ergab auf Frontalschnitten des gehärteten Präparates folgendes:

Im untersten Teil des linken Hirnlappens, im Lobus lingualis ein in die Hirnrinde hineinreichender, etwa haselnußgroßer Tumor, welcher sich aus einem Konglomerat kleiner Geschwülstchen von der geschilderten

Beschaffenheit zusammensetzt. Die gallertigen Pfröpfchen erscheinen vielfach von graugelblichen Ringen umgeben. An einer Stelle im Innern ein etwa hirsekorngroßes, rundliches und scharf begrenztes gallertiges Knötchen. Etwas hinter der Mitte der zweiten Stirnwindung der linken Seite ein ähnlicher, fast haselnußgroßer, tiefbuchtig begrenzter Knoten, in welchem jedoch die gallertigen Einlagerungen wesentlich kleiner und spärlicher sind. Derselbe durchsetzt an zwei Stellen die Gehirnrinde in der Tiefe eines Sulcus. Auf der gleichen Schnittfläche findet sich in der dritten Stirnwindung der rechten Seite tief unten ein völlig in der Rinde gelegenes, etwa erbsengroßes, derbes Knötchen.

Im hinteren Abschnitt der zweiten Stirnwindung der rechten Hemisphäre, übergreifend auf die vordere Zentralwindung zeigt sich ein bis an die weichen Hirnhäute reichender, die Rindensubstanz zweier einander gegenüberliegender Gyri völlig einnehmender, lappig begrenzter, etwa haselnußgroßer derber Knoten. Zwischen ihm und dem Corpus striatum in der weißen Substanz eine kleine graue Stelle, an welcher ebenfalls ein derber Knoten zu fühlen ist. Auf dem gleichen Frontalschnitt zeigt sich auch die Mitte des rechten Corpus striatum von einer über kirschkernegroßen Geschwulst eingenommen.

Auf einem hinter den Zentralwindungen gelegten Schnitt in den Windungen des Lobus parietalis superior und nach vorn übergreifend auf die hintere Zentralwindung bemerkt man zwei nur durch einen schmalen Streifen von Gehirnschubstanz getrennte Knoten, von welchen der nach innen gelegene etwa die Größe einer Kirsche besitzt und sich bis unter die weichen Häute erstreckt. Auf dem gleichen Schnitt findet sich noch ein erbsengroßes ähnliches Knötchen an der Basis des Schläfenlappens in der Rinde eingelagert und ein anderes ebensolches in der Rindensubstanz des Unterhorns, von wo aus es auf die Marksubstanz überreift.

Endlich zeigt sich etwa in der Mitte der rechten Kleinhirnhemisphäre eine sehr auffällig dendritisch verzweigte etwa 2 cm lange und bis 8 mm breite Geschwulst, deren Form vollkommen der Ausbreitung des Arbor vitae entspricht, die Rinde des betreffenden Bezirkes fast vollkommen einnehmend, aber auch eine Strecke weit in die weiße Substanz reichend.

In der linken Lunge 3 Knoten.

Die Cyste im Ligamentum suspensorium liegt nicht in diesem selbst, sondern in der Muskulatur des Zwerchfells und der vorderen Bauchwand rechts vom Ligamentum suspensorium und hat letzteres nach links herübergedrängt.

Man hielt die beschriebenen Veränderungen zunächst für Solitär-tuberkel; erst die mikroskopische Untersuchung ergab einen multilokulären Echinokokk.

An Gehirnknoten wurde Schichtung der Membranen kleinster Cystchen nachgewiesen. Skolices und Echinokokkenhaken konnten nicht gefunden werden. Die Cysten waren von einem Granulationswall umgeben. In der Nähe der Cysten fanden sich Riesenzellen. Auf der Innenwand der Cysten ließ sich in der Regel keine Parenchymschicht erkennen.

Es wurde also in rechter Pleurahöhle, rechter Lunge, rechter Zwerch-

fellshälfte, rechtem Psoas und von da aus metastisch in die linke Lunge und in das Gehirn multilokulärer Echinokokk gefunden.

7. Beobachtung von v. Hibler (1910).

Ein 36-jähriger Bauer aus Taxenbach in Salzburg (Unter Pinzgau) erkältete sich bei einer Nachtwache zu Allerheiligen im Jahre 1906, empfand am Morgen Übelkeit und verlor das Bewußtsein. An dem gleichen Tage stellte sich vorübergehend noch einmal Bewußtlosigkeit ein; außerdem traten Zuckungen im rechten Arm und Bein auf. Die rechte Gesichtshälfte erschien ihm wie tot. Nach Verlauf einer Viertelstunde hörten die Zuckungen auf, doch blieb eine Lähmung des rechten Beines und eine Schwäche des rechten Armes zurück. Zugleich wurde über Kopfschmerzen oberhalb des linken Ohres, über Schwindel und Erbrechen geklagt.

Der Kranke blieb 4 Wochen lang zu Bett und fing nach 6 Wochen wieder in gewohnter Weise zu arbeiten an.

Ostern 1907 stellte sich ein ähnlicher Anfall ein. Außer zu Lähmung im rechten Bein, im rechten Arm und in der rechten Gesichtshälfte kam es noch in den gelähmten Körperteilen zu Unempfindlichkeit. Wiederum traten Kopfschmerzen oberhalb des linken Ohres und Erbrechen ein. Nach einer Schmierkur mit grauer Salbe erfolgte Heilung und Arbeitsfähigkeit.

Im Juli 1907 stellten sich beim Heutragen plötzlich Blauwerden vor den Augen, Zuckungen und darauf Lähmungen in der rechten Körperseite ohne Bewußtseinsverlust ein. Dabei starke Kopfschmerzen und Erbrechen. Eine erneute Schmierkur mit Unguentum Hydrargyri cinereum brachte wieder vollkommene Wiederherstellung und Arbeitsfähigkeit für leichtere Arbeiten.

Allerheiligen 1907 ein erneuter Anfall.

Seit Februar 1908 heftiges Erbrechen, Schwindel, starke Kopfschmerzen linkerseits und in Zwischenräumen von 3 Wochen klonische Zuckungen im rechten Arm und Bein, die annähernd 15 Minuten zu dauern pflegen. Zu Lichtmeß 1908 schmerzhaft tonische Krämpfe in den Nackenmuskeln, durch welche der Kopf stark nach hinten gezogen wird. Häufiges Flimmern vor den Augen.

Am 24. Juni 1908 Aufnahme auf die psychiatrische Klinik in Innsbruck wegen anhaltender Kopfschmerzen, Schwindel und apoplektiformer Anfälle.

Auf der Klinik findet man die Gegend über dem linken Ohr und seiner Umgebung stark druck- und klopfempfindlich. Rechte Wange und Nasolabialfalte erscheinen abgeflacht. Hypästhesie über der rechten Gesichtshälfte von der Lidspalte an nach abwärts. Die Uvula ist nach rechts abgewichen.

Bewegungen im rechten Arm und Bein zwar frei, aber abgeschwächt. Patellarsehnenreflex rechterseits stark erhöht.

In der Nacht vom 3. zum 4. August 1908 schmerzhaftes Reißen im rechten Bein und in den Nackenmuskeln, neben Schwindel und Kopfschmerzen. Die rechtsseitige Gesichtshypästhesie hat sich auch auf die ent-

sprechende Stirnseite ausgebreitet. Korneareflex am rechten Auge erloschen. Große Schwäche im rechten Bein und Nachschieppen dieses Beines beim Gehen.

Geruchsvermögen rechterseits vermindert. Das Geschmacksvermögen am linken vorderen Zungenrande herabgesetzt. Der Kranke klagt über Augenflimmern, geht breitbeinig und droht beim Beinschluß niederzufallen.

Es wird ein Kleinhirntumor diagnostiziert und zunächst Jodipin verordnet; später folgte dann eine Schmierkur mit Unguentum Hydrargyri cinereum. Die Behandlung blieb erfolglos.

Am 24. Juli 1908 wurde der Kranke auf die chirurgische Klinik verlegt. Hier verschlechterte sich sein Zustand, und es trat am 19. August der Tod ein.

Die Leichenöffnung ergab am Mittellappen der rechten Lunge Verwachsungen mit der Pleura costalis. Es findet sich hier eine Echinokokkengeschwulst in ihm, die einen Durchmesser von 3—4 cm erreicht und auf die Pleura übergreift. Das Innere des Echinokokk bildet eine gallertige oder käsige, fibröse, grauweiße bis bräunliche Masse. In den Randteilen finden sich hanfkorn- bis linsengroße Bläschen, aus welchen sich Chitinmembranen losschälen lassen. In ihrem wässrigen Inhalt sind mikroskopisch Brutkapseln und Skolices nachzuweisen.

Im Gehirn wird im linken Scheitellappen ein Echinokokkusherd von 4,6—4,2—2,5 cm Ausdehnung gefunden, welcher die subkortikalen Teile der hinteren Zentralwindung einnimmt, in das weiße Marklager bis in die Nähe des Hinterhornes eindringt und hinten die Mantelspaltenwindungen des Präcuneus erreicht. In den unteren Abschnitten enthält er hanfkorn- bis doppellinsengroße Bläschen, in den seitlichen und oberen Teilen fast eine pflaumengroße Blase. In dem fast klaren, serösen Inhalte mehrerer Blasen wurden Brutkapseln und Skolices gefunden.

Ein zweiter Echinokokkusherd findet sich im rechten Hinterhauptlappen. Er zeigt eine rundliche Gestalt und erreicht eine Größe von 4—3,5—3 cm. Es werden von ihm die mittleren, basalen und lateralen Teile des Hinterhauptlappens eingenommen. Vorwiegend ist er von kleinen Bläschen eingenommen, nur im lateralen Abschnitt ist eine kirschgroße Blase vorhanden.

Endlich ist auch noch die linke Kleinhirnhemisphäre fast ganz in einen Echinokokkusherd aufgegangen. Dieser Herd ist 5 cm breit, 6 cm lang und 4 cm dick und nimmt hauptsächlich die basalen, mittleren und seitlichen Teile des Kleinhirns ein. Auf der oberen Fläche der Hemisphäre erreicht er die Pia und auf der basalen Fläche durchdringt er sie.

Das Vorderhorn des linken Seitenventrikels zeigt Erweiterung, während Unter- und Hinterhorn verengt erscheinen.

In dem den Echinokokkusherden benachbarten Gehirngewebe fanden sich Ödem, Erweichung, Druckatrophie und Degenerationen von Nervenfasern und Ganglienzellen und narbige Verdichtung des Stützgewebes. In den erweichten Massen haben sich Hohlräume mit epithelioiden Zellen gebildet, die wahrscheinlich von Gefäßendothelien, gewucherten Gliazellen und geblähten Endothelien herkommen. Viele Kapillaren und Übergangsgefäße sind von Leukocytenherden umgeben und eingeengt.

Die Echinokokkenblasen sind von einer bindegewebigen Kapsel und

nur an vereinzelten Stellen von Gliagewebe eingeschlossen. Wo Blasen in die Pia eindringen, haben sich Wucherungen von Gewebszellen und Infiltrate entwickelt. Unter den gewucherten Gewebs-elementen bemerkt man zahlreiche Riesenzellen.

Eine zusammenfassende Darstellung des multilokulären Gehirnechinokokk muß zurzeit, wie dies bereits betont wurde, in Anbetracht der geringen Zahl von Beobachtungen noch sehr lückenhaft ausfallen.

Begreiflicherweise wurde multilokulärer Gehirnechinokokk nur in solchen Ländern beobachtet, welche dafür bekannt sind, daß in ihnen auch der multilokuläre Leberechinokokk am häufigsten vorkommt. Für letzteren konnte Posselt in seiner statistischen Zusammenstellung aus dem Jahre 1900 nachweisen, daß unter 297 Beobachtungen entfielen auf:

Rußland	56
Bayern	56
Österreich	30
Schweiz	27
Württemberg	25.

Wenn nun auch seit dem Jahre 1900 durch neuere Beobachtungen die absoluten Zahlen wesentlich andere geworden sind, so dürfte sich doch die Reihenfolge der angeführten Länder bezüglich der Häufigkeit des Vorkommens des multilokulären Leberechinokokk nicht geändert haben.

Was nun den multilokulären Gehirnechinokokk anbetrifft, so gehören Rußland und die Schweiz zu denjenigen Fundorten, an welchen er bisher am häufigsten angetroffen wurde. Aus jedem dieser Länder sind 3 Beobachtungen bekannt, aus Rußland diejenigen von Lukin, Kozin und Sabolotnow, und aus der Schweiz diejenigen von Roth u. Bider, Teutschländer und Eichhorst. Aus Bayern stammt die einzige Beobachtung von Hauser und aus Tirol diejenige von v. Hibler. Aus Württemberg ist bisher noch keine Beobachtung über multilokulären Gehirnechinokokk beschrieben worden.

Auch in solchen Ländern, in welchen multilokulärer Leberechinokokk verhältnismäßig häufig vorkommt, hat sich herausgestellt, daß es sich meist um enger umschriebene Bezirke handelt, innerhalb deren man dem Leiden zu begegnen pflegt. Es handelt sich gewissermaßen um eine endemisch auftretende Krankheit. Kein Wunder, daß sich die gleiche Erfahrung auch gegenüber dem multilokulären Gehirnechinokokk bestätigt, was man be-

sonders deutlich gerade an den in der Schweiz gemachten Beobachtungen zu erkennen vermag. Schon Teutschländer hat in seiner Arbeit hervorgehoben, daß Wil, eine kleine Ortschaft im Kanton St. Gallen, und dessen nächste Umgebung in den Kantonen St. Gallen und Thurgau zu denjenigen Gebieten gehören, in welchen man multilokulären Leberechinokokk mehrfach beobachtet hat. Teutschländer selbst beschrieb 2 Beobachtungen aus der Umgebung von Wil und führt außerdem noch die Mitteilungen von Zinn aus dem Jahre 1858, von Schieß aus dem Jahre 1899, 2 Fälle von Kappeler in Münsterlingen, ebenso viele von Haffter in Frauenfeld, die Beobachtung von Roth u. Bider und eine Beobachtung aus dem kantonalen Asyl in Wil an, also zusammen 10 Beobachtungen aus dem kleinen Bezirk. Wohl ohne Frage gehört auch meine eigene Beobachtung in diesen Kreis hinein, denn wenn auch mein Kranker in der Nähe von Winterthur im Kanton Zürich geboren war, so hatte er doch die letzten 15 Jahre seines Lebens in Utywyl im Kanton St. Gallen zugebracht, welches nur 15 Eisenbahnminuten von Wil entfernt ist. Da sich bei ihm die ersten krankhaften Störungen erst 1 Jahr vor seinem Tode eingestellt hatten, so scheint mir die Schlußfolgerung keine zu kühne und die einzig richtige zu sein, daß die Ansteckung erst im Kanton St. Gallen erfolgte.

Eine überraschend große Zahl der Kranken mit multilokulärem Leberechinokokk aus dem Wiler-Bezirk litt gleichzeitig auch noch an multilokulärem Gehirnechinokokk, nämlich von 10 Kranken 2, was einer Prozentziffer von 20 % entspricht. In der Beobachtung von Roth u. Bider erwies sich die Leber von Echinokokken frei.

Nicht ohne Grund ist mehrfach darauf hingewiesen worden, daß in solchen Gegenden, in welchen der multilokuläre Echinokokk häufiger vorkommt, der unilokuläre Echinokokk seltener beobachtet wird und umgekehrt. Für meinen eigenen Wirkungskreis trifft jedoch diese Regel nicht zu, denn ich bekam auf der Züricher medizinischen Klinik in den Jahren 1884 bis 1910 6 Kranke mit unilokulärem und ebenso viele mit multilokulärem Leberechinokokk zu behandeln.

Es hat zurzeit wegen der geringen Zahl von Beobachtungen wenig Sinn, statistische Untersuchungen über das Häufigkeitsverhältnis zwischen multilokulärem Gehirn- und multilokulärem Leberechinokokk anstellen zu wollen. Bei meinen eigenen Kranken komme ich auf eine verhältnismäßig hohe Prozentziffer zugunsten des multilokulären Gehirnechinokokks, denn unter 6 eigenen Kranken mit multilokulären Leberechinokokk fand

sich multilokulärer Gehirnechinokokk 1 mal, was einer Prozentzahl von 16,7 % entspricht. Diese Prozentziffer erhebt sich sogar bis auf 30 %, wenn man die Berechnung für die Erkrankungen nur auf den Bezirk Wil ausdehnt, denn auf 10 multilokuläre Leberechinokokken wurden hier 3 multilokuläre Gehirnechinokokken beobachtet. Für Rußland mit 56 multilokulären Leberechinokokken und 3 multilokulären Gehirnechinokokken sinkt diese Zahl bereits auf 5,7 % herab und für Bayern mit 56 multilokulären Leberechinokokken und einem einzigen multilokulären Gehirnechinokokk fällt sie bis auf 1,8 %.

Unter den bis jetzt bekannten 8 Beobachtungen von multilokulärem Gehirnechinokokk, wiegt das männliche Geschlecht bei weitem vor, denn von Erkrankungen bei Frauen ist nur die einzige Beobachtung von Sabolotnow bekannt. Das augenblickliche Prozentverhältnis der beiden Geschlechter zu einander gestaltet sich demnach folgendermaßen: 8 Beobachtungen, darunter 7 (87,5 %) Männer und 1 (12,5 %) Frau.

Die Erklärung für das Überwiegen der Männer ist wohl z. T. darin zu suchen, daß auch der multilokuläre Leberechinokokk wesentlich häufiger bei Männern als bei Frauen vorkommt. Vierordt fand unter 60 Erkrankungen 36 Männer und 24 Frauen, während ich bei Posselt, welcher die Vierordt'sche Zusammenstellung für die Jahre 1866—1900 fortsetzte, 61 Männer und 49 Frauen finde. Mithin kommen auf 170 Beobachtungen von multilokulärem Leberechinokokk 97 (57 %) Männer und 73 (43 %) Frauen. Jedenfalls ist aber das Überwiegen der Männer kein so bedeutendes, daß man nicht auch an das Spiel des Zufalles denken müßte, wenn bis jetzt in bezug auf den multilokulären Gehirnechinokokk Männer in erheblich höherem Grade überwiegen.

Das Lebensalter der Kranken mit multilokulärem Gehirnechinokokk schwankte zwischen 26—54 Jahren. Genau angegeben verteilen sich die Beobachtungen der einzelnen Berichterstatter über folgende Lebenszeiten:

Lukin	26. Lebensjahr
Teutschländer	36. „
v. Hibler	36. „
Sabolotnow	38. „
Eichhorst	40. „
Roth u. Bider	53. „
Kozin	54. „
Hauser	unbekannt.

Auch von dem multilokulären Leberechinokokk ist es bekannt, daß er vor Ablauf des 20. Lebensjahres nur außerordentlich selten und in der Zeit vom 20.—60. Lebensjahre am häufigsten vorkommt, besonders oft im 41.—50. Lebensjahr. In einer Zusammenstellung, welche ich mir nach den Angaben von Posselt gemacht habe, finde ich unter 110 Kranken mit multilokulärem Leberechinokokk nach dem Lebensalter und Geschlecht folgende Verteilung:

Lebensalter Jahre	Männer	Frauen	Zusammen	Prozent
0—10	0	0	0	0
11—20	3	2	5	4,5
21—30	7	10	17	15,5
31—40	9	15	24	21,8
41—50	19	10	29	26,4
51—60	16	7	23	20,9
61—70	5	2	7	6,4
71—80	1	0	1	0,9
Unbekannt	1	3	4	3,6
Zusammen	61	49	110	100

Die jüngste Beobachtung von multilokulärem Leberechinokokk betrifft ein 18jähriges Mädchen, über welches Flatau im Jahre 1898 in der Nürnberger medizinischen Gesellschaft berichtete; die älteste Beobachtung kam bei einem 80jährigen Greise vor.

Die Mehrzahl der Kranken mit multilokulärem Gehirnechinokokk hatten einen Beruf, welcher sie mit Haustieren in häufige und innige Berührung brachte. So handelte es sich in der Beobachtung von Roth u. Bider um einen Schlächter; v. Hibler's Kranker war ein Bauer, Teutschländers Kranker ein Landwirt; Kozin berichtet über einen Landarbeiter und Sabolotnow über eine Bäuerin. Mein Kranker war als Kavallerieoffizier jahrelang mit Pferden in Berührung gekommen und hatte sich einen Jagdhund gehalten. Dagegen betraf die Beobachtung von Lukin einen Soldaten und diejenige von Hauser einen fahrenden Kasparleschauspieler, bei denen über Verkehr mit Haustieren nichts bekannt ist.

Zur Lösung der Frage, ob der uni- und der multilokuläre Echinokokk von verschiedenen Tieren auf den Menschen übertragen wird, der unilokuläre vom Hunde, der multilokuläre vom Rinde, haben die Beobachtungen über multilokulären Gehirnechinokokk bisher nichts beitragen können. Dagegen hat Bider den Versuch gemacht, an der von ihm beschriebenen Beobachtung den Beweis zu führen, daß es sich bei uni- und multilokulärem Echino-

kokk um zwei verschiedene Echinokokkenarten handle, ohne daß man behaupten darf, daß nunmehr eine Verschiedenheit der Ansichten gänzlich ausgeschlossen sei. Bider fand in seiner Beobachtung die Echinokokkenhäkchen schlanker als bei unilokulärem Leberechinokokk. Begreiflicherweise kommen bei der Beurteilung dieses Punktes solche Beobachtungen nicht in Frage, in denen man keine Echinokokkenhäkchen im Gehirn nachzuweisen imstande war, und dies trifft für alle Beobachtungen von multilokulärem Gehirnechinokokk mit Ausnahme derjenigen von Bider zu. Teutschländer und v. Hibler beobachteten zwar bei ihren Kranken Skolices, aber keine Echinokokkenhäkchen im Gehirn.

Anatomisch und klinisch muß man scharf zwischen einem primären und einem sekundären oder metastatischen multilokulären Gehirnechinokokk unterscheiden, je nachdem nur das Gehirn oder außer dem Gehirn auch noch andere Eingeweide von dem Parasiten befallen wurden und das Gehirn erst von letzteren aus durch Verschleppung von Echinokokkenkeimen in Mitleidenschaft gezogen wurde.

Als ein Beispiel für einen primären multilokulären Gehirnechinokokk ist nur die Beobachtung von Roth u. Bider bekannt, und man darf trotz der wenig umfangreichen Kasuistik über multilokulären Gehirnechinokokk die Vermutung aussprechen, daß Beobachtungen von primärem multilokulärem Gehirnechinokokk immer Seltenheiten bleiben werden, weil der multilokuläre Echinokokk genau so wie der unilokuläre eine ausgesprochene Vorliebe für die Leber zeigt.

Letztere gibt sich unter anderem auch dadurch zu erkennen, daß mit Ausnahme der Beobachtungen von Hauser und v. Hibler bei dem sekundären multilokulären Gehirnechinokokk stets außer dem Gehirn auch noch die Leber Sitz eines multilokulären Echinokokk war. In der Regel waren sogar außer Leber und Gehirn noch andere Organe von multilokulärem Echinokokk eingenommen. Eine genaue Zusammenstellung ergibt folgendes:

Beobachter	Sitz des multilokulären Echinokokk
Lukin	Gehirn und Leber
Kozin	Gehirn und Leber
Sabolotnow	Gehirn, Leber und rechte Niere
Eichhorst	Gehirn, Leber, linke Lunge und Vena cava inferior
Teutschländer	Gehirn, Leber, beide Lungen und rechte Nebenniere
Hauser	Gehirn, rechter Brustfellraum, rechte Lunge, rechte Zwerchfellshälfte, rechter Psoas, linke Lunge
v. Hibler	Gehirn und rechte Lunge.

Bei denjenigen Kranken, bei welchen außer im Gehirn nur noch in der Leber multilokulärer Echinokokk angetroffen wurde, unterliegt es keinem Zweifel, daß die Leber das primär und der Gehirn das sekundär erkrankte Gebilde war. Etwas anders liegen die Dinge bei denjenigen Kranken, bei welchen außer Leber und Gehirn auch noch die Lunge erkrankt war, denn wenn hier auch die Möglichkeit vorliegt, daß sowohl Lunge als auch Gehirn Echinokokkenkeime von der Leber empfangen, so muß man doch jedenfalls auch daran denken, daß von der Leber die Lunge und erst von der Lunge das Gehirn mit Echinokokken infiziert wurden. Ob die eine oder die andere Übertragungsweise anzunehmen ist, wird sich wohl kaum jemals mit Sicherheit entscheiden lassen. Immerhin liegt es nahe, dann eine Verschleppung von Echinokokkenkeimen von der Lunge in das Gehirn anzunehmen, wenn ein multilokulärer Lungenechinokokk in größere Äste der Pulmonalvenen durchgebrochen wäre, aber bis jetzt ist dafür kein Beispiel bekannt.

Dagegen wurde Durchbruch eines multilokulären Leberechinokokk in die untere Hohlvene bei dem von mir beobachteten Kranken gefunden. Die untere Hohlvene war hier mit festen schwarzgrünlichen bis rötlichen Geschwulstmassen erfüllt, die bis in den rechten Vorhof hinaufreichten.

Im Gehirn tritt multilokulärer Echinokokk entweder als eine einzige oder als multiple Neubildung auf. Nach den bisherigen Erfahrungen kommt der multiple multilokuläre Gehirnechinokokk häufiger als der vereinzelt vor. Nur in den Beobachtungen von Roth und Bider und von Sabolotnow bestand eine einzige Geschwulstmasse, die bei dem Kranken von Roth und Bider im rechten Stirnhirn und bei demjenigen von Sabolotnow im Corpus quadrigeminum ihren Sitz hatte.

Bei dem multiplen multilokulären Gehirnechinokokk schwankte der Zahl der Echinokokkenherde zwischen 2 bis 8. 2 Echinokokkenherde fanden Lukin und Teutschländer. Kozin und v. Hibler wiesen bei ihren Kranken 3 Herde nach, Hauser stieß auf 6 Herde und bei meinem Kranken ließen sich sogar 8 Herde ausfindig machen.

Am häufigsten findet man die Entwicklung eines multilokulären Echinokokk im Großhirn. Als Beispiel für Unversehrtheit des Großhirns ist nur die Beobachtung von Sabolotnow bekannt, in welcher der multilokuläre Gehirnechinokokk ganz allein das Mittelhirn, das Corpus quadrigenum eingenommen hatte. Daß das Großhirn allein erkrankt war, kam — vielleicht nur zufälliger-

weise — seltener als eine gleichzeitige Beteiligung anderer Gehirnabschnitte vor. Roth u. Bider, Kozin und Teutschländer trafen den multilokulären Echinokokk nur im Großhirn an, während in den Beobachtungen von Hauser, v. Hibler und Eichhorst auch noch das Kleinhirn und in derjenigen von Lukin die Brücke betroffen war.

Geht man die einzelnen Abschnitte des Gehirns durch, in welchen sich bisher multilokulärer Echinokokk entwickelte, so erhält man folgendes Zahlenbild:

Stirnhirn	4	Mal
Scheitelhirn	3	„
Hinterhauptshirn	3	„
Scheitelhirn	2	„
Stabkranz	1	„
Basale Großhirnganglien . .	2	„
Innere Kapsel	1	„
Seitenventrikel	1	„
Brücke	1	„
Vierhügel	1	„
Kleinhirn	3	„ erkrankt.

Aus vorstehender Zusammenstellung ergibt sich, daß im Großhirn der multilokuläre Echinokokk die Oberfläche des Gehirnes bevorzugt. Ob sich auch bei wachsender Kasuistik eine Begünstigung des Stirnhirnes und ein seltenes Erkranken des Scheitelhirnes herausstellen wird, muß abgewartet werden. Wenn auch in den Sektionsbefunden mehrfach von einem Übergreifen des multilokulären Echinokokk auf die benachbarten Zentralwindungen die Rede ist, so ist doch bis jetzt keine Beobachtung bekannt, in welcher multilokulärer Echinokokk sich von vornherein in dem Gebiete der Zentralwindungen entwickelt hätte.

In den bis jetzt bekannten 8 Beobachtungen von multilokulärem Gehirnechinokokk hatte sich der Parasit in der einen Hälfte der Fälle nur in einer Gehirnseite entwickelt, während er in der anderen Hälfte beide Gehirnseiten eingenommen hatte. Im ersteren Falle fand eine Bevorzugung der einen oder der anderen Körperseite nicht statt; Lukin und Teutschländer beschrieben je ein Beispiel für linksseitigen und Roth u. Bider und Kozin für rechtsseitigen multilokulären Gehirnechinokokk.

Auch bei einem beiderseitigen multilokulären Gehirnechinokokk läßt sich eine Bevorzugung einer Seite kaum behaupten;

21 Herden im rechten Großhirn stehen 24 im linken gegenüber. Dagegen war das Kleinhirn in allen 3 Beobachtungen linkerseits erkrankt. Auch die Brücke zeigte in der Beobachtung von Kozin den Echinokokkenherd in ihrer linken Hälfte. Ob sich die Bevorzugung der linken Seite auch dann erhalten wird, wenn die Zahl der Beobachtungen erheblich zugenommen haben wird, läßt sich selbstverständlich nicht vorhersagen.

Die Größe der einzelnen Echinokokkenherde im Gehirn läßt eine große Verschiedenheit erkennen. Den größten Umfang erreichte der multilokuläre Echinokokk als ein zusammenhängendes Gebilde in der Beobachtung von Roth u. Bider, in welcher von einer hühnereigroßen Geschwulst die Rede ist und die Maße auf 7,5 und 3,5 cm angegeben werden. v. Hibler traf bei seinem Kranken drei größere Herde an. Die beiden größten Herde im Großhirn erreichten eine Ausdehnung von 4,6—4,2—2,5 und 4—3,5—3 cm; daneben fand sich noch im linken Kleinhirn eine Geschwulst, welche fast die ganze linke Kleinhirnhälfte einnahm und die ansehnlichen Maße von 7—5—3,5 cm erreichte. In den übrigen Beobachtungen wechseln die Angaben zwischen Walnuß-, Haselnuß-, Pflaumen-, Kirschen-, Kirsch kern- und Erbsengröße.

Dem unbewaffneten Auge bot der multilokuläre Gehirnechinokokk nicht immer ein gleiches Aussehen dar und die schwammähnliche und poröse Beschaffenheit war bald stärker, bald weniger gut und deutlich ausgesprochen. Beachtung verdient, daß neben kleinen Hohlräumen, welche mit gallertigem Inhalt erfüllt waren, mehrfach größere cystische Räume beobachtet waren, welche einen klaren, serösen Inhalt beherbergten. So berichtete Roth und Bider über eine kirschengroße Cyste mit klarem Inhalt. v. Hibler traf bei seinem Kranken zwei solcher Cysten an, von denen die eine den Umfang einer Kirsche und die andere denjenigen einer Pflaume erreichte. Bei dem von mir behandelten Kranken fanden sich ebenfalls zwei derartige Cysten, aber nur von Kirsch kerngröße. Ein Grund dafür, bei derartigen Vorkommnissen nicht mehr von einem multilokulären Echinokokk, sondern von einem multiplen unilokulären Gehirnechinokokk reden zu wollen, liegt meines Erachtens nicht vor, denn die erdrückende Mehrzahl der cystischen Räume entsprach der Beschaffenheit der Cysten bei multilokulärem Echinokokk, ebenso der ganze Aufbau der Geschwulst.

Eine mikroskopische Untersuchung des multilokulären Gehirnechinokokk wird sich schon in Rücksicht auf eine vollkommen sichere Diagnose nicht umgehen lassen; berichtet doch ein so er-

fahrener pathologischer Anatom wie Hauser in Erlangen, daß in der von ihm untersuchten Beobachtung die Geschwulstbildung im Gehirn den Eindruck eines cerebralen Solitärtuberkels machte, und daß erst die mikroskopische Untersuchung das Vorhandensein eines multilokulären Echinokokk im Gehirn nachwies. Vor einer Verwechslung gerade mit Solitärtuberkulose muß man sich um so mehr in acht nehmen, als Pichler neben multilokulärem Echinokokk in der Leber, in den portalen und bronchialen Lymphdrüsen und in der linken Lunge im Gehirn chronische Tuberkulose fand. Wie bereits erwähnt, wird man sich häufig damit zufrieden geben müssen in den zelligen Räumen der Geschwulst geschichtete Echinokokkenmembranen gefunden zu haben, denn Echinokokkenhäkchen und Echinokokkenköpfchen gehören zu den sehr seltenen Befunden. Daß mitunter die Echinokokkenmembran eine körnige Umwandlung erfahren und damit an Deutlichkeit der Schichtenbildung eine mehr oder minder erhebliche Einbuße erleiden kann, habe ich gerade bei der Beschreibung meiner eigenen Beobachtung früher hervorgehoben.

Das zwischen den einzelnen Alveolen gelegene Bindegewebe erscheint bald reich, bald arm an Zellen. Mitunter findet man nur noch einzelne Reste von Zell-, genauer von Kerndetritus in ihm.

Der Einfluß der Geschwülste auf das benachbarte Hirngewebe gestaltet sich verschieden. Nicht selten findet sich das der Echinokokkengeschwulst anliegende Gehirngewebe im Zustande der Erweichung, aber es werden dann auch wieder — wie in meiner Beobachtung — encephalomalacische Veränderungen vermisst. Bider u. Roth konnten in den erweichten Massen Corpora amy-lacea nachweisen.

v. Hibler beschrieb in dem den Echinokokkenherd benachbarten Hirngewebe außer Erweichung noch Ödem, Druckatrophie, Degeneration von Nervenfasern und Ganglienzellen, narbige Verdichtung des Stützgewebes und Hohlrumbildungen in dem erweichten Hirngewebe. In letzterem fanden sich epithelioide Zellen, die von Gefäßendothelien, gewucherten Gliazellen und geblähten Lymphocyten abzustammen schienen.

In meiner eigenen Beobachtung zeigte sich der Echinokokkenherd von dem benachbarten Gehirngewebe durch einen Wall von Rundzellen abgegrenzt, die meist uninucleärer und epithelioider Art waren. Sie hielten sich vielfach an die Blutgefäße, erfüllten auch deren adventitielle Lymphscheiden und ließen eine ringförmige

Gruppierung erkennen. Ganz ähnliche Bilder hat offenbar auch v. Hibler zu sehen bekommen.

Teutschländer, Hauser und v. Hibler wiesen unter diesen Zellen Riesenzellen nach, welche in der Beobachtung von v. Hibler in großer Zahl angetroffen wurden.

Die klinischen Erscheinungen eines multilokulären Gehirnechinokokk hängen selbstverständlich in erster Linie von dem Orte seiner Entwicklung, von seiner Größe und der Zahl seiner Herde ab. Spezifische Symptome, die nur bei multilokulärem Gehirnechinokokk vorkämen und für die Diagnose verwertbar wären sind nicht bekannt. Auch ist bis jetzt keine Beobachtung beschrieben worden, in welcher multilokulärer Gehirnechinokokk symptomtenlos bestanden hätte und als zufällige Veränderung bei der Leichenöffnung gefunden wäre.

Unter den klinischen Erscheinungen wiegen vor allem drei Gruppen von krankhaften Störungen vor und zwar psychische Veränderungen, epileptiforme Muskelkrämpfe und Lähmungen.

Psychische Störungen bildeten in der Beobachtung von Teutschländer und mir die allerersten krankhaften Hirnveränderungen. Der Kranke von Teutschländer wurde aufgeregt und zornig, während mein Kranker zuerst durch Teilnahmslosigkeit und wechselnde Stimmung auffiel. Bei allen übrigen Kranken stellten sich erst im späteren Verlaufe der Krankheit psychische Störungen ein. Der von Roth u. Bider beobachtete Kranke verfiel in Weinkrämpfe, und führte unvernünftige Dinge aus. Er vernichtete seine Kleider durch Feuer und sprengte ohne Veranlassung einen verschlossenen Schrank auf. Späterhin stellten sich bei ihm Hallucinationen ein, bei welchen er Menschen und Tiere zu sehen glaubte. Trotzdem seine Stimmung mehr und mehr niedergedrückt wurde, machte sich doch bei ihm anhaltend ein lebhafter Trieb bemerkbar, das Bett zu verlassen. Bei meinem Kranken trat namentlich während der Nacht Verwirrtheit auf; er verließ mehrfach das Bett und zog sich die Kleider an, um auf Reisen zu gehen.

Auch in der von Kozin mitgeteilten Beobachtung wurden an einem Tage Hallucinationen und Delirien wahrgenommen. Ebenso litt der Kranke von Hauser an Delirien und Verwirrtheit. Der Kranke von Sabolotnow ging unter zunehmender Bewußtlosigkeit zugrunde und auch v. Hibler gibt an, daß sein Kranker Anfälle von Bewußtlosigkeit durchzumachen hatte. Auch mein Kranker starb unter zunehmender Bewußtlosigkeit. Bei dem

Kranken von Roth u. Bider machte sich noch eine starke Abnahme des Gedächtnisses bemerkbar. Auch hatte der Kranke zeitweise ein unstillbares Verlangen nach Alkoholicis und Speisen.

Es scheint mir nahe zu liegen, das häufige Vorkommen psychischer Störungen mit dem häufigen Befallensein des Stirnhirns in Verbindung zu bringen. In der Beobachtung von Sabolotnow, in welcher die Corpora quadrigemina Sitz des multilokulären Echinokokk waren, traten psychische Störungen nicht auf. Selbstverständlich können auch noch andere Dinge als der besondere Sitz des Echinokokk den Grund für psychische Störungen abgeben.

Epileptiforme Muskelkrämpfe werden nur in den Beobachtungen von Lukin, Sabolotnow und Teutschländer vermißt. Bei dem Kranken von Hauser freilich traten auch im Krankenhaus keine epileptiformen Muskelkrämpfe auf, und man ist hier auf die Angabe des Begleiters angewiesen, nach welcher der Kranke an Epilepsie gelitten haben soll. Während in der Beobachtung von v. Hibler der epileptiforme Anfall mit zu den ersten krankhaften Erscheinungen gehörte, stellten sich bei meinem Kranken klonische Muskelkrämpfe erst wenige Tage vor dem Tode ein. Bei meinem Kranken beschränkten sich die klonischen Muskelzuckungen auf den linken Arm. Der von Roth u. Bider beobachtete Kranke zeigte ebenfalls bei einigen Anfällen nur klonische Armmuskelzuckungen linkerseits. v. Hibler's Kranker hingegen wurde von klonischen Muskelzuckungen im rechten Arm und Bein befallen. In den Beobachtungen von Kozin und Hauser dürfte es sich um allgemeine epileptiforme Muskelkrämpfe gehandelt haben, da in ihnen nur von epileptischen Anfällen die Rede ist.

Über die Dauer der einzelnen Anfälle lassen sich keine zuverlässigen Angaben machen, da von den Berichterstattern keine genaueren Zeitangaben mitgeteilt zu sein pflegen. Bei meinem eigenen Kranken währte der erste Anfall 2 und der nächste 5—6 Minuten. v. Hibler berichtet, daß einzelne Anfälle bei seinem Kranken bis 15 Minuten lang anhielten.

Die Zahl der Anfälle unterliegt offenbar großen Verschiedenheiten. Bei meinem Kranken traten nur 2 Anfälle auf, während bei dem v. Hibler'schen Kranken eine beträchtliche Zahl von Anfällen beobachtet wurde. Es wird die Zahl der Anfälle außer von dem Sitz des multilokulären Gehirnechinokokken auch noch wesentlich davon abhängen, wie lange Zeit ein Kranker noch nach dem ersten Anfall zu leben hat. Auch in der Beobachtung von Roth u. Bider hat es sich um eine größere Zahl von Anfällen

gehandelt. Bei diesem Kranken zog sich das Leiden länger als 1 Jahr und bei dem Kranken v. Hibler's länger als 2 Jahre hin.

Die Zwischenzeit zwischen den einzelnen Anfällen läßt große Verschiedenheiten erkennen. Während bei meinem Kranken nur drei Tage den ersten vom zweiten Anfalle trennten, wurde der Kranke von Roth u. Bider erst nach einem halben Jahre von einem zweiten und dann 3 Monate später von einem dritten Anfalle betroffen. Auch bei dem Kranken, den v. Hibler beobachtete, stellte sich ein zweiter Anfall erst im 6. Monate und ein dritter nach 3 Monaten ein. Im weiteren Verlaufe der Krankheit freilich wurden zeitweise die Zwischenzeiten kürzer und sanken bis auf 3 Wochen herab.

Das Verhalten des Bewußtseins während der epileptiformen Anfälle wechselt. Bei meinem Kranken blieb während beider Anfälle das Bewußtsein ungestört, aber so verhält sich die Sache nicht immer. v. Hibler berichtet, daß bei seinem Kranken Bewußtlosigkeit und klonische Muskelzuckungen auftraten, und bei dem Kranken von Kozin wurde der epileptiforme Anfall von einem dreistündigen Sopor gefolgt. Daß die Stärke der klonischen Muskelzuckungen sehr bedeutend sein kann, lehrt namentlich meine Beobachtung, in welcher beim zweiten Anfalle der linke Arm hoch in die Luft geschleudert wurde.

Eine sehr beachtenswerte Erscheinung ist es, daß mehrfach Muskellähmungen nach vorausgegangenen Krampfanfällen zurückblieben. Bei den ersten Anfällen handelte es sich meist nur um Muskelschwäche, welche in den von Muskelkrämpfen befallenen Gliedern zurückblieb und nach einiger Zeit wieder verschwand. Bei der Wiederkehr von Anfällen bildete sich die anfängliche Muskelschwäche zu einer vollkommenen Lähmung aus, die aber auch noch zurückgehen konnte, schließlich aber bestehen blieb. Die Beobachtungen von mir, Roth u. Bider und v. Hibler geben Beispiele für das Gesagte ab.

Ohne Frage stellen die epileptiformen Anfälle mit ihren Folgerscheinungen mehr oder minder reine Formen der Jackson'schen oder Rindenepilepsie dar. Bei der großen Neigung des multilokulären Gehirnechinokokk sich ganz besonders an die Oberfläche des Gehirnes zu halten, kann es nicht wundernehmen, daß man so oft bei ihm kortikalen Gehirnerscheinungen begegnet. Auffälligerweise bietet nur der von v. Hibler beschriebene Kranke in der hinteren linken Zentralwindung die Veränderungen eines multilokulären Echinokokk dar, welcher die klonischen Muskelzuckungen

und die ihnen folgende Lähmung im rechten Arm und Bein als ein direktes Symptom der Reizung und Lähmung psychomotorischer kortikaler Zentren hätten erklären können und das auch nur, wenn man der hinteren Zentralwindung derartige Zentren zugesteht, was aber in neuerer Zeit mehr und mehr in Zweifel gezogen wird. In den Beobachtungen von mir und von Roth u. Bider dagegen fanden sich die Zentralwindungen von Echinokokkenherden frei, so daß man bei ihnen die klonischen Muskelkrämpfe mit den nachfolgenden Lähmungen als durch Fernwirkung entstanden wird auffassen müssen, und dasselbe gilt auch für die Beobachtungen von Kozin und Hauser.

Tonischer Muskelkrampf wurde nur von v. Hibler beschrieben. Er betraf die Nackenmuskeln, wobei der Kopf stark nach hinten gezogen wurde.

Das Auftreten von Muskellähmungen ohne vorhergegangene epileptiformen Muskelkrämpfe wurde nur von Teutschländer berichtet. Hier stellte sich eine rechtsseitige Lähmung mit Sprachstörungen nach einem apoplektischen Insult ein.

Apoplektische Insulte werden auch noch in den Beobachtungen von Hauser und von v. Hibler erwähnt. In letzterer traten sie zu wiederholten Malen ein.

Begreiflicherweise werden bei einem multilokulären Gehirnechinokokk außer den bisher angeführten auch noch manche anderen Gehirnerscheinungen zu erwarten sein, aber keine unter ihnen kommt im Vergleich zu anderen Hirnkrankheiten gerade bei dem multilokulären Gehirnechinokokk so regelmäßig vor oder bietet solche Eigentümlichkeiten dar, daß man sie für die Diagnose verwerten könnte. Am häufigsten wird noch über Kopfschmerz, Schwindel und Erbrechen geklagt, doch fehlten selbst diese häufigen Beschwerden bei Hirnkranken in den Beobachtungen von Kozin und mir.

Puls und Atmung zeigten in der Regel keine Veränderung, doch geben Roth u. Bider Pulsverlangsamung an, während mein Kranker 28—32 Atmungszüge binnen einer Minute machte.

Auch Pupillenveränderungen wurden bei den meisten Kranken vermißt. Teutschländer berichtet freilich, daß bei seinem Kranken die Pupillen sehr träge reagierten. Bei dem von Hauser beschriebenen Kranken fanden sich sehr enge Pupillen, aber die Pupillen reagierten.

v. Hibler konnte bei seinem Kranken auf dem rechten Auge keinen Cornealreflex hervorrufen.

9*

Augenhintergrundsveränderungen wurden bisher nicht beobachtet.

In der Beobachtung von Teutschländer schien Hemi-anopsie zu bestehen.

Nur selten wurden bisher andere Sinnesorgane in Mitleidenschaft gezogen. v. Hibler beobachtete bei seinem Kranken Herabsetzung des Geruchsvermögens rechterseits und Abnahme der Geschmacksempfindung auf dem vorderen Abschnitt des linken Zungenrandes.

Auch die Hautempfindung pflegt bei multilokulärem Gehirnechinokokk nicht zu leiden. Nur v. Hibler gibt an, daß bei seinem Kranken an den rechtsseitig gelähmten Gliedern und auf der ebenfalls gelähmten rechten Gesichtshälfte Unempfindlichkeit der Haut nachweisbar war.

Bei diesem Kranken zeigte sich auch noch Erhöhung des Patellarsehnenreflex an dem rechten gelähmten Beine, während allen übrigen Berichterstattem keine Veränderungen der Haut- und Sehnenreflexe aufgefallen sind.

Kehren wir noch einmal zu den eigentlichen Gehirnerscheinungen zurück, so soll nicht unerwähnt bleiben, daß mein Kranker unter starker Schlaflosigkeit zu leiden hatte, und daß auch bei dem Kranken von Roth u. Bider von unruhigem Schlaf die Rede ist.

Sprachstörungen, wahrscheinlich aphatischer Art, machten sich bei dem Kranken von Teutschländer bemerkbar, welcher gleichzeitig an einer rechtsseitigen Parese litt. Der von Roth u. Bider beobachtete Kranke hatte eine linksseitige Armlähmung. Er hatte daneben eine lallende Sprache und Störungen im Schreibvermögen, welche sich darin äußerten, daß der Kranke Buchstaben ausließ, andere aber zweimal niederschrieb, dann hin und her kritzelte und die zweite Hälfte eines Wortes nur mit einzelnen sinnlosen Zeichen andeutete.

Mit Ausnahme der Beobachtung von Roth u. Bider waren bei allen übrigen Kranken auch noch andere Eingeweide Sitz eines multilokulären Echinokokk. Bei der größeren Hälfte der Kranken fand sich außer im Gehirn auch noch in der Leber ein multilokulärer Echinokokk. Bei dem Kranken von Kozin zeigte sich im Leben die Leber vergrößert und höckerig. Der Kranke klagte über Schmerzen im rechten Hypochondrium, hatte eine große Milz und Ikterus. Auch mein Kranker litt an Ikterus und bedeutender Lebervergrößerung, aber die harte Leber bot im Leben eine glatte

Oberfläche dar. Bei den Kranken von Sabolotnow und Teutschländer hingegen war trotz eines multilokulären Leberechinokokk kein Ikterus nachweisbar. Teutschländer hebt noch besonders hervor, daß sich bei seinem Kranken die Brust- und Baueingeweide durch nichts Auffälliges bemerkbar gemacht hatten.

Die den multilokulären Gehirnechinokokk begleitenden Echinokokken in der Lunge (Hauser, v. Hibler, Eichhorst), in der Niere (Sabolotnow), in der Nebenniere (Teutschländer), im Psoas und im Zwerchfell (Hauser), waren im Leben nicht erkannt worden, weil sie keine krankhaften Störungen hervorgerufen hatten, und das gleiche gilt für den Verschluß der unteren Hohlvene bei Durchbruch eines multilokulären Leberechinokokk in das Gefäßrohr, wie er bei meinem Kranken gefunden wurde.

Die Krankheit verlief fast immer fieberlos, nur mein Kranker begann 2 Tage vor seinem Tode bis $38,7^{\circ}$ zu fiebern, ohne daß dafür im Leben und bei der Leichenöffnung ein Grund zu finden war. Zunehmende Abmagerung, überhandnehmender Kräfteverfall und wachsende Benommenheit, das sind die Erscheinungen, unter welchen der Tod einzutreten pflegt.

Multilokulärer Gehirnechinokokk hat bisher immer chronischen Verlauf gezeigt. Bei dem Kranken von Roth u. Bider und bei meinem Kranken zog sich das Leiden ungefähr 1 Jahr hin. Der Kranke von v. Hibler schleppte sich mit seinem Leiden annähernd 2 Jahre hin. Wesentlich länger lebte der von Teutschländer beobachtete Kranke, denn dessen Frau bemerkte die ersten psychischen Veränderungen an ihm 8 Jahre vor dem Tode des Kranken. In den übrigen Beobachtungen läßt sich die Krankheitsdauer nicht bestimmen. Wenn auch in dem Verlaufe des Leidens gute und schlimme Zeiten mehrfach miteinander abwechseln können, so tritt doch im ganzen die Neigung zu stetiger Verschlechterung unverkennbar zutage.

Die Diagnose eines multilokulären Gehirnechinokokk hat bisher so große Schwierigkeiten dargeboten, daß sie noch niemals, auch nur vermutungsweise gestellt wurde. Die Verhältnisse liegen hier also noch ungünstiger als für den unilokulären Gehirnechinokokk, von dem Mya u. Codivilla angeben, daß unter 100 Erkrankungen 8 während des Lebens erkannt wurden, 3 nach Durchbruch von Echinokokkenblasen durch die Schädelknochen. Traten psychische Störungen in den Vordergrund, so stellte man mehrfach die Diagnose auf eine Geisteskrankheit,

andernfalls dachte man auch an eine Geschwulstbildung im Gehirn, beispielsweise in der Beobachtung von Teutschländer und v. Hibler.

Ob die allerjüngsten Hilfsmittel der Diagnostik imstande sein werden, die diagnostischen Schwierigkeiten zu überwinden, muß abgewartet werden. Besonders großen Wert würde ich dem Bestehen einer Eosinophilie im Blute, also einer Zunahme der eosinophilen Blutkörperchen beilegen, die mir erst kürzlich bei der Diagnose eines multilokulären Leberechinokokk großen Nutzen gebracht hat. Die Untersuchungen des Blutes auf Präcipitine und Komplementablenkung ist meiner Erfahrung nach weniger zuverlässig, wenn sie negativ ausfallen. Jedenfalls sollte man bei jeder Veränderung an der Leber, zu der sich cerebrale Störungen gesellt haben, die Untersuchung des Blutes in den beiden angegebenen Richtungen nicht versäumen, desgleichen nicht bei Hirnstörungen unbekanntem Ursprunges.

Bei diagnostischem Zweifel, ob Geschwulst, ob multilokulärer Echinokokk, könnte die Untersuchung des Augenhintergrundes von Wert sein, denn so häufig auch Stauungspapille bei Gehirngeschwülsten beobachtet wird, bei multilokulärem Gehirnechinokokk ist sie bisher noch niemals gefunden worden. Nicht undenkbar ist es, daß eine Gehirnpunktion die Diagnose eines multilokulären Gehirnechinokokk ermöglichen oder sichern könnte.

Die vorliegenden Beobachtungen genügen wohl noch nicht, um jetzt schon mit Sicherheit zu entscheiden, ob in dem Symptombild des multi- und unilokulären Gehirnechinokokk ein durchgreifender Unterschied besteht. Immerhin möchte ich es nicht unterlassen hervorzuheben, daß ich den Eindruck gewonnen habe, daß psychische Störungen mehr bei multilokulärem Gehirnechinokokk vorzukommen scheinen, während Stauungspapille bei unilokulärem Gehirnechinokokk nicht selten, bei multilokulärem Echinokokk bisher noch nie beobachtet wurde. Ob es auch bei einem multilokulären Gehirnechinokokk zum Durchbruch durch die Schädelknochen kommen kann, was bei unilokulärem Gehirnechinokokk wiederholt beobachtet wurde, ist kaum wahrscheinlich, wenn auch nicht unmöglich.

Die Prognose des multilokulären Gehirnechinokokk muß als eine schlechte bezeichnet werden. Alle Beobachtungen, welche bisher bekannt geworden sind, führten unaufhaltsam zum Tode. Noch niemals wurde ein multilokulärer Gehirnechinokokk zufällig bei einer Leichenöffnung gefunden. Es handelt

sich um eine Krankheit, welche große Neigung hat, zu wachsen, und immer wieder neue Herde zu bilden. Dazu kommt noch, daß man kein Mittel kennt, den Parasiten zu töten oder ihn in seinem Wachstum aufzuhalten.

Die Behandlung eines multilokulären Gehirnechinokokk wird zunächst eine rein symptomatische sein müssen. Der einzige Weg, den multilokulären Echinokokk aus dem Gehirn zu entfernen, ist der chirurgische, aber einem operativen Eingriffe werden sich meist unüberwindliche Schwierigkeiten entgegenstellen. Mit Ausnahme der Beobachtung von Roth u. Bider handelte es sich in allen übrigen Beobachtungen um multiple Echinokokkenherde, so daß von der Entfernung eines einzigen Herdes in der Regel kein großer und namentlich kein bleibender Nutzen zu erwarten sein wird. Dazu kommen die großen diagnostischen Schwierigkeiten. Der Chirurg wird sich doch wohl nur dann an eine Operation heranwagen, wenn ausgesprochen lokale und namentlich motorische Hirnsymptome vorhanden sind, welche ihm allein ein einigermaßen zuverlässiger Führer für das Eindringen des Messers sind. Nun wurde aber an früherer Stelle hervorgehoben, daß man es bei diesen Lokalsymptomen mit einer einzigen Ausnahme immer mit Fernwirkungen zu tun bekam, so daß der Chirurg von vornherein darauf gefaßt sein muß, den Echinokokkenherd nach Eröffnung des Schädels nicht an der vermuteten Stelle und möglicherweise überhaupt nicht zu finden. Aber selbst dann, wenn es gelungen sein sollte, mit allen Hindernissen fertig zu werden, selbst dann wird der Erfolg noch dadurch in Frage gestellt, daß das Gehirn nicht der einzige Sitz des multilokulären Echinokokk zu sein pflegt, so daß einmal von der Leber, den Lungen oder einem anderen Gebilde aus eine neue Verschleppung von Echinokokken in das Gehirn stattfinden kann, und außer dem auch noch Echinokokken in anderen Eingeweiden als in dem Gehirn ebenfalls zu den lebensgefährlichen Erkrankungen gehören.

Literatur.

- M. Bider, *Echinococcus multilocularis* des Gehirns nebst Notiz über das Vorkommen von *Echinococcus* in Basel. *Virchow's Arch.* 1895 Bd. 141.
 C. T. Davaine, *Traité des entozoaires etc.* Paris 1860.
 Erismann, Beitrag zur Kasuistik der Leberkrankheiten. Inaug.-Dissert. Zürich 1864 p. 5.
 Flatau, Nürnberg. med. Gesellschaft und Poliklinik. Sitzung am 20. Januar 1898 (*Münch. med. Wochenschr.* 1898 Nr. 16).
 Joseph Frey, Beitrag zur Lehre von der *Taenia Echinococcus*. Inaug.-Dissert. Berlin 1882.

- G. Hauser, Primärer Echinococcus multilocularis der Pleura und der Lunge mit Entwicklung multipler Metastasen namentlich im Gehirn. Festschrift der Universität Erlangen zur Feier des achtzigsten Geburtstages Sr. königlichen Hoheit des Prinzregenten Luitpold von Bayern. Erlangen und Leipzig 1901.
- E. v. Hibler, Ein primärer mehrherdiger Echinococcus multilocularis (alveolaris) des Gehirns. Wien. klin. Wochenschr. 1910 Nr. 8.
- L. M. Kozin, Ein Fall von vielkammerigem Echinokokkus der Leber mit Gehirnmetastasen. Protokolle der Moskauer med. Gesellschaft 1894—1895 p. 115. (Russisch, cit. nach Posselt, Die geographische Verbreitung des Blasenwurmlebens. Stuttgart 1900 p. 40)
- M. A. Lukin, (Aus dem anatomischen Institut des Krankenhauses in Kronstadt.) Vielkammerige Blasenwurmgeschwulst des Gehirns und der Leber. Wratsch 1884 Nr. 27 p. 443. (Russisch, cit. nach Posselt p. 5.)
- E. H. Mudd, Echinococcus multilocularis of Brain. Americ. Journ. 1892 Jan. p. 413.
- G. Mya u. A. Codivilla, Contributo alla diagnosi ed alla cura della cisti di echinococco cerebrale. Policlin. 1894. 1 Marzo.
- A. Neisser, Die Echinokokkenkrankheit. Berlin 1877.
- Ad. Posselt, Die geographische Verbreitung des Blasenwurmlebens usw. Stuttgart 1900.
- V. Pichler, Ein Fall von Echinococcus alveolaris (multilocularis) der Leber. Deut. Arch. f. klin. Med. Bd. 69 1899.
- Roth, Echinococcus multilocularis. Schweiz. Korrespondenzbl. 1893 Bd. 23 p. 628.
- Sabolotnow, Zur Frage der multiplen Lokalisation des multilokulären Echinokokkus. Sitzg. d. Kasaner Ärztegesellschaft, 28. November 1897 (cit. nach Posselt).
- O. Teutschländer, Zur Kasuistik des Echinococcus alveolaris. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1907 Nr. 13.
- Vegas u. Cranwell, Les kystes hydatiques et leur traitement dans la république Argentine. Révue de Chirurgie 1901. Avril.
- H. Vierordt, Abhandlung über den multilokulären Echinokokk. Freiburg i. B. 1886.

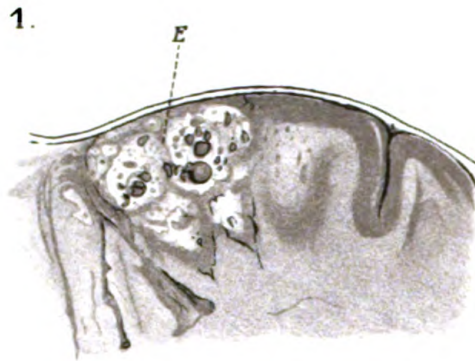
Erklärung der Abbildungen auf Tafel VI, VII.

Fig. 1 auf Tafel VI. Multilokulärer Gehirnechinokokk in der Gehirnrinde. Natürliche Größe.

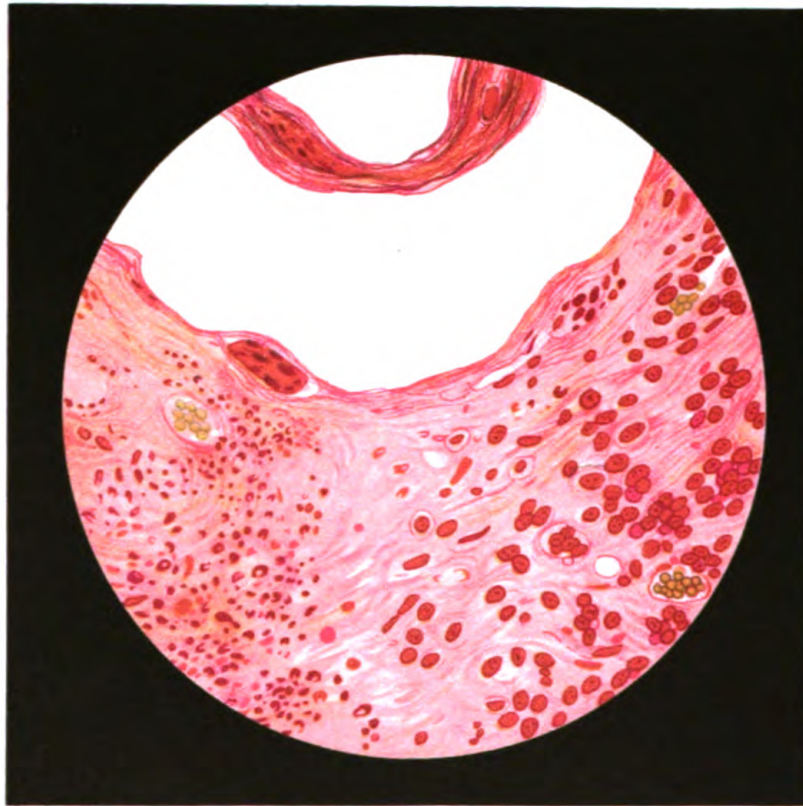
Fig. 2 auf Tafel VI. Echinokokkenblase mit umgebendem Bindegewebe. Letzteres ist linkerseits zellenfrei und zeigt nur noch Kerntrümmer, rechts zellenreiches Gewebe, aber erst in einiger Entfernung von der Echinokokkenblase. Oben im Blasenraum eine losgelöste und deutlich parallelstreifige Echinokokkenmembran. Boraxkarminpräparat. Vergr. 255fach.

Fig. 3 auf Tafel VII. Zellenreiches Gewebe um einen Echinokokkenherd. Die Zellen sind oft besonders zahlreich und dicht um Blutgefäße angeordnet. In losgelöster, parallelschichtiger Echinokokkenmembran. Boraxkarminpräparat. Vergr. 55fach.

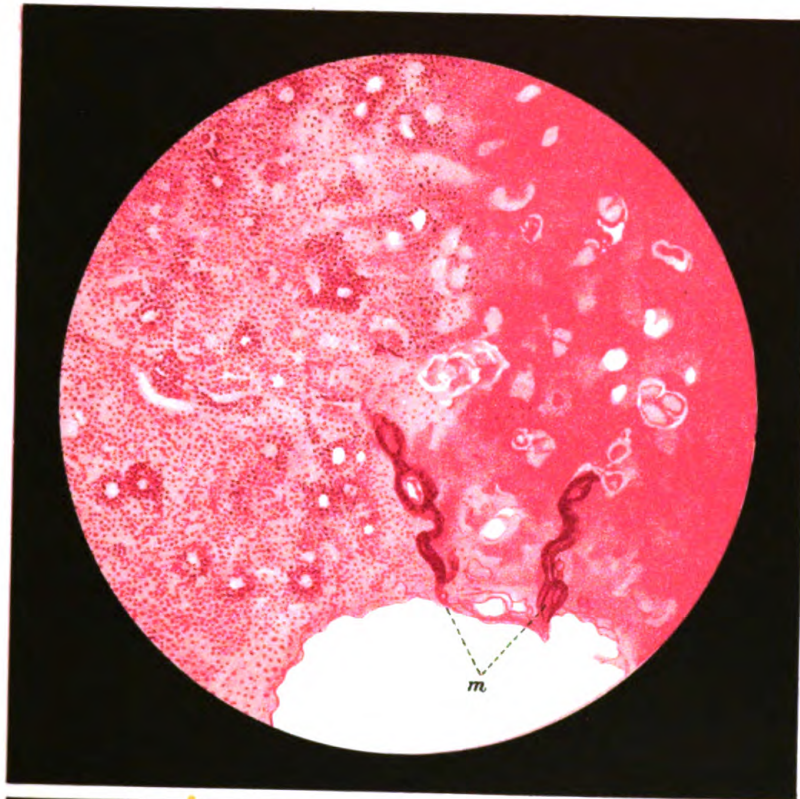
Fig. 4 auf Tafel VII. Blutgefäß mit Rundzellenansammlung im adventitiellen Lymphraum und seiner nächsten Umgebung, in einiger Entfernung vom Echinokokkenherde. Boraxkarminpräparat. Vergr. 255fach.



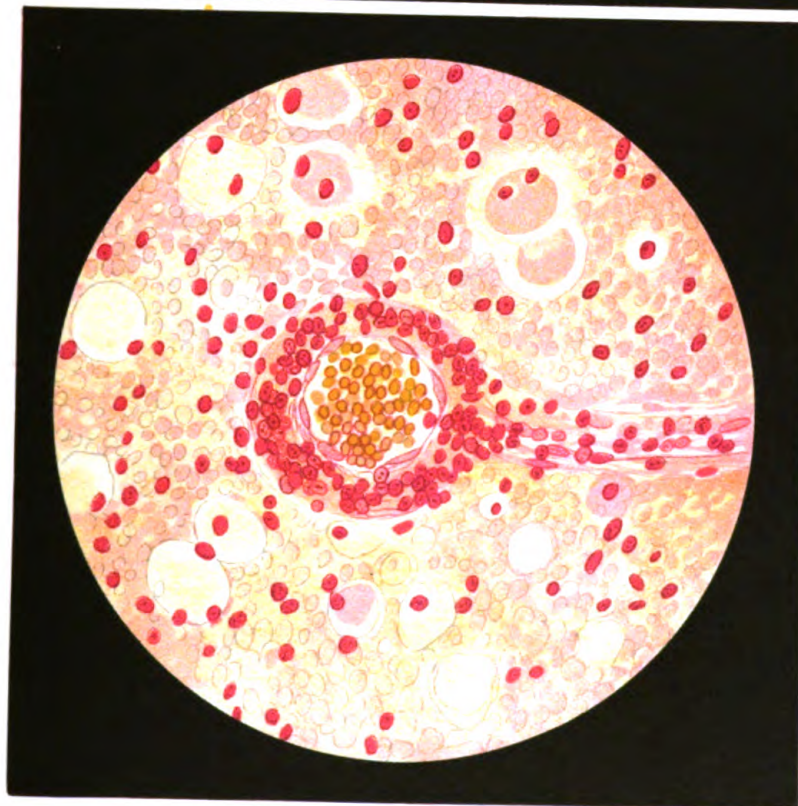
2.



3.



4.



Aus der med. Universitätsklinik in Zürich.
Direktor: Prof. Dr. H. Eichhorst.

Über die hämolytische Anämie.

Von

Dr. med. Otto Roth,
Sekundärarzt der Klinik.

Eine besonders in der deutschen Literatur noch wenig bekannte, jedoch vielseitiges Interesse bietende Krankheit ist der von den Franzosen sogenannte Ictère hémolytique. Nachdem längere Zeit die Literatur über denselben mehr kasuistischer Natur gewesen war, hat vor allem die Widal'sche Schule dieses Krankheitsbild nach den verschiedensten Richtungen hin untersucht, und ihm auch den im Titel angegebenen Namen gegeben. Immerhin ist dasselbe auch in der deutschen Literatur nicht unbekannt. Schon mehrmals sind unter den verschiedensten Namen, hierher gehörende Fälle von deutschen Ärzten beschrieben worden, z. B. von Minkowski unter dem Namen Splenomegalie mit chronischem Icterus, von Krannhals (kongenitaler Icterus mit chronischem Milztumor), Benjamin und Sluka (chronische mit Icterus einhergehende Erkrankung des Blutes) usw. In den Lehrbüchern der Hämatologie hat das Krankheitsbild sozusagen noch gar keinen Eingang gefunden, nur bei Grawitz findet sich ein kurzer Hinweis.¹⁾ Unbestreitbar gehört das Hauptverdienst um die Erforschung dieses Krankheitsbildes den französischen Forschern an mit Widal an der Spitze.

Im Verlauf des letzten Jahres hatte ich zufällig Gelegenheit, selber 4 Fälle dieser doch wohl ziemlich seltenen Krankheit zu Gesicht zu bekommen, deren Krankengeschichten ich vorerst hier kurz anführen möchte.

1) In der II. Auflage seines Lehrbuches räumt Nägeli der hämolytischen Anämie einen etwas breiteren Raum ein, auch ist dem morphologischen Blutbild eine sehr schöne Tafel gewidmet.

Fall 1. Bürg. M. O., 36 Jahre.

Anamnese: Vater 64 Jahre alt an Magenkrebs gestorben, Mutter 67 Jahre alt an unbekannter Krankheit. Zwei Brüder leben und sind gesund (ein Bruder von mir untersucht und wirklich völlig gesund gefunden ohne Zeichen von hämolytischem Icterus), ebenso der 8 jährige Knabe (Angabe der Mutter, siehe jedoch unten!). Am 30. Mai 1910 Frühgeburt im 6. Monat aus unbekannter Ursache.

Patientin machte mit 8 Jahren Lungenentzündung durch; in den Schuljahren war sie stets ziemlich schwächlich. Vom 18.—20. Jahre hochgradige Bleichsucht. Seit 11 Jahren hie und da rheumatische Schmerzen in der rechten Achsel.

Periode zum erstenmal mit 20^{1/2} Jahren, anfangs immer unregelmäßig, mit Schmerzen verbunden bis zur Geburt des Knaben, seither stets regelmäßig, mit geringen Kreuzschmerzen.

Patientin kommt zurzeit ins Spital wegen einer Geschwulst im Abdomen (Milztumor). Sie glaubt dieselbe vor 8 Jahren, nach der Geburt ihres Knaben, zum erstenmal bemerkt zu haben. Da jedoch keine Schmerzen sich zeigten, machte sie sich weiter nichts daraus. Vor 3 Jahren ging Patientin wegen allgemeiner Beschwerden (Gefühl von Schwäche im ganzen Körper usw.) zu einem Arzt, der dann zum erstenmal bei ihr den Milztumor objektiv konstatierte. Vor 2 Jahren verspürte Patientin heftige Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend, die bis in das rechte Schultergelenk ausstrahlten, ja eines Tages direkt in einen Kolikanfall ausarteten. Zugleich trat ausgesprochen Gelbsucht auf. Mit der Diagnose Cholelithiasis wurde Patientin damals auf die chirurgische Klinik geschickt und daselbst mit warmen Wickeln behandelt. Als die Schmerzen wieder verschwunden waren, verließ Patientin wiederum das Spital. Gallensteine waren keine abgegangen.

Am 30. Mai 1910 Frühgeburt in der Frauenklinik. Daselbst fiel dem behandelten Arzt der Milztumor auf und Patientin wurde zur genaueren Untersuchung am 9. Juni der medizinischen Klinik zugewiesen.

Status praesens vom 9. Juni. Ziemlich blasse Frau, mit mäßig entwickeltem Fettpolster. Temperatur 36,4. Sichtbare Schleimhäute auffallend blaß. Scleren deutlich icterisch gefärbt. Klagt über das Gefühl von Schwäche. Kopf, Organe der Mundhöhle o. B. Submaxillare und supraclaviculare Lymphdrüsen beiderseits etwas vergrößert, nicht druckschmerzhaft. Lungen, Herz o. B. Abdomen: Bauchdecken nicht auffällig gespannt. Leberdämpfung reicht in der rechten Mammillarlinie etwa 1 cm über den Brustkorbrand. Linkerseits ein mächtiger Milztumor, der medialwärts bis zur Mittellinie, nach unten bis 2 cm oberhalb die Crista iliaca anterior superior reicht. Oben beginnt die Milzdämpfung am Oberrand der 6. Rippe. Größte Länge der Milz 27 cm, größte Breite 22 cm. Bei der Palpation ist der Tumor glatt, etwas druckschmerzhaft, an der medianen Fläche zwei ausgesprochene Crenae.

Kein Erguß im Abdomen. Urin o. B. Reflexe normal. Stuhl nicht acholisch. Blutuntersuchung (genaue Angabe siehe Tabelle) zeigt die typischen Zeichen der sekundären Anämie.

Diagnose: Eine sichere Diagnose zu stellen gelang uns damals

nicht. Denn es war bei der Aufnahme nicht sicher zu entscheiden, ob wir es, entsprechend der Anamnese, mit einer schon seit langem bestehenden Splenomegalie zu tun hatten, verbunden mit einer sekundären Anämie, oder ob nicht doch vielleicht ein septischer Milztumor, durch die Frühgeburt verursacht, bestand, und ob die Zeichen der Blutregeneration nicht einfach die Folge des Blutverlustes bei der Geburt waren. Die normalen Leukocytenverhältnisse sprachen allerdings gegen letztere Annahme. Die weitere Beobachtung sollte uns darüber aufklären:

9. Juni. Wassermann'sche Reaktion negativ.

16. Juni. Blutbefund fast genau derselbe wie bei der Aufnahme. Behandlung mit Eisenarsenpillen.

8. Juli. Geringe Vermehrung der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes. Mikroskopischer Befund des gefärbten Ausstrichpräparates jedoch stets derselbe.

21. Juli. Stets derselbe Zustand. Allgemeinbefinden ungestört. Patientin verläßt deshalb das Krankenhaus, bleibt jedoch in meiner Beobachtung.

Dabei zeigte sich, daß die nächsten Monate der ganze objektive Befund (inklusive Blutuntersuchung) immer genau identisch mit dem anfänglich beschriebenen blieb. Der Icterus wurde nach und nach etwas geringer, war an den Scleren jedoch stets deutlich zu sehen. Da sich inzwischen der Verdacht, es handle sich um einen „Ictère hémolytique“ immer mehr verstärkte, wurde Patientin am 11. April 1911 mit gütiger Erlaubnis meines Chefs, Herrn Prof. Eichhorst, zur weiteren Untersuchung aufgenommen, nachdem ich vorher einen einfachen Apparat zur Untersuchung auf „osmotische Resistenz“ zusammengestellt und andere Vorarbeiten erledigt hatte.

Beim Wiedereintritt in die Klinik, am 11. April 1911, war der Status fast genau derselbe wie am 9. Juni 1910, nur war der Icterus viel deutlicher: die ganze Haut zeigte einen leicht gelblichen Ton, die Scleren selbst waren intensiv gelb verfärbt. Der untere Leberrand ragte in der Mammillarlinie ca. 2 cm über den Brustkorbrand hinaus, war gut zu fühlen, etwas hart, glatt, nicht schmerzhaft. Milztumor eher etwas kleiner geworden, 20 zu 12 cm.

Urin von ziemlich dunkler Farbe, normalem spezifischem Gewicht, wiederum ohne Eiweiß und Zucker, dagegen aber viel Urobilin enthaltend, keine Gallenfarbstoffe, keine Gallensäuren.

Die cytologische Blutuntersuchung ergab das gewohnte Resultat. Das Blutserum selbst war deutlich gelbbraun gefärbt, und zwar, wie die chemische Untersuchung zeigte, infolge hochgradig vermehrten Gehaltes an Gallenfarbstoffen. Die nunmehr vorgenommene Untersuchung der sogenannten osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen ergab eine ausgesprochene Herabsetzung derselben, sowohl am Gesamtblut wie auch mit isolierten roten Blutkörperchen (genauere Angaben siehe Tabelle).

Während beinahe des ganzen Aufenthaltes wurde der Urin täglich auf Urobilin untersucht und stets darin große Mengen dieses Körpers gefunden, niemals aber Gallenfarbstoffe. Puls der Patientin war während ihres ganzen Aufenthaltes nie verlangsamt, stets zwischen 64 und 80,

regelmäßig. Pruritus cutaneus bestand nie. Am 1. Juni wurde Patientin wiederum entlassen.

Fall 2. Bürg. Paul, 9 Jahre (Sohn der Patientin 1). Trotz der Versicherung der Patientin 1, ihr Sohn sei völlig gesund, konnte ich doch die Gelegenheit zu einer einmaligen Untersuchung erlangen und dieselbe bewies das Bestehen eines „Ictère hémolytique“ auch bei dem Knaben dieser Patientin.

6. Juni 1911. Anamnese. Mit 1 $\frac{1}{2}$ Jahren Mumps. Vor ca. einem Jahr leichte Gelbsucht, in der Schule vom Lehrer zufällig entdeckt, wobei der Knabe jedoch gar keine Beschwerden hatte und ruhig den Schulbesuch fortsetzte. Seither stets völlig gesund.

Status praesens. Dem Alter entsprechend groß, gut entwickelt, von gutem Ernährungszustand. Haut des Thorax, besonders in der Bauchgegend zeigt einen leicht gelblichen Farbenton. Scleren von deutlich icterischer Färbung.

Organe der Mundhöhle o. B. Ziemlich harte etwa pflaumengroße Struma rechts, einige kleine submaxillare Lymphdrüsen. Lungen, Herz o. B. Puls 72, gut gefüllt (leichte respiratorische Arrhythmie). Abdomen von normaler Wölbung. Bauchdecken nicht gespannt. Leber beginnt in der rechten Mammillarlinie am unteren Rand der 5. Rippe, überragt den Brustkorbrand um 1 cm, deutlich zu fühlen, glatt.

Milz beginnt perkutorisch in der mittleren Axillarlinie am Ober- rand der 6. Rippe, reicht nach vorn bis fast zur Mammillarlinie. Der untere Milzpol bei tiefer Atmung sehr deutlich zu fühlen, hart, nicht schmerzhaft. Masse ca. 14:10 cm.

Beiderseits einige kleine inguinale Lymphdrüsen, keine axillaren Lymphdrüsen.

Urin: kein Eiweiß, kein Zucker, keine Gallenfarbstoffe, deutliche Urobilinreaktion. Stuhl nicht erhältlich, aus der Angabe des Patienten jedoch zu schließen nicht acholisch. Die Blutuntersuchung zeigt den typischen Befund des hämolytischen Icterus (s. Tabelle).

Fall 3.¹⁾ Frau D., cand. med., 26 Jahre, russische Studentin semitischer Abstammung.

Anamnese: Vater lebt, gesund. Mutter leide schon seit vielen Jahren an Gallensteinen (?) und gehe deshalb jedes Jahr nach Karlsbad, mehrmals habe sie Anfälle von Icterus gehabt und sei immer etwas blutarm; einmal habe ein Arzt auch eine Milzvergrößerung herausgefunden. Ebenso leide auch ein Bruder der Mutter an Anfällen von Gelbsucht und Milzvergrößerung. Die 4 Geschwister der Patientin selbst seien völlig gesund, ebenso ein 6jähriges Töchterchen.

In der Kindheit war Patientin immer etwas schwächlich, hatte in der Zeit, während welcher sie die Schule besuchte, viel Kopfschmerzen. Schon in ihrer Kindheit sei es Eltern und Mitschülerinnen aufgefallen,

1) Auf diese Beobachtung wurde ich von Herrn Privatdozent Dr. Nägeli aufmerksam gemacht, der bei dieser Patientin die Diagnose Icterus haemolyticus gestellt hatte. Ich bin ihm dafür, sowie für die Überlassung seiner früheren Untersuchungsergebnisse zu großem Dank verpflichtet.

daß sie oft eine gelblich-grünliche Hautfarbe zeigte, sowie daß die Augen (Scleren) einen deutlich gelblichen Ton aufwiesen. Daneben war Patientin bis zum 18. Jahre immer etwas blutarm.

Etwa im Alter von 18 Jahren verloren sich zum größten Teil die Blutarmutsbeschwerden; der vorher etwas reduzierte Ernährungszustand besserte sich erheblich.

Mit 20 Jahren Typhus abdominalis.

23 Jahre alt litt Patientin an einer influenzaartigen Erkrankung; bei der damaligen Untersuchung konstatierte der Arzt zum erstenmal eine vergrößerte Milz. Patientin soll übrigens während dieser Krankheit icterisch gewesen sein.

Mit 24 Jahren litt Patientin (Sommer 1909) an leichten Verdauungsbeschwerden verbunden mit ausgesprochenem Icterus. Der behandelnde Arzt konstatierte wiederum die Milzvergrößerung und veranlaßte eine Blutuntersuchung, wobei vereinzelt kernhaltige rote Blutkörperchen im Blut gefunden wurden. Die daraufhin gestellte Diagnose lautete perniziöse Anämie. Späterhin kam Patientin in Behandlung von Herrn Privatdozent Dr. Nägeli, Zürich, der dann sofort die wahre Natur des Leidens erkannte.

Im Sommer 1910 hatte Patientin plötzlich eines Abends kolikartige Schmerzen in der Magen- und Lebergegend; Allgemeinbefinden sofort sehr schlecht. Die Temperatur soll bis $39,0^{\circ}$ angestiegen sein. Am nächsten Abend Temperatur wieder normal; deutlicher Icterus, Urin von dunkler Färbung. Nach ca. 2 Tagen alle Erscheinungen wieder verschwunden. (Es handelte sich da wohl um einen sogenannten hämolytischen Anfall, eine Annahme, auf die mich Dr. Nägeli aufmerksam machte).

Allgemeinbefinden: Fortwährend leichtes Druckgefühl in der Milzgegend; ziemlich große Ermüdbarkeit. Schon bei ganz geringen körperlichen Störungen wie Schnupfen, Heiserkeit, aber auch nach psychischen Aufregungen, starker Ermüdung usw. Auftreten von Icterus vor allem der Scleren. Keinen Zusammenhang zeigt die Intensität des Icterus mit der Menstruation, die ohne Beschwerden verläuft und ganz regelmäßig sich einstellt.

Patientin ließ sich zur genaueren Untersuchung am 8. Mai 1911 für einige Tage in die Klinik aufnehmen. Der damals aufgenommene Status praesens ergab folgenden Befund: Mittelgroße Patientin von sehr gutem Ernährungszustand. Haut des ganzen Körpers zeigt einen leicht gelblich-bräunlichen Farbenton. Temperatur $36,1^{\circ}$. Patientin hat keine Klagen. Scleren zeigen ausgesprochen icterische Verfärbung. Mundhöhle, Hals o. B. Keine vergrößerten Lymphdrüsen. Herz, Lungen o. B. Abdomen nicht aufgetrieben. Unterer Leberrand schließt perkutorisch mit dem Brustkorbrande ab, nicht zu fühlen. Der untere Milzpol in ziemlich großer Ausdehnung zu fühlen, ziemlich hart, nicht druckschmerzhaft.

Kein Erguß im Abdomen. Keine vergrößerten inguinalen Lymphdrüsen.

Urin ohne Eiweiß und Zucker. Keine Gallenfarbstoffe. Deutliche Spuren von Urobilin. Stuhl nicht acholisch. Puls nie verlangsamt, stets regelmäßig. Kein Pruritus. Resultate der Blutuntersuchungen, die

ebenfalls wieder das typische Bild des „Icterus haemolyticus“ geben s. Tabelle IV.

Fall 4. B. C., 31 Jahre (Italiener).

Am 18. Juli 1911 wurde uns von der medizinischen Poliklinik Patient mit der Diagnose schwerer Icterus zur Spitalbehandlung zugewiesen. Die anfänglich leider nicht ganz genau aufgenommene Anamnese ergab folgendes:

Vater des Patienten starb an Altersschwäche, Mutter an Herzwassersucht. Sechs Geschwister des Patienten leben und sind gesund. Früher will Patient stets völlig gesund gewesen sein, hat 2 Jahre lang in einem Bersaglieriregiment gedient. Vor 7 Jahren wurde Patient in Mendrisio wegen Darmverschluß (genauere Angaben sind nicht erhältlich) operiert. Vor 3 Tagen (15. Juli 1911) verspürte Patient leichte Schmerzen in der rechten Brustbauchgegend, und bemerkte dann anderentags, daß er völlig gelb geworden war. Patient ging deshalb sofort zur Untersuchung in die medizinische Poliklinik, von wo er dann zur weiteren Behandlung auf die Klinik geschickt wurde.

Status praesens vom 18. Juli 1911: Ziemlich großer Mann von gutem Ernährungszustand, gut entwickelter Muskulatur, mittlerem Fettpolster. Haut des ganzen Körpers ausgesprochen icterisch (citronenfarben) verfärbt, ebenso die sichtbaren Schleimhäute. Temperatur 36,5°. Subjektive Klagen hat Patient zurzeit keine. Kopf, Hals, Lungen und Herz o. B.

Abdomen nicht aufgetrieben. Bauchdecken nirgends gespannt. In der Linea alba vom Nabel bis zur Symphyse reichend eine etwa 1 cm breite, gut verheilte Operationsnarbe. Leber reicht perkutorisch etwa 2 cm über den Brustkorbrand hinaus in der rechten Mammillarlinie. Der untere Leberrand gut zu fühlen, völlig glatt, nicht auffällig hart, nicht druckschmerzhaft. Milz beginnt perkutorisch in der vorderen Axillarlinie in der Höhe der 7. Rippe, reicht nach abwärts bis zur Spina iliaca anterior superior, median bis etwas über die linke Mammillarlinie hinaus. Die Milz ist deutlich palpabel, ziemlich hart, nicht druckschmerzhaft, am medianen Rand deutliche Crenae, sonst glatt. Reflexe normal.

Urin: Kein Eiweiß, kein Zucker, gibt deutliche Gallenfarbstoffreaktion. Stuhl nicht acholisch.

Diagnose: Das Gesamtbild schien anfänglich am ehesten für hypertrophische Lebercirrhose (Hanot) zu sprechen, immerhin wagten wir ohne längere Beobachtung keine sichere Diagnose zu stellen.

Patient wurde vorläufig indifferent behandelt.

Schon nach wenigen Tagen auffällige Abnahme des Icterus. Stühle nie acholisch. Gallenfarbstoff aus dem Urin schon am 5. Tage des Spitalaufenthaltes verschwunden, dagegen deutliche Urobilinurie.

24. Juli. Wassermann'sche Reaktion negativ.

1. August. Icterus viel geringer, aber immer noch deutlich, besonders an den Scleren. Prüfung auf alimentäre Glykosurie fällt negativ aus. Leber kaum mehr den Brustkorbrand überschreitend.

Als nun die Blutuntersuchungen vorgenommen wurden, zeigte sich das typische Bild des „Icterus haemolyticus“ (s. Tabelle IV). Das Blut-

serum selbst war gelbbraun gefärbt und zeigte bei der chemischen Untersuchung deutliche Vermehrung des Gallenfarbstoffgehaltes.

Am 29. August entlassen. Immer noch deutlicher Icterus, Puls war stets regelmäßig, nie verlangsamt. Nie Pruritus. Die Leber überschreitet den Brustkorbrand in der rechten Mammillarlinie nicht mehr, ist auch nicht mehr zu fühlen. Der Milztumor immer noch deutlich vorhanden, jedoch kleiner geworden, nach unten reicht er noch bis zur Nabelhöhe. Maße: 22:15 cm. Konsistenz immer hart, nie druckschmerzhaft.

Der Urin zeigte in den letzten 4 Wochen bei täglicher Untersuchung einen sehr wechselnden Urobilingehalt. Manchmal deutliche Reaktion, manchmal tagelang völliges Fehlen derselben.

Nochmals über seine Anamnese befragt, gibt Patient an, es sei seinen Eltern schon in der Jugend aufgefallen, daß seine Scleren gelb gewesen seien. Beim Eintritt in den Militärdienst, habe ihm der untersuchende Militärarzt gesagt, es sei ihm die Galle ins Blut übergetreten, doch wurde er, da er sich völlig gesund fühlte, damals nicht weiter untersucht.

Von ähnlichen Krankheitsfällen in seiner Familie weiß Patient nichts. Das einzige Kind ist, 5 Tage alt, gestorben an unbekannter Krankheit, es soll ausgesprochen gelb gewesen sein.

Um nun die Berechtigung der Diagnose eines „Ictère hémolytique“ in den angeführten 4 Fällen nachzuweisen, müssen wir vorerst auf die, zum Teil noch wenig bekannte Symptomatologie des Krankheitsbildes etwas näher eingehen, und zwar unter spezieller Berücksichtigung der Technik der dabei angewandten Untersuchungsmethoden, da dieselben, wenigstens teilweise, noch kaum Eingang in die klinische Diagnostik gefunden haben.

Die in der Hauptsache von der Widal'schen Schule aufgestellten wichtigsten Symptome, welche zur Erkennung dieser Krankheit vorhanden sein müssen, sind:

- a) Herabgesetzte „osmotische Resistenz“ der roten Blutkörperchen.
- b) Anämie (mit typischen Veränderungen der roten Blutkörperchen).
- c) Gewisse Agglutinationserscheinungen der Erythrocyten.
- d) Splenomegalie.
- e) Icterus (acholurischer Icterus).
- f) Urobilinurie.

a) Herabsetzung der osmotischen Resistenz.

Wohl das wichtigste und am meisten typische Symptom unseres Krankheitsbildes ist die Verminderung der osmotischen Resistenz der roten Blutkörperchen, von den Franzosen kurz „fragilité globulaire“ genannt, eine Erscheinung, auf welche zuerst Widal beim hämolytischen Icterus die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Schon seit längerer Zeit sind, vor allem von französischen und italienischen Ärzten, Untersuchungen der osmotischen Resistenz der Erythrocyten zu klinischen Zwecken gemacht worden. Alle möglichen Krankheiten wurden auf Veränderung derselben untersucht, doch ist der praktische Erfolg dieser Bemühungen weit hinter der aufgewandten Zeit und Mühe zurückgeblieben. Einen wirklichen, für die klinische Diagnostik anwendbaren Nutzen hat die Untersuchung auf „osmotische Resistenz“ bis jetzt eigentlich nur bei dem uns hier beschäftigenden Krankheitsbild gebracht.

Die Technik unserer eigenen Untersuchungen ist derjenigen der Widal'schen Schule ähnlich, die ihrerseits der Methodik Hamburger's nachgeahmt ist, welche letztere aber für den klinischen Gebrauch bedeutend vereinfacht wurde. Das Vorgehen ist folgendes: Aus einer speziell für diese Untersuchungen konstruierten Tropfpipette¹⁾ wurden, um die verschiedenen, nötigen Salzverdünnungen herzustellen, in kleine Reagenzröhrchen eine bestimmte Anzahl Tropfen von Kochsalzlösung und destilliertem Wasser gebracht: z. B. ausgehend von einer genau 0,6 % NaCl-Lösung werden in das erste Röhrchen 60 Tropfen derselben gebracht, in das nächstfolgende 58, dann 56, 54 Tropfen usw. und darauf, um möglichst gleich große Tropfen zu erhalten, aus der gleichen, gut gewaschenen Pipette in alle Röhrchen Tropfen von reinem destilliertem Wasser hinzugefügt, bis jedes derselben 60 Tropfen Flüssigkeit enthält. Wir erhalten so eine Reihe von prozentualisch absteigenden Kochsalzlösungen, wobei sich jede von der unmittelbar vorangehenden um je 0,02 % unterscheidet. Daß dem so ist, läßt sich durch folgende einfache Rechnung leicht beweisen:

$$\frac{48}{60} \times 0,6 \% = 0,48 \%$$

Sind alle nötigen Lösungen hergestellt, so werden in jedes Röhrchen mit einer Pipette, wie sie dem Sahli'schen Hämometer beigegeben ist, je 20 cmm Blut gebracht, gut durchgeschüttelt, die so erhaltenen Erythrocytenaufschwemmungen eine halbe bis eine ganze Stunde stehen gelassen und dann gut auszentrifugiert. In denjenigen Salzkonzentrationen, bei welchen noch keine Hämolyse

1) Etwa 50 cm lange Pipette, in deren Mitte eine große Glaskugel ein-
geblasen ist; Mündung spitz ausgezogen; oberhalb der Kugel ein Glashahn; am
oberen Ansatz der Pipette ein Gummiballon zum Ansaugen der Flüssigkeit, und
ferner noch oberhalb des Glashahns ein kurzes seitliches Ansatzrohr, ebenfalls
mit Glashahn, um beim Abtropfenlassen Luftzufuhr zu ermöglichen.

eintritt, sammeln sich dann die Erythrocyten am Boden des Röhrchens an, während die darüber befindliche Flüssigkeit wasserklar bleibt. Bei beginnender Hämolyse nimmt die Flüssigkeit über dem Bodensatz anfänglich einen gelblichen Farbenton an; in den nächstfolgenden, geringeren Salzkonzentrationen geht derselbe immer mehr in Rot über. Dabei nimmt das Volumen des Bodensatzes entsprechend an Menge ab, bis endlich totale Hämolyse eintritt. Immerhin ist auch bei totaler Hämolyse stets noch ein geringer Bodensatz vorhanden, der, wie die mikroskopische Untersuchung desselben zeigt, in der Hauptsache aus Fibrin, Blutschatten, Leukocytenrümmern usw. besteht. Um deshalb sicher die totale Hämolyse¹⁾ erkennen zu können, muß der Bodensatz mikroskopisch untersucht werden. Man erkennt im ungefärbten Präparat mit Leichtigkeit, ob sich darin noch hämoglobinhaltige rote Blutkörperchen finden oder nicht.

Schon Widal und seine Schüler haben aber gezeigt, daß gerade beim Icterus haemolyticus die Untersuchungsergebnisse sehr verschieden ausfallen können, je nachdem man zur Untersuchung auf osmotische Resistenz frisches unverändertes Blut benutzt oder durch Defibrinieren gewonnene isolierte rote Blutkörperchen. Während nämlich im allgemeinen beim Gesunden beide Methoden ziemlich übereinstimmende Resultate ergeben, kann man beim Ictère hémolytique auffallend große Unterschiede finden in dem Sinne, daß die Resistenz bei Untersuchung der isolierten Erythrocyten eine bedeutend geringere ist, als bei Verwendung des Gesamtblutes. Zu diesen Untersuchungen benutzte ich eine 100 % Erythrocytenaufschwemmung, die durch Ausschütteln mit Glasperlen gewonnen wurde.

Die weitere Verarbeitung derselben hat möglichst sofort zu geschehen, da die roten Blutkörperchen von Tag zu Tag leichter auflösbar werden.

Eine ganze Anzahl solcher Untersuchungen bei klinisch Gesunden und bei Patienten mit allen möglichen Krankheiten ergaben uns, in Übereinstimmung mit den Angaben früherer Untersuchungen, einen durchschnittlichen Wert von 0,48 für H_1 (genauer 0,46—0,5).

1) In den Tabellen der französischen Autoren sind die einzelnen Stadien der Hämolyse bezeichnet mit H_1 (beginnende Hämolyse), H_2 (Rotfärbung), H_3 (totale Hämolyse). Wichtig sind einzig H_1 und H_3 , welche deshalb allein in unseren Tabellen Berücksichtigung gefunden haben.

H_s findet sich bei 0,26—0,28 %¹⁾. Nur in zwei Fällen von chronischem schwerem Icterus war die osmotische Resistenz deutlich erhöht, ein Befund, auf welchen vor allem französische Autoren aufmerksam machen und der einen auffälligen Gegensatz bildet zu den Befunden beim Icterus haemolyticus.

Allerdings ist darauf aufmerksam zu machen, daß die Ablesung bei Untersuchung icterischen Blutes etwas erschwert ist, da bei einigermaßen intensivem Icterus die über dem Bodensatz befindliche Flüssigkeit immer einen leicht gelblichen Ton zeigt, immerhin ist bei einiger Übung die Erkennung der beginnenden Hämolyse nicht allzu schwer.

Die Untersuchungen bei unseren 4 Fällen von hämolytischem Icterus ergaben nun folgende Zahlen.

Tabelle I.

Patient	Datum der Untersuchung	Gesamtblut		Isol. H ₁	R H _s
		H ₁	H _s		
1	18. IV.	> 0,8	< 0,3	0,9	< 0,3
	28. IV.	0,78	< 0,3		
	13. V. ²⁾	0,9	0,28		
2	6. VI.	0,76	0,28		
3	9. V.	0,56	0,3		
	29. VI.	0,54	0,3		
4	7. VIII.	> 0,6	0,28	0,68	0,26
	22. VIII.	0,64	0,28	0,68	0,28

Die Zahlen zeigen aufs schönste, daß tatsächlich unsere, als Icterus haemolyticus aufgefaßten 4 Krankheitsfälle durch eine auffallende Verminderung der Widerstandsfähigkeit gegenüber der Einwirkung hypotonischer Kochsalzlösungen sich auszeichnen.

Am auffälligsten ist vor allem das Verhalten des Falles 1, bei welchem sogar in Ringer'scher Lösung (sog. Ringer 1) noch Hämolyse stattfindet. Eine Untersuchung der isolierten roten Blutkörperchen konnte leider, aus äußeren Gründen, nur in den Fällen 1 und 4 vorgenommen werden, von denen der eine (Fall 4) deutlich die oben beschriebene Erscheinung der größeren Herabsetzung der

1) Ganz kurz möchte ich noch erwähnen, daß 2 Fälle von perniziöser Anämie ganz normale Resultate ergaben.

2) 13. V. Gesamtblut 0,1 in:

NaCl 0,9% 5 ccm deutliche Hämolyse
 Ringer I 5 " " "
 Ringer II 5 " fragliche "
 (Färbung durch Gallenfarbstoffe?)

Resistenzfähigkeit zeigt, während bei anderen Krankheiten auch wir kein solches Verhalten finden konnten.

Großen Wert legen die französischen Autoren ferner auf die Eigenschaft des Serums von Patienten mit hämolytischem Icterus die osmotische Resistenz der Erythrocyten zu erhöhen, eine Wirkung, die andere menschliche Sera nicht ausüben sollen. Um dies nachzuweisen werden einfach zwei Tropfen der in der oben angegebenen Weise hergestellten NaCl-Lösung ersetzt durch eine entsprechende Menge des entsprechenden Blutserums.

Bei meinen eigenen Untersuchungen, die sich auf Fall 1 und 4 erstrecken, konnte ich jedoch eine solche Eigenschaft des Serums nicht finden: die Hämolysehemmung war bei Zusatz von Serum unserer Patienten nicht stärker als bei Zusatz von irgendeinem anderen menschlichen Serum.

Es liegt nun auf der Hand, bei einem Krankheitsbild wie dem unserigen, auch noch andere Methoden der Hämolyse anzuwenden, wie dies übrigens schon von einigen Untersuchern, allerdings mit sehr verschiedenen Resultaten unternommen wurde. Ich selber habe dementsprechend Untersuchungen vor allem mit Saponin angestellt.

Bevor ich auf die Ergebnisse dieser Versuche eingehe, möchte ich jedoch noch kurz eine Beobachtung erwähnen, die ich bei der Gewinnung der roten Blutkörperchen durch Defibrinieren mit Glasperlen machen konnte und die es wahrscheinlich macht, daß auch die mechanische Lädierbarkeit der roten Blutkörperchen beim Icterus haemolyticus erhöht ist. Es zeigte sich nämlich bei der Gewinnung der isolierten Erythrocyten, daß es beim Defibrinieren des Blutes (wenigstens in den Fällen 1 und 4) nie gelang, jegliche Hämolyse zu vermeiden, während mit Blut von anderen Patienten bei genau demselben Vorgehen gewöhnlich ein klares, schön gelbgefärbtes Serum erhalten wurde. Eine Autohämolyse durch das Serum fand dabei aber nicht statt, denn, wenn man das Serum spontan sich ausscheiden ließ, war dasselbe stets vollständig klar.

Wenden wir uns nach Erwähnung dieser mehr beiläufigen Beobachtung der Betrachtung der vermittels des Saponins bewirkten Hämolyseerscheinung zu, so ist da vor allem zu erwähnen, daß, entsprechend den in der Literatur über diesen Gegenstand sich findenden Angaben, die „Saponinhämolyse“ gewöhnlich auf dreierlei Weise geprüft wurde und zwar

- a) an dem (aus der Fingerkuppe entnommenen) Gesamtblut,
- b) an den isolierten roten Blutkörperchen,
- c) an den isolierten Erythrocyten unter Zusatz von Serum (um so den Grad der Hämolysehemmung durch das Serum kennen zu lernen).

Dank der Zuvorkommenheit von Herrn Prof. Winterstein (Direktor des agrikulturchemischen Institutes der eidgen. technischen Hochschule) konnte ich zu diesen Versuchen, ein in seinem Laboratorium hergestelltes, chemisch reines Saponin¹⁾ für diese Versuche benutzen. Die Technik der Untersuchungen war folgende: Das Saponin wurde in 0,9 % steriler Kochsalzlösung gelöst, und stets eine möglichst frische Lösung für die Versuche verwendet. Unter Berücksichtigung der genannten 3 Punkte gestaltete sich dann das weitere Vorgehen folgendermaßen:

Bei a und b. In je 1 Reagenzröhrchen wurden 0,01, 0,02, 0,03 bis 2,0 mg Saponin + physiologische Kochsalzlösung ad 6 ccm gebracht, dazu 0,1 ccm Blut (resp. 0,1 ccm der 100 % roten Blutkörperchenaufschwemmung) zugefügt und die Aufschwemmung 24 Stunden stehen gelassen, bei Zimmertemperatur (nach Rywosch hat die Temperatur keinen Einfluß auf die Saponinhämolyse). Dann wurde auszentrifugiert und das Resultat abgelesen.

Bei c. Zuerst wurde eine Lösung: Saponin + Serum 0,1 ccm + physiologische Kochsalzlösung ad 6 ccm hergestellt, diese eine Stunde lang stehen gelassen (gut mischen!) und darauf verfahren wie bei a und b.

Tabellarisch zusammengestellt ergaben diese Versuche folgende Resultate:

Tabelle II. Saponinhämolyseversuche.

Fall	Name		Beg. Hämolyse	Totale Hämolyse
1	Pfister W., Nihil 17 J.	Gesamtblut	0,2	0,5
		isol. R (in NaCl 0,9%) 0,1	0,05	0,5
		isol. R 0,1 + Ser. Pfister 0,1	0,5	1,0
		isol. R 0,1 + Ser. Stutz 0,1	0,5	1,0
2	Stutz W., 35 J. Cirrh. hepat.	Gesamtblut	0,2	0,7
		isol. R 0,1	0,7	0,5
		isol. R 0,1 + Ser. Stutz 0,1	0,3	1,0
		isol. R 0,1 + Ser. Pfister 0,1	0,5	1,0

1) s. H. Blau, Beiträge zur Kenntnis der Saponine. Inaug.-Dissert. Zürich 1911.

Fall	Name		Beg. Hämolyse	Totale Hämolyse
3	Bachmann M., 42 J. Insuff. aortae	Gesamtblut	0,2	0,7
		isol. R 0,1	0,07	0,2
		isol. R 0,1 + Ser. Bachm. 0,1	0,5	1,0
4	Kaiser M., 33 J. Cirrh. hepat.	isol. R (100%) 0,1 (NaCl 0,9%)	0,07	0,2
		isol. R 0,1 + Ser. Kaiser 0,1	0,5	0,7
5	Äschlimann M., 42 J. An. pernic.	isol. R (in NaCl 0,9%)	0,05	0,2
		isol. R 0,1 + Ser. Äschlimann 0,1	0,5	0,7
6	Untertinger M., 70 J. Icterus gravis chron.	isol. R 0,1 (NaCl)	0,05	0,3
		isol. R 0,1 + Ser. Unterf. 0,1	0,7	über 1,0
7	Wiederkehr M., 26 J. Parox. Hgllurie	Gesamtblut	0,2	0,5
		isol. R 0,1 (100% in NaCl)	0,05	0,3
		isol. R 0,1 + Ser. Wiederk. 0,1	0,3	1,0
		isol. R 0,1 + Ser. Tittel 0,1	0,3	0,7
		isol. R Äschlimann + Ser. Wiederk. 0,1	0,5	1,0
8	An. haemolyt. (Fall 1)	Gesamtblut	0,2	0,5 ¹⁾
		isol. R 0,1	0,07	0,3
		isol. R 0,1 + Ser. Bürg. 0,1	0,5	1,0
		isol. R 0,1 + Ser. Bachm. 0,1	0,5	1,0
		isol. R Kaiser 0,1 + Ser. Bürg. 0,1	0,5	1,0
9	An. haemolyt. (Fall 4)	isol. R 0,1 (in NaCl 100%)	0,05	0,3
		isol. R 0,1 + Ser. Bernasc 0,1	0,4	1,0
		isol. R 0,1 + Ser. Unterf. 0,1	1,0	über 1,0
		isol. R Unterf. 0,1 + Ser. Bernasc 0,1	0,4	1,0
10	An. haemolyt. (Fall 3)	Gesamtblut	0,2	0,5

Die Tabelle zeigt, daß sich die (3 untersuchten) Fälle von hämolytischem Icterus in bezug auf die Saponinhämolyse sozusagen genau so verhalten, wie Patienten mit allen möglichen anderen Krankheiten, insbesondere auch wie Fälle mit andersartigem Icterus²⁾.

Ebenso zeigt auch die Hämolysehemmung durch das Serum der Patienten mit Icterus haemolyticus keinen Unterschied gegenüber anderen Patienten mit ungefähr normalen Verhältnissen. Überhaupt hat nur ein einziges Serum bei unseren angeführten Versuchen eine ganz auffallend starke Hämolysehemmung gezeigt, ein sehr icterisches Serum, herrührend von einem Patienten mit völligem Verschuß des Ductus choledochus, eine Erscheinung, die

1) Ablesung etwas erschwert, da bei 24 stündigem Stehen in NaCl-Lösung sowieso Hämolyse eintritt.

2) Die kleinen Unterschiede, insbesondere die bei etwas geringerem Gehalt an Saponin erfolgende Hämolyse beim Fall 9, fallen wohl noch innerhalb der normalen Fehlergrenze.

nach den Untersuchungen von Port wohl auf den vermehrten Gehalt des Serums an Cholestearin zurückzuführen ist.

b) Morphologische Blutuntersuchungen.

Von größter diagnostischer Bedeutung ist ferner die morphologische Blutuntersuchung, die schon für sich allein wichtige Anhaltspunkte für die richtige Erkennung des Leidens geben kann. Die wichtigsten Resultate dieser Untersuchungen, tabellarisch zusammengestellt, sind folgende: (s. Tab. III u. IV).

Die hauptsächlichsten, von der Norm abweichenden Befunde, und zwar vor allem einmal von seiten der roten Blutkörperchen, die im folgenden Gegenstand einer kurzen Besprechung sein sollen, sind:

- aa) leichte Anämie (mit normalem Färbeindex),
- bb) auffallend deutlich ausgesprochene, im Verlauf der Beobachtung völlig konstant bleibende Polychromatophilie nebst anderen Zeichen der Blutregeneration,
- cc) Anisocytose unter Vorwiegen der Erythrocyten mit sehr kleinem Durchmesser; geringgradige Poikilocytose.

ad aa) Unsere sämtlichen 4 Beobachtungen zeigten bei der Hämoglobinbestimmung (mit Sahli's Hämometer) eine deutliche und konstante Verminderung des Hämoglobingehaltes. Die Verminderung der Erythrocyten ist dabei eine ziemlich genau derselben parallel verlaufende, so daß der Färbeindex stets etwa 1 beträgt.

Auffällig große Schwankungen des Hämoglobingehaltes konnte ich bei meinen Patienten trotz ziemlich häufiger Untersuchungen nicht feststellen. Dagegen macht z. B. Brulé darauf aufmerksam, daß in Zeiten von sehr ausgesprochenem Icterus die Zahl der Erythrocyten in ziemlich hohem Grade abnehme (wobei dann die Milz gewöhnlich an Volumen zunimmt), und umgekehrt. Er spricht dabei direkt von „crises de déglobulisation“, wobei die Zahl der Erythrocyten bis unter eine Million herabsinken kann. Abgesehen von diesen Zuständen ist aber, wie in unseren 4 Fällen, die Anämie stets nur eine geringe. Auch fehlen dementsprechend meist schwerere anämische Beschwerden.

ad bb) Bei Betrachtung des (meist nach Giemsa) gefärbten Blutpräparates fällt stets der auffällige Reichtum des Blutes an polychromatophilen Erythrocyten auf. Derselbe ist manchmal so groß, daß beinahe $\frac{1}{5}$ der roten Blutkörperchen den charakteristischen graublauen Farbenton annimmt. Die Polychromatophilie der Ery-

Tabelle III.

1. Bürg. M.	Hämoglobingehalt: Zahl d. Erythrocyten: Färbeindex: Zahl d. Leukocyten: Mikrosk. Verhalten d. Erythrocyten:	9. VI. 10	16. VI. 10	20. VII. 10	9. XI. 10	24. IV. 11	12. IV. 11
		57 % 2 424 000 1,1 9760 Normoblasten 25—30 pro cmm. Leichte Poi- kilo-, deutl. Anisocytose, sehr viel polychromato- phile mäßig viele baso- phil granulirte Ery- throcyten	58 % 2 830 000 1,0 7780 ca. 35 Normo- blasten pro cmm, sonst idem	68 % 3 336 000 1,0 6440 Normoblasten 10—15 pro cmm	60 % 2 866 000 1,0 7860 10—15 Normo- blasten pro ccm, sonst idem	54 % 2 978 000 0,9 8500 idem	54 % 2 834 000 0,9 7080 10—15 Normoblasten pro cmm, sonst idem
2. Bürg. P.	Hämoglobingehalt: Zahl d. Erythrocyten: Färbeindex: Zahl d. Leukocyten: Mikrosk. Verhalten d. Erythrocyten:	11. I. 11	9. II. 11	7. IV. 11	13. IV. 11	24. IV. 11	12. IV. 11
		57 % 2 804 000 1,0 8020 Normoblasten 30—35 pro cmm. Deutl. Aniso- e. Poikilocytose, sehr viel polychromatophile und basophil granu- lierte Erythrocyten	65 % 3 740 000 0,9 10 380 Normoblasten ca. 10 pro cmm, sonst idem	53 % 3 572 000 0,8 7560 Keine Normo- blasten, aber basophil gra- nulirte Ery- throcyten mit Kernresten	54 % 2 978 000 0,9 8500 idem	54 % 2 834 000 0,9 7080 10—15 Normoblasten pro cmm, sonst idem	54 % 2 834 000 0,9 7080 10—15 Normoblasten pro cmm, sonst idem
		6. VI. 11					
		72 % 3 696 000 1,0 18 680 Normoblasten ca. 55—60 pro cmm, deutl. Aniso-, wenig Poikilocytose. Massenhaft polychromatophile, weniger basophil granulirte Erythrocyten.					

Tabelle III.
(Fortsetzung.)

3. Fr. Dem. 25 J.	<p>Hämoglobingehalt: Zahl d. Erythrocyten: Färbeindex: Zahl d. Leukocyten: Mikrosk. Verhalten d. Erythrocyten:</p>	<p>18. II. 11 62 % 2 966 000 1,0 9400 Keine Normoblasten. Wenig Poikilo-, deutl. Anisocytose. Sehr viel poly- chromatophile, wenig basophil granulierte Erythrocyten</p>	<p>17. III. 11 61 % 3 416 000 0,9 8420 idem</p>	<p>1. IV. 11 56 % 3 140 000 0,9 6460 ca. 10 Normo- blasten pro cmm, sonst idem</p>	<p>12. V. 11 68 % 3 568 000 0,9 6480 Keine Normo- blasten, sonst idem</p>	<p>29. VI. 11 67 % 3 404 000 1,0 7180 10—15 Normoblasten pro cmm, sonst idem</p>	<p>15. XI. 11 66 % 2 852 000 1,1 7940 Keine Normoblasten. Wenig Polychromato- philie. Keine basophil granulierten Erythrocyten.</p>
4. Bernasc.	<p>Hämoglobingehalt: Zahl d. Erythrocyten: Färbeindex: Zahl d. Leukocyten: Mikrosk. Verhalten d. Erythrocyten:</p>	<p>9. VIII. 11 62 % 3 130 000 0,9 6260 Keine Normoblasten. Wenig Poikilo-, Ausgespr. Poly- chromatophilie. Zieml. viel basophil granulierte Erythro- cyten</p>	<p>20. VIII. 11 60 % 2 876 000 1,0 5220 idem</p>	<p>28. VIII. 11 67 % 3 372 000 1,0 4640 ca. 10 Normo- blasten pro cmm, sonst idem</p>	<p>4. X. 11 70 % 3 316 000 1,0 6900 ca. 10 Normo- blasten pro cmm, sonst idem (sehr viel basophil granulierte Erythrocyten)</p>		

Tabelle IV.

1. Fr. Bürg.	Leukocyten: neutrophile Leukocyten: neutrophile Myelocyten: eosinophile Leukocyten: Lymphocyten: übrige Formen:	9. VI. 10	16. VI. 10	20. VII. 10	9. XI. 10	24. IV. 11	12. VI. 11
		9760 79,2 %	6560 73,0 %	6440 62,1 %	7860 71,9 %	7080 58,5 %	6740 73,7 %
2. Bürg. P.	Leukocyten: neutrophile Leukocyten: neutrophile Myelocyten: eosinophile Leukocyten: Lymphocyten: übrige Formen:	11. I. 11	9. II. 11	7. IV. 11	13. IV. 11	24. IV. 11	12. VI. 11
		8020 78,7 %	10380 66,3 %	7560 69,4 %	8500 66,1 %	7080 58,5 %	6740 73,7 %
3. Fr. Dem.	Leukocyten: neutrophile Leukocyten: neutrophile Myelocyten: eosinophile Leukocyten: Lymphocyten: übrige Formen:	18. II. 11	17. III. 11	1. IV. 11	12. V. 11	29. VI. 11	15. XI. 11
		9400 74,6 %	8420 70,5 %	6460 70,5 %	6840 75,7 %	7180 71,0 %	7940 75,9 %
4. Bernasc.	Leukocyten: neutrophile Leukocyten: neutrophile Myelocyten: eosinophile Leukocyten: Lymphocyten: übrige Formen:	9. VIII. 11	20. VIII. 11	28. VIII. 11	4. X. 11	29. VI. 11	15. XI. 11
		6260 59,7 %	5220 61,8 %	4640 67,2 %	6900 64,5 %	7180 71,0 %	7940 75,9 %

throcyten ist manchmal in solch hohem Grade ausgesprochen (vor allem in Fall 2), wie wir es bei anderen Anämien mit hochgradigster Blutregeneration kaum zu sehen bekommen. (Nur bei zwei kleinen Kindern mit angeborenem Herzfehler, die beide hämatologisch die Zeichen hochgradigster Blutregeneration aufwiesen, konnte ich einen etwa ebenso großen Gehalt an polychromatophilen Erythrocyten nachweisen wie bei unseren Patienten mit hämolytischem Icterus.)

Im weiteren findet man, wie übrigens von vornherein zu erwarten ist, stets auch basophil granulierten rote Blutkörperchen in ziemlich erheblicher Anzahl und zwar sind es meist einzelne der polychromatophilen Erythrocyten, die eine feine basophile Granulierung zeigen. Gerade solche Zellen weisen dann hier und da auch einen typischen Kernrest auf. Ausgesprochen kernhaltige Formen selber sind, wie Tabelle zeigt, ziemlich selten zu finden. Immerhin konnte ich solche in allen 4 Beobachtungen nachweisen. Soweit ich es gesehen habe, handelt es sich dabei stets nur um typische Normoblasten. Französische Autoren beschreiben auch das Vorkommen von Megaloblasten; doch soll sich dies nur finden bei ganz schwer verlaufenden Fällen.

Großen Wert für die Diagnose des hämolytischen Icterus legt die Vidal'sche Schule vor allem auf den Nachweis der sogenannten „hématies granuleuses“, die streng unterschieden werden von den „hématies granuleuses basophiles“ im Blut der Bleikranken, Anämischen usw., und die für den hämolytischen Icterus direkt eine pathognomonische Bedeutung haben sollen. Bei dem Nachweis derselben handelt es sich um eine Vitalfärbung, meist mit polychromem Methylenblau. Arbeiten aus der letzten Zeit haben aber gezeigt, daß es sich beim Nachweis dieser, von den Italienern *Substantia granulo-filamentosa* genannten, Granulaform nicht um eigentliche Granula handelt, sondern um eine durch den Farbstoff bedingte Ausfällung, die jedoch nur vorkommt bei Vorhandensein von Polychromatophilie im Blut. Da also dieser Befund wohl identisch ist mit der vermittels der Giemsa-Färbung ja sehr leicht zu erkennenden Polychromasie, habe ich mich mit dem Nachweis dieser Erscheinung nicht weiter beschäftigt.

ad cc) Ebenfalls von großer Wichtigkeit ist endlich die sehr deutlich ausgesprochene Anisocytose und zwar zeichnet sich dieselbe aus durch das Überwiegen auffällig kleiner Erythrocyten. Daneben kann man dann allerdings vereinzelt (meist zugleich polychromatophile) Formen finden, die beinahe die Größe eines Megalocyten

erreichen. Im Durchschnitt scheint jedoch der Durchmesser der Erythrocyten beim hämolytischen Icterus kleiner zu sein als normal, ein Umstand, der schon auffällt beim Vergleich der Präparate mit solchen eines völlig gesunden Menschen. Leider war es mir, in Ermangelung der dazu nötigen Vorrichtung, unmöglich, selbst genauere Messungen vorzunehmen; dagegen sind solche vor allem von Chauffard bekannt gegeben worden. Dieser Autor fand den durchschnittlichen Durchmesser der Erythrocyten beim angeborenen „ictère hémolytique“ erheblich herabgesetzt, z. B. 5,89, 6,41, 7,44, gegenüber 7,5 normal. Ebenso fanden Brulé und Le Gendre in einer Beobachtung einen mittleren Durchmesser von 5,85.

Was endlich das Verhalten der Leukocyten anbetrifft, so zeigt die obige Tabelle IV, daß dasselbe ein ziemlich normales ist, sowohl was die Zahl der Leukocyten, als was ihr prozentualisches Verhältnis zueinander anbetrifft. Einzig bei Beobachtung 2 begegnen wir einer allerdings nur geringgradigen Hyperleukocytose. Es handelt sich aber in diesem Falle um ein noch sehr jugendliches Individuum, das nur ein einziges Mal untersucht werden konnte, weshalb eine weitere Besprechung dieser vielleicht rein zufälligen Erscheinung wohl ein ziemlich fruchtloses Unternehmen wäre. Auch in der französischen Literatur sind die Befunde meist den unserigen entsprechend angegeben. Allerdings sollen in Zeiten von „crises hémolytiques“ sich schon Leukocytenzahlen bis 40 und 50 Tausend gefunden haben, wobei dann auch ziemlich viel neutrophile Myelocyten auftraten. Vereinzelt Exemplare solcher konnte ich allerdings auch in meinen 4 Fällen auffinden und es drängt sich einem dabei unwillkürlich die Frage auf, ob diese Erscheinung nicht dadurch zu erklären sei, daß derjenige Reiz, der, aus den Zeichen konstanter intensiver Blutregeneration zu schließen, fortwährend auf das erythropoetische System wirkt, auch auf das myeloische System irradiiere.

Bei einer Krankheit, die einhergeht mit solch auffälligen Erscheinungen von seiten der zelligen Elemente des Serums, liegt es natürlich nahe auch Untersuchungen über die

d) Eigenschaften des Blutserums
anzustellen.

Das Blutserum unserer Patienten mit hämolytischem Icterus zeigte stets eine deutlich dunkelgelbe bis gelbgrünliche Färbung und es läßt sich durch die chemischen Untersuchungen mit Leich-

tigkeit nachweisen, daß dieselbe auf eine Vermehrung des Gehaltes an Gallenfarbstoffen beruht. Denn in allen Fällen war die Hammarsten'sche Gallenfarbstoffprobe vorgenommen mit dem Blutserum deutlich positiv, und gerade der positive Ausfall dieser Reaktion ist, wie ich zusammen mit Herzfeld gezeigt habe, ein sehr sicheres Kriterium für die Vermehrung des Bilirubingehaltes des Serums. Niemals gelingt es jedoch, trotz manchmal hochgradiger Urobilinurie (s. u.), im Serum selbst Urobilin nachzuweisen, wie dies auch z. B. Parkes-Weber und Dorner, sowie die meisten französischen Autoren angeben. Daß diese Erscheinung vielleicht auf einer Oxydation des Urobilins durch das Oxyhämoglobin des Blutes beruht, habe ich in der Arbeit mit Herzfeld zu zeigen versucht.

Das Serum von Fall 1 und 4, bei welchen ich mehrmals größere Blutentnahmen ausführen konnte, habe ich dann im weitern auf hämolytische, Hämolyse hemmende und agglutinierende Eigenschaften untersucht:

aa) Hämolytische Eigenschaften: Niemals zeigte das Serum, weder bei Zimmertemperatur noch im Brutschrank, hämolytische Eigenschaften gegenüber den eigenen roten Blutkörperchen. Ebensowenig konnte ich trotz vieler Untersuchungen jemals eine hämolytische Wirkung auf Erythrocyten anderer Individuen nachweisen.

Auch das durch die Arbeit von Meyer und Emmerich bekannte Kältehämolyse der paroxysmalen Hämoglobinurie, welches ich gerade zur Zeit dieser Untersuchungen in einem entsprechenden Falle nachweisen konnte, findet sich nicht im Blutserum unserer Kranken.

Auf die

bb) Hämolyse hemmenden Eigenschaften sowohl bei „osmotischer“ wie bei Saponinhämolyse wurde schon bei Besprechung der hämolytischen Erscheinungen eingegangen.

cc) Verminderung der „osmotischen Resistenz“ der roten Blutkörperchen anderer Individuen durch vorherige Einwirkung des Serums von Patienten mit hämolytischem Icterus. Hamburger und andere haben in ihren Arbeiten gezeigt, daß gewisse hämolytisch wirkende Stoffe (zu denen z. B. auch das Saponin gehört) einer Aufschwemmung isolierter roter Blutkörperchen in einer Menge zugesetzt, die für sich noch keine Hämolyse bewirkt, die osmotische Resistenz der

Erythrocyten herabsetzen. Der Gedanke lag nun natürlich nahe, auch im Blutserum von Patienten mit hämolytischem Icterus nach einem solchen Körper zu suchen. Allein auch in dieser Hinsicht sind unsere Untersuchungen negativ ausgefallen.

dd) Agglutinationserscheinungen. Die französischen Autoren legen dann vor allem auch der Erscheinung der sogenannten Autoagglutination, d. h. Agglutination der roten Blutkörperchen durch das eigene Serum, einen großen diagnostischen Wert bei und zwar dient ihnen dieses Symptom zur Unterscheidung der sogenannten erworbenen von der angeborenen Form des hämolytischen Icterus (s. Ätiologie). Autoagglutination soll nämlich bei der kongenitalen Form fehlen, bei der erworbenen Form dagegen stets vorhanden sein.

Die Technik dieser Agglutinationsuntersuchungen, die ebenfalls von Widal angegeben wurde, ist höchst einfach: Man bringt in ein Uhrsälchen 0,05 ccm einer 100% Erythrocytenaufschwemmung, der man 0,5 ccm Blutserum zufügt. Nach 5 bis höchstens 20 Minuten (Brutschranktemperatur) ist die Agglutination derselben schon makroskopisch leicht daran zu erkennen, daß sich die Erythrocyten auf dem Grunde des Sälchens zusammenballen, während das darüber befindliche Serum völlig klar, durchsichtig wird, wobei es dann bei positivem Ausfall, auch bei kräftigem Schütteln des Sälchens, nicht mehr gelingt, wieder eine gleichmäßige Verteilung der roten Blutkörperchen in der Flüssigkeit zuwege zu bringen. Eine Kontrolle stellt man sich dadurch her, daß man in einem Sälchen das Serum durch die entsprechende Menge von physiologischer Kochsalzlösung ersetzt.

Weder in Fall 1 noch in Fall 4 konnte ich jedoch Autoagglutination nachweisen.

Endlich hätten wir uns noch mit den

d) übrigen klinischen Symptomen

zu beschäftigen. Dazu gehört vor allem einmal der Icterus, dem ja das Krankheitsbild, wenigstens nach französischer Nomenklatur, zum Teil seinen Namen verdankt. Die Gelbsucht zeigt bei den verschiedenen, an hämolytischer Anämie leidenden Individuen und auch beim selben Patienten zu verschiedenen Zeiten sehr große Schwankungen. Sie ist manchmal kaum angedeutet durch eine leicht gelbliche Verfärbung der Skleren (in diesem Fall wird zur Sicherheit am besten die Untersuchung des Blutserums auf

Gallenfarbstoffe vorgenommen, s. o.), kann aber, besonders in den hämolytischen Anfällen (*crises hémolytiques*) sich steigern bis zum intensivsten Icterus, wie wir ihn z. B. bei Cholelithiasisanfällen zu sehen bekommen, wobei der ganze Körper die bekannte zitronengelbe Farbe aufweist. Auffällige Schwankungen beim selben Individuum zeigt vor allem deutlich unsere Beobachtung 3, bei welcher manchmal tagelang kaum eine Andeutung von Icterus an den Skleren zu sehen ist; nach einer psychischen Aufregung, nach einer durchwachten Nacht wird er jedoch plötzlich für 1—2 Tage am ganzen Körper sehr deutlich, um nach wenigen Tagen wieder zu verschwinden. Die intensivste Gelbsucht von allen unseren Fällen zeigte Patient 4, so daß wir anfänglich überhaupt nicht an hämolytischen Icterus dachten und erst als die Gelbfärbung etwas zurückging, dann aber ziemlich stationär blieb, nahmen wir die für die Diagnose der hämolytischen Anämie nötigen Blutuntersuchungen vor, welche die richtige Diagnose stellen ließen.

Der Icterus bei der hämolytischen Anämie zeichnet sich gegenüber andern Formen von Gelbsucht durch verschiedene wichtige Eigenschaften aus: Vor allem zeigen diese Kranken beinahe nie Bradykardie, Pruritus cutaneus usw. (und dementsprechend auch keine Ausscheidung von Gallensäuren), Erscheinungen, die wohl der Wirkung der gallensauren Salze zugeschrieben werden müssen. Ferner ist der Stuhl dieser Kranken nie acholisch und enthält, wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, stets sehr viel Sterkobilin.

Endlich finden sich fast nie im Urin Gallenfarbstoffe in vermehrter Menge (acholurischer Icterus), während Urobilin fast immer nachweisbar ist. Unter unseren Patienten zeigte einzig Fall 4 in den ersten 4 Tagen positive Gallenfarbstoffreaktion im Urin, schon am fünften Beobachtungstage war nur noch Urobilin nachweisbar, bei den übrigen 3 Fällen war überhaupt stets nur dieser Körper zu finden.

Die Urobilinurie selbst zeigt, wie die Intensität des Icterus, große Schwankungen: In den Fällen 3 und 4 fand sich manchmal hochgradige Urobilinurie, die nach einigen Tagen fast völlig verschwand, um dann nach kurzer Zeit wieder aufzutauchen. Bei Beobachtung 1 fand sich dagegen eine ziemlich konstante Urobilinausscheidung (soweit das überhaupt mit Hilfe der Schlesinger'schen Probe erkannt werden kann).

Endlich wäre noch des Milztumors zu gedenken. Derselbe ist bei den einzelnen Individuen in sehr verschiedenem Maße ausgesprochen, soll sogar in einzelnen Fällen in Zeiten der Besserung

überhaupt völlig gefehlt haben. In allen unseren 4 Beobachtungen war er vorhanden und zeigte dabei eine ziemlich konstante Größe. In den Fällen 1 und 4 reichte er bis beinahe zur Spina iliaca anterior superior, in den anderen beiden war sehr deutlich der etwas über den Brustkorbrand hinausragende untere Milzpol zu fühlen. Die Milz fühlt sich ziemlich hart an, etwas ähnlich wie eine leukämische Milz und ist nicht druckschmerzhaft.

Nach Angaben der französischen Autoren soll während der sog. „crises hémolytiques“ die Milz stark anschwellen, was gewöhnlich mit kolikartigen Schmerzen verbunden sei, welche letztere sogar in einem Fall von Vaquez so heftig waren, daß deshalb die Milzexstirpation vorgenommen wurde (mit tödlichem Ausgang).

Hie und da ist auch die Leber etwas vergrößert und reicht vielleicht 1—2 cm über den Brustkorbrand hinaus in der rechten Mamillarlinie, doch ist dies kein konstantes Symptom, bei unseren Beobachtungen nur in Fall 1 und 4 angedeutet.

Nachdem ich mich bis jetzt nur mit der klinischen Symptomatik des uns hier interessierenden Krankheitsbildes beschäftigt habe, möchte ich im folgenden noch kurz einige Fragen ätiologischer und pathologisch-anatomischer Natur streifen, um dann zur Besprechung der Pathogenese der Krankheit überzugehen, soweit wir uns dieselbe auf Grund unserer bisherigen pathologisch-physiologischen Kenntnisse erklären können.

Ätiologisch unterscheiden die französischen Autoren zwei Formen des hämolytischen Icterus, eine kongenitale und eine erworbene, wobei sie bei letzterer wiederum trennen in primäre (vielleicht besser kryptogenetische genannt) und sekundäre Formen (z. B. im Gefolge von Malaria, Syphilis, Carcinom usw.)¹⁾. Zur Unterscheidung dient, außer der Anamnese, vor allem der Ausfall der Prüfung auf Autoagglutination der Erythrocyten (s. o.), die, wie erwähnt, bei den angeborenen Formen negativ, den erworbenen positiv ausfallen soll.

Die oben angeführten 4 Fälle scheinen, wie sich schon aus den anamnestischen Angaben schließen läßt, alle zur kongenitalen Form zu gehören. Nur im Falle 1 liegt dafür in der Anamnese kein sicherer Anhaltspunkt vor; es ist jedoch bei Beurteilung dieses Falles die Erfahrung der französischen Ärzte zu berück-

1) Siehe z. B. Brulé, Chalier usw.

sichtigen, daß das familiäre Vorkommen der Krankheit nur bei der kongenitalen Form zu finden ist. Der negative Ausfall der Untersuchungen auf Autoagglutination bei Fall 1 und 4 befindet sich mit dieser Ansicht in guter Übereinstimmung.

Die Angaben über die erworbene Form des hämolytischen Icterus scheinen mir übrigens noch nicht genügend klar und eindeutig zu sein. Es scheint mir vor allem noch nicht bewiesen zu sein, daß die erworbene zur angeborenen Form so nahe Beziehungen hat, daß beide als in ihrem Wesen zusammengehörig betrachtet werden dürfen, eine Frage, auf die ich unten noch näher eingehen werde.

Nur ein Punkt scheint mir bei Besprechung der ätiologischen Verhältnisse noch erwähnenswert. Trotz der relativen Seltenheit der hierher gehörigen Beobachtungen scheint der Icterus haemolyticus in den verschiedensten Ländern vorzukommen. So entstammen meine eigenen 4 Beobachtungen 3 verschiedenen Ländern (2 Schweizer, 1 Italiener, 1 Russin semitischer Abstammung), ferner sind aus der Literatur Beobachtungen aus Frankreich, Italien, England, Holland, Norwegen bekannt.

Die Kenntnisse der pathologischen Anatomie des „Icterus haemolyticus“ ist noch nicht sehr weit gediehen, da die bisherigen Obduktionen noch sehr wenig zahlreich und vor allem auch, wenigstens zum Teil, nicht eindeutig sind (Komplikationen mit anderen Krankheiten usw.). Die Resultate der bisherigen Untersuchungen von Minkowski, Vaquez, Aubertin et Giroux, Öttinger, Gandy et Brulé und Chalier zusammengefaßt, ergeben sich als hauptsächlichste Befunde an den uns vor allem interessierenden Organen (insbesondere Leber, Milz und Knochenmark) etwa folgende: Die Leber erscheint ziemlich unverändert. Die Gallenwege sind stets frei von irgendwelchem Hindernis für die Gallenabfuhr; hier und da ein kleiner Pigmentstein in der Gallenblase, z. B. im Falle Minkowski's, der aber nach der ganzen Sachlage nicht für den Icterus verantwortlich gemacht werden darf. Die Gallengänge zeigen auch keine angiocholischen Veränderungen. Leber selbst ist nicht cirrhotisch verändert, zeigt auch keine schweren degenerativen Veränderungen; dagegen ist sie gewöhnlich deutlich hyperämisch, die Kapillaren sind mit roten Blutkörperchen vollgepfropft. Die im Zentrum gelegenen Zellen der Leberläppchen meist mit einem gelblich gefärbten Pigment beladen (manchmal, aber nicht immer Eisenpigment). Milz stets vergrößert, deutlich hyperämisch, ziemlich arm an Malpighi'schen

Körperchen. Vor allem zeichnen sich die Trabekel durch ihre Hyperämie aus, während, im Gegensatz dazu, die Sinus meist wenig erweitert sind. In derselben gewöhnlich ziemlich viele pigmentbeladene Makrophagen. Milz wies meist einen großen Gehalt an Eisenpigment auf. Daneben zeigten ein- oder zweimal auch die Nieren eine leichte Siderosis. Untersuchung der Knochen zeigt, daß das gelbe Fettmark durch funktionierendes rotes Mark ersetzt ist. (Sternum, Diaphysen der langen Röhrenknochen.)

Pathogenese des „Icterus haemolyticus“.

Der sogenannte Icterus haemolyticus stellt uns mit seiner Menge verschiedenartiger Krankheitssymptome eine Fülle von pathologischen Problemen. Unwillkürlich drängt sich einem die Frage auf, wie diese verschiedenartigen Erscheinungen, die den Symptomenkomplex dieser Krankheit ausmachen, miteinander zusammenhängen, wie dieselben wohl, von einem gemeinschaftlichen Gesichtspunkt aus betrachtet, zusammengehören.

In der medizinischen Literatur stehen sich bei Beantwortung dieser Frage besonders zwei Theorien gegenüber, die eine, ursprünglich von Minkowski aufgestellt und dann später von Chauffard und anderen aufgenommene, welche die Ursache des Symptombildes des „Ictère hémolytique“ in einer übermäßigen hämolytischen Tätigkeit der Milz sucht, die andere, von der Widal'schen Schule herrührend, welche alle Erscheinungen ableitet aus einer primären Erkrankung des Blutes, woraus dann alle übrigen Symptome erklärt werden. Von Wichtigkeit ist dabei, daß Widal und seine Schüler auf dem Standpunkt stehen, der Icterus sei nicht etwa ein hepatogener, sondern ein wirklicher hämatogener Icterus, d. h. es sollen die im Blutserum sich findenden Gallenfarbstoffe direkt im Blute selber entstanden sein. Zu demselben Schluß kommen auch Benjamin und Sluka. Ganz kurz sei auch der Ansicht von Strauß gedacht, der an eine hepatogene Entstehung des ganzen Krankheitsbildes denkt. Da jedoch mehrfache Sektionen mit ziemlicher Sicherheit gezeigt haben, daß die Leber bei diesen Zuständen völlig intakt ist, können wir es unterlassen, uns mit dieser Anschauung weiter zu beschäftigen.

Die Blutuntersuchungen beim hämolytischen Icterus zeigen nun vor allem eines:

Man findet konstant im Blute die Zeichen der hochgradigsten Blutregeneration (Polychromatophilie, basophil granulierte und kernhaltige rote Blutkörperchen). Diese hochgradige, fortwährende

Blutregeneration muß aber die Folge sein eines ebenfalls entsprechend konstanten Verlustes an Erythrocyten, die wieder ersetzt werden müssen, eine Voraussetzung, die wir ja bei allen Anämien einhergehend mit Blutregeneration zu machen gezwungen sind.

Natürlich kann dieser fortwährende Verlust an roten Blutkörperchen zu den Zeichen der Anämie führen. Wie aber die meisten Beobachtungen zeigen, genügt im allgemeinen bei der *Anaemia haemolytica* die regeneratoische Tätigkeit des erythropoetischen Systems, um diesen Verlust in genügendem Maße zu kompensieren. Infolgedessen kommt es nie zu schwereren anämischen Symptomen. Nur während der sogenannten „*Crisis de déglobulisation*“, d. h. in den Zeiten während derer aus irgendeinem Grunde der Zerfall von roten Blutkörperchen plötzlich noch viel mehr gesteigert ist, kommt es zu deutlichen anämischen Beschwerden, die aber meist sehr bald sich wieder bessern. Andererseits kann aus irgendeinem Grunde plötzlich die Tätigkeit des erythropoetischen Systems etwas versagen, wodurch dann ebenfalls Verschlimmerungen im Sinne einer schwereren Anämie entstehen müssen. Ja, es ist auch denkbar, daß das Knochenmark bei solchen Patienten einmal völlig versagen kann, was dann natürlich zu einem letalen Ausgange führen muß. (Eine sicher hierher gehörige Beobachtung konnte ich allerdings bis jetzt in der Literatur nicht auffinden, doch glaube ich, daß die in französischen Arbeiten von einigen Autoren geäußerte Ansicht, es könne der hämolytische Icterus in eine perniciöse Anämie mit letalem Ausgang übergehen, nichts anderes bezeichnet als dieses völlige Versagen des erythropoetischen Systems.)

Aus der oben angeführten Voraussetzung eines fortwährenden Verlustes an Erythrocyten ergibt sich aber sofort die wichtige Frage, worin überhaupt die Ursache dieses gesteigerten Zerfalles liege. Handelt es sich dabei um irgendeine hämolytische Wirkung des Serums auf die roten Blutkörperchen oder liegt die Ursache in einer Veränderung der Erythrocyten selbst? Und gerade bei der Beantwortung dieser Fragen stehen sich ja die genannten zwei Theorien gegenüber.

Suchen wir zuerst die Frage nach dem Vorhandensein irgendeines Hämolsins zu beantworten, so können den oben angeführten Untersuchungen des Serums entsprechend, höchstwahrscheinlich hämolytische Substanzen des Blutserums nicht in Betracht kommen. Es lag deshalb der Gedanke nahe, die Ursache des gesteigerten Erythrocytenverbrauchs in einer vermehrten Tätigkeit der Milz

zu suchen, die ja schon normalerweise die Zerstörung der „abgenutzten“ roten Blutkörperchen besorgt und das einzige klinisch stärker veränderte Organ bei unseren Kranken ist. Allein bis jetzt liegen für diese Ansicht gar keine sicheren Beweise vor: weder lassen sich die anatomischen Befunde (die ja allerdings auf eine gesteigerte Tätigkeit der Milz hinweisen, welche letztere aber wahrscheinlich nur beruht auf einer vermehrten Zufuhr von nicht mehr lebensfähigen roten Blutkörperchen) in diesem Sinne verwerten, noch gaben Tierexperimente von Vaquez, Aubertin und Giroux Resultate, die zur Unterstützung dieser Ansicht dienen könnten (s. Chalié pag. 184). Wenn es sich aber irgendwie zeigen läßt

1. daß wirklich primär der Aufbau der Erythrocyten beim hämolytischen Icterus ein veränderter ist,
2. daß auch auf irgendeinem anderen Wege bedingte Auflösung der Erythrocyten im Körperinnern zu genau demselben Symptomenkomplex führen kann,

dann darf wohl die splenogene Theorie abgelehnt werden.

Um die erste Frage zu beantworten, haben wir uns vorerst mit den durch verschiedene Mittel bewirkten Hämolyseerscheinungen bei unseren Kranken etwas genauer zu beschäftigen. Wie unsere Untersuchungen gezeigt haben, zeichnen sich die roten Blutkörperchen des Icterus haemolyticus gegenüber normalen Blutkörperchen dadurch aus, daß sie in sogenannten hypotonischen Kochsalzlösungen früher den Farbstoff verlieren als letztere, während sich bei Saponinhämolyse beide identisch verhalten.

Einer der ersten Autoren, welcher die Ursache des verschiedenen hämolytischen Verhaltens der roten Blutkörperchen gegenüber den hypotonischen Kochsalzlösungen sowie die Struktur der roten Blutkörperchen (denn ohne Kenntnis derselben gibt es auch keine Erklärung der hämolytischen Erscheinungen) zu ergründen versuchte, ist Hamburger.

Hamburger stellte sich den Aufbau der Erythrocyten bekanntlich so vor, daß in den Maschen eines protoplasmatischen Netzes ein gefärbter mehr oder weniger flüssiger Inhalt sich finde, welcher letzterer ausschließlich die wasseranziehende Kraft repräsentiert, wobei dann zugleich die protoplasmatische Begrenzung nur permeabel für Wasser, nicht aber für Kristalloide sei. In hypotonischen Lösungen zieht der Inhalt des Erythrocyten so viel Wasser an, daß das Blutkörperchen quillt, so daß das Hämoglobin

durch die erweiterten Maschen des Protoplasmanetzes austreten kann. Hamburger's Untersuchungen zeigten aber, daß bei einer gewissen Verdünnung der Salzlösung nicht gleichzeitig alle Blutkörperchen das Hämoglobin verlieren ¹⁾ und er führt diese Erscheinung auf zweierlei mögliche Ursachen zurück; entweder ist der Widerstand, den die äußere Protoplasmaabgrenzung einer Volumvermehrung entgegenstellt, nicht für alle Blutscheiben gleich, oder es ist bei gleicher Resistenz der Protoplasmahülle die Quellung der einzelnen Erythrocyten verschieden groß (vor allem abhängig von der relativen Quantität der intracellulären Flüssigkeit). Welcher dieser beiden Faktoren aber die Ursache der verschiedenen Resistenz ist, läßt sich leider nicht bestimmen.

Vor allem unter Berücksichtigung der zweiten Bedingung könnte man versuchen, eventuell die Kleinheit der Erythrocyten bei der Anaemia haemolytica für die verminderte minimale Resistenzfähigkeit (H_1) verantwortlich zu machen. Dann müßte aber ebenso wahrscheinlich die perniciöse Anämie, welche sich ja bekanntlich durch auffallende Größe der roten Blutkörperchen auszeichnet, eine erhöhte Resistenz zeigen, was aber, wie aus der Literatur und auch aus eigenen Untersuchungen hervorgeht, nicht der Fall ist.

Zu ganz anderen Anschauungen über den Aufbau der Erythrocyten sowie über die Natur der Hämolyse kam in neuerer Zeit nun Fischer, und zwar ausgehend von den Lehren der Colloidchemie. Nach den Angaben dieses Autors stellt das rote Blutkörperchen im Wesen eine Mischung mehrerer (wahrscheinlich 4) Colloide dar, und zwar handelt es sich dabei um 3 (lyophile) Emulsionscolloide, nämlich einen (das Stroma bildenden) Eiweißkörper und 2 Lipide, das Lecithin und das Cholesterin. Der vierte wichtige Bestandteil ist das Hämoglobin, ein (lyophobes) Suspensionscolloid. Die Verbindung des Hämoglobins mit den übrigen Bestandteilen des Erythrocyten wird dabei als Adsorptionsverbindung aufgefaßt. Dabei ist endlich für die Anschauungen und die Theorie Fischer's der Umstand sehr wichtig, daß das Vorkommen einer semipermeablen Membran im Sinne Hamburger's oder einer Lipoidhülle im Sinne Overton's bestritten wird (Fischer, p. 174 f.).

Wenn irgendwie die Adsorptionsverhältnisse im Erythrocyten

1) Wie man sich durch mikroskopische Untersuchung des Sedimentes bei beginnender Hämolyse leicht überzeugen kann.

geändert werden, kann Austritt von Hämoglobin, also Hämolyse eintreten. Auch eine Veränderung nur eines einzigen Konstituenten des Gemisches kann das Adsorptionsverhältnis jedes anderen beeinflussen und so zu Austritt von Blutfarbstoff führen. „So besitzen beispielsweise Lecithin und Cholesterin nicht nur Eigenschaften, die ihnen gestatten, an den von den Proteinkonstituenten der Erythrocyten gezeigten Adsorptionserscheinungen teilzunehmen oder sie zu modifizieren, sondern infolge ihres lipoiden Charakters sind sie auch imstande, sowohl Stoffe zu adsorbieren, welche die restlichen Bestandteile des roten Blutkörperchens nicht aufzunehmen vermögen als auch von solchen Stoffen beeinflußt zu werden, die auf den Rest des Blutkörperchens keinen Einfluß ausüben. Insoweit eben diese Lipide das Verhältnis des Hämoglobins zu den eiweißartigen Bestandteilen, oder das Verhältnis des Hämoglobins zu sich selbst verändern, muß auch jeder Stoff, der die Fähigkeit besitzt, auf die Lipide einzuwirken, imstande sein, das ganze Verhältnis des Hämoglobins zu den übrigen Bestandteilen des roten Blutkörperchens und somit das gesamte Problem der Hämolyse zu beeinflussen.“

Wie erklären sich nun, von der Fischer'schen Theorie ausgehend, die merkwürdigen Hämolysebefunde beim Icterus haemolyticus?

Aus den Arbeiten von Ransom, Port u. a. wissen wir, daß die Einwirkung des Saponins auf das rote Blutkörperchen vermittels des Cholesterins und wohl auch des Lecithins erfolgt. Da aber in unseren Versuchen die Saponinhämolyse sich als normal erwies, so folgt daraus, daß der Gehalt der Erythrocyten an Cholesterin und Lecithin höchstwahrscheinlich bei der Anaemia haemolytica ein normaler ist. Da ferner für die Hämolyse durch Quellung nur die lyophilen Konstituenten in Betracht kommen, von diesen aber nach obiger Ausführung sich zwei (Cholesterin und Lecithin) normal verhalten, so folgt daraus, daß die Ursache für die verminderte osmotische Resistenz höchstwahrscheinlich in irgendeiner, wohl primären, Veränderung des (oder der) Eiweißkonstituenten zu suchen ist.

Natürlich kann diese Erklärung nur für die Fälle von kongenitalem hämolytischem Icterus Geltung haben. Ob bei den sogenannten erworbenen Fällen etwa irgendein Agens zu einer solchen Schädigung des erythropoetischen Systems führt, daß der Aufbau der roten Blutkörperchen in ähnlicher Weise verändert wird, oder ob da toxische Einflüsse eine Rolle spielen, (etwa ähnlich der Wirkung geringer Saponinmengen roten Blutkörperchen

zugefügt¹⁾), dafür fehlen mir mangels eigener Untersuchungen irgendwelche Anhaltspunkte²⁾.

Eine etwas andere Erklärung als die hier versuchte geben Widal und seine Schüler, welche annehmen, daß die von ihnen gefundenen „hématies granuleuses“ leichter durch hypotonische Kochsalzlösungen aufgelöst werden als die normalen. Allein diese Annahme ist mir vor allem infolge der Untersuchung eines Patienten mit angeborenem Herzfehler (Transposition der großen Gefäßstämme und offenes Septum ventriculorum) unwahrscheinlich, dessen Blut, wie oben erwähnt, auffällig viel polychromatophile Erythrocyten enthielt, bei dem aber die Untersuchung auf osmotische Resistenz normale Zahlen ergab.

Entsprechend den Forderungen, die oben bei der Diskussion der Rolle der Milz bei dem hämolytischen Icterus gestellt wurden, werde ich unten zu zeigen versuchen, daß ganz derselbe Symptomenkomplex, wie wir ihn als für die Anaemia haemolytica als typisch kennen gelernt haben,³⁾ beobachtet werden kann bei allen möglichen Formen der Zerstörung der Erythrocyten im Blut z. B. durch die Einwirkung irgendeines im Serum enthaltenen Hämolysins. Diese Tatsachen zusammen mit den wahrscheinlich als primär anzunehmenden Veränderungen der roten Blutkörperchen (die vielleicht direkt identisch sind mit der Ursache der a priori anzunehmenden geringeren Lebensfähigkeit derselben) erlaubt die Annahme, daß es sich bei der Milzvergrößerung wohl um einen sogenannten spodogenen Milztumor handelt. Es wäre derselbe also verursacht durch die vermehrte Zufuhr von nicht mehr lebensfähigen Erythrocyten und die dadurch nötige Mehrarbeit der Milz. Durch diese Annahme ist übrigens auch der histologische Befund vollkommen genügend erklärt.

1) Auch diese Erscheinung, daß Erythrocyten, denen Saponin in an sich nicht Hämolyse bewirkender Menge zugefügt wird, eine geringere osmotische Resistenz zeigen, läßt sich nach der Fischer'schen Theorie leicht verstehen. Offenbar wird durch die Aufnahme von Saponin in geringer Menge doch schon in dem Erythrocyten das Adsorptionsverhältnis für das Hämoglobin etwas geändert in einer Weise, die für sich noch nicht zu Hämolyse führt. Diese Änderung zeigt sich dann aber in der nunmehr „verminderten osmotischen Resistenz“.

2) Übrigens unterscheiden sich die erworbenen Formen des hämolytischen Icterus von den kongenitalen auch dadurch, daß der Durchmesser der roten Blutkörperchen ein normaler ist (s. Brulé), und gerade diese Beobachtung berechtigt, wie ich glaube, zu der Annahme, daß kongenitaler und erworbener Icterus haemolyticus wohl dasselbe Symptomenbild aufweisen, daß sie aber in ihrem Wesen wohl voneinander zu unterscheiden sind.

3) Natürlich abgesehen von der Verminderung der „osmotischen Resistenz“.

Einen Fingerzeig für die Auffassung der Art der Milztätigkeit bei der hämolytischen Anämie erhalten wir auch aus einem Eisenstoffwechselfersuch, der mit der Patientin 1 vorgenommen wurde und den ich hier kurz anführen möchte. Während des fünftägigen Versuchs zeigte sich, daß diese Patientin bei allerdings eisenarmer Kost (0,03—0,04 g Nahrungseisen pro Tag) in Urin und Stuhl zusammen durchschnittlich 11,63 mg Eisen, d. h. pro kg Körpergewicht 0,19 mg täglich ausschied. Die Eisenausscheidung ist also, wenn man z. B. die Zahlen Bayers zum Vergleiche heranzieht, eine ziemlich normale, sicher keine gesteigerte. Wie zuerst Asher und in mehreren Arbeiten Bayer zeigten, hat aber die Milz unter anderm die Funktion, das im Stoffwechsel freiwerdende Eisen dem Organismus zu erhalten. Nach den obigen Ausführungen liegt die Annahme nahe, daß bei Patienten mit Icterus haemolyticus im Verlauf des intermediären Stoffwechsels viel mehr Eisen frei wird, als beim Normalen. Wenn aber trotzdem die Eisenausfuhr nicht gesteigert ist, beweist dies, daß wenigstens in dieser Beziehung die Funktion der Milz eine sehr gute ist.

Mit diesem Befund in Übereinstimmung stehen übrigens auch einige der anatomischen Untersuchungen, bei welchen keine vermehrte Ablagerung von Eisenpigment in den Organen gefunden wurde (s. Chaliier).

Ein anderes wichtiges Symptom der uns hier interessierenden Krankheit, das ebenfalls schon viel Anlaß zu Diskussionen gegeben hat, ist der Icterus, über dessen Entstehung sich ebenfalls zwei Theorien gegenüberstehen:

1. Diejenige Widals, welche den Icterus als einen rein hämatogenen (im ursprünglichen Sinne des Wortes) auffaßt.

2. Diejenige Hayems, welcher auch für diese Form des Icterus an der hepatogenen Herkunft der Gallenfarbstoffe festhält.

Die Widal'sche Schule stützt sich bei ihrer Ansicht vor allem darauf, daß bei den bisherigen Obduktionen gar keine Veränderungen in der Leber gefunden wurden. Allein durch die grundlegenden Experimente von Naunyn und Minkowski ist doch wohl in genügendem Maße der Beweis geleistet, daß es einen hämatogenen Icterus im Sinne der Widal'schen Theorie nicht gibt. Auch hat Stadelmann für die durch Vergiftung mit Toluyldiamin entstehende Gelbsucht, die von den französischen Autoren meist als ein Beweis für ihre Theorie angeführt wird, schon lange gezeigt, daß dieselbe unmöglich auf eine im Blute selber stattfindende Umwandlung des Hämoglobins in Gallenfarbstoffe zurück-

geführt werden könne¹⁾. Es bleibt also für die Erklärung des Icterus bei der Anaemia haemolytica nur die Annahme eines polycholischen Icterus übrig. Allerdings ist nach Eppinger diese Form der Gelbsucht eigentlich ebenfalls rein mechanischer Natur und bei gewissen sonst zum polycholischen Icterus gerechneten Fällen konnte er dies auch histologisch beweisen. Unter diesen Umständen wären dann allerdings Veränderungen der Leber auch bei der hämolytischen Anämie, wenigstens bei mikroskopischer Untersuchung zu erwarten. Feinere anatomische Veränderungen könnten vielleicht, mangels geeigneter Untersuchungsmethoden, bis jetzt allerdings übersehen worden sein. Viel wahrscheinlicher scheint mir jedoch, daß gerade die Untersuchungen über das Wesen des sogenannten polycholischen Icterus noch nicht abgeschlossen sind (s. Eppinger, Kap. 1), und daß derselbe gerade beim sogenannten Icterus haemolyticus doch im ursprünglich gedachten Sinne sich findet. Übrigens ist eben nur bei dieser Annahme das Fehlen der Gallensäuren im Blutserum verständlich; denn bei Icterus, verursacht durch mechanische Stauung, müßten sich ja unbedingt außer den Gallenfarbstoffen auch noch andere Bestandteile der Galle im Serum finden.

Pathologisch-physiologisch nicht uninteressant ist ferner bei diesem Icterus das Fehlen der Gallenfarbstoffe im Urin, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle, trotz erheblicher Vermehrung derselben im Blutserum, wobei dann der Harn meist eine deutliche Vermehrung des Urobilingehaltes aufweist (das Blutserum aber seinerseits wieder gar keine Urobilinreaktion zeigt). Französische Autoren, vor allem Gilbert und Herscher haben diesen merkwürdigen Befund durch die Annahme zu erklären versucht, daß die Niere selbst die Fähigkeit habe, das Bilirubin in Urobilin umzuwandeln. Allein nach allem was wir von der Entstehung des Urobilins wissen, ist eine solche Erklärung unmöglich. Denn, wie z. B. die Arbeiten Hildebrandt's und anderer beweisen, entsteht dasselbe nur durch Bakterienwirkung, und zwar im allgemeinen nur im Darm und wird gewöhnlich, soweit es in demselben resorbiert wird, von der Leber vollständig zurückgehalten. Nur dann, wenn entweder die Leber krankhaft verändert ist, oder die Zufuhr von Urobilin zur Leber vom Darm her eine zu große ist, z. B. bei vermehrtem Blutzerfall im Körper und dadurch be-

1) s. in dieser Frage auch Gilbert, Chabrol et Bénard, Presse médicale 1912 (ref. Kongreßzentralbl. p. 256).

wirkter Polycholie (relativer Insufficienz der Leber, Hildebrandt) kann es zur Urobilinurie kommen. Die letztere Erklärung ist natürlich die für unsere Krankheit gegebene. Umgekehrt wäre aber so die Urobilinurie direkt wieder ein Beweis für die Richtigkeit der Annahme eines polycholischen Icterus.

Allerdings wird dadurch das Fehlen von Gallenfarbstoffen im Urin bei der sicher nachweisbaren Vermehrung des Bilirubingehaltes des Serums nur um so merkwürdiger. Es fragt sich, ob vielleicht in diesen Fällen die Gallenfarbstoffe nur ganz langsam, im kleinen, durch die klinisch gebräuchlichen Reaktionen nicht nachweisbaren, Mengen ausgeschieden werden, oder ob sie überhaupt anderswo aus dem Körper entfernt resp. irgendwie verändert werden. Wahrscheinlich hängt diese Erscheinung mit dem Fehlen der Gallensäuren im Blutserum zusammen, sei es, daß deswegen überhaupt keine Gallenfarbstoffe im Urin gelöst gehalten werden können¹⁾, sei es daß die Nieren überhaupt zuerst durch die Gallensäuren geschädigt sein müssen (Zylindrurie!) damit Bilirubin ausgeschieden werden kann.

Auf Grund dieser Überlegungen können wir etwa folgendes schematisches Bild des ganzen Symptomenkomplexes beim Icterus hämolyticus aufstellen:

Primäre geringe Lebensfähigkeit der roten Blutkörperchen (wahrscheinlich an Veränderungen des oder der Proteinkörper gebunden) mit einer intensive Blutregeneration aufweisenden Anämie, sekundärem (spodogenem) Milztumor und polycholischem (acholurischem) Icterus.

Wie oben erwähnt muß sich aber, diese Auffassung als richtig vorausgesetzt, auch zeigen lassen, daß irgendwelche anderen Ursachen, die primär zu einer Zerstörung der roten Blutkörperchen führen, zum selben Symptomenkomplex führen und es ist dies auch in der Tat der Fall: Es ist da z. B. an die paroxysmale Hämoglobinurie zu erinnern, bei der ja im und nach dem Anfall sehr häufig Milztumor und Icterus beobachtet werden; ferner an die bis jetzt einzig dastehende Beobachtung eines sog. „Ictère hémolytique“ von Chauffard²⁾. Endlich finden wir ganz denselben

1) s. Fischer, Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. Hoppe-Seyler's Zeitschr. Bd. 73.

2) Frau mit ziemlich schwerer Anämie, Purpura, Icterus und Urobilinurie (über Milz keine Angabe). Keine herabgesetzte osmotische Resistenz, dagegen im Serum ein auf menschliche rote Blutkörperchen wirksames Hämolysin (kein Kältehämolysin!).

Symptomenkomplex bei einzelnen, mit Icterus einhergehenden Fällen von perniciöser Anämie, ebenfalls eine Krankheit die einhergeht mit massenhaftem Untergang der Erythrocyten. Eine typische Beobachtung, die dieser letzteren Kategorie angehört, hatte ich Gelegenheit vor kurzem in ihrem Verlauf zu verfolgen, und ich möchte dieselbe an dieser Stelle noch kurz anführen:

Ac. Karl, 42 Jahre (aufgenommen 26. Mai 1911). Vor 15 Jahren Brustfellentzündung, sonst stets gesund. Im März dieses Jahres Beginn des jetzigen Leidens mit allgemeiner Müdigkeit, leichten Magenbeschwerden; Patient wurde von Tag zu Tag schwächer. Seit einigen Wochen schon bei geringen Anstrengungen, wie Treppensteigen usw., Herzklopfen. Wird wegen fortwährender Verschlimmerung seines Zustandes vom behandelnden Arzte ins Spital geschickt.

Status vom 26. Mai 1911: Mittelgroßer Mann mit deutlich icterischer Hautfarbe, gut entwickeltem Fettpolster. Skleren ausgesprochen gelb verfärbt. Kopf, Hals, Thorax, Organe der Brusthöhle o. B. Milz deutlich zu fühlen, vergrößert, ziemlich hart; Maße: 15:11 cm. Sonst Abdomen o. B. Im Urin ausgesprochene Urobilinreaktion, keine Gallenfarbstoffe. Fäces von normaler Färbung. Puls 72, regelmäßig. Im Magenrest keine freie Salzsäure, Gesamtacidität 10.

Blutuntersuchung: Hämoglobin 42 %, Erythrocyten 1 788 000, Färbeindex 1,2. Leukocyten 1700 (neutrophile L. 61 %, eosinophile L. 2,4 %, Lymphocyten 33 %, übrige Formen 3,6 %); mikroskopisch deutliche Anisocytose (viele Megalocyten) und Poikilocytose. „Osmotische Resistenz“ normal. Blutserum reich an Gallenfarbstoffen.

Ophthalmoskopisch einige kleine Netzhautblutungen.

Wir finden also auch bei diesem unzweifelhaften Fall von perniciöser Anämie wieder das typische Symptomenbild: Anämie mit (wohl spodogenem) Miltztumor, Icterus und Urobilinurie.

Unter der an unserer Klinik gebräuchlichen Therapie der perniciösen Anämie besserte sich der Zustand des Patienten langsam aber stetig. Der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen nahm zu (dabei aber stets erhöhter Färbeindex und ausgesprochene Anisocytose) und entsprechend dieser Besserung verschwanden Icterus und Urobilinurie, auch wurde der Milztumor kleiner, d. h. es verschwand eben der durch den gesteigerten Zerfall der roten Blutkörperchen verursachte Symptomenkomplex.

Zum Schluß sei mir zur Nomenklatur noch eine kurze Bemerkung gestattet. Ich glaube, daß am besten der Name „Icterus haemolyticus“, den die französischen Ärzte geprägt haben, wenigstens für die deutsche Literatur fallen gelassen wird, da derselbe ja einerseits nur ein Symptom des ganzen Krankheitsbildes bezeichnet, und andererseits auf eine Entstehung dieser Erscheinung hindeutet, die mit größter Wahrscheinlichkeit abgelehnt werden muß. Viel besser ist der Ausdruck *Anaemia haemolytica*, wie ihn schon R. v. Stejskal zur Bezeichnung dieses Krankheitsbildes gebraucht, der nichts anderes andeutet, als daß es sich um eine ganz bestimmte Anämieform handelt, die sich mit gewissen „hämolytischen“ Symptomen verbindet.

Die hauptsächlichsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind, kurz zusammengefaßt, etwa folgende:

1. Die *Anaemia haemolytica* ist eine spezielle, typische Krankheitsform, die mit vollem Recht anderen Krankheiten, wie perniciöse Anämie, Chlorose, zur Seite gestellt werden darf, da sie, wenigstens höchst wahrscheinlich, auf einer primären Veränderung der roten Blutkörperchen beruht. Zur sicheren Erkennung dieser, wohl ziemlich seltenen Krankheit ist eine bis jetzt klinisch nur wenig angewandte Untersuchungsmethode, die Prüfung auf „Resistenz“ der roten Blutkörperchen in sog. hypotonischen Kochsalzlösungen unumgänglich notwendig.
2. Der Symptomenkomplex der *Anaemia haemolytica* ist, abgesehen von der „verminderten osmotischen Resistenz“ kein für diese Krankheit spezifischer, sondern es findet sich derselbe wohl bei allen mit erheblicher Zerstörung der Erythrocyten einhergehenden pathologischen Vorgängen.
3. Inwieweit die angeborene und die erworbene Form des „Ictère hémolytique“, eine Unterscheidung, die hauptsächlich von französischen Ärzten getroffen wurde, in ihrem Wesen verwandt sind, ist noch nicht genügend untersucht. Jedenfalls bestehen zwischen beiden Formen solch tiefgreifende Unterschiede (Größe der Erythrocyten, Agglutinationserscheinungen usw.), daß die Berechtigung für die Annahme einer wirklichen Wesensgleichheit nicht erwiesen erscheint.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem verehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Eichhorst, für die Anregung zu der vorliegenden Arbeit, sowie das stete Entgegenkommen während derselben, auch an dieser Stelle meinen besten Dank abzustatten.

Benutzte Literatur.

- Asher, Zentralbl. für Physiol. Bd. XXII p. 375.
 Brulé, Thèse de Paris 1909 (mit viel Literaturangaben).
 Bettmann, Münchener med. Wochenschr. 1900 p. 791.
 Benjamin u. Sluka, Berliner klin. Wochenschr. 1907 p. 1056.
 Bayer, R., Mitteilungen aus den Grenzgebieten von Med. und Chir. Bd. XXI p. 335 u. Bd. XXII p. 111.
 Chauffard, Soc. méd. des hôp. de Paris, 30. X. 1908 (ref. Sem. méd. 1908. No. 45).
 Ders, Semaine médicale 1907, No. 3 und 1908, No. 49.
 Chauffard et Troisier, Soc. méd. des hôp. 10. VII. 1908 (ref. Sem. méd. 1908. No. 29).
 Chalier, Thèse de Lyon 1909 (mit viel Literaturangaben).
 Claus u. Kalberlah, Berliner klin. Wochenschr. 1906 p. 1471.
 Dietschy, Med. Klin. 1908 p. 1652.
 Eppinger, Icterus. Ergebnisse der inn. Med. und Kinderheilk. Bd. I, 1908.
 Fischer, M. H., Das Ödem. Dresden 1910.
 Frei, W., Dissert. Zürich 1907 (med.-vet.).
 Ferrata, Fol. haemat. Bd. IX. H. 2.
 Ferrata u. Boselli, Fol. haemat. Bd. X. (S.-A.).
 Grawitz, Klin. Pathologie des Blutes. Leipzig 1911 p. 815.
 Hertz, Fol. haemat. Bd. IX. H. 2.
 Haus, G. H., N. mag. f. laegev. 1910 (S. A.).
 Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1912.
 Hildebrandt, Zeitschr. für klin. Med. Bd. 59, 1906.
 Ders., München, med. Wochenschr. 1909, Nr. 14 u. 15.
 Isaac, Schmidt's Jahrb. der gesamten Med. Bd. 310. H. 5, 1911.
 v. Krannhals, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1904 Bd. 81.
 Meyer u. Emmerich, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1909 Bd. 96. H. 3 u. 4.
 Minkowski, Verhandlungen des Kongr. für inn. Med. Wiesbaden 1909 p. 316.
 Oettinger, Soc. méd. des hôp. 9. X. 1908 (ref. Sem. méd. 1908 No. 42).
 Port, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 99 p. 259.
 Parkes-Weber u. Dorner, Fol. haemat. Bd. IX H. 3 (mit Zusammenstellung der englischen Literatur).
 Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1903.
 Ransom, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
 Rywosch, Pflüger's Archiv Bd. 116, 1907.
 Roth, O., Zentralbl. für inn. Med. 1911.
 Roth, O. u. Herzfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1911 (im Druck).
 Stewart, Journ. of pharmac. and exp. therap. Vol. I p. 50 (ref. Schmidt's Jahrb. 1909, H. 1).
 Strauß, Berliner klin. Wochenschr. 1906 p. 1590.
 Sabrazès, Fol. haemat. Bd. IX. H. 1.
 Stejskal, R. v., Wiener klin. Wochenschr. 1909, Nr. 19.
 Tixier, Soc. de Biolog. 12. I. 1908.
 Vaquez et Giroux, Soc. méd. des hôp. 8. XI. 1907 (ref. Sem. méd. 1907 No. 46).
 Widal, Diskussionsbemerkung. Soc. méd. des hôp. 30. X. 1908.
 Widal et Abrami, Soc. méd. des hôp. 8. XI. 1907.
 Widal, Abrami et Brulé, Arch. des maladies du coeur etc. 1908 No. 4.
 Dies., Soc. de Biolog. 11. IV. 1908.
 Dies., Soc. méd. des hôp. 9. VII. 1909.
 Dies., Soc. méd. des hôp. 29. XI. 1907.

Aus dem Sanatorium für innere und Nervenkrankheiten
Schloß Hornegg a. N.
Das Röntgenbild des Perikards.
Nebst Bemerkungen über Orthodiagraphie und
Teleröntgenographie.

Von
San.-Rat **Dr. Römheld.**

(Mit 5 Abbildungen.)

Die Literatur über röntgenographische Darstellung des normalen Perikards ist bis jetzt sehr klein, was sich daraus erklären dürfte, daß der normale Herzbeutel in vielen Fällen überhaupt nicht sichtbar ist. Auch schien allen diesbezüglichen Beobachtungen seither nur ein theoretisches Interesse zuzukommen. Ich werde jedoch im folgenden zeigen, daß die Röntgenologie des Perikards nach einer gewissen Richtung doch auch ein praktisches Interesse beanspruchen darf.

Über Röntgenuntersuchung pathologischer Prozesse am Perikard ist mehr bekannt. Erwähnt sei besonders die Arbeit von Lehmann und Schmoll¹⁾ über Pericarditis adhaesiva im Röntgenogramm. Als charakteristisch für Perikardadhäsionen werden folgende Punkte hingestellt: bandartige Ausfüllung der Herzzwerchfellwinkel, deutliche Zackenbildung der Herzschattenkonturen, eine gleichsam verwischte, undeutliche, „flatternde“ Herzpulsation und verringerte Bewegung des Zwerchfells. Pericarditis sicca bedingt nach Brauer²⁾ keinen charakteristischen Röntgenbefund, während exsudative Herzbeutelentzündung durch den Verlust der drei normalen Pulsationslinien an Vorhöfen, Ventrikel und Aorta und durch das Fehlen der normalen, die einzelnen Herzabschnitte trennenden Kerben ausgezeichnet ist.

1) Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen Bd. IX. Dasselbst auch Literaturangaben.

2) Atlas und Grundriß der Röntgendiagnostik von F. M. Grödel p. 111.

Arnsberger¹⁾ macht auf die Dreieckform der Herzschattebildung bei exsudativer Perikarditis aufmerksam, die gewöhnlich mit der durch Perkussion gefundenen Dämpfungsfigur übereinstimmt.

Vom normalen Perikard finde ich weder bei Holzknecht²⁾ noch bei Arnsberger¹⁾ etwas erwähnt.

Grödel³⁾ schreibt, daß man bei tiefer Inspiration vom linken unteren Bogen einen helleren Schatten schräg nach außen zum Zwerchfell verlaufen sieht, der vielleicht als Perikardialschatten anzusprechen ist. Ein ähnlicher Schatten wird auf der rechten Seite, besonders bei Emphysem und bei kombinierten Klappenfehlern, zwischen dem rechten unteren Bogen und dem Zwerchfell manchmal sichtbar. Er soll aber nach Grödel der Vena cava inferior entsprechen. Köhler⁴⁾ ist der Ansicht, daß der Herzbeutel auf den meisten Röntgenbildern nicht zu erkennen ist. Nur auf manchen Aufnahmen geht bei verstärkter Inspiration unten von der Herzspitze aus mitten in dem Gefäßschatten schnurgerade ein strichförmiger Schatten zum Zwerchfell, der kaum für etwas anderes als für die angespannte linksseitige Perikardwand angesehen werden kann. Der Schatten der rechten Zwerchfellhälfte bildet für gewöhnlich mit der unteren Kontur des rechten Vorhofs einen spitzen Winkel. Manchmal aber begegnet man einem allmählichen wellenförmigen Übergang; es handelt sich hier wohl um eine Anomalie des Perikardansatzes.

Ich habe in den letzten 10 Monaten bei unseren Thoraxaufnahmen regelmäßig darauf geachtet, ob die Zipfel des Perikards sichtbar waren. Wie noch gezeigt wird, sind die Bilder oft schwer nach dieser Richtung zu deuten. Rechnet man nur die ganz einwandfreien Beobachtungen hierher, so habe ich unter 144 Aufnahmen 45 mal ein von dem Herzschatte differenzierbares Perikard konstatieren können und zwar sowohl bei Herzgesunden wie bei Herzkranken. Doch ist mir nicht zweifelhaft, daß auch unter den unsicheren Fällen noch manche sind, die eigentlich zu den positiven Beobachtungen gezählt werden müßten. Dabei sei bemerkt, daß unsere Photogramme fast alle in einer Ent-

1) Die Röntgenuntersuchung der Brustorgane p. 202.

2) Archiv und Atlas. Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide.

3) Atlas und Grundriß der Röntgendiagnostik p. 120 und: Die Röntgendiagnostik der Herz- und Gefäßerkrankungen p. 26, 37.

4) Lexikon der Grenzen des Normalen und der Anfänge des Pathologischen im Röntgenbild p. 144 und 173.

fernung von 2 m genau nach den Köhler'schen¹⁾ Vorschriften für Teleröntgenographie im Stehen in Inspirationsstellung dorsoventral aufgenommen worden sind. Die Expositionszeit schwankte zwischen $\frac{3}{4}$ und $1\frac{1}{2}$ Sekunden. Nur ganz vereinzelt kamen aus anderen Gründen Nahaufnahmen in 60 cm Distanz mit entsprechend kürzerer Expositionszeit vor.

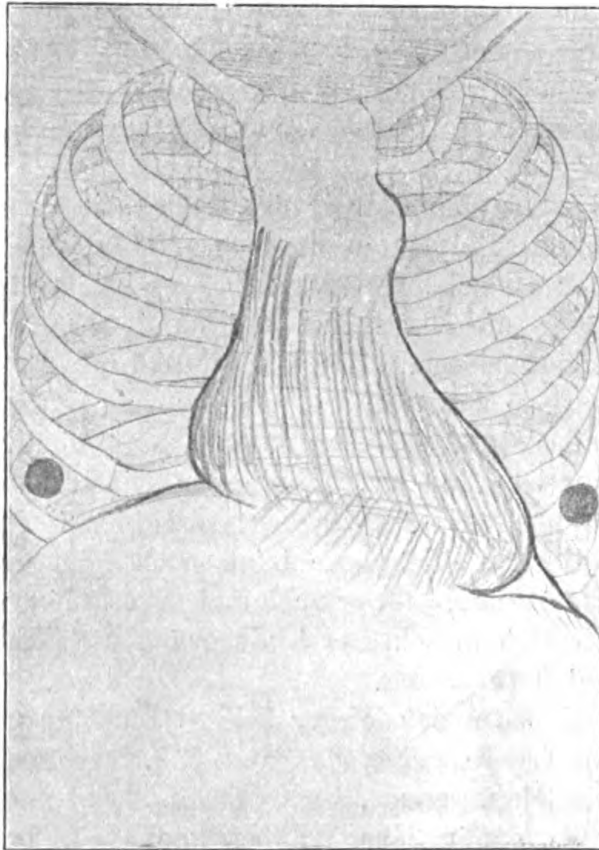
Es fiel uns nun, und zwar nicht nur in den Fällen, in denen infolge einer Magenblase die Herzspitze durch Sekundärstrahlen mit einer Art Lichtschleier bedeckt war, auf, daß es auf vielen Photogrammen nicht gelang, die Herzspitze und damit die linke Herzkontur scharf zu differenzieren. Ein Unipulsapparat stand nicht zu meiner Verfügung, so daß man vielleicht die Undeutlichkeit des Randes zum Teil darauf schieben konnte, daß die Exkursionen des linken Herzens von der Systole zur Diastole besonders groß waren und die Grenze verwaschen erscheinen ließen. Aber auch nach Abzug dieser Fehlerquelle blieb noch häufig an der Herzspitze ein 1—3 cm breiter, schräg nach außen verlaufender heller zarter Schatten, der sich in scharfer Linie gegen die Lunge abhob und zum Zwerchfell herunterzog.

In mehreren Fällen grenzte sich dieser hellere Schatten mit konkavem Rand gegen die Lunge, gegen das Herz und, infolge des bogenförmigen Verlaufs des Diaphragmas, auch gegen dieses konkav ab, so daß er einem Dreieck mit 3 nach außen konkaven, nach innen konvexen Seiten glich. Besonders auffällig war die Abgrenzung nach außen: die nach außen konvexe bogenförmige Kontur des linken Ventrikels ging an einer Stelle in einen Bogen nach der anderen Richtung, nämlich in die nach außen konkave Begrenzungslinie des linken Perikardzipfels über, der nach außen zum Zwerchfell zog, während der Ventrikelrand an der Herzspitze umbog und konvex nach innen verlief. So stellte die Außenkontur im ganzen ein flaches S dar. Dabei waren die Ränder des helleren dreieckigen Zipfels scharf, nicht gezackt, und das ganze Gebilde machte den Eindruck einer feinen, zarten, durchsichtigen Membran. Ganz besonders schön sah man den Perikardzipfel in den Fällen, in denen gleichzeitig eine Magenblase bestand oder durch CO₂-Aufblähung erzeugt wurde.

Bei Durchleuchtung war das dreieckige Gebilde oft nur schwer zu erkennen. Konnte man es sehen, so hob es sich aber immer deutlich von dem dunkleren, pulsierenden linken Herzen ab (s. Fig. 1 und 2).

1) Deutsche med. Wochenschr. 1908 Nr. 5.

Fig. 1.



Ähnliche Gebilde scheinen Schwarz¹⁾ und Mohr²⁾ bei Fettleibigen gefunden zu haben. Ich habe sie aber auch bei ganz mageren Personen konstatieren können, so daß ich mich, wenigstens nicht für alle Fälle, der Schwarzschen Deutung, daß ein extrakardialer Fettklumpen vorliegt, anschließen kann. Nach meiner Ansicht ist es ziemlich sicher, daß es sich in den beschriebenen Fällen um einen Perikardzipfel handeln muß. Damit soll natürlich nicht bestritten werden,

daß dem Zipfel auch Fett eingelagert sein kann. Das Wesentliche aber ist zweifellos die perikardiale Membran.

Rechts habe ich in dieser typischen Form und Ausdehnung nur dreimal einen Herzbeutelzipfel konstatieren können (mit je einem konkaven lateralen und medialen und einem durch die Form des Diaphragmas bedingten konvexen unteren Rand, (s. Bild 3). Dagegen sah ich doch recht häufig im rechten Herzzwerchfellwinkel kleinere membranöse Ausfüllungen; für die Mehrzahl der Fälle gilt aber sicher, was Köhler sagt, daß rechts das Herz mit dem Zwerchfell einen spitzen Winkel bildet.

Mit Residuen alter Perikarditis, mit endzündlichen Adhäsionen,

1) Über einen typischen Röntgenbefund am Herzen Fettleibiger. Wiener klin. Rundschau 1910 Nr. 51. Cit. nach dem Referat in der Zeitschr. f. Röntgenkunde Bd. 13, 1911 und: Die Röntgenuntersuchung des Herzens und der großen Gefäße 1911 p. 44.

2) Demonstration im Ärzteverein Halle, 11, I, 11. Auch Otten (dieses Archiv Bd. 105 p. 418) erwähnt neuerdings diese dreieckigen Gebilde.

können die eben beschriebenen Perikardzipfel nur von dem verwechselt werden, der beide Gebilde nicht kennt. Das normale Perikard ist zart, durchsichtig, scharfrandig, von der Umgebung sich abhebend; perikardiale Adhäsionen, wie sie außer nach überstandener exsudativer Herzbeutelentzündung auch bei Lues vorkommen sollen, sind derb, undeutlich abgrenzbar, unregelmäßig gezackt und in der Intensität des Schattens oft kaum von dem Herzschatten zu differenzieren. Auch war bei meinen Patienten anamnestisch von vorausgegangener Perikarditis oder Lues nichts zu eruieren.

Konnte es sich in den geschilderten typischen Fällen demnach um nichts anderes, als um Zipfel des normalen Perikards handeln, so waren andere Bilder weniger eindeutig, und erst der Vergleich mit den sicheren Beobachtungen führte zu dem Schluß, daß auch hier

Fig. 2.

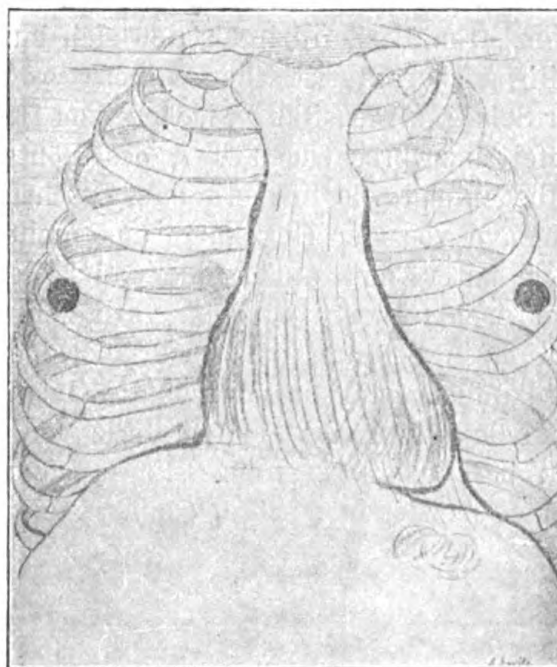
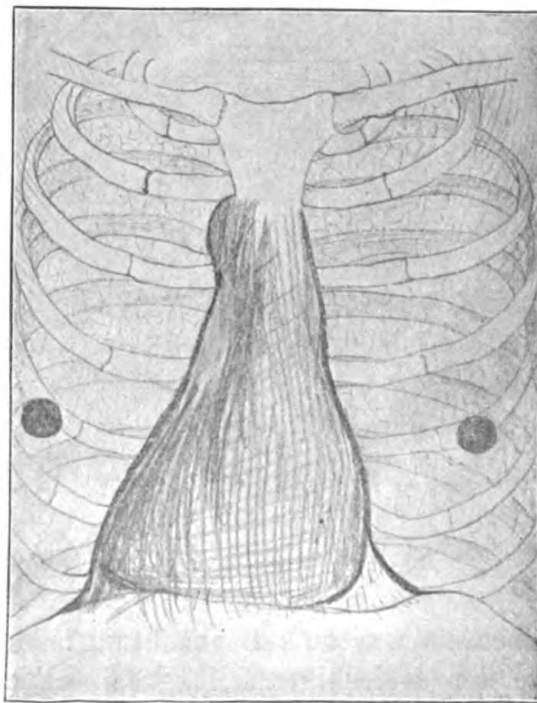
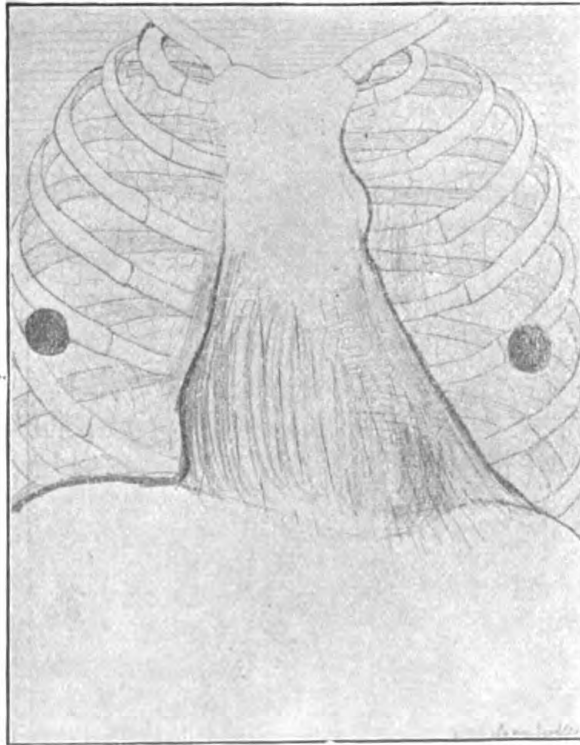


Fig. 3.



auf dem Photogramm ein Stück des Perikards zu sehen sein müsse. Von den geschilderten einwandfreien Beobachtungen eines scharf abgrenzbaren Perikardzipfels ließ sich eine ganze Stufenleiter bis zu völlig uncharakteristischen Bildern verfolgen. So war die Differenz der Schattenintensität zwischen dem Herzen und dem als Perikardzipfel anzusprechenden Teil des Röntgenogramms bisweilen nicht so bedeutend wie in den zuerst beschriebenen Fällen. Bei anderen sah man von der Herzspitze aus nicht konkav, sondern gradlinig nach unten und außen oder auch senkrecht nach unten einen oder auch mehrere Streifen verlaufen. Ich halte es für möglich, daß diese Streifen der Ausdruck einer Längsspannung des Perikardzipfels sind, die durch die Inspiration hervorgerufen wird. Endlich kamen nicht selten Fälle vor, wie sie Köhler angeführt hat, bei denen die ganze linke Ventrikelkontur keinen gut gekrümmten Bogen machte, sondern infolge des straff angespannten

Fig. 4.



Perikards in gerader Linie schräg nach außen zum Zwerchfell herabließ. Hier konnte oft der äußerste laterale Winkel des Herzdreiecks als Perikardzipfel gedeutet werden, zumal wenn man innerhalb dieses spitzen Winkels bogenförmig die Herzkontur nach innen umbiegen sah. Wo letztere nicht deutlich hervortrat, war es unmöglich eine scharfe Grenze zwischen Herz und Perikard zu ziehen (s. Fig. 4).

Besonders instruktiv bezüglich der ganzen Topographie des

Herzbeutels war eine Beobachtung: Man sah außerhalb der Herzspitze den dreieckigen Perikardzipfel mit leicht konkaven Rändern. Von der Herzspitze konnte man das Perikard, straff und gradlinig gespannt, bis zu dem leicht vorspringenden Konus verfolgen

und medial von dieser geraden Linie sah man bogenförmig die dunklere Herzkontur verlaufen (s. Fig. 5).

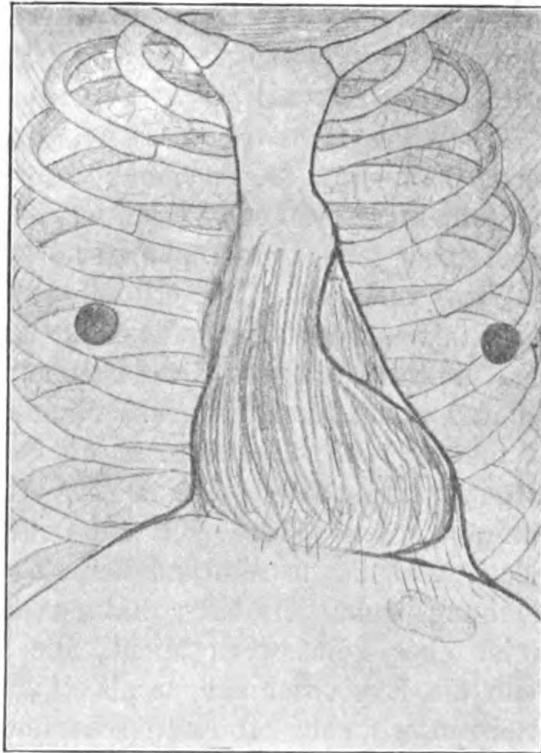
Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß es, wie schon erwähnt, in einer großen Reihe von Fällen, da die Schattenintensität ganz allmählich nach außen abnahm, auch bei tiefer Inspiration nicht möglich war anzugeben, wo der Herzrand aufhörte, und ob überhaupt ein Teil des Bildes dem Perikard zuzurechnen sei.

Ich lasse es dahingestellt, ob es sich hier besonders um Fälle mit sehr großer Exkursionsbreite der Herzaktion gehandelt hat. Auch durch Benutzung von Röhren verschiedener Härtegrade gelang es nicht immer, völlige Klarheit herbeizuführen. Vielleicht bleibt es der Teleröntgenographie mit Unipulsapparaten vorbehalten ein deutlicheres Bild mit schärferer Grenze zu produzieren. Versuche nach dieser Richtung, teleröntgenographisch das Herz in verschiedenen Phasen seiner Kontraktion aufzunehmen, liegen ja bereits vor, so z. B. von von Korányi und von Elischer¹⁾, ferner von Albers-Schönberg²⁾.

Aus meiner kurzen Mitteilung dürfte hervorgehen, daß das normale Perikard auf Herzphotogrammen doch häufiger sichtbar ist, als man seither angenommen hat, nämlich in ca. $\frac{1}{3}$ aller Fälle. Ich halte es für möglich, daß es sich dabei besonders oft um Patienten mit stärkerem Cor mobile handelt, bei dem die Konfiguration des ganzen Perikardsackes vielleicht eine gewisse Rolle spielt.

Wenn diese Tatsache auch, wie eingangs erwähnt, im all-

Fig. 5.



1) Zeitschr. für Röntgenkunde Bd. 12, 1910 p. 265.

2) Verhandlungen der deutschen Röntgengesellschaft Bd. VII, 1911 p. 158.

gemeinen mehr theoretisch interessant, als praktisch bedeutungsvoll ist, so glaube ich doch, daß sie bei einer Beurteilung der Frage, ob bei der Bestimmung der wahren Herzgröße die Orthodiagraphie oder die Teleröntgenographie vorzuziehen sei, nicht außer acht gelassen werden darf. Es kann nicht meine Aufgabe sein, hier alle zugunsten der einen oder anderen Methode sprechenden Argumente anzuführen. Die Frage ist ja auf dem letzten Röntgenologenkongreß ausführlich behandelt worden. So weit ich sehe, ist aber der hier erwähnte neue Gesichtspunkt, die oft schwere Bestimmbarkeit der Grenze von Herzschaten und Perikard, bis jetzt nirgends präzise betont worden.

Zweifellos arbeitet die photographische Platte exakter, als Menschenauge und Menschenhand; die Orthodiagraphie bleibt immer eine subjektive Methode. Doch wissen wir ja, daß auch auf anderen Gebieten zu feine Untersuchungsmethoden für die Praxis oft etwas an Wert verlieren. Ich erinnere nur an die Eiweißproben, mit denen man physiologische Mengen Albumen im Urin nachweisen kann, die gerade wegen ihrer Feinheit für den Praktiker gefährlich sind und schon häufig zu Fehldiagnosen geführt haben. Grödel¹⁾ hat bereits 1908 seine Ansicht dahin ausgesprochen, daß die Teleröntgenographie kaum jemals zur Ausmessung der Herzgröße so benutzt werden dürfte, wie die Orthodiagraphie. „Allerdings erhalten wir bei 2 m Abstand der Röhre von der Platte keine Verzeichnung mehr. Köhler hat das auch mathematisch bewiesen. Es ist aber keineswegs leicht, die Fernaufnahmen auszumessen (wenn die Exposition länger als $\frac{1}{20}$ Sekunde dauert). Vor allem vermischen wir sehr oft einen scharfen Rand des Herzschatens, da auch bei 1 Sekundenaufnahmen die Pulsationen noch die Bildschärfe stören, und oft ist es unmöglich, auf der Platte den Herzschaten von dem Hilusdrüsenschatten, dem Begleitschaten, zu trennen.“

Ich stimme dieser Argumentation vollkommen bei, möchte aber hinzufügen, daß, namentlich links, wie wir gesehen haben, sehr häufig die Grenze auch gegenüber dem Perikard nicht scharf gezogen werden kann, und deshalb eine genaue Messung unmöglich wird.

Beim Orthodiagraphieren fällt dieses Moment weg, wenn man, wie auch Schwarz empfiehlt, weiße Röhren

1) Zeitschr. für med. Elektrizität und Röntgenkunde Bd. X, 1906 p. 171.

nimmt und inspirieren läßt. Ich habe mich wiederholt davon überzeugen können, daß bei starker Abblendung der hellere Perikardzipfel, wenn er überhaupt zu sehen war, sich für das Auge deutlicher vom dunkleren Herzschatten abhob, als es beim Teleröntgenogramm auf der Platte der Fall war, wo der Übergang viel allmählicher erfolgte. Über vergleichende im Liegen aufgenommene Orthodiagramme und Teleröntgenogramme fehlt mir die persönliche Erfahrung.

Trotz dieses Nachteils der Fernaufnahmen wird heute niemand mehr auf die Köhler'sche Teleröntgenographie verzichten wollen, da sie den Vorteil völliger Objektivität besitzt und nach meiner Ansicht auch eine bessere Beurteilung der Form des Herzens und seiner einzelnen Abschnitte erlaubt. Als weiteren Vorzug hebt Grödel mit Recht hervor, daß die Teleröntgenogramme besonders eine korrekte Projektion der Thoraxorgane mit schräg und frontal auffallenden Strahlen gestatten. Auch für die richtige Bewertung der Größenverhältnisse des Gefäßschattens, wo weder Perikard noch stärkere Pulsationen, sondern höchstens der Hilusschatten störend wirken, ist die Fernaufnahme brauchbar, zumal wenn man dafür sorgt, daß die Platte auch den oberen Brustpartien direkt anliegt. Zur exakten geometrischen Ausmessung der Größe des Herzens aber ziehe ich einstweilen die Orthodiagraphie vor aus den von Grödel angeführten Gründen, denen ich noch die Schwierigkeit, den Herzschatten vom Perikardialschatten in scharfer Trennungslinie zu differenzieren hinzufügen möchte.

Aus der medizinischen Klinik zu Königsberg.
Direktor: Geh.-Rat Lichtheim.

**Über das Blutbild bei Erkrankungen der Drüsen mit
innerer Sekretion und seine Beziehungen zum Status
thymico-lymphaticus.**

Von

Privatdozent Dr. L. Borchardt,
Assistent der Klinik.

In eingehenden Untersuchungen an 106 Fällen von Morbus Basedowii machte Kocher¹⁾ im Jahre 1908 auf gewisse Veränderungen des Blutbildes aufmerksam, die sich bei dieser Krankheit mit großer Regelmäßigkeit finden, und die charakterisiert sind durch eine relative Vermehrung der einkernigen Zellen auf Kosten der polynucleären; daneben fand sich häufig eine Leukopenie. Die Ursache dieser eigenartigen Erscheinung ist noch nicht sicher bekannt. Kocher bringt sie in Beziehung mit einer reaktiven Veränderung des lymphatischen Systems bei der Basedow'schen Krankheit und spricht die Vermutung aus, daß diese Hyperplasie der Lymphdrüsen direkt in Status lymphaticus übergehen kann. In ähnlicher Weise schreibt auch Roth²⁾ der lymphatischen Konstitution die Hauptrolle für das veränderte Blutbild bei der Basedow'schen Krankheit zu.

Hyperplasien der lymphatischen Apparate finden sich aber durchaus nicht ausschließlich bei der Basedow'schen Krankheit. Sie sind auch bei Strumen anderer Art häufig beobachtet worden. Und wie später noch auseinander gesetzt werden soll, finden sie sich überhaupt sehr häufig bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion aller Art. Wenn die Hyperplasie der lymphatischen Apparate also die Ursache der lymphatischen Veränderungen des Blutbildes bei der Basedow'schen Krankheit ist, so darf man erwarten, daß sich die gleichen Veränderungen des Blutes auch bei

1) Archiv f. klin. Chir. 87, 1908 p. 131.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1910 p. 258.

anderen Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion finden, vor allen Dingen aber beim Status thymico-lymphaticus selbst. Ist das der Fall, so sind die Blutveränderungen als Zeichen solcher Veränderungen anzusehen, die als Status lymphaticus, thymicus, hypoplasticus usw. beschrieben worden sind und die — wenn auch nicht untereinander identisch — doch viel Ähnlichkeit untereinander aufweisen.

Bevor ich aber auf den Status thymico-lymphaticus und die dabei beobachteten Veränderungen des Blutbildes eingehe, seien hier zunächst einige ausführlichere Daten über das Blutbild bei Basedow'scher Krankheit selbst gegeben.

Schon vor Kocher berichtete Ciuffini¹⁾ im Jahre 1906 über Blutuntersuchungen bei 6 Fällen von Morbus Basedowii. Er fand eine mäßige Verminderung des Hämoglobins, keine Veränderung der Erythrocyten; dagegen wiesen die Zahlenverhältnisse der Leukocyten regelmäßig eine Abweichung von der Norm auf; ihre Zahl war herabgesetzt. Die polynucleären Elemente waren stets, oft in hohem Grade zugunsten der mononucleären vermindert. Diese Verminderung betraf im wesentlichen die neutrophilen Leukocyten, während Eosinophile und Mastzellen in normalen Verhältnissen vorhanden waren. Im folgenden Jahre teilte Caro²⁾ einen Fall von schwerem, in kurzer Zeit zum Tode führenden Morbus Basedowii mit, in dem das relative und absolute Überwiegen der Lymphocyten im Blute so auffällig war, daß er von einem Status pseudo-leucaemicus bei seinem Kranken sprach.

In den ausführlichen Untersuchungen Kocher's³⁾, durch die zuerst die allgemeine Aufmerksamkeit auf diese Veränderungen gelenkt wurde, wird auf die große Regelmäßigkeit der beschriebenen Blutveränderungen bei Basedow'scher Krankheit hingewiesen. Er fand sie bei schweren Fällen ausgeprägter als in leichten, im Anfang deutlicher als später. Eine große Reihe von Untersuchern hat diese Befunde bestätigt, zunächst Caro⁴⁾ in weiteren Fällen, dann Gordon und Jagić⁵⁾, di Giovine⁶⁾, Kurloff⁷⁾, Bühler⁸⁾,

-
- 1) Il policlinico 1906 Nr. 7.
 - 2) Berl. klin. Wochenschr. 1907 p. 17.
 - 3) l. c.
 - 4) Berliner klin. Wochenschr. 1908 p. 1755.
 - 5) Wiener klin. Wochenschr. 1908 p. 1589.
 - 6) Giorn. intern. dell scienze med. 1908 Nr. 21.
 - 7) Wratschebnaja Gazeta 1909 Nr. 13.
 - 8) Münchener med. Wochenschr. 1910 p. 1001.

Brasch¹⁾, Carpi²⁾, Kappis³⁾, Charlotte Müller⁴⁾, Roth⁵⁾, Turin⁶⁾, van Lier⁷⁾, Marañón⁸⁾, Capelle und Bayer⁹⁾, Sudeck¹⁰⁾, Schridde¹¹⁾, Determann¹¹⁾, Stark¹²⁾, Rehn¹³⁾, Klose, Lampé und Liesegang¹⁴⁾, Ledoux¹⁵⁾.

Es möchte nach so zahlreichen übereinstimmenden Untersuchungen fast überflüssig erscheinen, daß ich an dem Material der Königsberger medizinischen Klinik, das mir von Herrn Geheimrat Lichtheim für meine Untersuchungen zur Verfügung gestellt worden ist, die Blutuntersuchungen bei Basedow'scher Krankheit zusammengestellt und die gleichen Veränderungen nachgewiesen habe. Da es mir aber darauf ankam, die bei der Basedow'schen Krankheit festgestellten Blutveränderungen mit solchen bei anderen Krankheiten zu vergleichen, so habe ich im folgenden die Blutuntersuchungen an 31 Fällen von Basedow'scher Krankheit mitgeteilt, die in den letzten Jahren an der Klinik beobachtet wurden. Eine Lymphocytose des Blutes nahm ich — ebenso wie Starck — an, wenn die Zahl der Lymphocyten mehr als 30% der Leucocyten ausmachte, eine Leukopenie, wenn die Zahl der Leucocyten weniger als 6000 betrug.

Unter Zugrundelegung dieser Einteilung fand sich bei 31 Fällen von Basedow'scher Krankheit 14mal Leukopenie und 16mal eine Lymphocytose. Eine Vermehrung der Eosinophilen (auf mehr als 5%) fand sich nur einmal. Nur in 9 von diesen Fällen fehlte jegliche Veränderung des Blutes in dem angegebenen Sinne. Die Zahl der Polynucleären sank in einem Falle bis auf 26,5%, in einem anderen bis auf 29%; meist waren die Veränderungen allerdings weniger hochgradig (vgl. Tabelle I).

Meine Untersuchungen bestätigen im wesentlichen die Resultate

- 1) Zentralbl. f. Stoffw. 1910 p. 769.
- 2) Berliner klin. Wochenschr. 1910 p. 2059.
- 3) Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 21, 1910 p. 729.
- 4) Med. Klin. 1910 Nr. 34.
- 5) Deutsche med. Wochenschr. 1910 p. 258.
- 6) Deutsche Zeitschr. f. Chir. 107, 1910 p. 343.
- 7) Bruns Beitr. z. klin. Chir. 69, 1910 p. 201.
- 8) Bol. dela Soc. Espag. de Biol. 1911 p. 75.
- 9) Bruns Beitr. z. klin. Chir. 72, 1911 H. 1.
- 10) Deutsche med. Wochenschr. 1911 p. 814.
- 11) Ref. ibid. p. 1103.
- 12) Deutsche med. Wochenschr. 1911 p. 2168.
- 13) ibidem. p. 2177.
- 14) Bruns Beitr. zur klin. Chir. 77, 1912 p. 683.
- 15) Prov. méd. 25, 1912 p. 13.

Tabelle I.
Blut bei Morbus Basedowii.

Fall	Hb.	R.	W.	Polyn.	kl. L.	gr. L.	Monon. u. Überg.	Eosinoph.	Mastz.	Bemerkungen
1	108	5 680 000	3 000	62,6	22,4	5,6	4,3	4,7	0,4	Menopause, Genitalatrophie, Drüsenanschwellungen
2	98	—	3 600	55	35	1	1,5	7	0,5	
3	79	5 450 000	4 000	47,5	24	14	13	0,5	1	Fehlend d. Scham- u. Achselhaare
4	80	3 500 000	4 000	66	14	12	3	4	1	
5	73	4 600 000	4 200	29	35	8,5	26,5	1	—	
6	85	5 450 000	4 600	80	6	12	1	1	—	
7	78	4 230 000	5 100	50	40	3	5,5	1	0,5	
8	75	3 900 000	5 400	56	24	2	13,5	4	0,5	
9	60	2 720 000	5 600	60	40	—	—	—	—	
10	77	3 800 000	5 600	60	28	11	—	1	—	
11	68	3 920 000	5 700	63	19,5	17,5	—	—	—	
12	75	4 340 000	5 700	67	31	—	2	—	—	
13	80	5 280 000	5 700	68,5	23	3,5	5	—	—	
14	74	3 270 000	5 700	81	10	8	1	—	—	
15	98	—	6 100	51	46	—	3	—	—	
16	67	3 870 000	6 100	70	18	9	—	3	—	
17	85	4 100 000	6 500	60,5	20,5	13,5	2	2,5	1,5	
18	70	3 560 000	6 700	70	23	—	5	2	—	
19	75	4 010 000	7 000	63	31,5	—	5	0,5	—	
20	75	4 530 000	7 100	44,5	37,5	11,5	3	1	0,5	
21	72	3 850 000	7 800	71	17	8	2	—	2	
22	79	3 050 000	7 900	69	20	0,5	9,5	1	—	
23	90	4 470 000	8 000	80	17,5	—	2,5	—	—	
24	105	5 840 000	8 150	26,5	44,5	25	—	4	—	
25	102	—	8 600	60	32,5	2	2,5	3	—	
26	78	4 190 000	9 000	52	35	0,5	9,5	3	—	
27	102	4 800 000	9 200	63	30	—	6	1	—	
28	107	4 860 000	10 400	70,5	20	1,5	7	1	—	
29	86	5 340 000	11 200	70	19	2,5	7	1,5	—	
30	80	4 400 000	12 000	85	13	1.	1	—	—	
31	70	3 700 000	31 400	84	16	—	—	—	—	

†. Thymushyperplasie

der anderen Autoren, daß die von Kocher u. a. geschilderten Blutveränderungen bei Basedow'scher Krankheit sehr häufig beobachtet werden. Auch die Vermehrung der Übergangszellen fand sich in vielen meiner Fälle. Vermißt habe ich dagegen eine Eosinophilie, die sich nur in einem meiner Fälle fand, während ihr Zappert, Cinffini und Starck relativ häufig begegneten.

Die Anschauung, daß diese Blutveränderungen mit Hyperplasien des lymphatischen Apparates in Beziehung stehen, stützt sich auf ein großes Tatsachenmaterial, aus dem hervorgeht, daß sowohl Thymushyperplasien wie Hyperplasien anderer lymphatischer Organe bei Basedow'scher Krankheit sehr häufig sind. Cooper¹⁾ berichtete bereits 1832, Markham²⁾ 1858 über einen Fall von Thymushypertrophie bei Kropf. 1872 berichtete Hutchinson³⁾ über einen Fall von Morbus Basedowii bei einem Kinde, bei dem er eine Vergrößerung der Lymphdrüsen feststellte, 9 Jahre später zeigte Guéneau de Mussy⁴⁾, daß in 3 von 4 von ihm beobachteten Fällen von Basedow'scher Krankheit die rechtsseitigen Tracheal- und Bronchialdrüsen geschwollen waren. Gowers⁴⁾ machte dann zuerst darauf aufmerksam, daß zuweilen im Verlauf der Basedow'schen Krankheit eine Lymphdrüsenanschwellung auftritt, die sich rasch entwickelt, aber nur langsam wieder zurückbildet. Fr. Müller⁵⁾ konnte, nachdem er durch den Obduktionsbefund dreier Fälle darauf aufmerksam geworden war, konstant das Bestehen von Lymphdrüsenanschwellungen am Halse bei Basedowkranken nachweisen, und Pässler⁶⁾ berichtete bald darauf über ähnliche Befunde. Mattiessen⁷⁾ erwähnt Schwellung der Halslymphdrüsen in 3 Fällen von Basedow'scher Krankheit, von denen 2, die vergeblich mit Thymussubstanz behandelt waren, eine Thymushypertrophie aufwiesen. Ein Fall von Thymushypertrophie bei Basedow'scher Krankheit wurde auch im nächsten Jahre von Mackenzie⁸⁾ mitgeteilt. In einem in wenigen Monaten letal verlaufenen Falle Hirschlaff's⁹⁾ fanden sich bei der Autopsie zahlreiche geschwollene Halslymphdrüsen, Hyperplasie der Mandeln, der Milzfollikel, der lymphatischen

- 1) Cit. n. Hart, Münchener med. Wochenschr. 1908 p. 745.
- 2) Cit. n. Möbius in Nothnagel's Handb. 1897.
- 3) Cit. n. Sattler in Gräfe-Sämisch's Handb. II, 9, 1908 p. 373.
- 4) Handb. d. Nervenkr. Bonn 1892, 3. Bd. p. 256.
- 5) Deutsches Arch. f. klin. Med. 51, 1893 p. 335.
- 6) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 6, 1895 p. 210.
- 7) Diss. Erlangen 1896.
- 8) Amer. Journ. of med. scienc. 1897.
- 9) Zeitschr. f. klin. Med. 36, 1898 p. 200.

Apparate des Darmes, sowie ein großer persistierender Thymus. Bonnet¹⁾ fand bei Morbus Basedowii 28mal persistierenden Thymus, unter 6 Fällen, die plötzlich starben, viermal. Thorbecke²⁾ konnte 1905 36 Fälle von Thymushypertrophie bei Basedow'scher Krankheit zusammenstellen, denen Gierke³⁾ weitere 6 hinzufügte; die Arbeit Rössle's⁴⁾ stützt sich (1908) bereits auf 52 derartige Fälle. Unter 60 autoptisch kontrollierten Fällen fand Capelle⁵⁾ in 79% Thymushypertrophie. Unter Hansemann's⁶⁾ 8 Autopsien fanden sich 4, unter Thomsen's⁷⁾ 8 Fällen 3 mit Thymushypertrophie. Graupner⁸⁾ sieht die Hyperplasie der benachbarten Lymphdrüsen, des Thymus usw. als Zeichen fortschreitender Vergiftung bei schwerer Basedow'scher Krankheit an. Die Häufigkeit der Thymushypertrophie bei Morbus Basedowii ist von fast allen Autoren auf dem letzten Chirurgenkongreß⁹⁾ hervorgehoben worden. Dem Auftreten lymphatischer Herde in der Basedowstruma ist zuerst von MacCallum und Th. Kocher, neuerdings aber besonders von Simmonds¹⁰⁾ große Aufmerksamkeit geschenkt worden, der sie in 80% seiner Fälle beobachtete. v. Werdt meint dagegen, daß sie bei Strumen anderer Art häufiger als bei Basedowstrumen zu finden seien.

Von seiten der Internisten existieren nur spärliche Angaben über Status lymphaticus bei Basedow'scher Krankheit. Außer den erwähnten Befunden von Fr. Müller, Pässler usw. finde ich nur bei Neusser¹¹⁾ einen Hinweis auf die Häufigkeit dieses Zusammenhanges. Neusser erwähnt, daß er mehrere Basedowfälle beobachtet hat, welche die Merkmale der hypoplastischen Konstitution in sich trugen. Einen Fall mit Genitalatrophie, Fehlen der Scham- und Achselhaare, 4600 weißen Blutkörperchen, einer Lymphocytose von 50% neben den Erscheinungen der Hyperplasie des lymphatischen Apparates schildert er ausführlich.

Unter den Fällen, deren Blutbild in Tabelle I mitgeteilt wurde,

- 1) Cit. n. Neusser.
- 2) Diss. Heidelberg, 1905.
- 3) Münchener med. Wochenschr. 1907 p. 775.
- 4) ibid. 1908 p. 377.
- 5) ibid. 1908 p. 1826.
- 6) Berliner klin. Wochenschr. 1905 Nr. 44 a p. 65.
- 7) Ref. Schmidt's Jahrb. 295, p. 170.
- 8) Münchener med. Wochenschr. 1910.
- 9) Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911 p. 906.
- 10) Deutsche med. Wochenschr. 1911 p. 2164.
- 11) Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Wien, Braumüller, 1911.

finden sich nun 2 mit sicheren klinischen Erscheinungen lymphatischer Konstitution (Fall 2 und 14); nur der erste dieser beiden Fälle zeigt die typischen Blutveränderungen, der zweite allerdings Leukopenie, aber ein normales Blutbild. Bei dem einzigen Falle, der zur Autopsie kam (Fall 26), fand sich post mortem eine Thymushypertrophie. Die hier erst kurz vor dem Tode vorgenommene Blutuntersuchung zeigte eine polynucleäre Leukocytose, die mit der Basedow'schen Krankheit nichts direkt zu tun haben kann und wohl mit der sub finem aufgetretenen Temperatursteigerung zusammenhängt. Bei den anderen 2 Fällen zeigten sich folgende klinischen Erscheinungen:

Fall 2 (Tab. I). Wilhelmine B., 39 Jahre. Keine Kinderkrankheiten; mit 10 Jahren Pocken. Schon immer Verdickung des Halses, die in letzter Zeit nicht zugenommen hat. Seit einigen Jahren Herzklopfen. Bis vor 6 Monaten regelmäßige Menstruation. Seit 6 Monaten starkes Herzklopfen, Dyspnoe, Schmerzen am ganzen Körper, Nervosität, Zittern, Schweiß, Abmagerung trotz Heißhunger, keine Augensymptome. Seitdem Menopause. — Bei der Aufnahme (28. September 1911) fanden sich (außer den Basedowsymptomen) geringe Ödeme beider Unterschenkel, beiderseits einige seitliche und hintere Halsdrüsen, Supraclavicular- und Achseldrüsen, aber keine Cubital- und Inguinaldrüsen zu fühlen. Mangelhafte Behaarung der Scham- und Achselgegend. Die Genitaluntersuchung (Prof. Hofbauer) ergibt hochgradige Genitalatrophie. Bei der Röntgendurchleuchtung sieht man in der dem Thymus entsprechenden Gegend eine geringe Verschattung. — Eine wesentliche Besserung wird während der Behandlung nicht erzielt.

Fall 14 (Tab. I). Amalie D., 47 Jahre, aufgenommen am 23. Dezember 1908. Vor 13 Jahren 1 normaler Partus. Keine Aborte. Seit 1 Jahr Atemnot, Anschwellung der Füße, Unruhe, Schwäche. Seit $\frac{1}{2}$ Jahr Anschwellung des Leibes, die dauernd zunahm. Seitdem sind ihr die Haare am ganzen Körper ausgegangen (Kopf-, Achsel- und Schamhaare). Die Periode begann mit 16 Jahren, war immer regelmäßig. Vor 1 Jahre verlor sie die Regel, die nur einmal vor $\frac{1}{2}$ Jahre wiederkehrte. — Bei der Aufnahme fand sich außer Basedowsymptomen Fehlen der Scham- und Achselhaare, Ödem der Füße, keine Lymphdrüsenanschwellungen, kein Milztumor. Verlauf ohne Belang (eine Genitaluntersuchung fehlt leider in diesem Falle).

Über die Symptomatologie und Pathologie der lymphatischen Konstitution herrschen nun allerdings noch vielfach unklare Vorstellungen. Ihre klinischen Erscheinungen sind überhaupt wenig studiert. In letzter Zeit hat sich nur Neußer¹⁾ eingehender mit dem Gegenstand beschäftigt, der die folgenden Erscheinungen als objektive Symptome der hypoplastischen Konstitution schildert:

„Hochwuchs, Riesenwuchs, Zwergwuchs, partielle und allge-

1) l. c. p. 227.

meine Deformitäten der Knochen und des Skeletts, wie bei Ostitis deformans und Akromegalie, ebenso aber auch ein schlanker, zierlicher Knochenbau bei normal großen und kleinen Individuen, großer und kleiner Kopf, Schädelanomalien, lange Arme und Beine, ein dem Alter nicht entsprechendes Offenbleiben der Epiphysenfugen, pastöses anämisches Aussehen und häufig abnorme Fettbildung, namentlich in der Umgebung der Mammae, des Unterbauchs, an den Hüften und am Gesäß, wie bei Kastraten. Auch das Vorhandensein heterologer Sexualmerkmale, wie sie als Folge des Ausbleibens der sekundären Geschlechtscharaktere zur Genüge bekannt sind, wie z. B. Erweiterung des Beckenquerschnitts, weibliche Konfiguration der Extremitäten, Gynäkomastie, können bei Männern als Leitfaden der Diagnose dienen. Desgleichen kann die Behaarung von Wichtigkeit sein, bartloses Gesicht, Haarlosigkeit des Stammes, des Perinäums, der unteren und oberen Extremitäten, oder das Auftreten von Wollhärchen namentlich an bestimmten Körperstellen. Wangen, Rücken, Vorderarm und Waden, wie sie die zarte und feine Haut des Weibes mitunter charakterisieren, spärliche Ausbildung oder gänzlichliches Fehlen derselben, weiblicher Behaarungstypus am Mons veneris. . . . Hohe Stimme, wenig vorspringendes Pomum Adami, kleiner Penis, kleine Hoden, kleine und atrophische Prostata, Kryptorchismus, fehlende Spermatogenese, sowie andere Zeichen der Hypoplasie der Genitalien Ähnliche Anhaltspunkte . . . finden sich in den Kontrasten, welche die einzelnen Teile des weiblichen Körpers betreffen. Ein üppiger Haarwuchs bei erwachsenen weiblichen Individuen, deren Mons veneris wenig behaart ist, fehlende oder spät einsetzende Menstruation, hypoplastischer Uterus, allgemein gleichmäßig verengtes Becken und sonstige Zeichen von Hypoplasie, resp. Infantilismus an den inneren Genitalien, männliche Klangfarbe der Stimme, männlicher Bau des Larynx, männlicher Behaarungstypus, flache Brust, schmale Hüften. . . . Ebenso können uns Anomalien am Zirkulationsapparat auf den Bestand eines Status lymphaticus hinweisen, wie z. B. kleines hypoplastisches Herz, kongenitale Mitralstenose und andere angeborene Herzanomalien, insbesondere aber angeborene Enge der Aorta und des Gefäßsystems.“

Diese Symptome sind nun im Einzelfalle sehr verschieden ausgeprägt. Der Vielgestaltigkeit des Symptomenbildes entspricht es, daß unter dem Namen Status lymphaticus, Status thymicus, Status hypoplasticus Krankheiten beschrieben worden sind, die sich nicht vollständig untereinander decken. Es liegt aber kein Grund vor,

diese Affektionen voneinander zu trennen; die Anomalie kann eben unter den verschiedenartigsten Bildern auftreten.

Auf Grund der von Neußer gegebenen Definition ist es nun auch uns gelungen eine Reihe von Fällen zu finden, bei denen die Erscheinungen der hypoplastischen Konstitution zu konstatieren waren. Das Blutbild dieser Fälle war uns von besonderem Interesse im Vergleich zu dem Blutbild bei Basedow'scher Krankheit. Ich gebe zunächst einige kurze klinische Daten dieser Fälle:

Fall 1. Heinrich R., 15 Jahre, aufgenommen am 27. März 1911. Angina catarrhalis. Vorgeschichte o. B. Ziemlich kleiner muskulöser Mensch in gutem Ernährungszustand. Tonsillen auch nach Ablauf der Angina vergrößert. Submaxillardrüsen, Halsdrüsen sowie eine Drüse in der linken Ellenbeuge von Erbsengröße fühlbar, nicht schmerzhaft, fühlbarer Milztumor.

Fall 2. Fritz T., 16 Jahre, aufgenommen am 13. September 1911. Seit einer Masernerkrankung vor 5 Jahren 3—4 mal täglich Anfälle von Petit mal. Bis in die letzte Zeit ab und zu Bettnässen. — Kleiner Patient in gutem Ernährungszustand, reichliches Fettpolster, besonders an den Waden. Fehlen der Scham- und Achselhaare bei gut entwickelten Genitalien. Geringe Drüsenschwellungen am Hals, eine bohngroße Drüse in der Leistenbeuge. Eine fühlbare Lymphdrüse im rechten Sulcus bicipitalis post. Hypertrophie der Rachentonsille. Sprache nasal. Milz eben fühlbar.

Fall 3. August S., 16 Jahre, aufgenommen am 17. November 1911. Seit 4 Tagen Stiche der Lebergegend. — Kräftiger Körperbau. Pastöser Habitus. Am Halse beiderseits perlschnurartige Drüsenketten von geringer Größe fühlbar. Sehr große Tonsillen.

Fall 4. Olga H., 19 Jahre, aufgenommen am 29. Mai 1911. Seit 5 Jahren Schwellung der Beine, mitunter auch der Augenlider und der Magengegend; noch nicht menstruiert. Mittelgroßes, gut genährtes Mädchen, pastöser Habitus. Fehlen der Scham- und Achselhaare. Mammae noch nicht entwickelt. Hochgradiges Ödem der Beine. Sehr große, zerklüftete Tonsillen. Vergrößerung der Zungenbalgfollikel. Rachentonsille. Infantile Genitalien. Unter Thyreoidinbehandlung Verschwinden der Ödeme, Auftreten der Menstruation.

Fall 5. Auguste K., 16 Jahre, aufgenommen am 11. März 1911, wegen Chorea minor in Behandlung. Noch nicht menstruiert. Großes Mädchen von infantilem Habitus. Achselhaare fehlen, Pubes sehr spärlich. Große, zerklüftete Tonsillen. Rachentonsille. Zu beiden Seiten des Halses eine Reihe großer Drüsen fühlbar.

Fall 6 und 7. 2 Brüder von 11 und 14 Jahren mit hochgradiger Fettleibigkeit und pastösem Habitus, wegen Angina septica in Behandlung. Der Jüngere stirbt: Thymushyperplasie, geringe Milzhyperplasie.

Fall 8. Elisabeth L., 17 Jahre; auffallende Körpergröße, sehr lange Arme und Beine, große Tonsillen, Drüsenschwellungen am Halse, Infantilismus der Genitalien leichten Grades.

Fall 9. Minna H., 21 Jahre. Seit 2 Jahren Menopause, wegen Lebercirrhose in Behandlung. Bei der Autopsie Thymushyperplasie.

Fall 10. Lisbeth K., 38 Jahre. Biliäre Lebercirrhose, *Maladie de Morvan*, *Acanthosis nigricans*. Bei der 1. Aufnahme vor 1 Jahr keine Menstruationsstörungen, keine Anomalien der Behaarung, keine Drüsen-schwellungen. Seitdem nur einmal menstruiert. Jetzt Fehlen der Achselhaare, wenig Schamhaare. Seitliche Halsdrüsen fühlbar. Genitalatrophie.

Bei Blutuntersuchungen dieser Kranken fanden sich nun die folgenden, z. T. recht charakteristischen Veränderungen (cf. Tabelle II):

Tabelle II.
Blut bei Status lymphaticus.

Fall	Hb.	R.	W.	Polyn.	kl. L.	gr. L.	Monon. u. Überg.	Eos.	Mast- zellen	Bemerkungen
1	88	—	5 000	46	38,5	3	7,5	4	1	
2	73	4 120 000	5 300	56,5	32	7	2	2	0,5	
3	92	—	5 100	54,5	36	1	1	7,5	0	
4	100	4 940 000	7 400	65	81,2	0,4	1,2	1,6	0,6	19 J. Noch nicht menstruiert
5	72	3 130 000	12 200	68	24	7	0	1	0	
6	98	5 110 000	20 500	80	14		5	1	0	
7	—	—	21 800	94	2		4	0	0	
8	85	4 390 000	9 700	54	36	1,5	3	3	1,5	
9	49	3 800 000	4 000	61	17,5	4,5	8	7,5	1,5	21 J. Seit 2 J. Menopause
10	72	4 250 000	4 000	50	40	2,5	4	2,5	1	38 J. Genitalatrophie.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß sowohl Leukopenie wie Lymphocytose zu den regelmäßigen Erscheinungen beim Status thymico-lymphaticus gehört. Die Lymphocytose fehlte nur in 2 Fällen, die infolge einer septischen Angina eine polynucleäre Leukocytose aufwiesen, sowie in Fall 9, in dem aber Leukopenie beobachtet wurde. 2 Fälle zeigten eine auffällige Vermehrung der eosinophilen Zellen auf 7,5 %.

Für die Frage nach den Beziehungen der Basedow'schen Krankheit zum Status lymphaticus war es natürlich von der größten Bedeutung, ob die Basedow'sche Krankheit sowohl hinsichtlich der somatischen Veränderungen der lymphatischen Apparate wie der Veränderungen des Blutbildes eine Sonderstellung unter den Schilddrüsenerkrankheiten einnimmt, oder ob bei anderen Erkrankungen der Schilddrüse sich ähnliche Beziehungen nachweisen lassen.

Über das Vorkommen lymphatischer Veränderungen bei Kropf ohne Basedowsymptome ist bisher wenig bekannt. v. Werdt fand Lymphfollikelanhäufung in der Schilddrüse bei gewöhnlichen Strumen mit großer Regelmäßigkeit, während er sie bei Basedowstrumen meist vermißte. Über Hyperplasien des Thymus bei unkomplizierten Kröpfen liegen meines Wissens Untersuchungen nicht vor.

Unter diesen Umständen war es von Interesse, ob bei Strumen ähnliche Blutveränderungen wie bei Basedow'scher Krankheit auftreten, da man hoffen durfte, daß sich aus solchen Befunden Analogieschlüsse über lymphatische Veränderungen bei Strumen ziehen lassen würden.

Diese Frage ist verschieden beantwortet worden. Während Turin ¹⁾, der das Material der Kocher'schen Klinik verarbeitete, den Standpunkt vertritt, daß die lymphatischen Veränderungen des Blutes bei Strumen anderer Art selten vorkommen, hat Mac Carisson ²⁾ schon im Jahre 1906 in über 100 Blutuntersuchungen bei endemischem Kropf eine ganz regelmäßige wesentliche Vermehrung der lymphatischen Zellen im Blute nachgewiesen; daneben fand er nicht selten eine Eosinophilie (bis zu 22 ‰). Auch Charl Müller ³⁾, Krecke ⁴⁾, Kostlivy ⁵⁾, Carpi ⁶⁾, Kappis ⁷⁾ und Marañón ⁸⁾ fanden bei einfacher Struma öfters eine relative Lymphocytose im Blute. Diese Befunde sind auch durch unsere Untersuchungen bestätigt worden: von 5 Fällen mit Struma die in letzter Zeit an unserer Klinik zur Beobachtung kamen, wiesen 3 Leukopenie, 3 eine Lymphocytose auf. Nur in Fall 4 fehlte jegliche Veränderung des Blutbildes (cf. Tabelle III).

Tabelle III.
Blut bei Struma.

Fall	Hb.	R.	W.	Polyn.	kl. L.	gr. L.	Monon. u. Überg.	Eos.	Ma.	My.	eos. My.
1	103	4 100 000	3200	56,5	30,5	1	9,5	1,5	1	0	0
2	47	3 050 000	3800	62,5	15	14	5	2	0	0,5	1
3	108	—	5700	59,5	35,5	1	3,5	0,5	0	0	0
4	82	4 680 000	7200	85	3,5	5,5	4,5	1,5	0	0	0
5	101	—	7400	57,7	35,5	1,8	4	0,5	0,5	0	0

Eosinophilie fand sich in meinen Fällen nicht. Ich erwähne aber, daß es sich hier um sporadische Fälle von Struma handelt, während Mac Carrison bei endemischem Kropf häufiger Eosinophilie konstatierte. Diese Differenzen sind also möglicherweise auf die verschiedenartige Grundkrankheit zurückzuführen; jedenfalls sind sie nicht von prinzipieller Bedeutung.

Nach alledem ist ein wesentlicher Unterschied im Blutbilde

1) l. c.

2) The Lancet 1906, II p. 1570.

3) l. c.

4) Münchener med. Wochenschr. 1909 Nr. 1.

5) Grenzgeb. 21, 1910 H. 4.

bei Basedow'scher Krankheit und Kropf nicht zu verzeichnen; in beiden Fällen ist die Zahl der Lymphocyten relativ vermehrt, die Zahl der Leukocyten überhaupt oft vermindert. Diese Symptome in beiden Fällen auf dieselbe Ursache zurückzuführen, auf eine lymphatische Konstitution, liegt nahe. Es empfiehlt sich jedenfalls daraufhin, den Veränderungen des lymphatischen Systems bei Strumösen, die zur Autopsie gelangen, mehr Aufmerksamkeit zu schenken als bisher.

Nicht viel mehr ist über die Beziehungen des Myxödems zum Status thymico-lymphaticus bekannt. Ewald¹⁾ beschreibt kurz die anatomischen Veränderungen der Schilddrüse bei 15 Fällen von Myxödem und erwähnt beiläufig: „Gleichzeitig wird eine Neubildung des lymphatischen Gewebes angegeben.“ Ausführlicher kommt er darauf nicht zurück. Von den 5 Myxödemkranken, deren Blutbild Bence und Engel²⁾ beschreiben, zeigten 4 Genitalatrophie und Fehlen der Scham- und Achselhaare. Auch eine von mir beobachtete Kranke (Tabelle IV, Fall 15) klagte über Amenorrhöe und Fehlen der Scham- und Achselhaare; die gynäkologische Untersuchung ergab ein infantiles Genitale. Daß über fühlbare Lymphdrüsen bei Myxödem von klinischer Seite nicht berichtet ist, darf bei der Beschaffenheit der Haut nicht wundernehmen.

Was nun die Blutbefunde anbetrifft, so geht aus der folgenden Tabelle IV hervor, daß sich fast in allen Fällen Veränderungen des Blutes zugunsten der Lymphocyten vorfinden. Ich habe in diese Tabelle alle mir aus der Literatur bekannt gewordenen Fälle von Blutuntersuchungen bei Myxödem mit aufgenommen.

Gewisse Schwierigkeiten macht die Beurteilung der Fälle 5 und 6. Esser³⁾ beschreibt in den beiden Fällen, die er beobachtet hat, das Auftreten ziemlich reichlicher Myeloblasten, die nach der spezifischen Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten im Blute fehlten. Ich lasse seine eignen Worte hier folgen: „Die übrigbleibenden mononucleären weißen Blutkörperchen schwankten in ihrer Größe zwischen der eines Lymphocyten und der eines großen mononucleären Leukocyten. Ihr großer, ziemlich blaß gefärbter, mehr oder weniger rundlich gestalteter Kern wurde in den meisten von einem schmalen, sich stellenweise unregelmäßig vorbuchtenden, ziemlich stark basophilen Protoplasma umgeben, das in einzelnen Zellen einen mehr oder weniger rötlichen Schimmer

1) Krankheiten der Schilddrüse in Nothnagel's Handb. 1896.

2) Wiener klin. Wochenschr. 1908 p. 905.

3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 89, 1907 p. 576.

hatte und hier und da auch äußerst spärliche, feinste, neutrophile Granulationen erkennen ließ. Bei einzelnen war der Protoplasmasaum breiter und dunkler gefärbt, von dem sich der kleinere Kern nur schwer abgrenzen ließ. Bei der großen Verwirrung, die in bezug auf die Bezeichnung verschiedener Arten von weißen Blutkörperchen herrscht, ist es schwierig, die letztbeschriebenen Zellarten unter bestimmte Kategorien unterzubringen. Jedenfalls halte ich sie für Knochenmarkszellen und zwar nur zum kleineren Teil für ausgebildete Myelocyten, zum größeren Teil für identisch mit den von Nägeli beschriebenen Myeloblasten und den von Türk als lymphoide Markzellen bezeichneten Zellen. Die mit dem breiteren, stärkeren basophilen Protoplasma und kleineren Kern würden den von Türk beschriebenen Reizungsformen entsprechen.“ Daß die Deutung, die Esser diesen Zellen gibt, richtig ist, muß zweifelhaft bleiben, um so mehr als das Auftreten so großer Mengen von Myeloblasten bei Fehlen leukämischer Veränderungen ganz ohne Analogien dasteht. Es erscheint mir nicht ganz unwahrscheinlich, daß auch diese Zellen dem lymphatischen System zuzurechnen seien. An der prinzipiellen Häufigkeit der lymphatischen Veränderungen des Blutes bei Myxödem ändern übrigens die Deutungen, die Esser seinen Befunden gibt, nichts. Daneben begegnen wir hier einer weiteren Veränderung des Blutes, die bei Strumen in unseren Fällen nicht, bei Basedow'scher Krankheit nur einmal zur Beobachtung kam (während sie von anderen Autoren bei beiden Affektionen häufiger beobachtet wurde), der wir aber bereits beim Status lymphaticus begegnet waren, der Eosinophilie. In 7 von den 15 Fällen betrug die Zahl der Eosinophilen mehr als 5 %. In keinem dieser Fälle war das Blutbild als völlig normal zu bezeichnen (vgl. Tabelle IV).

Die hier gemachten Angaben über die Veränderungen des Blutes bei Myxödem werden durch einige Angaben aus der Literatur vervollständigt. Esser erwähnt, daß Korczynski die Lymphocyten in der Mehrzahl und die Eosinophilen so stark vermehrt fand, daß sie fast $\frac{1}{4}$ der gesamten Leukocyten ausmachten; daneben fand sich eine große Menge Myelocyten. Nach Carpi findet man bei Basedow'scher Krankheit, Struma und Myxödem eine Vermehrung der Lymphocyten.

Nach alledem kommt die lymphatische Veränderung des Blutbildes allen Schilddrüsenerkrankheiten zu; sie kann also von der Art der Schilddrüsenerkrankung nicht abhängig sein. Hängt sie mit der lymphatischen Konstitution solcher

Tabelle IV.
Blut bei Myxödem.

Fall	Autor	Hb.	R.	W.	Polyn.	kl. L.	gr. L.	Monon. u. Überg.	Eos.	Maatz.	My.	Myelo-bl.	Bemerkungen
1	Mendel ¹⁾	—	—	—	58,8	35	—	2,6	3,4	0,2	—	—	behandelt
2	Leichrenstern ²⁾	—	4 406 250	18 750	58	28	—	12	1	—	—	—	"
3	Heyn ³⁾	48	2 832 000	10 520	47,34	47,86	—	2,95	1,94	0,39	—	—	behandelt
4	"	70	4 352 000	6 300	47,55	51,5	—	0,4	0,93	—	—	—	"
5	Esser	90	—	—	58	18	—	10	1,5	0,5	12	—	"
6	"	100	4 800 000	6 500	72	20	—	45	3	0,5	—	—	1/2 J. nach Behandlung
	"	55	3 160 000	16 500	19	38	—	22	2	—	19	—	10 monat. Kind
	"	80	3 760 000	21 000	41	34	—	12	4	—	9	—	nach Behandlung
	"	85	3 750 000	1 100	19	14	—	49,5	1,5	—	16	—	Hyperthyreoidismus
7	Bence u. Engel	80	3 930 000	9 600	39	47	—	10,5	2	—	1,5	—	wieder gebessert
	"	—	3 940 000	7 000	47	43,2	—	—	9,3	0,5	—	—	
	"	—	3 200 000	4 000	42,8	45,8	—	—	10,8	0,8	—	—	
8	"	—	4 000 000	6 400	33,8	56,2	—	—	10	—	—	—	
	"	—	—	—	46,1	48,1	—	—	15,8	—	—	—	
9	"	—	4 200 000	8 000	53	42,8	—	—	4,2	—	—	—	
	"	—	4 900 000	12 400	56,4	37,2	—	—	6,4	—	—	—	
10	"	—	—	8 000	52,4	41,6	—	—	5,2	0,8	—	—	
11	"	—	—	6 200	58	36,1	—	—	4,9	1	—	—	
12	Turin	75	4 250 000	6 700	58,2	25	—	9,4	6,2	0,8	—	—	behandelt
	"	—	—	6 600	53,6	29	—	10,8	6	0,4	—	—	"
	"	70	3 990 000	7 000	49,6	36	—	8,9	4,5	1	—	—	"
13	"	70	4 430 000	6 500	57,8	30,8	—	7,4	3,2	0,8	—	—	"
	"	—	—	6 700	59,2	29,4	—	7,6	3,2	0,6	—	—	"
	"	—	4 580 000	6 750	53,2	36,3	—	6,9	3	0,6	—	—	"
14	Eigne Fälle	95	3 580 000	6 400	64	18	2	5	10	1	—	—	8 j. Kind
15	"	78	4 300 000	8 000	48	42	0,5	3	6	0,5	—	—	Menopause, Fehlen d. Scham-u. Achselhaare, Infantiles Genitale.

1) Deutsche med. Wochenschr. 1893 p. 25. 2) Ibidem p. 1297. 3) Arch. f. Psych. 41 1906 p. 49.

Kranker zusammen, so müssen sich die gleichen somatischen und Blutveränderungen auch bei Erkrankungen anderer Drüsen mit innerer Sekretion finden, bei denen Status thymico-lymphaticus beobachtet ist.

Bevor man die Beziehungen der Hypophysenkrankheiten zum Status thymico-lymphaticus kennen gelernt hatte, wußte man bereits, daß sowohl Genitalatrophie, Amenorrhöe und Impotenz wie Thymushypertrophie zu den häufigsten Erscheinungen der Akromegalie gehören. Klebs¹⁾ fand zuerst einen hyperplastischen Thymus bei Akromegalie und sah ihn als Ursache der Erkrankung an. Fälle von Akromegalie mit Thymushyperplasie sind ferner von Dalton²⁾, Arnold³⁾, Stadelmann⁴⁾, Mendel⁵⁾, Schultze⁶⁾, Duchesneau⁷⁾, Squance⁸⁾, Murray⁹⁾, Mosse¹⁰⁾, Ruttle¹¹⁾, Holsti¹²⁾ mitgeteilt worden. Hyperplasie des lymphatischen Apparats bei Akromegalie beschrieben Rotky¹³⁾ sowie Claude und Baudouin¹⁴⁾. Auch ein an unserer Klinik im Jahre 1903 beobachteter Fall von Akromegalie zeigte bei der Autopsie neben Thymushyperplasie eine mäßige Vergrößerung der Halslymphdrüsen (Blutuntersuchung fehlt). Regressive Erscheinungen von seiten der Genitalorgane gehören zu den regelmäßigsten Erscheinungen bei Akromegalie; nur in den allerseltensten Fällen werden Erscheinungen wie Genitalatrophie, Menopause, Verschwinden der Libido dauernd vermißt. Bei Frauen ist deshalb das Aufhören der Menses mit Recht als eins der wichtigsten Frühsymptome der Krankheit angesehen worden.

Über Blutbefunde bei Akromegalie habe ich nur sehr wenig gefunden. Ich stelle 5 Fälle von Rotky¹³⁾ und Franchini¹⁵⁾ sowie 3 eigene Fälle in der folgenden Tabelle zusammen. Von diesen 8

- 1) Allgemeine Pathologie II. Jena 1897.
- 2) Transact. of the path. Soc. of London 48, 1897 p. 166.
- 3) Virch. Arch. 135, 1894 p. 1.
- 4) Zeitschr. f. klin. Med. 55, 1904 p. 44.
- 5) Berliner klin. Wochenschr. 1900 p. 1031.
- 6) Deutsche med. Wochenschr. 1904 p. 1191.
- 7) Thèse de Lyon 1891.
- 8) Brit. med. Journ. 1893 p. 993.
- 9) Edinb. med. Journ. N. S. I, 2, 1897.
- 10) Soc. de Biol. 1895 p. 686.
- 11) Brit. med. Journ. 1, 1891 p. 697.
- 12) Zeitschr. f. klin. Med. 20, 1892 p. 298.
- 13) Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 14, 1910 p. 323.
- 14) Soc. de Biol. 71, 1911 p. 75.
- 15) Berliner klin. Wochenschr. 1908 p. 1636.

Fällen wiesen 3 eine relative Vermehrung der Lymphocyten auf; bei 4 Fällen war ferner eine Eosinophilie festzustellen. In 4 Fällen fehlten die charakteristischen Veränderungen des Blutes (vgl. Tabelle V):

Tabelle V.
Blut bei Akromegalie.

Fall	Autor		Hb.	R.	W.	Polyn.	kl. L.	gr. L.	Mono. u. Übg.	Eos.	Ma.	Bemerkungen
1	Franchini	Fall 1	100	4 750 000	9 450	76	14	7	2	1	—	
2	"	" 2	105	6 950 000	9 250	75	12	11	—	2	—	
3	"	" 3	100	4 800 000	6 000	47	12	33	—	8	—	
4	"	" 4	50	3 650 000	12 000	56	20	11	—	13	—	
5	Rotky		—	3 470 000	6 800	50	30		6	14	—	Menopause seit 4 Jahr. Genitalatrophie
			—	4 000 000	7 900	31	29	11	11	18	—	
			—	4 500 000	9 200	38	29	8	2	18	—	
			60	3 615 000	8 600	56	23	4	7	10	—	
			70	4 000 000	8 000	54,8	5,2	2,2	19	18,8	—	
			—	1 540 000	7 800	44,5	39,75	6,25	3	6,5	—	
6	Eigne Fälle	Fall 1	100	5 100 000	6 300	69	21	6	2	2	—	
7	"	" 2	85	4 470 000	8 100	64	21	8,5	4	2,5	0,5	Seit 5 Jahren Menopause.
8	"	" 3	126	5 250 000	8 700	65	23	1,5	1	9,5	—	

Das Resultat der Blutuntersuchung bestätigt also die Annahme, daß bei der Akromegalie mit großer Regelmäßigkeit Erscheinungen beobachtet werden, die dem Symptomenkomplex des Status thymico-lymphaticus angehören.

Über die Beziehungen von Hypophysentumoren ohne Akromegalie zur lymphatischen Konstitution habe ich in der Literatur keine Angaben finden können. Ich selbst verfüge über 4 Fälle, von denen mir 2 von der hiesigen Augenklinik zur Verfügung gestellt wurden.¹⁾ Außerdem fand ich bei Delille²⁾ in einem einschlägigen Falle den Blutbefund verzeichnet. Im Falle 2 der folgenden Tabelle handelte es sich um eine Lymphämie; der Hypophysentumor wurde erst bei der Autopsie entdeckt. Nachdem Neuber (l. c.) auf die engen Beziehungen zwischen Status lymphaticus und lymphatischer Leukämie hingewiesen hatte, glaubte ich mich berechtigt diesen Fall als Beleg für den Zusammenhang zwischen Hypophysentumoren und Status lymphaticus hier mitzuteilen. Bei 2 weiblichen Patienten (Fall 3 und 4) war frühzeitig Menopause eingetreten und Genitalatrophie gynaekologisch festgestellt worden. Der letzte Fall betraf einen 20jährigen Burschen mit pastösem Habitus, wenig ent-

1) Herrn Prof. Krückmann danke ich für die lebenswürdige Überlassung der Fälle.

2) L'hypophyse et la medication hypophysaire. Paris 1910.

wickelten Genitalhaaren, Milztumor, einigen fühlbaren Halsdrüsen und vergrößerten Tonsillen. In allen meinen Fällen war die Zahl der Lymphocyten wesentlich vermehrt: Leukopenie fand sich nur einmal. Bei zwei Fällen fand ich ausgesprochene Eosinophilie. Nur der Fall Delilles läßt charakteristische Blutveränderungen vermissen. Schließlich habe ich noch einen Fall von hypophysärer Fettsucht beobachtet, einer Krankheit, deren klinische Symptome ja z. T. direkt auf lymphatische Konstitution hinweisen (pastöser Habitus, Fettsucht, mangelhafte Entwicklung von Scham- und Achselhaaren, Genitalhypoplasie); auch hier fand sich Lymphocytose und Eosinophilie (vgl. Tabelle VI):

Tabelle VI.
Blut bei Hypophysentumor ohne Akromegalie.

Fall		Hb.	R.	W.	Polyn.	kl. L.	gr. L.	Monon. u. Überg.	Eos.	Ma.	Bemerkungen
1	Delille Obs. 3	—	4 580 000	6 200	66	16	9	8	1	0	
2	Eigene Fälle	78	3 890 000	600 000	2,5	96,5	1	0	0	0	
3		95	3 570 000	5 800	62,5	30	0,5	5	1	1	Genitalatrophie
4	Hypophysäre Fettsucht	75	4 240 000	7 100	54,5	29,5	4,5	4,5	5	2	"
5		95	3 600 000	8 000	47	35	0	5	11,5	1,5	
		90	4 510 000	7 600	54,6	34,8	2,6	0	5,2	1	Infantile Genitalien.

Ich erwähne in diesem Zusammenhang, daß auch bei der sog. Insuffisance pluriglandulaire, bei der ja die Symptome der hypophysären Fettsucht neben anderen Erscheinungen beobachtet werden, die typischen Zeichen eines Status lymphaticus vorliegen. Der Fall Nazaris¹⁾, der zur Autopsie kam, wies einen hyperplastische Thymus auf.

Nachdem in den letzten Jahren zuerst von Wiesel²⁾, dann von Hedinger³⁾ und Hart⁴⁾ auf die intimen Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Addison'scher Krankheit hingewiesen worden war, schien es notwendig, auch die Addison'sche Krankheit in den Kreis dieser Untersuchungen zu ziehen. Thymushypertrophie ist bei Addison'scher Krankheit relativ häufig festgestellt worden, so von Wiesel, Hedinger, Hart, Kahn⁵⁾,

1) Il policlinico 1906.

2) Virchow's Arch. 176, 1904 p. 103.

3) Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1, 1907 p. 527.

4) Wiener klin. Wochenschr. 1908 p. 1119.

5) Virchow's Arch. 200, 1910 p. 399.

Marañón¹⁾, v. Werdt²⁾. Hyperplasie des gesamten lymphatischen Gewebes fanden Probst³⁾, Bittorf⁴⁾ und Marchand⁵⁾; Pulawski⁶⁾ berichtet über einen Fall mit Thymushyperplasie, Hypoplasie der Zirkulationsorgane und der Genitalien.

Wir verfügen über einen ähnlichen Fall, bei dem die Diagnose auf Status lymphaticus schon intra vitam gestellt werden konnte:

Anna K., 29jährige Besitzerfrau. Seit 9 Jahren Dunkelfärbung der Haut, seit 1 Jahr Mattigkeit, Pigmentation der Mundhöhle. Noch nicht menstruiert; Scham- und Achselhaare fehlten immer bis auf minime Reste an den Pubes. Ausfall der Kopfhaare seit 1 Jahr. Die Untersuchung ergibt u. a. Infantilismus der Genitalien. (Blut nicht untersucht.)

Im folgenden sind wieder die Blutuntersuchungen unserer Fälle zusammen mit den uns aus der Literatur bekannt gewordenen zusammengestellt (vgl. Tabelle VII):

Tabelle VII.
Blut bei Addison'scher Krankheit.

Fall	Autor		Hb	R.	W.	Polyn.	kl. L.	gr. L.	Monon. u. Überg.	Eos.	Ma.
1	Neußer ⁷⁾	Fall 1	—	—	—	46,8	36,6	8	4,6	4	—
2	"	Fall 2	65	4 425 000	6950	62,8	22,7	6,9	4,1	3,5	—
			80	4 550 000	5600	57,14	29,86	4,65	3,7	4,65	—
3	"	Fall 3	—	—	—	45	27		18	10	0,2
4	Eigene Fälle	Fall 1	100	4 830 000	8300	64	19,5	3,5	4	8,5	0,5
5	"	Fall 2	80	4 470 000	9800	38,5	38	5,5	6,5	11,5	—

Unter diesen 5 Fällen fand sich 3mal eine Lymphocytose im Blut, 3mal ferner Eosinophilie. In keinem Falle war das Blutbild als völlig normal zu bezeichnen. Dazu kommen dann noch 3 Fälle von Marañón (l. c.), von denen nur der 2. eine Leukopenie (4200 W.) aufwies. Die 3 Kranken hatten 40,1%—39,9%—42,3% einkernige Zellen im Blut. Trotz der geringen Zahl der Fälle sprechen auch die Blutbefunde bei Addison'scher Krankheit eindeutig für die Annahme eines Zusammenhangs mit dem Status lymphaticus.

1) l. c.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1910 p. 2383.

3) Diss. Basel 1909.

4) Pathologie der Nebennieren. Jena, G. Fischer 1908.

5) Cit. n. Werdt.

6) Gazeta lekarska 47, 1912 p. 162.

7) Die Erkrankungen der Nebennieren. Wien 1897 (Fall 3 in der 2. Aufl. 1910).

Schlußfolgerungen.

Wenn wir die Gesamtheit unserer Resultate überblicken, so finden sich bei allen Erkrankungen der Schilddrüse, Hypophyse und Nebennieren mit großer Regelmäßigkeit typische Blutveränderungen, nämlich eine Verminderung der Neutrophilen und Vermehrung der einkernigen Zellen, insbes. der Lymphocyten. In etwa der Hälfte der Fälle fand sich Leukopenie, die allerdings bei Myxödem nur einmal unter 15 Fällen, bei Hypophysentumoren ohne Akromegalie einmal unter 5 Fällen, bei Akromegalie überhaupt nicht festgestellt werden konnte. Eosinophilie war zwar auch kein konstantes, aber doch ein ziemlich häufiges Vorkommnis. Es fand sich bei Status lymphaticus in 2 von 10 Fällen, bei Myxödem in 7 von 15 Fällen, bei Akromegalie in 4 von 8 Fällen, bei Hypophysentumor ohne Akromegalie in 3 von 6 Fällen, bei Addison'scher Krankheit in 3 von 5 Fällen, dagegen unter 31 Fällen von Basedow'scher Krankheit nur einmal, bei sporadischem Kropf gar nicht. Da aber sowohl bei Basedow'scher Krankheit wie bei Kropf von anderen Autoren das Vorkommen von Eosinophilie in einer Reihe von Fällen beobachtet worden ist, so möchte ich meinen abweichenden Resultaten keine prinzipielle Bedeutung beimessen. Wir dürfen also die Leukopenie und Eosinophilie zu den inkonstanten, aber doch häufiger zu beobachtenden Erscheinungen bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion und demnach auch bei Status lymphaticus rechnen.

In jedem Falle glaube ich, daß der Basedow'schen Krankheit weder unter den Schilddrüsenkrankheiten, noch unter den Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion hinsichtlich des Blutbildes eine Sonderstellung zugesprochen werden darf. Die geringen Abweichungen, die ich hinsichtlich der Häufigkeit der Leukopenie und Eosinophilie unter den verschiedenen Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion fand, dürften wohl auf das geringe Material zurückzuführen sein, das ich bei einer Reihe relativ seltner Krankheiten sammeln konnte. Vergleicht man die von verschiedenen Autoren gefundenen Blutveränderungen bei Basedow'scher Krankheit selbst, so findet man schließlich dieselben Differenzen: Leukopenie, Eosinophilie und Mononucleose sind eben inkonstante Symptome. Ich stehe deshalb nicht an, in all diesen Fällen die Blutveränderungen als gemeinsamen Ausdruck derselben Erscheinung anzusehen. Die Ursache der Blutveränderungen in lymphatischen Einlagerungen in der Schilddrüse sei es bei Basedow'scher

Krankheit, sei es bei Struma zu erblicken, scheint mir ebenso einseitig, wie die Fundierung der Blutveränderungen auf der Thymushyperplasie (Klose, Lampé und Liesegang). Die lymphatischen Herde in der Struma sind ebenso wie die Thymushyperplasie einzelne derjenigen Momente, durch die sich der Status lymphaticus kundtut. Das Eigenartige dieser Konstitutionsänderung ist aber gerade seine Vielgestaltigkeit und alle die Züge, die das Bild des Status thymico-lymphaticus zusammensetzen, finden wir denn auch bei den Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion wieder. Jedenfalls haben alle diese Krankheiten die Erscheinungen des Status lymphaticus und des lymphatisch veränderten Blutes gemeinsam, und bei der Schwierigkeit der Diagnosestellung des Status lymphaticus scheint die Veränderung des Blutes bei allen Krankheiten, die mit Status lymphaticus kombiniert sind, das konstanteste Symptom dieser letzteren Affektion selbst zu sein.

Wenn wir auf Grund unserer Untersuchungen und in Bestätigung zahlreicher, bes. pathologisch-anatomischer Befunde den Status lymphaticus als gemeinsames Bindeglied aller dieser Krankheiten ansehen, so erscheinen uns damit auch eine Reihe von Symptomen in anderem Lichte, die wir bisher diesen Krankheiten selbst zugerechnet haben und die vielleicht dem gleichzeitig vorhandenen Status lymphaticus zuzusprechen sind.

Insbesondere war das Auftreten regressiver Veränderungen des Genitalapparats bei allen Hypophysenerkrankungen bisher nicht zu erklären. Wenn man der z. Z. geltenden Annahme entsprechend die Akromegalie als hyperfunktionelle, die hypophysäre Fettsucht als hypofunktionelle Hypophysenerkrankung ansieht, so war es unverständlich, in welchem Zusammenhang die Genitalatrophie mit der Hypophysenfunktion stehen sollte. Indem wir die veränderte Genitalfunktion gar nicht mehr in Abhängigkeit von der Hypophyse, sondern von dem Status lymphaticus bringen, der bei allen Hypophysenkrankheiten beobachtet wird, verschwinden diese Schwierigkeiten. Allerdings bleibt es bemerkenswert, daß gerade bei Hypophysenkrankheiten Funktionsausfall des Genitales fast regelmäßig beobachtet wird, während diese Erscheinung sonst nicht zu den konstanten Symptomen des Status lymphaticus gehört. Die Frage erscheint mir also noch nicht in jeder Hinsicht geklärt, wenn man annimmt, daß die Genitalatrophie bei Hypophysenerkrankungen Teilerscheinung des Status lymphaticus ist.

Ebenso auffällig war das Auftreten einer Thymushyperplasie bei der Insuffisance pluriglandulaire, einer Erkrankung, deren

Wesen offenbar in dem Untergang einer Reihe von Drüsen mit innerer Sekretion gelegen ist ¹⁾. Indem wir die Thymushypertrophie den eigentlichen Krankheitszeichen der Insuffisance pluriglandulaire nicht zurechnen, sondern von dem gleichzeitig bestehendem Status lymphaticus abhängig machen, bleibt der Krankheit ihr eigentümlicher Charakter gewahrt.

Wir gewinnen ferner ein Verständnis für die eigentümlichen somatischen Veränderungen, die sich mitunter im Laufe einiger der beschriebenen Krankheiten einstellen und deren Beziehungen zur Funktion der erkrankten innersekretorischen Organe immer Schwierigkeiten machte, z. B. Genitalatrophie und Ausgehen der Scham- und Achselhaare bei Myxödem oder bei Addison'scher Krankheit.

Wie soll man sich nun die Beziehungen zwischen Status lymphaticus und diesen Krankheiten vorstellen? Ist der Status lymphaticus die primäre Konstitutionsanomalie, die zu diesen Krankheiten disponiert, oder entsteht der Status lymphaticus erst in ihrem Verlauf?

Gegen die ältere Annahme, daß es sich beim Status thymico-lymphaticus um eine Konstitutionsanomalie handelt, bei der insbesondere der Thymus auf dem Zustande kindlicher Entwicklung stehen bleibt, sind neuerdings, bes. auf Grund experimenteller Untersuchungen Bedenken geäußert worden. Schaffer ²⁾ zeigte, daß es sich bei der Thymushyperplasie nicht um eine Persistenz handeln könne, sondern um Neubildung von Thymusgewebe, das sich dem atrophischen Thymusrest anlagert, und Basch ³⁾ wies nach, daß der Thymus nach der Exstirpation beim Huhn wieder nachwächst. Durch Utterström ⁴⁾ wurde festgestellt, daß nach Schilddrüsenfütterung beim Kaninchen der Thymus hypertrophiert, während alle anderen Organe an Gewicht abnehmen; auch die mediastinalen Lymphdrüsen fanden sich danach vergrößert. Nach Kraus ⁵⁾ findet man bei thyreoidektomierten Tieren lymphatische Umwandlung des Knochenmarks. Für die Annahme, daß die Thymushyperplasie erst im Verlauf und als Folge der Basedow'schen Krankheit auftritt, ist auch Hansemann ⁶⁾ auf Grund anatomischer Untersuchungen eingetreten.

1) Vgl. hierzu Borchardt, Funktion und funktionelle Erkrankungen der Hypophyse. *Ergeb. d. inn. Med. und Kinderheilk.* 3, 1909 p. 288.

2) Wiener Sitzungsber. Naturw. Kl. 102, 1893.

3) *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 7.

4) *Arch. méd. exp.* 22, 1910 p. 550.

5) *Kongr. f. inn. Med.* 1906 p. 48.

6) *Berliner klin. Wochenschr.* 1905 Nr. 44 a p. 65.

Auch unsere klinischen Erfahrungen sprechen dafür, daß sich die sog. hypoplastische Konstitution erst im Verlaufe der betreffenden Krankheiten entwickeln kann. Nur muß man bedenken, daß von den klinischen Symptomen des Status lymphaticus nur die Rückbildung des Genitalapparats und der Haarausfall in ihrer Genese durch die Anamnese festgestellt werden können, also sehr inkonstante Symptome. In den meisten Fällen entwickeln sich diese Erscheinungen erst zusammen mit den ersten Krankheitssymptomen. So war eine 39jährige Basedowkranke unserer Beobachtung bis zum Beginn ihrer Erkrankung 6 Monate vor der Aufnahme normal menstruiert; die gynäkologische Untersuchung ergab infantile Genitalien. — Bei einer 47jährigen Patientin, die 13 Jahre vorher einen normalen Partus durchgemacht hatte, ist mit dem Beginn der Basedowsymptome nicht nur Menopause eingetreten (das ist ja bei dem Alter der Kranken nicht auffällig), auch die Scham- und Achselhaare fielen gleichzeitig aus. — Bei einer 41jährigen Myxödemkranke war die Menopause vor 14 Jahren nach einer schweren Entbindung eingetreten; auch hier ergab die Untersuchung hochgradige Genitalatrophie. Besonders instruktiv ist der Fall 10, Seite 14, der eine 38jährige Frau betrifft, die bis zur 1. Aufnahme in die Klinik vor 1 Jahre normale Menstruation hatte; im Status ist ferner notiert: keine Drüsenschwellungen am Halse, keine Anomalien des Haarwuchses. Im folgenden Jahre war die Periode nur einmal aufgetreten, die Untersuchung ergab Genitalatrophie, spärliche Genital- und Achselhaare, Drüsenschwellungen am Halse. Am bekanntesten ist aber das Eintreten der Veränderungen der Genitalfunktionen im Zusammenhang mit den ersten Krankheitserscheinungen der Akromegalie, bei der das Aufhören der Regel als eins der wichtigsten Frühsymptome angesehen wird. Wäre die Genitalatrophie im Sinne eines Infantilismus auf mangelhafte Entwicklung des Genitalapparats in der Pubertätszeit zu beziehen, so hätten solche Frauen nicht vorher normal menstruiert und Kinder geboren.

Wenn aber sowohl die hyperplastischen Erscheinungen des Thymus wie die regressiven des Genitalapparats erst im späteren Leben entstanden sind, so sollten die Ausdrücke Thymuspersistenz und Genitalhypoplasie oder infantile Genitalien für diese Fälle nicht mehr gebraucht werden.

Allerdings ist es nicht erwiesen, daß die Erscheinungen des Status lymphaticus nun in allen Fällen erst im späteren Leben entstehen. Gewisse Momente sprechen vielmehr dafür, daß auch ein Perseverieren des kindlichen Zustandes mitunter vorkommt.

So war bei einer 29jährigen Addisonkranken meiner Beobachtung die Regel überhaupt nie eingetreten; und die Häufigkeit des Auftretens einer Reihe der hier besprochenen Krankheiten im kindlichen oder Pubertätsalter (Status lymphaticus, Myxödem, hypophysäre Fettsucht) sprechen gleichfalls für einen solchen Zusammenhang.

Es scheint demnach, daß es sich bei der hypoplastischen Konstitution in einem Teil der Fälle um ein Fortbestehen eines kindlichen Entwicklungsstadiums, in anderen Fällen um das Wiederauftreten solcher Zustände handelt. Ob im letzteren Falle wenigstens eine Disposition zum Status lymphaticus besteht, wird sich schwer entscheiden lassen.

Als Resultat meiner Untersuchungen sehe ich die folgenden Feststellungen an:

1. Nicht nur bei der Basedow'schen Krankheit, sondern auch bei allen anderen Erkrankungen der Schilddrüse, Hypophyse und Nebennieren finden sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Veränderungen des Blutbildes, deren konstanteste die relative und absolute Vermehrung der einkernigen Zellen, insbes. der Lymphocyten, ist. — In etwa der Hälfte dieser Fälle findet man ferner Leukopenie, etwa ebenso häufig Eosinophilie.

2. Die gleichen Veränderungen des Blutes finden sich bei Patienten mit den klinischen Erscheinungen eines Status thymico-lymphaticus.

3. Da bei allen Erkrankungen der Schilddrüse, Hypophyse und Nebennieren sowohl klinische wie anatomische Zeichen von Status thymico-lymphaticus in sehr vielen Fällen festgestellt worden sind, so ist man berechtigt in all den genannten Fällen die Veränderungen des Blutbildes auf den Status lymphaticus zu beziehen.

4. Die Erscheinungen des Status lymphaticus entwickeln sich wohl meistens erst im Beginn oder im Verlaufe der Erkrankung; in diesen Fällen ist man also nicht berechtigt von Thymuspersistenz und Infantilismus der Genitalien zu sprechen.

Bemerkungen über die Messung des Herzschlagvolumens

zu der Arbeit von Otf. Müller u. Weiß, Deutsches Arch.
f. klin. Med. Bd. 105 p. 320—369.

Von

Dr. Arthur Bornstein (Hamburg-St. Georg).

In der genannten Arbeit (p. 341—343) polemisieren die Autoren gegen meine mathematischen und sonstigen Ausführungen (Zeitschr. f. experim. Pathol. Bd. 9 p. 382 ff.), welche dartun sollten, daß es unmöglich ist, aus Flammentachogrammen irgendwelche Schlüsse auf das Herzschlagvolumen zu ziehen. Otf. Müller erkennt dabei einige meiner Einwände an, insbesondere den Ersatz der Höhe des Tachogramms durch die vom Tachogramm beschriebene Fläche und die Unnötigkeit der Kenntnis des Blutdrucks. Meinen dritten und wichtigsten Einwand jedoch hat er offenbar mißverstanden, und ich muß ihn daher noch näher erläutern.

Ich hatte bewiesen, daß das Schlagvolumen proportional ist der vom Tachogramm und der Abscissenachse (d. h. der Linie von der Geschwindigkeit Null) eingeschlossenen Fläche. Ich hatte dann aber gesagt, daß die Anwendung dieser Formel in der Praxis der Kries'schen Flammentachographie (und verwandter Instrumente) deswegen unmöglich sei, weil dieses Instrument uns zwar die Form des Tachogramms ziemlich getreu wiedergibt, nicht jedoch die Lage der Nulllinie. Diese ist, wie schon aus der alten Kries'schen Arbeit hervorgeht, von der Geschwindigkeit des venösen Abflusses abhängig; wir denken uns dabei mit Fick, v. Kries u. a. den venösen Abfluß mit einer Geschwindigkeit vor sich gehend, die zwar während einer Herzrevolution merklich konstant ist, die aber unter verschiedenen Einflüssen (Bädern, Muskelarbeit u. s. f.) ganz erhebliche Schwankungen erleidet. Diese Schwankungen müssen Änderungen in der Höhenlage der Nulllinie bedingen, deren Größenordnung sich auch nicht im Entferntesten schätzen läßt. Von dieser unbekanntem Lage der Nulllinie kann die von ihr und vom Tachogramm eingeschlossene Fläche (und damit das Schlagvolumen) in sehr viel stärkerem Maße beeinflusst werden, als durch die Höhe irgendeiner Tachogrammzacke. Irgendein vergleichender Schluß auf das Schlagvolumen wird so natürlich illusorisch, denn die zu vergleichenden Tachogramme können z. B. sogar bei völliger Kongruenz eine ganz verschieden große Fläche mit der unbekanntem Nulllinie einschließen.

Ich will im übrigen die ganze Frage nicht noch einmal aufrollen. Sie scheint auch dadurch schon endgültig erledigt, daß kürzlich v. Kries¹⁾, der Vater der Flammentachographie, und Christen²⁾ sich durchaus meiner Auffassung von den Beziehungen zwischen Schlagvolumen und Tachogramm angeschlossen haben. Namentlich v. Kries hat einen vierten Einwand, den ich nur kurz³⁾ andeutete, noch weiter ausgeführt.⁴⁾

Entschieden wehren muß ich mich aber gegen die Art, in der Otrf. Müller meine Methode der Messung des Herzschlagvolumens bespricht. Bekanntlich hat man gegen die von Plesch angegebene Methodik, die sich auf das Fick-Gréhant-Zuntz'sche Prinzip der Wanderung des Sauerstoffs von den Lungen nach den Organen stützt, verschiedene, teils berechnete, teils unberechnete Einwände erhoben. Um diesen Einwänden zu entgehen, habe ich⁵⁾ ein Verfahren angegeben, das ich die Methode der indifferenten Gase genannt habe, und das auf der Wanderung von gasförmigem Stickstoff beruht. Ein ähnliches Verfahren ist neuerdings von Makroff, Müller und Zuntz angegeben worden; diese Autoren verwandten Stickoxydul an Stelle von Stickstoff. Die äußerste Fehlergrenze meiner Methode hat Franz Müller (Mediz. Klinik 1911 Nr. 9) aus seinen Versuchen auf etwa 6⁰/₁₀, ich selbst auf etwa 10⁰/₁₀ berechnet. In praxi aber zeigte sich bei gewissen Kontrollversuchen (Fortschr. d. Med. 1912) an den äußersten Grenzen der Methode ein Fehler von 4⁰/₁₀. Wenn demgegenüber Otrf. Müller von „enormen Fehlerquellen“ redet, von einer Überexaktheit, die von vornherein starke kritische Bedenken auslöst, so muß er dafür Gründe haben, deren genaue Angabe und Diskussion wohl der Mühe wert wäre. Jedenfalls muß zum mindesten erwartet werden, daß Otrf. Müller diese „enormen Fehlerquellen“ nun auch einmal einzeln aufzählt⁶⁾.

1) Zeitschr. f. exp. Pathol. Bd. IX p. 453 ff.

2) Ibid. p. 607 ff.

3) Mit den Worten (l. c.) „Falls man überhaupt Tachogramme nach seiner (Müller's) Methode aufzeichnet.“

4) Ibid p. 387 ff., Pfüger's Arch. Bd. 132 p. 307, Fortschr. d. Med. 1912.

5) Anm. b. d. Korr. Unmöglich erscheint mir auch die Version, zu der Müller und Weiß, l. c. p. 330, im Gegensatz zu den sonstigen Ausführungen in ihrer Arbeit, hinneigen: daß nämlich mit ihrer Methode Schlüsse auf das Schlagvolumen gezogen werden können dadurch, daß Volumschwankungen der Subclavia in differenzierter Form aufgezeichnet würden. Über die in meinem Laboratorium in dieser Richtung angestellten Versuche soll an anderer Stelle berichtet werden.

6) Nur einen Einwand präzisiert Otrf. Müller. Er meint, daß die Verminderung des Herzschlagvolumens, die ich im heißen Bade beim normalen Menschen gefunden hatte, unwahrscheinlich sei: „... Denn warum bekommt man so schwere Herzkollapse, sobald man herzschwache Menschen in heiße Bäder... setzt, wenn ihre Herzleistung dabei sinkt und nicht steigt, wenn man verminderte, statt vermehrte Ansprüche an ihr Herz stellt?“ Hier handelt es sich erstens wieder um die schon Zeitschr. exp. Pathol. Bd. IX p. 385 besprochene Verwechslung zwischen Schlagvolumen und Herzleistung. In meiner Tabelle III (l. c. p. 390) ist ausdrücklich bemerkt, daß trotz gesunkenen Schlagvolumens bei vermehrter Puls-

frequenz die Arbeit des Herzens in der Zeiteinheit — und darauf kommt es offenbar an — im heißen Bade sogar gestiegen war; sie verhielt sich also genau so, wie Müller es a priori postulierte! Dann aber wird man natürlich herzschwache Menschen anders beurteilen als meine normale Versuchsperson. So sind die Beschleunigung der Pulsfrequenz, die Gefäßwirkung an Peripherie, Koronararterien usw., die etwas gesteigerte Körpertemperatur (vgl. Plate u. Schuster, Zeitschr. f. phys. Therap.) im heißen Bade Faktoren, die beim Kollaps des herzschwachen Menschen mitwirken können. Man wird ferner zwischen einer „inneren“ und einer „äußeren Arbeit“ des Herzens unterscheiden müssen. Die „innere Arbeit“ entspricht dem Kohlenverbrauch einer Dampfmaschine oder vielmehr der durch den Kohlenverbrauch in Form von Wärme freiwerdenden Energie, die „äußere“ dem nutzbringenden äußeren Effekt der Maschine. Beide brauchen nicht proportional zu sein, was namentlich bei schlechten Dampfmaschinen und bei schwachen Herzen häufig der Fall sein wird. Die äußere Arbeit hängt mit dem Schlagvolumen zusammen, während der Kollaps zum großen Teil auch durch eine veränderte innere Arbeit bedingt sein kann. Unter allen Umständen ist es aber nicht gestattet, aus einer so komplexen Erscheinung, wie es ein Herzkollaps ist, zu schließen, daß das Schlagvolumen in der einen oder anderen Richtung vorher verändert war.

Erwiderung auf die vorstehenden Bemerkungen Bornstein's zu der Arbeit von Otfried Müller u. Weiß.

Von

Prof. Otfried Müller, Tübingen.

In der Diskussion über die Frage des Herzschlagvolumens sind Irrtümer zutage getreten zuerst auf unserer Seite, dann aber auch bei unseren Kritikern. Wir waren zunächst in einen formalen Irrtum geraten, als wir den Flammenpuls der Subclavia mit dem Namen „Tachogramm“ belegten. Das hat v. Kries hervorgehoben, und wir haben es alsbald in dieser Zeitschrift anerkannt. Wir schrieben auf p. 330 des 105. Bandes dieses Archivs: „Wir nehmen nicht den Volumenpuls einer ganzen Extremität auf und bringen ihn durch die Flamme in differenzierter Form zum Ausdruck, wie das bei der v. Kries'schen Flamentachographie geschieht. Wir nehmen vielmehr mit einem offenen Trichter die Volumenschwankungen der oberen Hälfte eines Arterienstammes auf, d. h. wir bringen mit unserer Flamme eine dem Pulsvolumen der betreffenden Arterie entsprechende Größe differenziert zur Darstellung“.

Dieser Punkt ist bisher von keinem unserer Kritiker verstanden worden. Mit seiner richtigen Würdigung entfallen alle Kritiken, welche sich aus dem Wesen des Tachogrammes als solchen ableiten, vor allem also diejenigen von Bornstein und Christen. Bornstein versteht uns auch nach den obigen diesbezüglichen Ausführungen zum zweiten Male falsch, wenn er wiederum darauf hinweist, daß im Tachogramm infolge der Inkonstanz des venösen Abflusses eine Bewertung der Flammenhöhe unmöglich ist. Unsere Methode hat mit dem venösen Abfluß gar nichts zu tun. Wir denken uns die Dinge so: Wenn die Arterie Subclavia als solche (nicht eine ganze, auch die Venen einschließende Extremität) bei einzelnen Pulsschlägen dicker wird, als bei den vorhergehenden, so muß wohl auch ihr Inhalt bei diesen Pulsschlägen zugenommen haben. Wird aber eine „zentrale“ Arterie beim einzelnen Pulsschlag stärker gefüllt, so ist das in erster Linie durch eine Zunahme des Schlagvolumens bedingt. In den peripheren Arterien (schon in der Brachialis) trifft das nicht immer zu, weil hier vasomotorische Einflüsse eine überwiegende Rolle spielen können. Das ist das Neue, was wir in die Debatte getragen haben. Man hat auch früher schon aus der Amplitudengröße Schlüsse auf das Schlagvolumen gezogen, und wir selbst haben diese Schlüsse bekämpft, weil sie von der Druckamplitude in

peripheren Arterien ausgingen. Bei der Volumenamplitude zentraler Arterien liegen die Dinge nach unserer Meinung anders.

Wieweit nun unsere Schlüsse zu Recht bestehen, wird sich besser aus Tatsachen ergeben, wie aus theoretischen Diskussionen, in welche sich auf beiden Seiten leicht Mißverständnisse und irrtümliche Voraussetzungen einschleichen. Diesen tatsächlichen Beweis der Richtigkeit unserer Annahmen werden wir nicht schuldig bleiben. Er wird in einer Anzahl von Arbeiten, die alsbald in der Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. erscheinen sollen, geführt werden. Es hat sich uns in zahlreichen Tierversuchen mit großer Deutlichkeit ergeben, daß die Ausdehnung zentraler Arterien beim einzelnen Pulsschlag (gleichgültig ob er kurz oder lang ist) und damit auch die Höhe der von ihnen erhaltenen Volumenkurven (auch der zu Flammenpulsen differenzierten) in erster Linie von der Größe des Herzschlagvolumens bestimmt wird. Alle anderen Momente, die man gewiß sehr mit Recht in der theoretischen Diskussion heranzieht, stehen so weit an zweiter resp. dritter Stelle, daß sie im Rahmen der beim Menschen gegebenen praktischen Verhältnisse keine ausschlaggebende Rolle spielen. Ich möchte daher vorschlagen, die Diskussion zu vertagen, bis das ausgedehnte Tatsachenmaterial vorliegt, und dann nur an der Hand neuer experimenteller Tatsachen eventuelle Gegengründe beizubringen. Die Dinge liegen de facto einfacher, als man meinen sollte, und die aprioristische Besprechung häuft leicht Irrtümer.

Bezüglich meiner früheren Kritik der Bornstein'schen Methode möchte ich nur bemerken, daß sie nicht auf theoretischen Erwägungen, sondern auf praktischen Erfahrungen beruht. Bornstein schreibt bei der Mitteilung seiner Resultate der Bestimmung des Schlagvolumens im kalten Bade: „Da die Pulsfrequenz ziemlich gleich geblieben ist, ist das Schlagvolumen etwas vergrößert“. Beim warmen Bade heißt es: „Gleichzeitig aber sehen wir eine ganz beträchtliche Erhöhung der Pulsfrequenz so daß eine ziemlich erhebliche Herabsetzung des Schlagvolumens daraus resultiert. Es sind die niedrigsten Werte für das Schlagvolumen, die mir begegnet sind.“

Nun werde ich in einer gemeinsamen Arbeit mit Finckh, die bereits in der Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. in Druck ist, in zahlreichen Versuchen an Katzen und Hunden zeigen, daß das Schlagvolumen im kühlen Bade ausnahmslos sinkt, im warmen ebenso ausnahmslos steigt. Der exakte Tierversuch gibt mithin eine volle Bestätigung dessen, was wir beim Menschen mit der Subclaviaflamme gefunden hatten, und eine Widerlegung dessen, was Bornstein mit seiner Stickstoffmethode findet. So bleiben nur zwei Möglichkeiten. Entweder waren Bornstein's Versuchspersonen herzkrank und reagierten abnorm. Dann könnte das Sinken des Schlagvolumens im warmen Bade verständlich werden. Es bliebe aber dann um so rätselhafter, warum nun im kalten Bade, bei dem gesunde Menschen und warmblütige Tiere, wie auch event. Herzkranke, eine Herabsetzung des Schlagvolumens erfahren, in den Bornstein'schen Fällen gerade eine Vergrößerung eingetreten sein soll.

Wenn es also wohl weniger an den Versuchspersonen liegt, so muß man den zweiten Schluß machen, und der trifft die Methode. Daher war ich der Meinung, daß gerade wie das Plesch'sche, so auch das

Bornstein'sche Verfahren bisher durchaus nicht immer imstande gewesen ist, auch nur die Richtungsänderungen des Herzschlagvolumens zutreffend anzugeben. Beide Verfahren ergeben übereinstimmend bei so einschneidenden Kreislaufänderungen wie den Bädern das Gegenteil von dem, was der Tierversuch erweist und was unsere Flammenmethode uns gelehrt hatte. Ich muß aber auch hier wiederum die weitere Diskussion vertagen, bis die gasanalytischen Methoden hinlänglich im Tierversuch geeicht sind und die Prüfung auf bekannte Zustandsänderungen des Herzens richtig bestanden haben. Ich selbst würde wünschen, daß uns bald eine Methode beschert sein möchte, die das hält, was man sich jetzt von den gasanalytischen Verfahren verspricht, denn der zentrale Puls kann immer nur bei größeren Ausschlägen, wie sie die Bäder und starke Arzneiwirkungen bedingen, zu relativen Untersuchungen herangezogen werden. Bis aber neue zuverlässige Verfahren vorhanden sind, bleiben wir unsererseits bei dem Untersuchungsmodus, der durch das Tierexperiment bestätigte Resultate ergibt.

Besprechungen.

1.

A. Lorand, Die rationelle Ernährungsweise. Leipzig 1911.
Werner Klinkhardt.

Der Heilkunde fehlt heute die enge Berührung mit dem Laienpublikum. Die Wissenschaft kann ohne diese bestehen, soll es auch, nicht aber ihre praktische Anwendung. An vielen Stellen erhebt sich der Ruf nach dem Arzt, der nicht nur ein Heiler der Krankheiten, sondern auch Versorger und Berater der Gesunden, ein Verhüter von Krankwerden ist. Die Popularisierung der Medizin ist eine gefährliche Aufgabe; sie bedarf, um kein Unheil zu stiften, enger und scharfer Grenzen. Über die Notwendigkeit der Belehrung, wie man gesund leben und bleiben soll, gibt es keinen Streit, auch nicht darüber, daß nicht die ungewöhnlichen Zustände des Körpers, die Krankheiten, sondern die Vorgänge jeden Tageslaufs unseres Leibes Gegenstand der Belehrung sein sollen. Die Vermeidung von Schädlichkeiten spielt dabei eine Hauptrolle. Lorand's Buch gehört zu dieser popularisierten Heilkunde, der verständlich gemachten und angewendeten Krankheitsprophylaxe. Er wendet sich, wenn auch nicht ausdrücklich hervorgehoben, an die Laien, nach Stil und Inhalt, was nicht ausschließt, daß die leichte aber vielfach anregende, mitunter witzige Darstellung nicht auch uns Ärzte fesseln könnte. Medizinische Probleme werden natürlich nur angedeutet. Sie zu erörtern, ist ein solches Buch auch kein Platz. Daß subjektive Anschauungen und Erfahrungen des Verf. häufig in den Vordergrund treten, ist kein Fehler, sondern ein Vorteil des Werkes, auch da, wo man dem Verf. nicht beistimmen kann, z. B. bei der Besprechung der vegetarischen Diät und der Bedeutung der Purinkörper. Der Gesunde und Kranke kann auch da sehr viel lernen.

Dem Buch haftet nach der Anschauung des Ref. nur ein Fehler an: es überläßt dem Laien zu viel und weist zu wenig auf die notwendige Mitwirkung des Arztes auch bei der Ernährung der Gesunden und der Prophylaktiker hin. Das scheint mir bei der Popularisierung der Heilkunde unumgänglich notwendig zu sein: wir dürfen die Erkenntnisse strenger naturwissenschaftlicher Forschung, sollen sie in ihrem Wert erhalten bleiben, nicht ohne die ständige Kritik und Mitwirkung der Sachverständigen auf den einzelnen anwenden oder gar freigeben. Biologische Individualisierung den Laien zu überlassen, ist der Volksgesundheit heute mehr denn je gefährlich.

Dieser Fehler wird sich beseitigen lassen, wenn die verdiente weite Verbreitung dem Buch zu einer neuen Auflage verhilft. Grober, Jena.

2.

G. Elsner, Die Gastroskopie. Leipzig 1911, Georg Thieme.

Es wird nur wenige Ärzte geben, die eigene Erfahrungen über ihre Beschäftigung mit der Gastroskopie mitteilen können. Elsner, der sich durch die Konstruktion eines der besten Instrumente zur Beleuchtung des Mageninnern verdient gemacht hat, wünschte, die Methode und ihre Ergebnisse bekannter zu machen. Man darf ihm getrost zugestehen, daß er die Materie beherrscht, und daß sein Instrument wertvolle Aufschlüsse liefert. Es ist auch begreiflich, daß er den Schwierigkeiten, die die von ihm erstrebte allgemeinere Einführung der Methode und der Instrumente naturgemäß bietet, weniger skeptisch gegenübersteht, als andere. Freilich ist jeder Optimismus lobenswert, erst recht, wo uns Erfolge erwarten. Und Elsner zeigt, daß das der Fall ist. Die Diagnose, namentlich des Magencarcinoms, wird in zweifelhaften Fällen sicher durch das Gastroskop gefördert, und da gerade hier die übrigen Methoden oft klare Auskunft nicht geben können, ist die Möglichkeit der Inspektion auch mit Hilfe eines komplizierten Instruments höchlichst zu begrüßen. Daß das Gastroskop nur in der Hand der Spezialisten und unter genügend geschulter Assistenz anwendbar ist, zeigt das recht geschickt abgefaßte und gut lesbare Buch überall.

Grober, Jena.

3.

J. Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 6. Auflage, Leipzig 1911, Georg Thieme.

Boas' Buch hat in den 20 Jahren seines Bestehens manche Wandlungen erfahren. Die Erkenntnisse und Erfahrungen auf dem Gebiete der Magenkrankheiten haben ja gerade während dieser Zeit reiche Ausgestaltung erfahren. Die jetzt vorliegende Auflage hat die Abschnitte Anatomie und Physiologie des Magens verloren, ob mit Recht, wird vielleicht von manchem bezweifelt werden. Der Ref. ist freilich der Meinung, daß sich für jemanden, der sich mit der Klinik der Magenkrankheiten beschäftigt, die anatomischen und physiologischen Grundlagen von selbst verstehen sollten. Will man sich eingehend darüber unterrichten, so ist ein klinisches Lehrbuch ein schlechter Platz dafür. — Die reiche Erfahrung von Boas, nicht nur in rein klinischer, sondern auch in technisch-therapeutischer und semiotischer Beziehung, tritt auf jeder Seite des Buches hervor. Es ist für den Internen und den Chirurgen von wesentlichem Interesse, was dieser Magenarzt über die Indikationen zu chirurgischem Eingreifen zu sagen hat. Ganz ausgezeichnet sind Boas' Darlegungen über die Diätetik der Magenkrankheiten; das sind der noch immer bestehenden Vorliebe für reichliche Anwendung künstlicher Nährpräparate und zahlloser Arzneimitteln vortrefflich entgegenwirkende Mahnungen.

Grober, Jena.

4.

Fr. Williger, Zahnärztliche Chirurgie. 2. vermehrte und verbesserte Auflage. Leipzig 1911, Dr. Klinkhardt. Preis br. 4,50 M.

Das Buch ist für jeden praktischen Arzt und Chirurgen, nicht nur für den Zahnarzt ein guter Leitfad. Freilich ist der 1. und 2. Abschnitt über die Untersuchung des Mundes sowie über Desinfektion der Mundhöhle, über Instrumentarium, Verbandstoffe und notwendige Arzneimittel schon sehr knapp gehalten. Auf die Adspektion und Palpation der normalen Mundhöhle wird z. B. gar nicht eingegangen. Abschnitt 3 enthält die Pathologie der chirurgisch wichtigsten Zahn- und Mundkrankheiten. Dieser Abschnitt wird ausführlicher behandelt, speziell das Kapitel über die Zahncaries und ihre Folgen. Die Retention der Zähne, die Trigeminusneuralgie und die Entzündungen der Mundschleimhaut sind der 2. Auflage vom Autor neu hinzugefügt worden. Zahlreiche, ausgezeichnete Abbildungen illustrieren besonders den Text dieses Abschnittes, wie überhaupt die Zahl der Abbildungen von 74 auf 114 in der neuen Auflage gestiegen ist. Der 4. Abschnitt bringt die spezielle zahnärztliche Chirurgie. Zur Allgemeinanästhesie empfiehlt Williger Scopomorphin, Bromural (1—2 Tabl. à 0,3) und Bromäther, zur Lokalanästhesie — Infiltrations- und Leitungsanästhesie — das Novocain. Außer der Anästhesie erfahren namentlich die Technik der Zahnextraktion, die Ausmeißelung der Zähne, die Wurzelspitzenresektion und die Cystenbehandlung eine präzise und erschöpfende Darstellung. Die zahnärztliche Chirurgie Williger's wird in der 2. Auflage ebenfalls viel Anklang finden.

Gebele, München.

5.

Kolle und v. Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 2. Auflage, 1—3. Lieferung.

Die Stellung, die das große Notnagel'sche Handbuch in der internen Medizin inne hat, erwarb sich in der Bakteriologie und Immunitätslehre zweifellos schon die erste Auflage des „Kolle-Wassermann“; es ist das große Nachschlagebuch *κατ' ἐξοχήν*, in dem man alles findet, bei dem wie bei kaum einem anderen durch die Auswahl seiner Mitarbeiter Gründlichkeit und Kritik gewährleistet ist. Die zweite Auflage wird voraussichtlich den Ruhm des Werkes noch vergrößern. Es ist ein äußerliches, aber doch bedeutsames Zeichen, nicht nur für die Ausdehnung dieses Wissenszweiges, sondern auch für die Ausgestaltung des Buches, daß die Zahl der Mitarbeiter von 54 auf 103 angestiegen ist. Man darf daher auf eine erhebliche Umfangszunahme des ganzen Werkes von vornherein gefaßt sein und im Vorwort ist auch schon angedeutet, daß eine Menge neuer Kapitel und viele Erweiterungen der früheren in der 2. Auflage vorgesehen sind.

Die uns vorliegenden ersten drei Lieferungen bringen zunächst wie in der 1. Auflage den wohlbekannten historischen Überblick von Abel, der im großen und ganzen der gleiche blieb und an dem nur für die neueste Zeit einige Ergänzungen hinzukamen, wie der Hinweis auf die Rolle unsichtbarer filtrierbarer Erreger und die Entdeckung der Syphilisspirochäten. In dem Abschnitt über Immunität dürfte hier neben den anderen bekannten Hypothesen doch der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie wegen ihres großen Einflusses auf die neuere Forschung schon gedacht sein. Auch das zweite Kapitel über

die allgemeine Morphologie und Biologie ist in den bewährten Händen Gotschlich's geblieben. Es hat in vielen Punkten wesentliche Erweiterung erfahren, was schon in der Textvermehrung von 70 Seiten zum Ausdruck kommt. So werden technische Fortschritte, wie die Benützung des ultravioletten Lichtes und des Ultramikroskops gewürdigt, die Forschungen über das filtrierbare Virus und die Chlamydozoen sind eingehend berücksichtigt. An Stelle, wo Verfasser auf die allgemeine Rolle der Bakterien in der Natur eingeht und von der phylogenetischen Anpassung saprophytischer Arten an die höhere Organismenwelt spricht, vermisse ich eine Erwähnung der geistvollen Gedanken Bail's über diesen Punkt. Entsprechend der großen Literaturzunahme über den Bakterienkern zeigt das diesbezügliche Kapitel eine beträchtliche Erweiterung und ist durch eine sehr instruktive Tafel bereichert. Ausführlich ist die Frage der Mutation, die ja zurzeit im Mittelpunkt des Interesses steht, abgehandelt und betont, welche Bedeutung ihr für die Erklärung der oft so dunkeln Intensitätsschwankungen von Epidemien zukommt. Den Fortschritten unserer Kenntnisse gemäß ist auf die Serumfestigkeit von Bakterienstämmen, auf Bazillenträger und Dauerausscheider schon hier in diesem allgemeinen Teil gründlich eingegangen, ja auch die immer noch so strittigen Fragen der Tuberkuloseentstehung sind schon gewürdigt. Daß wir seit der Vermehrung unseres Wissens über die pathogenetische Rolle der Protozoen auch die stechenden Insekten als Krankheitsüberträger ganz anders einschätzen müssen, ist ausführlich dargestellt und durch eine Tafel sehr anschaulich gemacht. Auf weitere Einzelheiten des Gotschlich'schen Kapitels einzugehen ist hier nicht der Ort, doch können wir nach Prüfung dieser ersten Abschnitte des Handbuches den weiter folgenden nicht nur mit großem Interesse, sondern auch mit guter Zuversicht entgegensehen.

H. Kämmerer, München.

6.

W. Roth's Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte auf dem Gebiet des Militärsanitätswesens. Herausgegeben von der Redaktion der deutschen militärärztlichen Zeitschrift. XXXVI. Jahrgang. Bericht für das Jahr 1910. Ergänzungsband zur deutschen militärärztlichen Zeitschrift. Berlin 1911. Ernst Siegfried Mittler u. Sohn. 134 S.

Wie aus dem Titel des Berichtes hervorgeht, ist er in erster Linie für den Militärarzt bestimmt. Während dieser in seinem Spezialfach sich an Quellenstudien halten wird, findet er hier aus dem Gesamtgebiet der Medizin alles für den Sanitätsdienst irgendwie theoretisch und praktisch in Betracht Kommende in vorzüglicher Übersicht zusammengestellt. Auch der Militärarzt des Beurlaubtenstandes wird es in politisch unruhigen Zeitläufen angezeigt finden, sich über neueste Sanitätseinrichtungen auch fremder Kontingente zu informieren. Auch hierüber findet er in Roth's Berichten die gesamte in- und ausländische Literatur in knappem Referat, aber doch ausführlich genug, um zu dem Entschluß zu kommen, ob dies

oder jenes referierte Werk im Original nachzulesen sich für sein spezielles Interesse verlohnt.

Der Chirurg, den etwa interessiert, wie es mit der Aseptik bei der Verwundetenfürsorge im Feld steht, der praktische Arzt, der einen Krankenpflegekurs halten und auf Kriegsverhältnisse zu sprechen kommen will, der Statistiker, der auch die Erkrankungsziffern der Armeen in den Kreis seiner Berechnungen ziehen will, findet in den entsprechenden Abschnitten Anhaltspunkte genug zu orientierendem oder gründlichem Studium.

So kann jeder Arzt in die Lage kommen sich in den Berichten Rats zu erholen. Für derartige Zwecke seien sie wärmstens empfohlen.

Selling, München.

7.

Jakob Wolff, Die Lehre von der Krebskrankheit von den ältesten Zeiten bis zur Gegenwart. 2. Teil. LXV u. 1261 S. Jena, G. Fischer, 1911. Preis 36 M., geb. 39 M.

Der Verfasser hat dem im Jahre 1907 erschienenen 1. Teil einen ausführlichen 2. Teil folgen lassen, der im besonderen den Entwicklungsgang unserer Kenntnisse der Krebserkrankung der einzelnen Organe behandelt.

Er hatte dabei, wie aus dem Titel gefolgert werden kann, nicht das Ziel, eine Geschichte der Spezialwissenschaft als Selbstzweck mit allen Einzelheiten und allen leeren Theorien der Jahrhunderte zu schreiben, sondern in erster Linie im Auge eine Sammlung der fördernden Gedanken und vor allem der im Laufe der Zeiten festgestellten Tatsachen zum Zwecke künftiger Forschung zu veranstalten, wenn er auch manchmal, bewußt oder unbewußt, vielleicht doch noch zu sehr auf das Gebiet jener ersterwähnten Art der Geschichtschreibung abschweift. Mit welcher peinlichen Genauigkeit er dabei vorgegangen ist, ergibt allein schon seine Mitteilung, daß er mehr als 10 000 Quellenangaben auf ihre Richtigkeit geprüft hat.

Die Einzelfächer der Krebslehre: Symptomatologie, pathologische Anatomie und Diagnose — die Bearbeitung der allgemeinen Statistik und Therapie ist auf später vorbehalten — sind allerdings nicht mit gleicher Vollständigkeit dargestellt; den Löwenanteil hat die pathologische Anatomie, und gerade deshalb wird mancher, trotz der Begründung in der Vorrede, Abbildungen vermissen und würde lieber auf Details, wie die ausführliche Geschichte der Lehre von der Pigmentbildung verzichten. Bei der Fülle des Materials und der notwendigen Knappheit des Ausdrucks waren natürlich Undeutlichkeiten, Ungenauigkeiten, auch einzelne unrichtige Angaben, wie bezüglich des „jetzt kaum mehr beobachteten“ Schornsteinfegerkrebses, der Untersuchungen von Weinberg und Gastpar über Zusammenhang von Geburt und Laktation mit Uteruskrebs, der angeblich früheren Häufigkeit des Magenkrebses in Oberschwaben usw., endlich manches subjektive Urteil nicht zu vermeiden. Trotz all diesem bleibt das Buch, für das wir dem Verfasser dankbar sein müssen, ein großartiges, für künftige Forschungen unentbehrliches Quellenwerk.

Dagegen wäre allerdings zu wünschen, daß bei einer etwaigen ähn-

lichen Bearbeitung der Statistik des Krebses der Verfasser einen weit strengeren Maßstab bei Auswahl und Bewertung des Stoffes anlegen würde, als bei den wenigen statistischen Angaben des vorliegenden Bandes.

K. Kolb, München.

8.

E. Roos, Klinische Untersuchungen über die Schallerscheinungen des Herzens. Vogel, Leipzig 1911, 78 S. 12 Textfig. 12 Tafeln. 10 M. brosch.

R. hat die König'schen Flammen benutzt, um die Herztöne und Geräusche zu registrieren. Das von Gerhartz besonders eingehend bearbeitete Problem, die Herzstoßkurve aus der Schallkurve zu eliminieren, hat bei R. nur eine kurze Erörterung gefunden, da er glaubt annehmen zu dürfen, daß die relativ langsam ablaufenden Bewegungen des Spitzenstoßes keinen Ausdruck durch Ringbildung in der Flammenkurve finden. Ref. möchte jedoch meinen, daß diese Annahme nicht hinreichend sicher gestellt ist. Ein wunder Punkt der Roos'schen Methode, den der Verf. selbst hervorhebt, liegt ferner darin, daß die Art der Flammenbewegung theoretisch noch nicht geklärt ist. Die Analyse der registrierten Phänomene leidet durchweg darunter, daß keine gute gleichzeitige Aufzeichnung der Herztätigkeit, vor allem Herzstoßkurven, vorliegen. Die Deutung der Kurven bleibt daher häufig unsicher. Vielleicht wird es gelingen durch Kombination mit guten Sphygmogrammen die Rußmethode klinischen Zwecken nutzbar zu machen, zumal da die Apparatur verhältnismäßig einfach ist.

Edens, München.

9.

H. Gerhartz, Die Registrierung des Herzschalles. Springer, Berlin 1911, 158 S. 195 Textfig. 8 M. brosch.

Das Buch bringt zunächst eine Übersicht über die verschiedenen bis jetzt angewendeten Methoden zur Registrierung der Herztöne. Der Verf. selbst hat sich eines von Ruhmer in Berlin fabrizierten Apparates bedient, bei dem eine Collodiummembran zur Aufnahme der Schallwellen verwendet wird; ein mit der Membran in Verbindung stehendes Spiegelchen ermöglicht eine photographische Registrierung der Membranbewegungen. Die Aufnahme der Herztöne verfolgt einen doppelten Zweck, einmal die objektive Wiedergabe der Schallphänomene als solcher, dann die Fixierung der Phänomene in ihren zeitlichen Beziehungen zu der mechanischen Herztätigkeit. Besonders eingehend sind die Schwierigkeiten behandelt, die sich der zuerst genannten Aufgabe entgegenstellen. Es handelt sich da vor allem um eine Trennung der Luftschwingungen, die durch den Herzstoß geliefert werden, von denjenigen, die Träger der Schallerscheinungen sind. Die bis jetzt von Einthoven, Frank u. a. benutzte Methode eines offenen Zuleitungssystemes hält G. nicht unbedingt für sicher, obgleich er selbst diese Methode vorzugsweise bei seinen reproduzierten Kurven angewendet und mit ihr brauchbare Schallkurven erzielt hat. Eine absolut zuverlässige Art der Aufnahme sieht G. dagegen in der Anwendung seines Membrantrichters, in dem durch eine

eingefügte 4 mm dicke hölzerne Querwand die vom Herzstoß verursachten Luftschwingungen völlig absorbiert und nur die Schallschwingungen durchgelassen werden sollen. Eine nähere Begründung dieser der Vorstellung Schwierigkeiten bietenden Annahme wird aber nicht gegeben. Erwünscht wären ferner genaue Angaben über die Technik, die bei der Registrierung des Atemgeräusches und der Rasselgeräusche angewendet worden ist, wie z. B. die Nebengeräusche (Muskelzittern, Reibung des Rezeptors an dem bewegten Thorax) ausgeschlossen worden sind.

Die Festlegung der zeitlichen Beziehungen zwischen Herztönen und den einzelnen Phasen der mechanischen Herztätigkeit stößt u. a. auf die Schwierigkeit, wie G. mit Recht betont, daß die Form des Kardiogramms nicht genügend konstant ist. Am sichersten ist wohl der Beginn festzulegen, aber auch dieser ist nach den Erfahrungen des Ref. besonders an kombinierten Schall- und Stoßkurven, die für die vorliegende Frage die Hauptrolle spielen, häufig recht ungenau. Damit wird wohl zusammenhängen, daß G. die Anspannungszeit bei Mitralinsuffizienz um so länger findet, je länger die vorhergehende Diastole ist (p. 108), abgesehen davon, daß eine Beurteilung der Dauer der Anspannungszeit nur unter Berücksichtigung des Kompensationszustandes und Blutdruckes vergleichbare Werte gibt. Die zeitlichen Verhältnisse zwischen Herztönen und Elektrokardiogramm erfordern Berücksichtigung der von Einthoven gemachten Beobachtung, daß bei verschiedener Ableitung die einzelnen Zacken zeitlich nicht genau derselben Phase der Herztätigkeit entsprechen, mit anderen Worten, daß das Elektrokardiogramm als point de repère selbst der Kritik bedarf.

Bei Beurteilung der reinen Schallkurven der Herztöne und Geräusche darf nicht vergessen werden, daß es sich hier um Phänomene handelt, die sich aus mehreren Komponenten zusammensetzen (Muskelton, Klappen-ton, Stenosenscheinungen); was wir bei der Registrierung erhalten, dürfte aber im besten Falle die Konstatierung des Schallbeherrschers sein. Eine vollständige exakte Registrierung wird wohl noch längere Zeit Aufgabe der Zukunft bleiben.

Die hier geäußerten Bedenken sollen dem Buche Gerhartzens keinen Abbruch tun. Dem Verf. gebührt Dank für die sorgfältige und kritische Darstellung eines neuen Gebietes, zu dessen Klärung er durch eingehende eigene Studien in hohem Maße beigetragen hat. Wer sich über die Registrierung des Herzschalles, der Herzgeräusche und der verwandten Probleme orientieren will, dem sei das Buch auf das wärmste empfohlen.

Edens, München.

10.

Georg Schoene, Die heteroplastische und homöoplastische Transplantation. Berlin, Verlag von J. Springer, 1912.

Verfasser bietet im ersten Teile seiner umfassenden Arbeit eine vorzügliche Darstellung dieses aktuellen Themas. Unter Verwertung einer Fülle systematischer, auch neuester Untersuchungen und reicher eigener Erfahrungen über das Problem der Pfropfung im Pflanzen- und Tierreich hebt er bestimmte Faktoren hervor, Polarität, Stammesverwandt-

schaft, Verschiedenheit der Ernährung und des Stoffwechsels; Immunitäts- und Überempfindlichkeitsreaktion, welche nach manchen Richtungen hin das Transplantat, wie auch den Wirt beeinflussen können. Die Versuche heteroplastischer Transplantation führen zu dem Endresultate, daß die dauernde Überpflanzung lebendiger Zellen auf Individuen, welche einer fremden Art angehören, bei höheren Tieren und beim Menschen im allgemeinen nicht gelingt. Daraus ergibt sich für die menschliche Therapie, daß fremdes Material abstirbt, in einzelnen Fällen jedoch auch in diesem Zustande brauchbar oder organisierbar sein kann. Dieses Gesetz gilt fast durchweg auch für die homöoplastische Transplantation, wird jedoch von einzelnen günstigen Fällen durchbrochen, die eine funktionelle und anatomische Einteilung unzweifelhaft beweisen. Die einzelnen Gewebsarten lassen Verschiedenheiten erkennen, welche mit der Regenerationsfähigkeit parallel gehen. Eingehendere Berücksichtigung verdient unseres Erachtens die direkte Bluttransfusion. Die Prognose therapeutischer Transplantationen wird vorsichtig gestellt, „daß unter glücklichen Umständen ein idealer Erfolg möglich ist“. S. führt uns mit vollendeter Sicherheit auf vielen verschiedenen Wegen an die Grenzen unseres Könnens und unserer bisherigen Erkenntnis. Hoffen wir, daß daraus fruchtbare Vorschläge zur Verbesserung der Transplantationsbedingungen erwachsen mögen. Der Gedanke, durch wechselseitige Immunisierung die individuelle Eigenart aufzuheben, ist ihm nicht geglückt; ebensowenig nach unseren eigenen Erfahrungen der Versuch homöoplastischer Organtransplantation bei Hunden nach vorausgehender temporärer Parabiose.

Ein interessantes Kapitel bespricht die noch weniger bekannte Beeinflussung von Transplantat und Wirt nach der Überpflanzung.

Der zweite Teil bringt die Protokolle und Resultate seiner ausgedehnten systematischen Transplantationen an zahlreichen Tierspezies in den verschiedensten Variationen. — Die Arbeit verschafft den chirurgischen Erfahrungen durch Einordnung in den Rahmen einer vergleichenden Pathologie neue allgemeine Bewertung. Einen Versuch nennt Verf. seine Arbeit; sie entwickelt in präzisem Ausdruck das Fazit unserer bisherigen Bestrebungen.

G. Hotz, Würzburg.

Aus der inneren Abteilung des jüdischen Krankenhauses zu Berlin.

Der Reststickstoff in seinen Beziehungen zur Urämie und zur Prognose von Nephritiden.

Von

Prof. H. Strauß, Berlin.

Durch eine in Band 4 dieser Zeitschrift erschienene Arbeit von Hohlweg ist die Diskussion über die Bedeutung des Reststickstoffs für Fragen aus der allgemeinen Pathologie der Nierenerkrankheiten von neuem angeregt worden. Wenn ich in dieser Diskussion auch meinerseits das Wort ergreife, so geschieht dies vor allem deshalb, weil ich mich mit dem gleichen Gegenstand schon vor einem Jahrzehnt im Rahmen einer Monographie über die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit ausführlich beschäftigt habe¹⁾, auf welche Arbeit Hohlweg auch mehrfach verwiesen hat. In der betreffenden Arbeit hatte ich über die Ergebnisse von Reststickstoffbestimmungen berichtet, die ich im Verlauf von 5 Jahren an mehr als 200 Blutsersis und Transsudaten ausgeführt hatte, und unter anderem auch die von Hohlweg eingehend erörterte Beziehung des Reststickstoffs zur Urämie in den Kreis meiner Betrachtungen gezogen. Deshalb waren die Ergebnisse der Untersuchungen von Hohlweg ebenso wie die Schlußfolgerungen die er aus diesen gezogen hat, für mich von größtem Interesse, und ich kann hier schon mit einer gewissen Genugtuung konstatieren, daß die überwiegende Mehrzahl der Feststellungen von Hohlweg und ebenso auch eine große Anzahl seiner Schlüsse mit den meinigen übereinstimmen.

Was die tatsächlichen Befunde betrifft, so weichen die Ergebnisse der Untersuchungen Hohlweg's von den meinigen nur wenig ab, trotzdem die von Hohlweg befolgte Untersuchungs-

1) H. Strauß, Die chron. Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit. Berlin 1902, A. Hirschwald.

methodik (die Differenz liegt im Enteiweißungsverfahren) nicht in allen Punkten mit dem seinerzeit von mir befolgten Vorgehen übereinstimmt. Hohlweg findet zwar bei Gesunden für den Reststickstoff einen höheren Wert als ich (ich hatte als Normalwert 20—35 mg auf 100 ccm Serum angegeben, während die Zahlen von Hohlweg zwischen 41 und 60 schwankten und im Durchschnitt 51 mg betragen), es fand aber Hohlweg in vollkommener Übereinstimmung mit mir für die Nephritiden, und zwar namentlich für die chronisch-interstitiellen Nephritiden, einen beträchtlich höheren Wert. Der Durchschnittswert für die urämiefreien Formen von chronischer interstitieller Nephritis betrug in den Untersuchungen Hohlweg's 82,2 mg in 100 ccm. Das ist genau soviel, wie ich s. Zt. festgestellt hatte. Auch fand Hohlweg, ähnlich wie ich selbst, die höchsten Werte bei den mit Urämie komplizierten Fällen bzw. in den letzten Lebenstagen der Fälle von chronischer interstitieller Nephritis. Wie auch ich fand Hohlweg in solchen Fällen Zahlen, die häufig den Wert von 200—300 mg überschritten. Weiterhin vermißte Hohlweg in Übereinstimmung mit meinen eigenen früheren Befunden ähnliche Befunde in den letzten Lebenstagen von Herzkranken, wenn bei diesen selbständige Störungen von seiten der Nieren fehlten. Nicht ganz übereinstimmend mit meinen eigenen Befunden sind dagegen die Werte, die Hohlweg bei den parenchymatösen Nephritiden und bei den Übergangsformen von Nephritis mitgeteilt hat. Er fand zwar bei diesen Fällen geringere Werte als bei den Fällen von chronischer interstitieller Nephritis, die Differenzen sind aber nicht so groß und so deutlich, wie sie s. Zt. in meinen Beobachtungen zutage traten. Allerdings möchte ich nicht hieraus sehr weittragende Schlüsse ziehen. Denn es ist einerseits das diesbezügliche Material von Hohlweg nicht so groß wie das meinige, so daß hier event. Zufälle mitspielen können, andererseits ist die Abgrenzung der Fälle möglicherweise nicht ganz genau nach denselben Gesichtspunkten erfolgt, wie in meinen Fällen. Außerdem ist die Grenze zwischen den Übergangsformen und den anderen Formen eine ziemlich breite.

Ist somit zwischen den Befunden Hohlweg's und den meinigen ein erheblicher Unterschied nicht zu konstatieren, so weichen doch die Schlüsse, welche Hohlweg aus seinen Beobachtungen zieht, von den von mir z. Z. gezogenen etwas mehr ab. Wenn man die Dinge aber genauer betrachtet, sind jedoch auch hier keine prinzipiellen Gegensätze vorhanden. In der Aufstellung

von Beziehungen zwischen hohen Werten für den Reststickstoff und dem Auftreten von Urämie drückt sich Hohlweg zwar reservierter aus als ich, ich hoffe aber zeigen zu können, daß der Unterschied in unseren Auffassungen, soweit die Sache selbst in Frage kommt, doch nicht allzugroß ist. Hohlweg sagt: „Wenn nach den vorliegenden Untersuchungen der Größe des gefundenen Rest-N im Blute eine entscheidende Bedeutung für den Ausbruch des urämischen Symptomenkomplexes nicht mehr zugesprochen werden kann, so möchte ich damit die Anhäufung des Rest-N im Blute als ätiologischen Faktor für das Ausbrechen der Urämie doch nicht vollkommen vernachlässigen, oder etwa behaupten, daß das hypothetische Gift der Urämie deshalb nicht im Rest-N zu suchen wäre, weil die Steigerung des Rest-N im Blute nicht in allen Fällen von urämischen Erscheinungen begleitet ist. Denn gleichgültig ist die Anhäufung des Rest-N im Blute für den Patienten unter keinen Umständen.“ Und an einer anderen Stelle spricht er davon, „daß wir die Anhäufung des Rest-N im Blut nicht als eine für die Urämie spezifische Erscheinung, sondern lediglich als den Ausdruck der Niereninsuffizienz ansehen müssen.“ Er begründet dies u. a. damit, daß bei Nephritikern, die aus anderen Ursachen, — wie z. B. an schweren Herzkrankheiten — zugrunde gehen, *sub finem vitae* kein weiteres Steigen des Rest-N nachweisbar ist. Hohlweg stellt also fest, daß es erstens zur Ansammlung excessiver Mengen von Reststickstoff im Blutserum kommen kann, ohne daß die Erscheinungen einer Urämie vorliegen und zweitens, daß Urämien vorkommen können, ohne daß abnorm große Mengen von Reststickstoff im Blut nachweisbar sind. Wenn ich selbst einen absoluten Parallelismus zwischen der Höhe des Reststickstoffs und dem Auftreten urämischer Erscheinungen behauptet hätte, so wäre in der von Hohlweg gewählten, auch nach meiner Erfahrung den Tatsachen völlig entsprechenden, Formulierung tatsächlich ein prinzipieller Gegensatz vorhanden. Ich habe aber seinerzeit nur davon gesprochen, daß „bei der Urämie in der Regel der Retentions-N in besonders hohem Grade eine Vermehrung aufweist“ und weiterhin gesagt, daß wir durch unsere eigenen Untersuchungen „zur Festigung der Anschauungen beigetragen haben, daß die Urämie tatsächlich ein Vergiftungsvorgang sei, der vorzugsweise durch organische Moleküle zustande kommt“. Im einzelnen habe ich mich zu der Auffassung bekannt, daß wir die „Urämie als die Folge einer Insuffizienz der kompensatorisch wirksamen Kräfte ansehen, die dazu geführt hat, daß die Ansammlung giftiger Stoffwechselprodukte die Schwelle

der individuellen Toleranz für die Giftstoffe überschreitet. Hierdurch kommt eine Reihe von Erscheinungen zustande, welche je nach dem Überwiegen der einen oder anderen Giftart oder je nach der Resistenz des einen oder anderen Organsystems gegen die Giftwirkung bald in dieser, bald in jener Form manifest wird“. In diesen Worten liegt weder eine Ablehnung der Möglichkeit, daß urämische Erscheinungen auch ohne das Vorhandensein exzessiver Werte für den Rest-N vorkommen können, noch ist damit eine Einheit der urämischen Erscheinungen oder gar eine zahlenmäßige Abhängigkeit des Eintritts der letzteren von der Menge des Reststickstoffs ausgesprochen. In meiner Monographie habe ich selbst eine Reihe von Beispielen dafür geliefert, daß urämische Zustände auch ohne nennenswerte Erhöhung der Werte für den Reststickstoff vorkommen können, wie aus den an den betr. Stellen mitgeteilten Tabellen ersichtlich ist. Es handelte sich in den betreffenden Fällen fast stets um Patienten aus der Gruppe der parenchymatösen Nephritis mit Hydropsien. Bei diesen besteht aber, wie ich durch zahlreiche Untersuchungen des Gesamteiweißgehalts sowie des Trockenrückstandes feststellen konnte, meist eine ausgeprägte Hydrämie. Mit Rücksicht auf diesen Befund hatte ich damals die bei Fällen von parenchymatöser Nephritis beobachteten relativ niedrigen Werte als durch Verdünnung mit zurückgehaltenem Wasser entstanden erklärt und die Vorstellung geäußert, daß hierdurch in den betreffenden Fällen unser Urteil über die tatsächliche Größe der Retention getäuscht werde. Hohlweg geht übrigens an diesem Punkte auch nicht achtlos vorbei, denn er weist bei Besprechung seiner Tabelle V zur Erklärung einer vorübergehenden Verminderung des Reststickstoffs darauf hin, daß die Ursache hierfür möglicherweise in dem Bestehen von Ödemen zu suchen sei, da „in den Ödemen ein Teil des Reststickstoffs aufgespeichert und so der übrige Organismus und auch das Blut teilweise entlastet werden können“. Dies deckt sich zwar nicht völlig mit meiner eigenen Auffassung, zeigt aber, daß Hohlweg den Faktor der Hydropsie auch in der vorliegenden Betrachtung nicht völlig außer acht läßt. Auf Grund neuerer durch refraktrometrische Untersuchung des Blutserums gewonnene Ergebnisse ¹⁾ muß auch ich heute noch an der früher diskutierten Möglichkeit festhalten. Trotzdem scheinen mir nach den in der Literatur des letzten Jahrzehnts niedergelegten Mitteilungen urämische Er-

1) H. Strauß, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60 H. 5 u. 6.

scheinungen auch bei nicht wesentlich erhöhten Werten für den Reststickstoff ohne gleichzeitig bestehende Hydrämie zustande kommen zu können. Solche Fälle dürften aber doch recht selten sein, zum mindesten die Ausnahme darstellen. Zum Beweis möchte ich auf eine auf dem letzten Kongreß für innere Medizin gemachte Diskussionsbemerkung von Reis verweisen, der sagt: „Unter einer großen Anzahl von Urämiefällen, die in den letzten fünf Jahren im Frankfurter Krankenhause mit gleichzeitigen Stoffwechseluntersuchungen beobachtet werden, habe ich nur einen Fall gehabt, in dem die klinischen Merkmale der reinen eklamptischen Urämie vorhanden waren. In Übereinstimmung mit dem klinischen Befund ergaben die Stoffwechseluntersuchungen, daß in diesem Falle keine Spur von Retention vorhanden war, weder von Salzen noch von Stickstoff. Der Reststickstoff des Blutserums war vollkommen normal, ebenso sein osmotischer Druck. Stickstoff- und Kochsalzeinfuhr und -ausfuhr balancierten sich vollkommen. Ganz anders dagegen war das Resultat der Stoffwechseluntersuchungen bei reiner Retentionsurämie und bei den am häufigsten beobachteten Mischformen.“ In den von mir erwähnten, früher von mir beobachteten Fällen, in welchen urämische Erscheinungen bei nicht nennenswert erhöhten Mengen von Reststickstoff bestanden, waren stets Hydropsien vorhanden, und es gehörten alle diese Fälle der chronischen bzw. subakuten Form der parenchymatösen Nephritis oder der Übergangsform an. Sämtliche Patienten sind während ihres Krankenhausaufenthaltes und zwar meist nicht allzulange nach dem Auftreten der urämischen Erscheinungen gestorben. Von geheilten Fällen von „Krampf-urämie“ bei akuter Nephritis habe ich früher zur Untersuchung des Blutes während des Krampfstadiums nicht häufig Gelegenheit gehabt, Doch kann ich aus der letzten Zeit über einen Fall von geheilter akuter parenchymatöser Nephritis berichten, in welchem das während des Krampfstadiums entnommene Blut bzw. das hieraus gewonnene Blutserum relativ normale Werte für den Reststickstoff enthielt.

Patient ist ein 16 jähriger Kaufmann, der am 3. Juni 1911 in das Krankenhaus eintritt.

Anamnese: In früher Kindheit machte Patient Masern, als 5 jähriges Kind Scharlach durch. Im Dezember 1910 waren die Beine in der Knöchelgegend geschwollen. Es wurde vom Arzt entzündlicher Plattfuß festgestellt. Vor etwa 2 Wochen trat Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen auf und Patient bemerkte, daß er beim schnellen Gehen außer Atem kam. Seit 3 Tagen sind die unteren Extremitäten geschwollen, und es soll das Gesicht schon vor 14 Tagen unnatürlich dick gewesen

sein. Patient fühlt sich schwach und sucht wegen der Schwellung und wegen des wiederholt erfolgten Erbrechens das Krankenhaus auf.

Status: Mittelgroßer Patient von gutem Ernährungszustande, von blassem Aussehen. Das Körpergewicht beträgt 118 Pfund. Die Haut des Gesichts ist gedunsen, ebenso die Haut am ganzen Körper. Fieber besteht nicht. Deutlich ausgeprägte Ödeme sind an den Beinen, namentlich in der Knöchelgegend vorhanden. Exantheme und Drüsen-schwellungen sind nicht vorhanden. Der Thorax zeigt äußerlich nichts Abnormes. Die Atmung ist regelmäßig. Die Untersuchung der Lunge ergibt nichts Abnormes. Die Untersuchung des Herzens ergibt den Spitzenstoß im fünften Interkostalraum in der linken Mammillarlinie ohne Verbreiterung des Herzens nach rechts. Die Töne über der Herzspitze sind unrein. Über der Pulmonalis und Aorta ist der erste Ton unrein, der zweite accentuiert. Die Pulszahl beträgt 100. Der Puls ist regelmäßig. Der Blutdruck beträgt 163 mm Hg. Am Abdomen ist nichts Auffälliges zu konstatieren. Der Urin ist trübe, bräunlich gefärbt, beträgt 800 ccm, zeigt ein spezifisches Gewicht von 1012, enthält $3\frac{3}{4}$ ‰ Eiweiß und 7 ‰ Kochsalz. Im Sediment finden sich zahlreiche Leukocyten und Erythrocyten sowie eine große Anzahl granulierter und hyaliner Zylinder.

Krankheitsverlauf: Patient wird einer modifizierten Milchkur unterworfen und erhält Digipurat.

7. Juni. Nach vorübergehender Steigerung der Diurese, ohne daß dabei das Aussehen oder das Sediment des Urins eine Änderung erfahren hätte, und nachdem der Patient schon 6 Pfund an Gewicht verloren hat, ist seit gestern die Urinmenge wieder verringert. (Es sind nur 300 ccm ausgeschieden worden.) Es treten heftige Krampfanfälle und Erbrechen auf. Patient ist benommen. Da im Laufe der letzten 8 Stunden bereits 12 Krampfanfälle erfolgt sind, wird ein Aderlaß und eine intravenöse Infusion von 5 ‰ Traubenzuckerlösung vorgenommen. Außerdem erhält Patient Morphium, Sauerstoffinhalation und eine Schwitzpackung. Ferner werden in den anfallfreien Zeiten Tropfklystiere verabfolgt. Es erfolgen noch vier Krampfanfälle und am nächsten Tage ist der Status wieder wie vorher.

8. Juni. Der Augenhintergrund zeigt ein diffuses Netzhautödem mit ausgedehnter streifiger Zeichnung und stellenweiser Zerklüftung der Netzhautgefäße.

9. Juni. Die Diurese beträgt 1800 ccm, Albumengehalt $4\frac{1}{2}$ ‰, der Gehalt an Kochsalz 3 ‰.

15. Juni. Nachdem in der Zwischenzeit eine ausgezeichnete Diurese bestand (meist 2 l) und der Eiweißgehalt nie mehr als 1 ‰ betragen hat, ist das Körpergewicht auf 97 Pfund gesunken. Patient hat also 21 Pfund an Gewicht verloren. Das Urinsediment hat seinen Charakter vollkommen geändert. Zylinder fehlen fast vollständig, und es zeigen sich auch nur vereinzelte Leukocyten und Erythrocyten.

29. Juni. Es besteht dauernd eine gute Diurese. Der Albumengehalt schwankt zwischen $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{2}$ ‰, der Kochsalzgehalt beträgt etwa 6 ‰. Das Urinsediment hat sich in der Zwischenzeit nicht verändert.

13. Juli. Patient hat in der Zwischenzeit eine Angina mit Temperatursteigerung überstanden. Während derselben ist vorübergehend wieder etwas Blut im Urin erschienen, ohne daß jedoch der Eiweißgehalt nennenswert in die Höhe ging.

18. Juli. Das Befinden des Patienten ist ausgezeichnet, Eiweiß ist nur in Spuren vorhanden.

1. August. Patient ist schon seit mehr als 8 Tagen eiweißfrei. Der Urin ist schon seit Wochen klar, und im Sediment sind morphotische Elemente nur vereinzelt zu finden.

3. August. Patient wird geheilt entlassen.

Nachuntersuchung am 7. Oktober 1911. Urin ist hell, klar, frei von Eiweiß. Der Puls zeigt nichts Auffälliges, doch beträgt der Blutdruck 140 mm Hg. Der erste Ton über der rechten Spitze ist nicht ganz rein, die zweiten Töne sind etwas verstärkt.

In dem vorliegenden Falle betrug der Reststickstoff 54,1 mg. Eine Bestimmung der Refraktion konnte nicht vorgenommen werden, da der betreffende Apparat zur Zeit der Untersuchung nicht zur Verfügung war. Nach Erfahrungen, die ich in früheren Jahren bei Fällen ähnlicher Art gemacht habe, besteht aber für mich eine sehr große Wahrscheinlichkeit, daß im vorliegenden Falle eine Hydrämie vorhanden war.

Ich kann zwar den vorstehenden Fall nicht demjenigen von Reis anreihen, hielt aber seine ausführliche Mitteilung deshalb für geboten, weil m. E. hier nicht bloß die allgemeine Frage zur Diskussion steht, ob „Urämie“ auch bei niedrigen Werten für den Reststickstoff vorkommen kann, sondern auch die spezielle Frage, ob die „Krampfurämien“ mit Vorliebe mit niedrigen Werten für den Reststickstoff einhergehen, bzw. ob ein solches Verhalten nur für die heilbaren Formen der Krampfurämie zutrifft. Mein Fall soll deshalb nur einen Beitrag zur Erörterung dieser Frage liefern, die in der letzten Zeit vor allem von Ascoli¹⁾, Volhard u. a. diskutiert wurde. So hat u. a. Volhard auf dem letzten Kongreß für innere Medizin gesagt: „daß bei der heilbaren eklamptischen Urämie keine Stickstoffretention im Blut nachzuweisen ist, daß dagegen sowohl bei den Erscheinungen der Harnsperre wie bei der chronischen Niereninsuffizienz, die mit Schwäche, Müdigkeit, Dyspepsie einhergehen und schließlich unter Muskelunruhe, Sehnenhüpfen usw. regelmäßig zum Tode führen, auch regelmäßig Stickstoffretentionen nachzuweisen sind“. Eine solche Formulierung der Befunde könnte m. E. aber leicht zu irrigen Vorstellungen führen, wenn man daraus etwa schließen wollte, daß niedere Werte für

1) Ascoli, Die Urämie. Jena, G. Fischer, 1903.

den Reststickstoff stets eine gute Prognose im Sinne der Heilbarkeit einer Urämie geben, oder daß Krämpfe bei hohen Werten für den Reststickstoff nicht vorkommen. Das ist aber nicht der Fall, denn ich habe tödliche Krampfurämien trotz niedriger Werte für den Reststickstoff beobachtet (vgl. die Tabellen meiner Monographie) und bei Durchsicht der in meiner Monographie enthaltenen Tabellen habe ich auch mehrfach Angaben über Zuckungen bei Fällen von Urämie gefunden, welche hohe Werte für den Reststickstoff aufwiesen. Leider stehen mir die Krankengeschichten meiner früheren Fälle nicht mehr zur Verfügung, da die klinischen Beobachtungen zum Teil schon 12—15 Jahre zurückliegen, und ich kann deshalb nur auf die kurzen Angaben in meiner Monographie verweisen. Im übrigen finde ich aber auch unter den Fällen von Hohlweg Beispiele, welche das soeben Gesagte zu stützen vermögen. So zeigten alle von ihm in Tabelle IV rubrizierten Patienten urämische Krämpfe bei Werten für den Reststickstoff, die zwischen 138 und 299 mg schwankten. Die Frage der Sonderstellung der Krampfurämien speziell in Hinsicht auf einen bei diesen zu findenden relativ geringen Gehalt des Blutserums an Reststickstoff scheint also noch keineswegs geklärt zu sein. Vor allem scheint mir für eine Klärung, wie bereits erwähnt ist, die gleichzeitige Berücksichtigung einer event. vorhandenen Hydrämie bei der Beurteilung der vorliegenden Verhältnisse noch sehr notwendig. Im übrigen habe ich aber, außer der oben citierten Bemerkung von Re is. bisher keine Angaben gefunden, welche einen Schluß darüber erlauben, ob ohne gleichzeitiges Bestehen von Hydrämie Krampfurämien vorkommen, die in ihrem geringen Gehalt an Reststickstoff ein Kriterium für eine Sonderstellung in genetischer und prognostischer Richtung besitzen. Trotzdem halte ich es für einen großen Fortschritt, daß neuerdings die Aufmerksamkeit eindringlich auf diesen Punkt gelenkt wurde, so daß zum mindesten neue Fragestellungen geschaffen wurden. Jedenfalls legen die bisherigen Ergebnisse der Reststickstoffbestimmungen bei Krampfurämien weitere Untersuchungen auf dem vorliegenden Gebiete dringend nahe. Wie das Ergebnis solcher Untersuchungen auch ausfallen mag, so besteht doch für mich kein Grund, die von mir s. Zt. ausgesprochenen, in sehr vorsichtiger Weise formulierten Anschauungen über die Beziehungen zwischen Reststickstoff und Urämie im Prinzip zu ändern. Denn ich habe einerseits in der bereits genannten Monographie selbst betont, daß wir diejenige Substanz, welche als Urämie erzeugender Giftstoff in Frage kommt, bzw. die betreffenden Substanzen nicht genauer kennen.

andererseits hervorgehoben, daß wir die Frage der Urämieentstehung nicht mit der Vorstellung einer Vergiftung in einfacher Weise erklären können. Habe ich doch in meiner Monographie schon auf die Fälle von langdauernder, durch Hysterie oder durch chirurgische Nierenaffektion bedingter Anurie hingewiesen, bei welchen eine Urämie ausblieb und im Anschluß an die Erörterung dieser Beobachtungen bemerkt, daß für die Pathogenese der Urämie wohl auch Produkte der inneren Sekretion, die in antiurämischem Sinne wirken, in Rechnung zu ziehen sind. Derartige Substanzen hat schon Brown-Sequard vermutet, und es ist von E. Meyer¹⁾ speziell gezeigt worden, daß man bei nephrektomierten Hunden eine Verlangsamung und Vertiefung der Atmung beobachten kann, die sich durch Injektion von Nierenpreßsaft bessern läßt. Will man sich in Hypothesen ergehen, so kann man daran denken, daß es sich bei den Fällen von Krampfurämie um eine Störung der inneren Sekretion handelt in der Art, daß eine paralyisierende Wirkung auf die Krampfgifte ausfiele. Weiterhin ist zum Zustandekommen einer Vergiftung ja gar nicht nötig, daß ein Gift in exzessiver Menge vorhanden ist, sondern es hängt die Giftwirkung in erster Linie von der Empfindlichkeit des Organismus bzw. eines speziellen Organs ab. Es wäre ja möglich, daß das Krampfgift schon in recht geringer Konzentration wirkt und daß Krampfgifte in manchen Fällen ganz fehlen oder nur in geringer Menge produziert werden. Schließlich wäre es aber auch möglich, daß die Krämpfe gar nicht auf dem Boden einer Vergiftung, sondern auf andere Weise zustande kommen. So ließe sich u. a. der Umstand, daß in dem von mir mitgeteilten Falle von Krampfurämie noch am Tage nach dem Aufhören der Krämpfe ein Ödem der Netzhaut nachweisbar war, als Stütze für die Traube'sche Theorie des Gehirnödems verwenden.

So sehr aber auch ich eine Klärung oder wenigstens eine Einigung über den Begriff Urämie für nötig halte, so liegt es m. E. doch nicht im Interesse der Sache, das Kind mit dem Bade auszuschütten und den Begriff der Urämie nur allein für die Krampfurämie zu verwenden und alles übrige in ein anderes Kapitel zu verweisen. Zu welchen Folgen dies unter Umständen führen kann, zeigt vielleicht besonders deutlich der Umstand, daß Hohlweg seine beiden Fälle von Sublimatnephritis mit Anurie, bei welchen er exzessiv hohe Werte für den Reststickstoff fest-

1) E. Meyer, Arch. de Physiol. Bd. V, 1893.

stellen konnte, direkt als Argument benutzt, um die Auffassung derjenigen Autoren zu bekämpfen, welche zwischen exzessiven Mengen von Reststickstoff und dem Auftreten von Urämie engere Beziehungen annehmen. Wenn man aber die Literatur über die Sublimatvergiftungen durchsieht, so findet man trotz mehr- bzw. vieltägiger Anurie nur in ganz seltenen Fällen die Angabe, daß kurz vor dem Tode Krämpfe erfolgt sind. So habe ich diese Bemerkung unter 34 Fällen von Kaufmann¹⁾ nur zweimal vorgefunden, und in einer anatomischen Arbeit, die Heinecke²⁾ an 11 Fällen von Sublimatnephritis ausgeführt hat, findet sich die Bemerkung: „Zum Schlusse will ich, ohne weiter darauf einzugehen, noch hervorheben, daß trotz des ausgedehnten Zelltodes in den Nieren und trotz tagelanger Anurie in keinem meiner Fälle eigentliche urämische Erscheinungen beobachtet wurden, und daß ausnahmslos selbst bei reichlicher subkutaner Flüssigkeitszufuhr Ödembildung vermieden wurde.“ Auch der in meiner Monographie s. Zt. erwähnte Fall, in welchem der Reststickstoff am dritten Tage der tödlich endenden Anurie 210 mg betrug, verlief in charakteristischer Weise, d. h. der Patient erlag einer rasch zunehmenden Schwäche unter den Erscheinungen einer großen, tiefen Atmung, ähnlich wie man sie beim Coma diabeticum zu sehen Gelegenheit hat. Auch dieser Patient hat bis zum Schluß kaum eine nennenswerte Störung seines Sensoriums gezeigt. Ich bin zufällig noch im Besitz der betreffenden Krankengeschichte und gebe sie als ein charakteristisches Beispiel für viele ähnliche Fälle in folgendem wieder:

Anamnese: Patient ist 21 Jahre alt, Kaufmann, am 7. Februar 1898 in die III. medizinische Klinik aufgenommen.

Die Eltern des Patienten leben und sind gesund. Ein Bruder starb im Alter von 5 Jahren an einem angeborenen Herzleiden. Von Kinderkrankheiten hat Patient Diphtherie und Masern überstanden. In seinem 15. Lebensjahre hatte Patient zweimal einen Gelenkrheumatismus durchgemacht. Er will davon ein Herzleiden zurückbehalten haben. Das letztere veranlaßte ihn im Jahre 1896 die Behandlung der Kaltwasserheilanstalt zu Gräfenberg aufzusuchen, von wo er geheilt entlassen wurde. Im Jahre 1897 akquirierte er eine Gonorrhöe.

Jetzige Erkrankung: In der Nacht vom 6.—7. Februar d. J. nahm Patient 4 Sublimatpastillen à 1 g in $\frac{1}{2}$ l Wasser gelöst zu sich. Wenige Augenblicke nach dem Verschlucken dieser Lösung verspürte er Brennen

1) E. Kaufmann, Die Sublimatintoxikation. Breslau 1888.

2) Heinecke, Ziegler's Beiträge zur patholog. Anat. u. allgem. Pathologie Bd. 45, 1909.

im Schlunde sowie in der Magengegend. Gleichzeitig trat heftiges Erbrechen auf. Patient ging zu einem Arzte, welcher ihm den Magen zweimal ausspülte und nach der Königlichen Klinik in der Ziegelstraße schickte. Dort erhielt Patient Milch zu trinken, die er indessen bald wieder ausbrach. Im Erbrochenen sollen einige Blutfäden gewesen sein. Die Klagen bei der Aufnahme des Patienten in die III. medizinische Klinik sind: Schmerzen im Rachen und Schlund und zeitweilig auftretende krampfartige Zusammenziehungen in der Magengegend.

Status praesens: Patient ist mittelgroß, von mäßig kräftigem Körperbau, gut entwickelter Muskulatur, blasser Hautfarbe. Ödeme Exantheme, Drüsenschwellungen sind nicht vorhanden. Dagegen ist das Zahnfleisch leicht gerötet und geschwellt. Am Pharynx, den Gaumenbögen und den Tonsillen ist leichte Rötung, aber keine Verätzung zu konstatieren. Der Thorax ist gut und gleichmäßig gewölbt. Beide Thoraxhälften bewegen sich gleichmäßig bei der Atmung. Die Lungengrenzen sind normal. Die Perkussion und Auskultation ergaben keinen abnormen Befund. Der Spitzenstoß ist etwas hebend, liegt im 5. Interkostalraum, etwas einwärts von der linken Mammillarlinie. Die Herzdämpfung reicht nach rechts bis zur Mitte des Sternums, nach oben bis zur 4. Rippe. Über der Herzspitze ist ein leises systolisches Geräusch zu hören. Eine Accentuation des zweiten Pulmonaltons ist mit Deutlichkeit nicht wahrzunehmen. Der Puls ist gut gefüllt, regelmäßig weich, 80. Das Abdomen ist in der Magengegend mäßig druckempfindlich, das übrige Abdomen ist frei von Schmerzempfindlichkeit. Leber und Milz sind nicht vergrößert. Tenesmus ist nicht vorhanden. Der Stuhl ist breiig, leicht grünlich gefärbt, mit einigen blutigen Fäden durchsetzt. Von seiten des Nervensystems sind keine Störungen der Motilität, der Sensibilität und der Reflexe zu beobachten.

Urin: Menge 130 ccm, ist trüb, schmutzig gelb, enthält sehr viel Albumen (11 $\frac{0}{00}$ Esbach), kein Nucleoalbumin. Die Heller'sche Blutprobe fällt negativ aus. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden sich zahlreiche Leukocyten, keine Erythrocyten, zahlreiche hyaline und gekörnte Zylinder, ferner einzelne Epithelialzylinder und vereinzelte Nierenepithelien. Ein hyaliner Zylinder zeigt an seinen beiden Enden Körnung.

Da Patient schleimig-eiterigen Ausfluß aus der Urethra zeigt, wird das Sediment des Urins, speziell mit Rücksicht auf den reichlichen Leukocytengehalt auf Gonokokken untersucht. Es finden sich zahlreiche Gonokokken in den Leukocyten.

Die Temperatur beträgt 36,6 $^{\circ}$.

Ordination: Eisstückchen, Milch auf Eis, Fachinger, Liq. Kali acetici.

Krankheitsverlauf: 8. Februar. Temperatur morgens 36,6 $^{\circ}$, nachmittags 36,4 $^{\circ}$, Puls 88. Patient klagt noch über Magenschmerzen und Brechreiz, hat morgens erbrochen. Das Erbrochene sieht grünlich aus und enthält keine Blutspuren. Patient hat einmal Stuhl gehabt. Die Menge ist gering. Der Stuhl ist braun, breiig, ohne Blut. Kein Tenesmus. Urinmenge: 10 ccm, blaß, leicht trübe, ohne Sanguis. Im

Sediment sind nur noch spärliche hyaline Zylinder zu finden, dagegen reichlich Eiterkörperchen. Im filtrierten Urin sind 4 ‰ Albumen.

9. Februar. Temperatur morgens 36,3°, nachmittags 36,1°, Puls 88. Patient hat wiederholt erbrochen. Das Erbrochene ist gelbbraun, ohne Blutbeimengung. Die Magenschmerzen haben aufgehört. Es besteht eine ganz geringfügige Salivation. Stuhl ist nicht vorhanden. Ebenso fehlt Tenesmus.

Urinmenge: 5 ccm, blaßgelb, trübe, ohne Sanguis, enthält Albumen. Mikroskopisch: Eiterkörperchen mit zahlreichen Gonokokken.

10. Februar. Temperatur morgens 36,7°, nachmittags 36,3°, Puls 80. Während der Nacht bestand häufiges Erbrechen. Das Erbrochene sieht braungrün aus. Stuhl ist nicht vorhanden. Patient klagt über Mangel an Appetit, hochgradige Schwäche und Hinfälligkeit. Die Untersuchung des Blutes ergibt im mikroskopischen Bilde keine Veränderung im Aussehen der roten Blutkörperchen, keine Form- oder Größenveränderungen, ebenso keine Degenerationszeichen an den Erythrocyten. Die Zählung der Leukocyten ergibt 9250.

Urinmenge: 15 ccm. Der Urin ist blaß, trübe, ohne Sanguis und enthält Albumen. Mikroskopisch finden sich fast nur Leukocyten, welche Gonokokken enthalten.

11. Februar. Temperatur morgens 36,7°, abends 36,3°, Puls 80. Patient hat morgens ca. 200 ccm Inhalt erbrochen. Seit 3 Tagen ist kein Stuhl vorhanden. Patient klagt über große Hinfälligkeit, allgemeine Mattigkeit und Kältegefühl in den Extremitäten. Es wird eine Venaesectio vorgenommen, durch welche 200 ccm Blut entleert werden.

Urinmenge 15 ccm. Beschaffenheit des Urins wie gestern. Es finden sich nur noch einzelne Nierenepithelien und Fragmente von Zylindern.

12. Februar. Temperatur morgens 36,4°, Puls 72. Heute morgen hat Patient etwa 100 ccm Mageninhalt erbrochen. In demselben finden sich Apfelsinenreste, welche Patient am Tage vorher ohne ärztliche Erlaubnis zu sich genommen hat. Die Mattigkeit in den Extremitäten soll zugenommen haben. Patient klagt über Reißen, Kribbeln, Kältegefühl und Abgestorbensein in den Gliedern. Er kann die Glieder aus Schwäche nicht bewegen. Patient macht einen sehr schwachen und hinfälligen Eindruck. Das Bewußtsein des Patienten ist während der ganzen Dauer der Krankheit nicht im geringsten getrübt gewesen. Die Gesichtsfarbe ist heute auffallend blaß und nicht cyanotisch. Patient zeigt schon seit gestern eine auffallend tiefe, verlangsamte Atmung. Die tiefen Inspirationen gleichen denjenigen, welche man im Coma diabeticum zu beobachten pflegt. Der Puls ist regelmäßig, weich, von mittlerer Füllung und Spannung. Ödeme sind nicht vorhanden. Im Laufe des Nachmittags entleert Patient ca. 10 g breiigen, braunen, nicht blutigen Stuhl. Die Prüfung der Sensibilität ergibt keine Störung. Das Serum, welches sich aus dem gestern entnommenen Venaesectioblut abgeschieden hat, ist klar, goldgelb, nicht blutig gefärbt.

Abends 9^h 25 erfolgt unter zunehmender Schwäche und Dyspnoe (tiefe Atmung)¹⁾ bei vollkommen freiem Sensorium der Exitus. Der Puls

1) Eine solche tiefe große Atmung, ähnlich wie beim Coma diabeticum, habe

war bis einige Minuten vor dem Exitus weich, regelmäßig, von ziemlich guter Füllung und Spannung.

Ob man derartige Fälle ebenso wie diejenigen, die ohne Krämpfe und ohne ausgeprägtes Coma verlaufen, zu dem Begriff der Urämie zu rechnen hat, oder ob man sie als Folge maximaler Niereninsuffizienz oder als Nephrgie (vgl. Hepartargie [Quincke]) oder sonstwie bezeichnet, ist m. E. vorwiegend eine Frage der Nomenklatur. An der Sache wird hierdurch meiner Ansicht nach nichts geändert. Denn sowohl bei der Sublimatnephritis als bei den Fällen von chirurgisch bedingter Harnsperrung, sowie bei den krampflos verlaufenden, unter comatösen oder dyspeptischen oder schwer asthenischen Erscheinungen verlaufenden (bisher als Urämie bezeichneten) Schlußakten der chronisch-interstitiellen Nephritis handelt es sich um das, was man auf Grund der Feststellung abnorm hoher Werte für den Reststickstoff als maximale Niereninsuffizienz oder Insuffizienzstadium der Niere in nichts präjudizierender Weise bezeichnen wird. Wenn man dabei erwägt, daß — wie nicht bloß meine eigenen Untersuchungen sondern auch diejenigen von Hohlweg u. a. gezeigt haben — bei derartigen hochgradigen Retentionen harnpflichtige Substanzen und in erster Linie der Harnstoff (Urea) zurückgehalten wird, so dürfte sich m. E. gegen die Anwendung des Begriffs „Urämie“ gerade bei den hier in Rede stehenden Zuständen nichts einwenden lassen. Hat doch das klinische Bild der Urämie seinen Namen gerade von der Vorstellung erhalten, daß es sich in den betreffenden Fällen um eine Vergiftung infolge einer übermäßigen Zurückhaltung harnpflichtiger Stoffe handelt. Es dürfte somit die Frage viel näher liegen, ob es gerechtfertigt ist, die Fälle von Krampfurämie, bei welchen keine Vermehrung des Reststickstoffs bzw. des Harnstoffs im Blute vorhanden ist, mit demselben Namen oder mit einem anderen Namen — etwa mit dem weniger präjudizierenden Ausdruck der Eklampsie — zu belegen. Mit zureichenden Gründen kann man also darüber diskutieren, für welche Gruppe der Name „Urämie“¹⁾ zu reservieren ist. Eine Einigung über den Begriff der

ich auch noch in einem zweiten Fall von akuter Quecksilbervergiftung beobachtet, so daß es sich lohnt, auf diesen Punkt weiter zu achten.

1) Benutzt man aber den Namen Urämie als summarischen Begriff unter einem klinischen Gesichtspunkte vorerst weiter, so dürfte es allerdings für die Zukunft zweckmäßig sein, im konkreten Fall die comatöse Urämie, die Krampfurämie, die dyspeptische Urämie sowie die asthenische Urämie, wie sie besonders

Urämie ist aber in der Tat notwendig. So sehr indessen für die Zukunft eine schärfere Präzision in der Nomenklatur nottut, so wenig haben wir jedenfalls zurzeit Anlaß, solche im Verlauf chronischer Nephritiden ohne Krämpfe und ohne ausgeprägtes Coma auftretende Finalzustände, die wir bisher mit dem Namen der Urämie belegt haben, sachlich einem anderen Krankheitsgebiete als demjenigen der Harnvergiftung bzw. der nephrogenen Autointoxikation einzuverleiben. Wenn wir einerseits die anerkannt große Vielgestaltigkeit des klinischen Bildes ins Auge fassen, das wir bisher als Harnvergiftung oder Urämie mit seinen verschiedenen, insbesondere auch durch einen akuten, subakuten oder chronischen Verlauf bedingten Nuancierungen bezeichnet haben, andererseits die Statistik sprechen lassen, so sind in meinen eigenen Beobachtungen doch in der Mehrzahl derjenigen Fälle, in welchen sehr hohe Werte für den Reststickstoff (über 120—150 mg) zu beobachten waren, mehr oder weniger ausgeprägte klinische Erscheinungen von „Urämie“ zu beobachten gewesen. Das ergibt sich nicht nur aus einer Betrachtung der von mir s. Zt. mitgeteilten Tabellen, sondern auch aus einigen neuen, später zu erwähnenden Beobachtungen, und es läßt sich auch bei einer Betrachtung der Tabellen von Hohlweg die gleiche Feststellung machen. Es zeigten nämlich nicht bloß sämtliche in der Tabelle IV von Hohlweg verzeichneten Patienten urämische Erscheinungen (mit Krämpfen) sondern es läßt sich m. E. auch die Tabelle VI nicht ganz in dem Sinne verwerten, wie Hohlweg dies wünscht. Von den Fällen der betreffenden Tabelle möchte ich selbst wenigstens die beiden Fälle von Anurie nach Quecksilbervergiftung (Fall 6 und 7), die tödlich geendet hatten, nicht aus der Rubrik „Tod auf nephrotoxischer Basis“ (was dem bisherigen Begriff Urämie entsprechen würde) ausschließen. Auch Fall V ist nicht ganz durchsichtig. Bei diesem ist bemerkt, daß zwar Krämpfe vorhanden waren, das Bewußtsein aber klar war. Hohlweg überläßt es infolgedessen dem subjektiven Ermessen, ob man einen Teil der Erscheinungen als urämische auffassen will. Die Patienten I und II erlagen komplizierenden Krankheiten (Pneumonie bzw. Lungeninfarkte). Es ist aber m. E. nicht ausgeschlossen, daß die betreffenden Patienten später doch urämische Erscheinungen gezeigt hätten. Somit bleiben

bei chirurgischen Nierenaffektionen vorkommt, speziell zu bezeichnen. Bei einem solchen Vorgehen würde allerdings die Umgrenzung der chronischen Urämie und eine Abgrenzung von anderen Zuständen nicht immer leicht sein.

nur zwei Fälle übrig. Über diese sind indessen nur so kurze Notizen gemacht, daß eine Diskussion der betreffenden Fälle schwer möglich ist. Daß hohe Werte für den Reststickstoff auch ohne das Vorhandensein typischer urämischer Erscheinungen vorkommen können, habe ich übrigens nie bestritten, und es ergibt sich auch aus meinen seinerzeit mitgeteilten Tabellen kein Grund gegen eine solche Auffassung. Ich kann infolgedessen, ohne irgendwie in Widerspruch zu meinen früher ausgesprochenen Auffassungen zu treten, auch auf Grund eigener Untersuchungsergebnisse zahlreichen Schlußfolgerungen von Hohlweg beitreten, möchte aber doch meine eigenen Anschauungen in folgender Weise formulieren: Sehr hohe Werte für Reststickstoff gehen meist, aber keineswegs immer mit Erscheinungen von Urämie einher. Eklamptische Zustände mit Erscheinungen von Urämie kommen sowohl bei hohen als bei niedrigen Werten für den Reststickstoff vor. Bei Gegenwart hoher Werte für den Reststickstoff sind sie im Verhältnis zu anderen urämischen Erscheinungen aber nicht häufig. Es ist durch weitere Untersuchungen festzustellen, wie oft bei dem Auftreten eklamptischer Anfälle im Verlauf von Nephritiden gleichzeitig eine Hydrämie vorliegt, und ob das Fehlen einer solchen auf die prognostische Bedeutung des Befundes einen Einfluß besitzt. Aufgabe weiterer Studien ist es ferner, die Entstehung der einzelnen Symptome bei urämischen Zuständen weiter aufzudecken. Bei terminalen Zuständen im Verlauf chronischer Nephritiden lassen sich event. niedrige Werte für den Reststickstoff — allerdings unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Hydrämiefaktors — auch zur Unterscheidung des urämischen bzw. nichturämischen Charakters des betreffenden Zustandes benutzen.

Wenn somit die Ergebnisse der Hohlweg'schen Arbeit auch an Stellen, wo unsere Schlußfolgerungen nicht gänzlich übereinstimmen, keinerlei unüberbrückbare Gegensätze zu meinen Auffassungen erkennen lassen, so sind die Mitteilungen von Hohlweg auch noch unter einem anderen Gesichtspunkte sehr wertvoll. Denn sie sind geeignet, die praktische Tragweite meiner eigenen seinerzeit mitgeteilten Untersuchungen zu erweitern. Hohlweg weist nämlich darauf hin, daß diejenigen seiner Patienten, welche exzessiv hohe Werte für den Reststickstoff gezeigt hatten, einige Wochen oder Monate nach diesem Befunde zum Exitus kamen. Hohlweg ist infolgedessen geneigt, aus der Feststellung eines sehr hohen Wertes für den Reststickstoff pro-

gnostisch ungünstige Schlüsse zu ziehen. Mit Rücksicht auf diese Verwertung habe ich die in meiner Monographie enthaltenen Tabellen nochmals durchgesehen und glaube auf Grund dieser Durchsicht auch meinerseits die von Hohlweg angegebene prognostische Verwendung exzessiv hoher Werte für den Reststickstoff bestätigen zu können. Denn ich habe fast in allen Fällen, welche sehr hohe Werte aufwiesen, den Vermerk gefunden, daß sie zur Sektion gelangt sind. Außerdem habe ich in meinen Tabellen aber auch noch einige Notizen über ein und denselben Patienten gefunden, welche sich auf verschiedene Zeiten beziehen. Hier war in der Tat die Beobachtung zu machen, daß bei der ersten Aufnahme des Patienten, d. h. lange Zeit vor dem Tode ein erheblich geringerer Wert zu konstatieren war als bei der zweiten Aufnahme, so z. B. bei Fall Wiese, der am 20. 11. 96: 22 mg, am 20. 11. 98: 75 mg und am 1. 3. 01: 130 mg Reststickstoff zeigte. Ich habe aber außerdem noch eine Reihe von Untersuchungen zur Verfügung, die ich in der letzten Zeit unter Mitwirkung meines Assistenten, Herrn Dr. Fleischer, ausgeführt habe. Aus diesen ergab sich folgendes: (s. Tab. p. 229).

Auch diese Tabelle zeigt, daß diejenigen Patienten, welche relativ kurze Zeit vor dem Tode untersucht wurden, im allgemeinen erheblich höhere Werte für den Reststickstoff zeigten, als diejenigen, welche längere Zeit vor dem Tode untersucht worden sind. Auf Grund dieser Erhebungen stehe ich nicht an, die von Hohlweg betonte prognostische Verwendung hoher Werte für den Reststickstoff auch meinerseits zu bestätigen und für die Praxis zu empfehlen. Freilich ist für letzteren Zweck zu beachten, daß es erstens, wie eingangs erörtert ist, Nephritiker gibt, die trotz relativ niedriger Werte für den Reststickstoff auch unter urämischen Erscheinungen zum Exitus kommen können und zweitens, daß außer der Harnvergiftung (mit und ohne Krämpfe) dem Nephritiker auch noch andere Todesursachen drohen, die an sich nichts mit der Niere zu tun haben. Es ist also nur der positive Befund eines sehr hohen Wertes für den Reststickstoff einer Verwendung im Sinne eines prognostisch ungünstigen Zeichens fähig. Auf Grund meiner eigenen Erfahrungen möchte ich jedoch vorerst darauf verzichten, eine ganz bestimmte Zahl anzugeben, deren Überschreitung nach oben eine schlechte Prognose bedingt. Man kann nur ganz allgemein sagen, daß Zahlen unter 100 der genannten Verwendung kaum fähig sind, daß aber Werte über 150—200 eine prognostische Ver-

Tabelle.

Name	Alter	Diagnose	Klinischer Befund	Datum des Aderlasses	Reststickstoff	Weiteres Verhalten
Sal.	75 Jahre	Nierensklerose	A. Niedere und mittlere Werte. Brechneigung, leichte Desorientierung	4. III. 1910	36,4 mg	Am 21. III. 1911 gebessert entl., am 18. IV. 1911 †.
Bin.	55 "	"	Brechez, Übelkeit	5. III. 1911	44,8 "	5. V. 1911 †.
Sac.	41 "	chron. interst. Neph.	Kopfschmerzen	27. VI. 1911	65,1 "	10. VIII. 1911 †.
Ede.	51 "	Nierensklerose	Dyspnoe, Dyspepsie	11. XII. 1910	36,7 "	
"	51 "	"	"	12. I. 1912	68,3 "	
Sch.	69 "	"	"	10. X. 1910	59,7 "	Nach 1 Jahr noch am Leben.
Kap.	55 "	chron. interst. Neph.	Leichte Benommenheit, Dyspepsie	10. III. 1911	38,8 "	16. VI. 1911 †.
Kle.	47 "	"	Dyspnoe, Dyspepsie	10. XI. 1911	39,9 "	15. XI. 11. gebessert entlassen.
Sas.	54 "	"	"	9. I. 1912	55,5 "	21. II. gebessert entl.
Kap.	52 "	"	Hemiplegie	13. I. 1912	63,6 "	6. II. 1912. geb. entl.
Fei.	16 "	akute parenchymatöse Neph.	Krämpfe, Erbrechen, Benommenheit	7. VI. 1911	54,1 "	3. VIII. 1911 geheilt entlassen. Ende Okt. revid. = gesund.
Fle.	38 "	doppelseitige Cystenniere	Dyspnoe, Dyspepsie	29. I. 1912	50,0 "	7. III. gebessert entl.
Ful.	61 "	chron. interst. Neph.	Atemnot, Dyspepsie, Ödeme	25. I. 1912	91,0 "	20. II. gebessert entl.
Rab.	43 "	"	"	3. II. 1912	78,0 "	am 21. III. gebessert im Krankenhaus.
Ber.	68 "	chron. interst. Neph.	B. Hohe Werte. Kopfschmerz, Erbrechen, Hinfalligkeit	16. IV. 1911	189,7 "	18. IV. 1911 †.
Schä.	46 "	"	Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit	26. IV. 1911	99,8 "	27. IV. 1911 †.
Ros.	43 "	"	Kopfschmerz, Erbrechen, Coma	21. V. 1911	194,0 "	5. VI. 1911 †.
Dub.	24 "	Übergangsform	"	1. VII. 1911	112,5 "	6. VI. 1911 †.

* bedeutet die Vornahme der refraktometrischen Untersuchung des Bluteserums. In keinem der Fälle war eine Hydrämie vorhanden.

wendung in dem hier erörterten Sinne zulassen, und zwar um so mehr, je höher die betreffende Zahl liegt. Aber auch Werte zwischen 100 und 150 können schon verdächtig sein. Es gelten aber auch hier keine mathematischen Gesetze, da die Toleranz der einzelnen Personen gegen hohe Werte für den Reststickstoff verschieden groß ist. Deshalb möchte ich hier darauf verzichten, eine genaue prognostische Angabe in zeitlicher Hinsicht zu geben, sondern mich nur auf die Bemerkung beschränken, daß exzessiv hohe Werte für den Reststickstoff einen solchen Grad von Niereninsuffizienz anzeigen, daß meistens ein Leben von mehr als Wochen und Monaten kaum möglich ist.

Die vorliegenden Feststellungen besitzen selbstverständlich auch für die Prognosenstellung bei chirurgischen Nierenerkrankungen ein besonderes Interesse. Denn wie man auch über den Wert der funktionellen Nierendiagnostik denken mag, so besitzt die Klinik auch heute noch kein absolut sicheres Kriterium zur Beantwortung der Frage, was aus einem Patienten wird, wenn eine kranke Niere entfernt ist. Die Ergebnisse der Blutkryoskopie reichen für den gedachten Zweck keineswegs aus, und es wäre sehr erwünscht, gerade auf diesem Gebiete durch eine andere Form der Blutuntersuchung einen Fortschritt zu gewinnen. Ich möchte jedoch nach dieser Richtung hin vorerst noch nicht optimistisch urteilen und glaube nur sagen zu können, daß bei einer einwandfrei festgestellten Einseitigkeit der Nierenerkrankung ein hoher Wert für den Reststickstoffgehalt des Blutserums zu der Vermutung berechtigt, daß die durch die lokale Untersuchung (einschließlich des Ureterenkatheterismus) nicht erkrankt befundene Niere doch für die Bestreitung der gesamten Excretionsarbeit kaum ausreichen dürfte. Wissen wir doch, daß die in der Norm von beiden Nieren zu leistende Arbeit nach Exstirpation einer Niere von dem Schwesterorgan in vollkommen ausreichender Weise, d. h. ohne Zustandekommen von Retentionen geleistet werden kann, falls die zurückgebliebene Niere absolut gesund ist. Freilich ist es auch in denjenigen Fällen, in welchen eine exzessive Vermehrung des Reststickstoffs festgestellt wird, nicht absolut sicher, daß diejenige Niere, deren Entfernung nicht beabsichtigt wird, auch dauernd erkrankt ist. Denn aus den Erfahrungen der Nierenchirurgie wissen wir, daß es einseitige Nierenerkrankungen gibt, welche zu einer vorübergehenden, nach Exstirpation der primär kranken Niere wieder abheilenden Erkrankung des Schwesterorgans führen. Ich selbst habe inzwischen auf dem vorliegenden Ge-

bierte keine großen Erfahrungen zu sammeln Gelegenheit gehabt und kann infolgedessen nur über eine hierher gehörige Beobachtung berichten, die ich in einem Falle von doppelseitiger Pyelonephritis calculosa gemacht habe.

In dem betreffenden Falle handelte es sich um eine 60jährige Frau, die vor 7 und vor 4 Jahren an Hämaturie gelitten hat. Seit 3—4 Jahren klagte die Patientin über heftiges Herzklopfen beim Treppensteigen; vor 4 Wochen erkrankte sie mit Fieber, Kopfschmerzen und beiderseitigen Kreuzschmerzen, die nach der Blase zu ausstrahlten. Der Urin sah trübe aus und zeigte häufig einen eiterigen Bodensatz. Mitunter war der Urin etwas heller. Es bestand 8 Tage lang Fieber, Appetitlosigkeit und Brechreiz. Der objektive Befund ergab am Herzen eine leichte Verbreiterung nach links und unreine Herztöne. Der Blutdruck betrug 140 mm Hg. Der Röntgenbefund ergab beiderseits das Vorhandensein von Steinen. Die Cystoskopie zeigte ein normales Verhalten der Blasenschleimhaut und der Ureterostien. Aus beiden Ureteren war trüber Urin zu gewinnen, der mikroskopisch reichlich Leukocyten sowie Nierenepithelien enthielt. Der Eiweißgehalt betrug zwischen 1 und $3\frac{1}{2}$ ‰.

In diesem Falle betrug der Reststickstoff 82 mg und der Refraktionswert 1,3501.

Der in dem vorliegenden Falle erhaltene Wert fügt sich in den Rahmen der hier angestellten Betrachtungen insofern vollkommen ein, als es sich um einen Zustand ohne irgendwelche Erscheinungen von Urämie oder von ernsten Erscheinungen überhaupt handelte. Ich möchte es aber unterlassen, aus einem einzelnen Falle weittragende Schlüsse zu ziehen, da sich allgemeine Gesichtspunkte nur aus einem großen, gleichartig untersuchten Material ergeben können. Ich behalte mir aber vor, auf diesen Punkt event. später noch einmal zurückzukommen.

Die hier besprochenen Beobachtungen über die prognostische Bedeutung sehr hoher Werte für den Reststickstoff sind übrigens m. E. durchaus geeignet, die im Anfang dieser Arbeit diskutierten Beziehungen zwischen sehr hohen Werten für den Reststickstoff und dem Zustandekommen urämischer Erscheinungen zu stützen. Denn wenn man im klinischen Sinne den Begriff der Urämie so weit zieht, wie man es früher getan hat und weiterhin die Erfahrung berücksichtigt, daß von den chronisch interstitiellen Nephritikern eine nicht geringe Anzahl gerade an urämischen Erscheinungen zugrunde geht, so stimmt die Ableitung einer schlechten Lebensprognose aus sehr hohen Werten für den Reststickstoff nur mit den Ausführungen überein, die im Anfang dieser Arbeit über die Be-

ziehungen sehr hoher Werte für den Reststickstoff zu den Zuständen die wir bisher „Urämie“ genannt haben, gemacht sind, wenn anders man unter „Urämie“ die durch nephrogene Retentionen bedingten Finalzustände im Verlaufe von Nephritiden versteht. Es ist dies eine Begriffsbestimmung, die zwar nicht für alle Fälle, aber doch für die überwiegende Mehrzahl der Fälle zutrifft und die deshalb auch in dem vorliegenden Zusammenhang so lange Beachtung verdient, bis nicht eine Klärung der Nomenklatur nach neuen Gesichtspunkten erfolgt ist.

Aus der medizinischen Klinik (Prof. Ruitinga) der Universität
von Amsterdam.

Über familiären hämolytischen Ikterus nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen von Gallenfarbstoffen im Blut und im Harn.

Von

Dr. L. Pel,
Assistenten der Klinik.

Seit der interessanten Mitteilung Minkowski's¹⁾ „Über eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Ikterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affektion“ sind mehrere Fälle dieser seltenen Krankheit beschrieben worden²⁾. Auch in Frankreich hat man über diese merkwürdige Ikterusform eingehende Studien gemacht. Die französischen Kliniker unterscheiden nebst dem Stauungsikterus den hämolytischen Ikterus (ictère d'origine hémolytique), sich klinisch kennzeichnend durch mehr oder weniger deutlichen Ikterus, starke Milzschwellung und normale, oder wenigstens in Vergleich mit der Milz nur wenig vergrößerte Leber. Während der Stuhl nicht entfärbt ist und in dem stark urobilinhaltenen Harn meistens keine Gallenfarbstoffe nachweisbar sind. Weiter bestehen bestimmte Blutänderungen: „Aussi peut on dire, que le diagnostic de ces ictères d'origine sanguine est à l'heure actuelle du ressort du laboratoire et non de la clinique usuelle. Il s'agit d'une maladie, qui a plus une individualité hématologique, qu' une individualité clinique.“

Für die richtige Deutung des Krankheitsbildes sind nach Castaigne und Chiray³⁾ folgende Blutuntersuchungen notwendig.

1) Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1900.

2) Ausführliche Literaturangabe bei Burgerhout, Geneesk. Bladen 1908 Nr. 9 und bei Isaac, Schmidt's Jahrbücher Bd. 310 Nr. 5, 1911.

3) Manuel des Maladies du Foie et des Voies Biliaires, Paris 1910.

1. Bestimmung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen.

2. Untersuchung des Serums auf Hämolysinen.

3. Die Reaktion von Donath und Landsteiner.

4. Untersuchung des Blutes auf die Anwesenheit von „Hématies granuleuses“¹⁾. Hiermit werden nicht die basophilpunktierten Erythrocyten gemeint, wie sie u. m. bei der Bleivergiftung und bei manchen Anämien beobachtet werden, sondern Blutkörperchen, die bei vitaler Färbung mit Brillantkresylblau oder polychromem Methylenblau in ihrem Protoplasma netz- oder fadenförmige Gebilde aufweisen (substantia reticulo-filamentosa, Cesaris-Demel). Diese Zellen, die in normalem Blut nur in geringer Anzahl (bis 3 ‰) vorkommen, sollen beim hämolytischen Ikterus stark vermehrt sein.

5. Muß untersucht werden, ob das Serum der Kranken imstande ist ihre eigenen Blutkörperchen zu agglutinieren.

Die französischen Kliniker unterscheiden nun die folgenden Formen des hämolytischen Ikterus:

I. Ictère hémolytique par agression globulaire,

II. Ictère hémolytique par fragilité globulaire,

a) erworbene Form,

b) angeborene Form.

Unter „Ictère par agression globulaire“ verstehen nun Castaigne und Chiray die Fälle, bei welchen im Blutserum Hämolysine nachweisbar sind. Ein Teil des Hämoglobins, das durch den erhöhten Blutzerfall freikommt, wird in der Leber in Gallenfarbstoff umgeändert, die Galle wird dickflüssig und infolgedessen kann pleiochromer Ikterus entstehen. Vincent und Chauffard²⁾ haben einen einschlägigen Fall beschrieben unter den Namen „hémoglobinurie hémolysinique avec ictère polycholique aigu.“ In einzelnen Fällen ist für die Einwirkung der Hämolysinen vorhergehende Abkühlung notwendig, wie sich durch den Donath-Landsteiner'schen Versuch ausweisen läßt; dies kommt vor bei der paroxysmalen Hämoglobinurie e frigore. Bei den Kranken mit hämolysinhaltigem Blutserum findet man im allgemeinen Anämie und die „Hématies granuleuses“ sind ziemlich zahlreich; die Resistenz der Erythrocyten hypotonischen Kochsalzlösungen gegenüber ist aber nicht erheblich herabgesetzt.

1) Widal, Abrami et Brulé, C. R. Soc. de Biol. 1908, I, p. 496. — Chauffard, Sem. méd. 1908 p. 49. — Fiessinger et Abrami, Rev. de Méd. 1909 p. 1. — Hertz, Fol. haemat. Arch. Bd. 10 p. 419.

2) Sem. méd. 1909 p. 601.

Deutlich abgenommen hat sie im Gegenteil bei dem sog. „Ictère hémolytique par fragilité globulaire“, wo Hämolysine im Blutserum fehlen. Castaigne und Chiray unterscheiden die angeborene und die erworbene Form. Auch bei dieser letzten Form besteht im allgemeinen Anämie, die ab und zu in kurzer Zeit noch stark zunehmen kann und dann nur allmählich wieder zurückgeht, ohne jedoch die frühere Blutkörperchenzahl wieder zu erreichen. „Hématies granuleuses“ sind bei diesen Remissionen zahlreich, aber können in einzelnen Fällen verschwinden. Die verminderte Resistenz ist nach Widal bisweilen nur beim Gebrauch gewaschener Blutkörperchen nachweisbar. Außerdem sollen die Erythrocyten durch ihr eigenes Serum agglutiniert werden.

Meiner Meinung nach muß man die oben beschriebenen Ikterusformen nicht als selbständige Krankheitsbilder auffassen, sondern als Syndromen, die bei den meist verschiedenen Affektionen auftreten können¹⁾. Eine Ausnahme bildet vielleicht die angeborene Form des „Ictère hémolytique par fragilité globulaire“. Der mehr oder weniger deutliche Ikterus bei dieser angeborenen und oft familiären Krankheit ist von Verdauungsstörungen unabhängig, der Stuhl ist nicht entfärbt, der Harn enthält meistens keine Gallenfarbstoffe, aber viel Urobilin. Die Leber ist nicht oder nur wenig vergrößert in schroffer Gegenstellung zu der stark geschwollenen festen Milz. Die chronisch verlaufende Krankheit scheint, leichte Anämie ausgenommen, auf das allgemeine Wohlbefinden der Patienten nur wenig Einfluß auszuüben; sie sind, wie Chauffard typisch betont „plus ictériques que malades.“ Von Zeit zu Zeit treten aber Schmerzanfälle im rechten Hypochondrium auf, die öfters von Erbrechen, Fieber und Diarrhöe begleitet werden und Gallenstein- koliken sehr ähnlich sind, ja vielleicht durch die Anwesenheit von Pigmentsteinen oder eingedickter Galle (boue biliaire) in der Gallenblase bedingt werden. Auch wird dann und wann leichte Steigerung der Anämie und zu gleicher Zeit Zunahme der Gelbsucht und der Milzschwellung beobachtet. Bei der Blutuntersuchung findet man den Hämoglobingehalt und die Erythrocytenzahl etwas herabgesetzt, die Leukocytenzahl dagegen etwas vermehrt, und weiter eine leichte Anisocytose, zahlreiche „Hématies granuleuses“ (durchschnittlich 14—15 ‰), und vereinzelte polychromatophile Erythrocyten, Myelo-

1) So wurde z. B. ein von Stejskal als hämolytischer Ikterus vorgestellter Fall von Türk als Anaemia perniciosa gedeutet. (Wiener klin. Wochenschr. 1909 Nr. 19.)

cyten und Normoblasten. Die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen ist stark vermindert und auch für die Einwirkung anderer hämolytischen Agentien, wie Aalserum, Saponin, spezifisches hämolytisches Serum, sollen die Erythrocyten empfindlicher sein als normale.

Das Serum des Kranken ist dunkel gefärbt und die Proben auf Gallenfarbstoff fallen gewöhnlich positiv aus. Es enthält weder Hämolsine noch Agglutinine für die eigenen Blutkörperchen; auch die Reaktion von Donath und Landsteiner ist negativ.

Das Leiden hat eine günstige Prognose und infolgedessen war pathologisch-anatomische Untersuchung nur möglich in den Fällen, wo der Patient an einer interkurrenten Krankheit starb. Am meisten fällt in den gut übereinstimmenden Sektionsbefunden auf, daß in der Leber keine Cirrhose nachweisbar war. Die Leber war reich an Pigment, das keine Reaktion auf freiem Eisen gab. In der mit Blut überfüllten Milz war die Phagocytose deutlicher ausgesprochen als unter normalen Umständen und bei einem Teil der Fälle bestand Siderose der Milz. Auch Siderose der Nieren wurde beobachtet. In dem Fall Minkowski's war sie so stark, daß er aus der Asche einer Niere ungefähr $\frac{1}{2}$ g Eisen rein darstellen konnte. Nicht immer war die Siderose der Nieren so stark ausgeprägt; in anderen Fällen war Pigment nur in einem Teil der Tubuli contorti nachweisbar und Gandy und Brulé vermißten es ganz. Wo das Knochenmark untersucht wurde, fand man Zeichen erhöhter Aktivität.

Ich hatte Gelegenheit eine Familie zu beobachten, von welchen wahrscheinlich 4 Mitglieder an hämolytischem Ikterus erkrankt waren. Ich lasse hier einige kurze Angaben folgen:

Mutter: Nicht ikterisch, gesund.

Vater: Deutlich ikterische Sklerae, große, feste, nicht druckempfindliche Milz, keine Leberschwellung. Er fühlt sich ganz gesund, doch hat er ab und zu leichte Magenschmerzen.

Das 1. und 2. Kind sind im ersten Lebensjahr gestorben.

Das 3. Kind ist tot geboren mit unvollkommen entwickeltem Schädel.

Das 4. Kind, R. L., ♀, 17 Jahre alt, war bis $3\frac{1}{2}$ jährigen Alter gesund, bekam dann Hirnentzündung, in Anschluß an welche Krankheit sie taubstumm geblieben ist; sonst ist sie gesund, nicht ikterisch; Milz und Leber sind nicht fühlbar.

Das 5. Kind, J. F. L., ♂, 15 Jahre alt, fühlt sich auch vollkommen wohl, ist aber etwas anämisch und deutlich ikterisch. Starker Milztumor (in 1907 schon festgestellt): Obere Grenze beim oberen Rande der 6. Rippe, untere Grenze in der Nabellinie; die Milzdämpfung mißt

in der vorderen Axillarlinie 17 cm; nach vorne reicht sie bis an die linke Sternallinie. Die Milz ist fest, glatt und nicht empfindlich bei Druck. Der untere Leberrand ist gerade fühlbar.

Das 6. Kind, M. L., ♀, 13 Jahre alt, ist, leichte Bauchbeschwerden ausgenommen, ganz gesund; kein Ikterus, keine Milzschwellung; der untere Leberrand ist bei tiefer Einatmung gerade fühlbar.

Beim 7. Kind, J. L., ♀, 11 Jahre alt, und beim 8. Kind, Chr. L., fast 4 Jahre alt, ist Ikterus und starke Milzschwellung nachweisbar.

Von den Vorfahren soll nach Angabe der Eltern keiner gelb gesehen haben, doch viel beweist diese Behauptung nicht, da den Eltern die ikterische Farbe ihrer Kinder nicht einmal aufgefallen ist.

Da das 7. und 8. Kind während längerer Zeit auf der Klinik beobachtet werden konnten, will ich über diese 2 Fälle etwas ausführlicher berichten und dabei hauptsächlich auf die Blutabweichungen die Aufmerksamkeit lenken.

J. L., ♀, 11 Jahre alt, Hospitaleintritt 5. November 1910. Aus der Anamnese hebe ich nur das Wichtigste hervor: Spontangeburt, als kleines Kind außer leichtem Husten gesund; vor dem 3. Jahre soll es in Anschluß an eine Lungenentzündung gelb gesehen haben. Zwischen dem 3. und 4. Jahre Morbilli, sonst keine Infektionskrankheiten. März 1910 plötzlich sehr starke Bauchschmerzen mit Diarrhöe, Erbrechen und Fieber; die Erscheinungen waren anfangs so alarmierend, daß der Arzt an perakuter Peritonitis dachte, aber die Patientin war am folgenden Tage viel besser und in wenigen Tagen wieder hergestellt.

Einige Monate später erkrankte das Kind wieder mit Erbrechen, aber ohne Schmerzen und im Anschluß entwickelte sich ein deutlicher Ikterus.

3. November 1910. Neuer Anfall mit starken Schmerzen in der oberen Bauchhälfte und Ikterus.

5. November 1911. Aufnahme in die Klinik.

Zart gebautes Mädchen, welches keinen kranken Eindruck macht. Deutlicher Ikterus, leichte Anämie, kein Fieber. Puls 80—100, gut gefüllt, regelmäßig, äqual. Stark wechselndes Geräusch am Ostium pulmonale, sonst an den Brustorganen normaler Befund. Abdomen nicht aufgetrieben oder fixiert. Keine ektatische Ader, Darmschlingen oder Peristaltik sichtbar. Der Bauch ist schlaff und nicht druckempfindlich. Kein Ascites. Unterer Leberrand ein Fingerbreit unter dem Rippenbogen in der Mammillarlinie. Die feste, glatte Milz überragt den linken Rippenbogen um Handbreite; am vorderen Rande eine deutlich palpable Inzisur. Keine Lymphdrüenschwellung.

Der Harn enthält kein Eiweiß oder Zucker, aber Gallenfarbstoff, die Reaktionen von Maréchal, Gmelin und Huppert-Salkowski waren deutlich positiv. Im Harn und in dem nicht entfärbten Stuhl ist Urobilin nachweisbar. Bei Bettruhe ließ der Ikterus schnell etwas nach, ohne aber ganz zu verschwinden. Die Leberschwellung nahm ab und auch die Milz verkleinerte sich um ein wenig. Nach einer Woche war auch mit der so empfindlichen Reaktion von Huppert-Salkowski

kein Gallenfarbstoff mehr im Harn nachweisbar. Die Urobilinurie blieb deutlich ausgesprochen.

Seitdem war der Krankheitsverlauf ein ziemlich einförmiger; die Leber blieb bei tiefer Inspiration gerade palpabel, die Milz dagegen stark vergrößert. Die Milzdämpfung hat ihre obere Grenze beim oberen Rande der 7. Rippe und ist, in der vorderen Axillarlinie gemessen, $12\frac{1}{2}$ cm hoch.

Nach abwärts reicht die Milz bis unterhalb des Nabels und nach rechts bis an die Mammillarlinie. Sie ist glatt, fest und nicht druckempfindlich. Die Sklerae waren immer deutlich ikterisch, während im Harn keine Gallenfarbstoffe nachweisbar waren und auch die Reaktion von Stokvis negativ ausfiel. Die Urobilinurie war wechselnd, aber meistens ziemlich stark.

Am meisten auffallend war das Wohlbefinden der Patientin; sie war munter, fühlte sich ganz wohl und ihr Körpergewicht nahm zu. Während zwei interkurrenter Anfälle von Angina tonsillaris bestand Fieber, sonst war die Temperatur immer normal.

Bei der Blutuntersuchung wechselte der Hämoglobingehalt zwischen 55 und 60 % (Sahli), die Leukocytenzahl zwischen 8900 und 11200 und die Erythrocytenzahl zwischen 2900000 und 3200000. Weiter fand ich eine leichte Anisocytose, vereinzelte polychromatophile Erythrocyten und einige Myelocyten (niemals mehr als 5 auf 1000 Leukocyten) und Normoblasten (niemals mehr als 8 auf 1000 Leukocyten). Basophil punktierte Erythrocyten fehlten. Bei vitaler Färbung waren sehr zahlreiche „Hématies granuleuses“ nachweisbar.

Um die Resistenzbestimmung der roten Blutkörperchen zu ermitteln und eventuelle Hämolsine oder Agglutinine im Serum nachzuweisen, wurde am 17. November morgens mittels Venapunktion etwas Blut entnommen, in einer Porzellanschale aufgefangen und durch Quirlen mit 2 Glasstäben defibriniert. Die Resistenzbestimmung wurde in folgender Weise ausgeführt: eine Reihe Reagenzröhrchen wurde gefüllt mit 2 ccm verschiedener Kochsalzlösungen, die untereinander einen Konzentrationsunterschied von 0,02 % hatten. Jedes Röhrchen wurde mit einem Tropfen defibriniertem Blut (resp. gewaschenen Blutkörperchen) versetzt, geschüttelt, nach einer halben Stunde nochmals geschüttelt und dann ruhig hingestellt, um die roten Blutkörperchen sedimentieren zu lassen. Der Anfang der Hämolyse macht sich durch rote Verfärbung der obestehenden Flüssigkeit bemerkbar; sobald sich kein rotes Sediment mehr bildete, betrachtete ich die Hämolyse als komplett. Bei dieser ersten Versuchsreihe bestimmte ich die Resistenz sowohl von gewaschenen Blutkörperchen als von defibriniertem Blut und untersuchte zum Vergleich auch das Blut von 5 anderen Kranken.

- | | | |
|--|-------------------|---|
| 1. J. L., ♀. Ict. haemolyt., ikterisch | } nicht ikterisch | } im Harn keine Gallenfarbstoffe nachweisbar. |
| 2. G., ♀. Perimetritis | | |
| 3. v. V., ♂. Arthr. deform. | | |
| 4. R., ♂. Asthma bronchiale | | |
| 5. d. G., ♀. Cholelithiasis | } ikterisch, | Harn enthält Gallenfarbstoffe. |
| 6. L., ♂. Ict. catarrhalis | | |

Tabelle I.

NaCl %	Defibriniertes Blut.	Gewaschene Blutkörperchen.
0,70		
0,68		
0,66		
0,64		
0,62		
0,60		
0,58		
0,56		
0,54		
0,52		
0,50		
0,48		
0,46		
0,44		
0,42		
0,40		
0,38		
0,36		
0,34		
0,32		
0,30		
0,28		
0,26		
0,24		
0,22		
0,20		
Keine Hämolyse.		
Komplette Hämolyse.		
Physiol. Kochsalzlösung	Keine Hämolyse.	
17. November 1910.		
1. J. L., ♀. Icterus haemolyticus.		
2. G., ♀. Perimetritis.		
3. v. V., ♂. Arthrit. deformans		
4. R., ♂. Asthma bronchiale.		
5. d. G., ♀. Cholelithiasis	Ikterisch	
6. L., ♂. Ict. catarrhalis		
1. J. L., ♀.		
2. G., ♀.		
3. v. V., ♂.		
4. R., ♂.		
5. d. G., ♀.		
6. L., ♂.		

Es stellte sich heraus (Tabelle I), daß bei der Patientin mit hämolytischem Ikterus die Resistenz stark abgenommen hatte, während sie im Gegenteil bei den zwei anderen ikterischen Kranken vermehrt war. Die gewaschenen Blutkörperchen zeigten sich etwas weniger widerstandsfähig als die Erythrocyten aus defibriniertem Blut, doch der Unterschied zwischen den 6 Blutproben war bei beiden Versuchsreihen gleich deutlich ausgesprochen. Auf dieselbe Weise wurde die Resistenz der gewaschenen Blutkörperchen gegenüber Saponinlösungen verschiedener Konzentration festgestellt. Defibriniertes Blut eignete sich für diese Bestimmung weniger gut, da Herz und Landsteiner¹⁾ nachgewiesen haben, daß ikterisches Serum die Saponinhämolyse stärker hemmt als normales. Auch hier boten die Erythrocyten der Kranken mit hämolytischem Ikterus weniger Widerstand als die Blutkörperchen der fünf anderen. Das Serum von J. L. hatte keine auflösende oder agglutinierende Wirkung für seine eigenen Blutkörperchen; auch die Reaktion von Donath und Landsteiner war negativ.

Im Blutserum war Gallenfarbstoff nachweisbar.

Nachdem diese erste Versuchsreihe, deren Resultat mit den von anderen Untersuchern gemachten Erfahrungen gut übereinstimmte, beendet war, wurde auch das jüngste Kind in die Klinik gebracht.

Chr. L., ♂, fast 4 Jahre alt, Spontangeburt, war als kleines Kind etwas kränklich, doch ging und sprach es zur rechten Zeit.

Im zweiten Lebensjahre Morbilli. Vor einigen Tagen leichte Bauchschmerzen und Erbrechen; in Anschluß daran soll Ikterus entstanden sein.

8. Dezember 1910 Spitaleintritt. Das zart gebaute Kind ist deutlich ikterisch. An den Brustorganen nichts Abnormes. Unterer Leber- rand bei tiefer Inspiration gerade palpabel. Sehr starke Milzschwellung: obere Grenze der Milzdämpfung beim oberen Rande der 7. Rippe; die Milzdämpfung ist in der vorderen Axillarlinie 12 cm hoch. Nach unten reicht sie bis zur Höhe des Nabels und nach rechts überragt sie die linke Mammillarlinie. Keine ektatischen Venen, kein Ascites. Der Harn ist eiweiß- und zuckerfrei, doch enthält er eine Spur Gallenfarbstoff; die Reaktionen von Gmelin und Maréchal waren negativ; die von Huppert-Salkowski und die Reaktion von Stokvis auf der reduzierbaren Nebensubstanz waren positiv; starke Urobilinurie. Stuhl nicht achol.

Der weitere Verlauf war gerade so wie bei der Schwester; das Kind blieb deutlich ikterisch, doch schon nach einigen Tagen war im Harn kein Gallenfarbstoff mehr nachweisbar, und auch später fielen die Reaktionen, auch die so empfindliche nach Huppert-Salkowski, immer negativ aus.

Die morphologische Blutuntersuchung lieferte folgendes Resultat: Hämoglobingehalt 50, Erythrocyten 2 800 000, Leukocyten 11 200. Auf 1000 Leukocyten zählte ich 5 neutrophile Myelocyten und 13 Normoblasten. Leichte Anisocytose, vereinzelte polychromatophile rote Blut-

1) Med. Klinik 1910 p. 1062.

scheiben. Keine basophil punktierten Erythrocyten. Zahlreiche „Hématies granuleuses“.

20. Dezember 1910 bestimmte ich die Resistenz der Erythrocyten. Diesmal wurde das Blut am vorigen Tage entnommen und während der Nacht im Eisschrank aufbewahrt.

Von folgenden Patienten untersuchte ich das Blut:

J. L., ♀	} hämolytischer	} im Urin kein Gallenfarbstoff.
Chr. L., ♂		
v. V., ♂, Arthrit. deform.		
R., ♂, Tabes dorsalis		
O., ♂, Bronzediabetes		
L., ♂, Icterus catarrh.		

Maréchal —, Gmelin —, Huppert-Salkowski +.

M. M., ♀, Icterus catarrh. Maréchal —, Gmelin —, Huppert-Salkowski +.

V., ♂, hypertroph. Lebercirrhose. Maréchal +, Gmelin +, Huppert-Salkowski +.

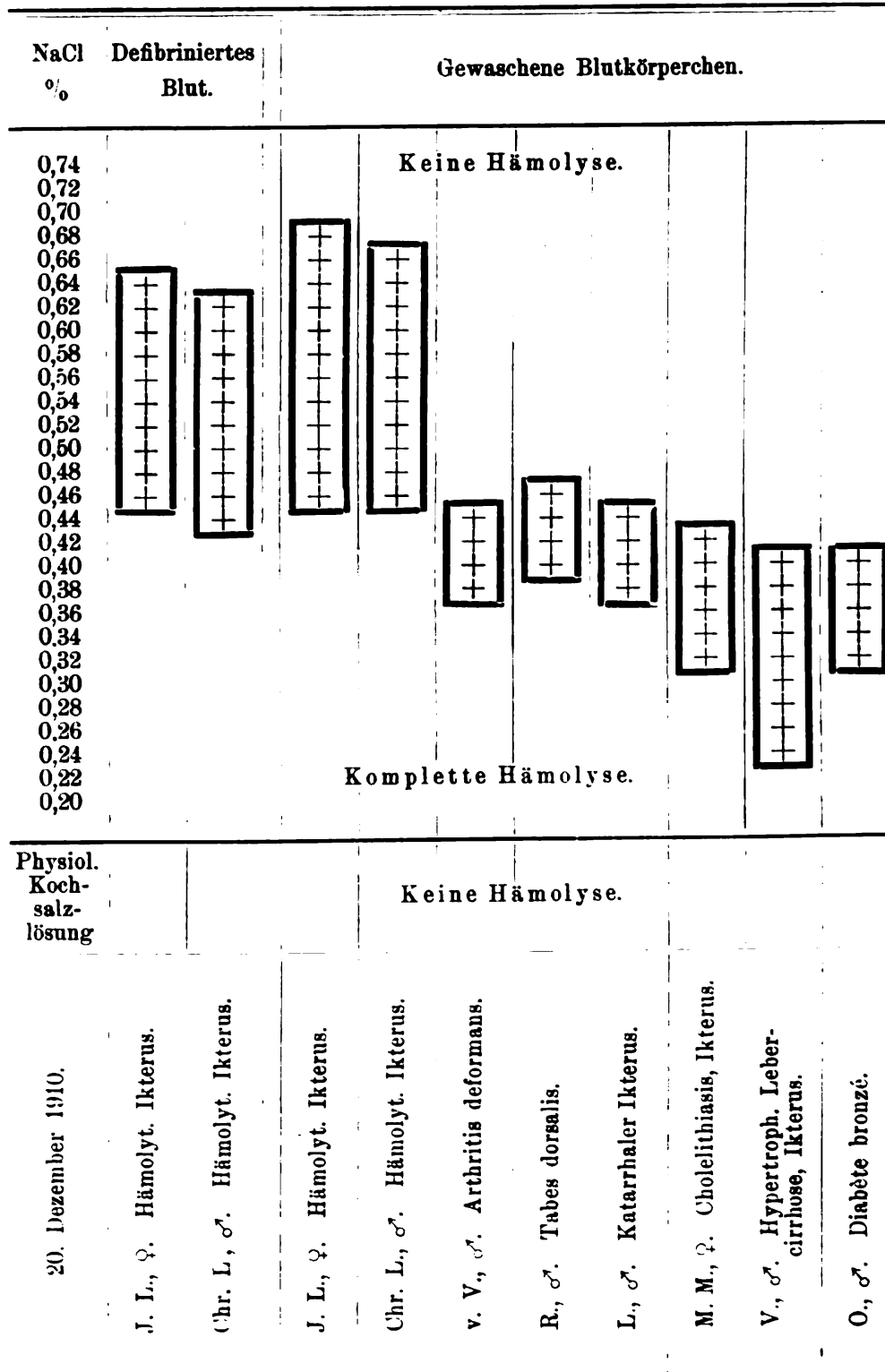
Bei den Kranken mit hämolytischem Ikterus bestimmte ich die Resistenz von gewaschenen und ungewaschenen Blutkörperchen, bei den 6 anderen Patienten nur von gewaschenen. Die umstehende Tabelle (II) zeigt wieder deutlich, daß bei den Kranken mit hämolytischem Ikterus die Resistenz sehr stark vermindert war, während auch die gewaschenen Erythrocyten etwas empfindlicher waren als die ungewaschenen. Bei dem Kranken mit katarrhalem Ikterus war zugleich mit der Abnahme des Ikterus die Resistenz wieder fast normal geworden. Bei den 2 anderen ikterischen Kranken und beim Diabetiker war sie etwas erhöht.

Bei der Saponinhämolyse zeigten sich ebenso die Erythrocyten von J. L. und Chr. L. weniger widerstandsfähig als die Blutkörperchen der anderen Kranken.

Gegenüber spezifischem hämolytischem Serum (Menschenblut-Kaninchenambozeptor und Caviakomplement) konnte ich keine Resistenzabnahme feststellen. Auch jetzt waren im Serum keine Hämolsine oder Agglutinine für die eigenen Blutkörperchen nachweisbar. Bei den 5 ikterischen Kranken und beim Diabetiker war das Serum gallenfarbstoffhaltig. Schließlich wurde von den Sera von J. L., Chr. L. und v. V. noch die Gefrierpunktserniedrigung festgestellt, doch die gefundenen Werte schwankten zwischen normalen Grenzen.

Die 2 oben mitgeteilten Fälle stimmen mit dem von Minkowski, Chauffard u. a. beschriebenen Krankheitsbild so gut überein, daß an der Diagnose nicht gezweifelt werden darf. Freilich soll nach Angabe der Mutter der Ikterus bei den Kindern erst vor kurzer Zeit entstanden sein, doch ich habe oben schon darauf hingewiesen, daß diese Behauptung nicht zutrifft, da die Mutter auch die ikterische Farbe ihres Mannes und ihres ältesten Sohnes nicht bemerkt hatte. Ohnedies weist schon der starke Milztumor, für welchen kein anderes, ätiologisches Moment aufgefunden werden konnte, auf einen schon länger bestehenden Krankheitsprozeß hin.

Tabelle II.



Nicht vollkommen in Übereinstimmung mit der Beschreibung von Castaigne und Chiray ist die Tatsache, daß während der ersten Tage im Spital Gallenfarbstoff im Harn nachweisbar war, doch beim Nachschlagen der Literatur stellte sich heraus, daß in vielen Fällen gerade nach den Exazerbationen gallenfarbstoffhaltiger Harn entleert wurde.

Weiter sind doch auch die Blutabweichungen für die Diagnose von großer Bedeutung. Man findet ja bei den 2 Kranken mit hämolytischem Ikterus eine starke Abnahme der Resistenz, während sonst beim Ikterus die Resistenz fast immer etwas erhöht ist. Auch experimentell gelingt es leicht Resistenzsteigerung hervorzurufen, wenn man durch Unterbindung des Ductus choledochus die Versuchstiere ikterisch macht. Eine Erklärung dieses Phenomens besitzen wir noch nicht; die Deutung von von Limbeck ist schon längst widerlegt worden. Vielleicht spielen u. m. die gallensauren Salze eine Rolle, denn nach intravenöser oder intraperitonealer Einspritzung taurocholsaures Natron beobachteten verschiedene Forscher (von Limbeck, Vaquez¹⁾ und Ribierre²⁾ Zunahme der Resistenz.

Die Pathogenese des kongenitalen familiären Ikterus ist uns noch nicht recht klar. Nur um sie entschieden zurückzuweisen, erwähne ich die Auffassung einiger französischen Kliniker, die den alten Begriff des hämatogenen Ikterus wieder emporgehoben haben; sich stützend auf die lokale Bilirubinbildung nehmen sie an, daß die wenig widerstandsfähigen Erythrocyten in der Blutbahn zugrunde gehen und daß dort aus dem freikommenden Hämoglobin Gallenfarbstoff entsteht. Nach dieser Vorstellung zirkulieren im Blute nur Gallenpigmente und nicht die anderen Gallenbestandteile, und so wird es ihnen auch verständlich weshalb beim hämolytischen Ikterus die allgemeinen Symptome der Gelbsucht so wenig hervortreten.

Blum beobachtete aber bei seinen Fällen während der Exazerbationen Hautjucken und Bradykardie und weiter können diese Symptome selbst bei schweren Fällen vom Retentionsikterus völlig fehlen.

Nach den Beobachtungen Virchow's und den Versuchen Latschenberger's darf für sicher gehalten werden, daß lokale Bildung von Gallenfarbstoffen aus Blutpigment möglich ist, doch zu recht schreibt Neumeister²⁾:

1) C. R. soc. de Biol. 1902 p. 1074 und Fol. Haemat. Bd. 2, 1905 p. 153.

2) Lehrb. d. physiol. Chemie 1897 p. 222.

„In allen jenen Fällen, wo man eine Umwandlung von Blutfarbstoff in Gallenpigment außerhalb der Leber wahrgenommen hat, handelt es sich ja nicht um zirkulierendes, sondern um verändertes, den Kreislauf entzogenes Blut.

Schließlich haben die Untersuchungen von Naunyn, Stadelmann und Minkowski die Hypothese des hämatogenen Ikterus völlig widerlegt, und es ist in jeder Hinsicht empfehlenswert diesen alten Begriff ganz fahren zu lassen und sich ruhig bei der Aussprache Krehl's¹⁾ nieder zu legen, „daß Ikterus nie ohne Vermittlung der Leber eintritt“.

Der kongenitale hämolytische Ikterus ist also hepatogenen Ursprungs und am wahrscheinlichsten handelt es sich hier um einen pleiochromen Ikterus infolge erstärkter Blutdissolution.

Jetzt gehen aber die Meinungen auseinander: ein Teil der Untersucher betrachtet die Milz als die primäre Ursache, andere legen das Hauptgewicht auf die Blutabweichungen und nehmen an, daß die Erythrocyten in der Blutbahn gerade wie im Reagenzglas eine verminderte Widerstandsfähigkeit hämolytischen Einflüssen gegenüber besitzen, in größerer Anzahl zugrunde gehen und zum Teil durch die Milz aufgenommen werden.

Ob nun weiter die Milz bei der Gallenfarbstoffbildung eine Rolle spielt, ist fraglich. Charrin und Moussu²⁾, und Pugliese und Luzzatti,³⁾ haben auf Grund ihrer Untersuchungen bei milzlosen Tieren eine derartige Beziehung angenommen, während Paulesco⁴⁾ keinen Einfluß der Splenektomie auf die Beschaffenheit der Galle nachweisen konnte. So lange diese Frage nicht definitiv gelöst und die Funktion der Milz uns noch nicht bekannt ist, wird uns die Pathogenese des kongenitalen, hämolytischen Ikterus in ihren feineren Details wohl unaufgeklärt bleiben.

Zum Schluß möchte ich noch kurz auf die merkwürdige Tatsache hinweisen, daß bei unseren 2 Kranken im Blutserum Gallenfarbstoff nachgewiesen werden konnte, währenddem er im Harn fehlte.

Für den Nachweis im Harn benutzte ich nebst den weniger empfindlichen Reaktionen von Gmelin und Maréchal die modifizierte Reaktion von Huppert-Salkowski: 10 ccm Harn wurde mit

1) Pathol. Physiol. 1910 p. 368.

2) C. R. Ac. d. Scienc. 1905 p. 1118.

3) Arch. Ital. d. Biol. T. 33, 1900 p. 349.

4) Journ. d. Physiol. et Pathol. gén. T. 8, 1906 p. 22.

10 Tropfen 20 % Na_2CO_3 -Lösung und 20 Tropfen CaCl_2 -Lösung versetzt; der entstandene Niederschlag wurde auf ein gehärtetes Filter gesammelt und nach Auswaschen mit destilliertem Wasser in 3 ccm 5 % salzsauren Alkohol gelöst. Wenn nach Zufügung eines Tropfen $\frac{1}{2}$ % NaNO_2 -Lösung eine grüne Farbe auftritt, war Gallenfarbstoff anwesend.

Für den Nachweis im Serum benutzte ich folgendes Verfahren: das Serum wird mit Alkohol versetzt (2 Teile Blut, 3 Teile Alkohol) und filtriert. Das Filtrat wird mit Salzsäurealkohol angesäuert, erhitzt und event. Natriumnitrit hinzugesetzt: grüne Farbe, wenn Bilirubin vorhanden war¹⁾. Oder 2 Teile Serum werden mit 2 Teilen Alkohol und 1 Teil Salzsäurealkohol gemischt und gekocht; nach dem Abkühlen erstarrt der Inhalt zu einer gallertartigen Masse, die bei ikterischem Serum schön grün oder blaugrün gefärbt ist.

Doch findet man ab und zu auch bei normalen Sera eine leichte blaugrünliche Verfärbung, die nicht auf die Anwesenheit von Gallenpigment beruht, sondern wahrscheinlich durch Lutein bedingt wird.

Um diese Verwechslung zu umgehen verfährt man auf folgende Weise: das Serum wird wieder mit Alkohol gefällt und filtriert. Bei ikterischem Serum ist der Niederschlag gelb gefärbt, weil er Bilirubin zurückhält, welches sich noch teilweise mit Alkohol ausziehen läßt. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt; öfters bildet sich eine Emulsion, die aber durch Filtrieren oder Zentrifugieren getrennt werden kann. Event. vorhandenes Bilirubin löst sich mit schöner gelber Farbe in Chloroform. Da aber die Verbindungen des Bilirubins mit Alkali unlöslich in Chloroform sind, kann man das Bilirubin durch Schütteln mit verdünnter Alkalilauge wieder aus seiner Lösung in Chloroform entfernen.²⁾ Beim Lutein gelingt das nicht, da die Luteinen sich von dem Bilirubin dadurch unterscheiden, daß sie von alkali-haltigem Wasser nicht aus ihrer Lösung in Chloroform aufgenommen werden.³⁾

Wie muß nun das Auftreten einer Bilirubinämie ohne Bilirubinurie aufgefaßt werden? Auch hier kann ich mich mit der Deutung verschiedener französischer Forscher nicht vereinigen; nach ihrer Vor-

1) F. A. Steensma, Zentralbl. für die ges. Phys. u. Pathol. des Stoffw. 1908 Nr. 6.

2) Hammarsten, Lehrb. d. Physiol. Chem. 1910 p. 402.

3) ibidem p. 598.

stellung handelt es sich hier nur um eine pathologische Zunahme eines normal schon stattfindenden Prozesses. Nach Gilbert, Herscher und Lereboullet¹⁾ gelangt immer von der Leber aus eine kleine Menge Gallenfarbstoff in das Blut, welche durch die Nieren in Urobilin umgesetzt und als solches ausgeschieden wird. Sie untersuchen das Serum auf Bilirubin mittels der Reaktion von Hayem. Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, wird mit dem Serum überschichtet. Ein blaugrüner Ring („anneau bleuâtre avec reflet verdâtre“ soll für die Anwesenheit von Gallenfarbstoffen beweisend sein. Auf diese Reaktion ist auch die Cholemimetrie aufgebaut. Die Empfindlichkeitsgrenze der Reaktion liegt bei einem Bilirubingehalt von $\frac{1}{40\,000}$. Man verdünnt nun das zu untersuchende Serum mit einem künstlichen, aus Hühner-eiweiß, Kochsalzlösung und Natronlauge hergestelltes Serum, bis die Reaktion von Hayem negativ ausfällt und die Mischung also $\frac{1}{40\,000}$ Bilirubin enthält; aus der Verdünnung ist der Bilirubin-gehalt zu berechnen.

Schon die mittels der Cholemimetrie gefundenen Werte regen den Verdacht, daß diese Methode doch nicht ganz zuverlässig ist. So fanden Gilbert und Lereboullet²⁾ beim Ikterus neonatorum einen Gallenfarbstoffgehalt von $\frac{1}{500}$ — $\frac{1}{2\,100}$. Wie außerordentlich stark dieser Ikterus gewesen sein muß, wird klar, wenn man bedenkt, daß nach Hammarsten eine Bilirubinlösung von $\frac{1}{500\,000}$ in einer 1,5 ccm dicken Schicht noch eine deutlich gelbe Farbe hat und daß der Farbstoffgehalt der Galle beim Menschen wechselt zwischen 0,4—1,3 ‰ und beim Hunde zwischen 0,6—0,7 ‰. Weiter ist es überhaupt fraglich, ob der blaugrüne Ring bei der Hayem'schen Reaktion wohl beweisend für die Anwesenheit von Gallenfarbstoffen ist; jedenfalls genügt sie nicht der Forderung Hammarsten's: „Der grüne Ring darf nie fehlen, aber auch der rotviolette muß gleichzeitig vorhanden sein, weil sonst eine Verwechslung mit dem Lutein, welches einen blauen oder grünlichen Ring gibt, geschehen kann³⁾).

Die eine Hälfte der französischen Deutung, namentlich das Bestehen einer physiologischen Cholämie beim Menschen ist nicht sicher bewiesen und noch viel weniger ist dies der Fall mit der anderen Hälfte; im Gegenteil, nach den Untersuchungen von Steensma,

1) C. R. Soc. de Biol. 1905.

2) C. R. Soc. de Biol. 1905, II p. 35.

3) l. c. p. 403.

Müller, Hildebrandt u. a. ist eine nephrogene Urobilinbildung im höchsten Grade unwahrscheinlich.

Wie muß man sich dann die fehlende Bilirubinurie bei bestehender Bilirubinämie erklären?

Ist es nicht möglich, daß die Intensität der Bilirubinämie hier in Betracht gezogen werden muß, z. B. in dem Sinne, daß die Nieren erst anfangen Gallenfarbstoff auszuschcheiden, wenn der Bilirubingehalt des Blutes einen bestimmten Wert erreicht hat oder m. a. W., daß die Nieren in gewissem Grade bilirubindicht sind? Aus der physiologischen Chemie ist uns schon ein derartiges Beispiel bekannt: Beim Pferde ist im Serum regelmäßig Gallenfarbstoff nachweisbar, im Harne aber nicht. Auch in der Literatur findet man Angaben, die für diese Deutung sprechen.

So hat Quincke¹⁾ darauf hingewiesen, daß bei leichten Ikterusfällen folgende Kombination vorkommen kann: leichter Ikterus, Bilirubinämie, keine Bilirubinurie, aber Urobilinurie, gefärbter Stuhl. Nach Hamel²⁾, Bouma³⁾ und Posselt ist für die Frühdiagnose der Gelbsucht die Untersuchung des Serums auf Gallenpigment von Bedeutung, wo man es schon finden kann, wenn im Harne die Reaktionen noch negativ ausfallen und Syllaba⁴⁾ fand dasselbe Verhalten bei sehr leichten Ikterusfällen. Ich habe nun bei verschiedenen Kranken zur gleichen Zeit Blutserum und Harn auf Gallenfarbstoffe untersucht mit folgendem Resultat:

Im Serum und im Harn negativer Befund.

39 Beobachtungen, bei den meist verschiedenen Fällen, unter welchen auch einzelne Leberkranke.

Im Serum und im Harn positiver Befund.

12 Beobachtungen.

Im Serum positiver, im Harn negativer Befund.

15 Beobachtungen. Von diesen sind 3 bei den Patienten mit hämolytischem Ikterus gemacht worden; die übrigen 12 betreffen alle Patienten mit Krankheiten der Leber oder der Gallenwege:

lithogener Ikterus	} im Stadium der Genesung	2
katarrhaler Ikterus		3
Diabète bronzé		1
atrophische Lebercirrhose		2
cardiale Lebercirrhose		2
Stauungsleber		1
Cholecystitis		1

1) Nothnagel's Handb., Krankheiten d. Leber, Bd. 18, 1899 p. 76.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1902 p. 702.

3) Deutsche med. Wochenschr. 1902 p. 866.

4) Fol. haemat. 1904 p. 636.

Weiter stellte sich heraus, daß beim lithogenen oder katarrhalem Ikterus im Stadium der Genesung oft im Serum die Reaktion noch sehr deutlich ausgesprochen war, wenn sie im Harn fast negativ ausfiel; einige Tage später war dann der Befund nur im Serum positiv.

Ich möchte einige Beispiele aus der dritten Gruppe kurz anführen:
C., ♀. Cholecystitis, bei der Sektion bestätigt.

30. August 1911. Bei der Aufnahme in die Klinik großer schmerzhafter Tumor unter der Leber. Kein Ikterus. Harn gallenfarbstofffrei.

31. August 1911. Im Serum Gallenfarbstoff nachweisbar, im Harn nicht. Erst nach 3 Tagen, am 3. September 1911, fand ich nur während eines Tages im Harn eine Spur Gallenfarbstoff. (Maréchal —, Gmelin —, Hupp.-Salk. +, Stokvis +.)

B., ♀. Insufficiencia v. Mitralis c. Stenose; cardiale Lebercirrhose.

Januar 1911. Im Blutserum ist Gallenfarbstoff nachweisbar, im Harn nicht.

Dezember 1911. Bauchpunktion; die Ascitesflüssigkeit enthält Bilirubin, der Harn ist frei von Gallenfarbstoffen. Weil mir hier eine größere Menge Ascitesflüssigkeit zur Verfügung stand, war folgendes Verfahren möglich: die Flüssigkeit wurde mit Alkohol gemischt, filtriert und das Filtrat nach Verdünnung mit Wasser mit Chloroform ausgezogen. Das schön gelb gefärbte Chloroform gab die Farbe wieder an alkalihaftiges Wasser ab. Dieses teilte ich in 2 Portionen. Die eine Hälfte wurde mit salzsaurem Alkohol versetzt und erhitzt: grüne Farbe. Die andere Hälfte wurde mit Na-Phosphat, Na-Karbonat und Ca-Chloridlösung gemischt. Der abfiltrierte und gut mit Aq. destill. ausgewaschene Niederschlag löste sich in salzsaurem Alkohol mit gelber Farbe, welche nach Zufügung von Na-Nitrit in eine grüne überging.

Januar 1912. Im Blutserum ist Gallenfarbstoff nachweisbar, im Harn nicht.

Der Ausschlag dieser Untersuchungen war also in völliger Übereinstimmung mit den von Quincke, Hamel, Bouma, Posselt und Syllaba gemachten Erfahrungen. Auch neulich haben Roth und Herzfeld wieder über positive Gallenfarbstoffreaktionen im Blutserum bei negativem Harnbefund berichtet und auch Scheel fand bei verschiedenen Krankheitszuständen dasselbe Verhalten. Freilich wird der Wert der Scheel'schen Arbeit etwas beeinträchtigt durch den Umstand, daß er für den Nachweis im Serum die Hayem'sche Reaktion benutzte und den Harn untersuchte mittels der Gmelin'schen Reaktion, welche schon negativ ausfällt bei einer Bilirubinurie, wo die Reaktion von Huppert-Salkowski noch deutlich ausgesprochen ist.

Jedenfalls darf als sicher betrachtet werden, daß Bilirubinämie bestehen kann ohne zu Bilirubinurie zu führen.

1) D. med. Wochenschr. 1911 p. 2129.

2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74 p. 13, 1911.

Genügt nun dieser Faktor um den acholurischen Charakter des familiären hämolytischen Ikterus zu erklären, oder sind hier noch andere speziell zu dieser Krankheit gehörigen Verhältnisse im Spiel? Ich glaube, daß die Lösung dieser Frage uns schwer fallen wird, solange uns keine zuverlässige Methode für quantitative Gallenfarbstoffbestimmung zur Verfügung steht.

Den Inhalt dieser Arbeit möchte ich kurz in den folgenden 2 Sätzen zusammenfassen.

I. Der familiäre hämolytische Ikterus (Minkowski-Chauffard) ist eine selbständige Ikterusform, welche sich nicht allein durch ihr typisches Krankheitsbild, sondern auch durch bestimmte Blutabweichungen kennzeichnet.

II. Beim Menschen kann Bilirubinämie vorkommen ohne Bilirubinurie. In gewissen Fällen kann der Nachweis einer Bilirubinämie für die Diagnosestellung von Bedeutung sein.

Aus der med. Klinik zu Göttingen.
Direktor: Prof. C. Hirsch.

Über diffuse Sklerose von Haut und Muskeln mit Kalkablagerung.

Von

Dr. C. Oehme,

Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 1 Abbildung im Text und Tafel VIII.)

Folgende Krankenbeobachtung dürfte bei der Seltenheit derartiger Fälle und der spärlichen, einschlägigen Kasuistik einiges Interesse bieten:

Krankengeschichte.

Anamnese: Hereditär nicht belastet. Frühere Erkrankungen o. B. Seit einigen Jahren (?) sind der Patientin bläuliche Flecke in der Haut der Unterschenkel aufgefallen, die später ein bräunliches Kolorit annahmen. Die jetzige Erkrankung begann im März 1910. Obwohl eine „Erkältung“ nicht vorgelegen haben soll, fröstelte Patientin häufig. Es stellte sich eine teigige Schwellung der Haut und Weichteile ohne Rötung zuerst an rechter Hand und rechtem Unterarm, in den folgenden Wochen an beiden oberen und unteren Extremitäten, über Hüften und Schulterblättern ein. Auch das Gesicht wurde befallen und war vorübergehend so verdickt, daß die Lidspalten sich sehr verkleinerten. Höheres Fieber hat angeblich nicht bestanden, ebensowenig Schmerz in den Gelenken, vielmehr habe der übrigens nie sehr erhebliche Schmerz „im Muskel“ gesessen. An manchen Stellen scheint die Schwellung mehrfach zurückgegangen und wiedergekehrt zu sein. Schließlich wurde nach mehreren Monaten beim Abschwellen die erst weiche Haut zum Teil auffällig fest und derb. Zunächst blieben die Gelenke ohne Veränderung; aber in der Folge konnte Patientin die Ellenbogen nicht mehr so gut wie früher bewegen und auch das Mundöffnen wurde durch ein Gefühl von Spannung in der Kaumuskelgegend erschwert. Etwa seit Sommer 1910 zunehmende Abmagerung und Kraftlosigkeit in den Armen und Beinen; auffällige Haltlosigkeit des Kopfes. Menses setzten vom März 1910 bis März 1911 aus; nur einmal kehrten sie im Sommer 1910 schwach wieder. Im Frühjahr 1911 abermals eine wenig schmerzhaftige Schwellung der Weichteile. Obwohl nie eigentlich die Gelenke beteiligt waren, sind seitdem die Ellenbogen-, Knie- und z. T. die Fingergelenke steifer geworden.

Status praesens: Körpergröße 152,5 cm, Gewicht 43,5 kg. Alter: 28 Jahre.

Haut: Die Haut des Gesichts leicht bräunlich, auch an der übrigen Körperoberfläche vielleicht etwas dunkler, als dem an sich brünetten Kolorit entspricht. Über der Nase, zu beiden Seiten derselben, sowie auf der Stirn schuppt die Haut ein wenig. Hier wie an den oberen Augenlidern besteht eine zarte Rötung durch feine Gefäßektasien.

Über dem Manubrium sterni und von da nach rechts seitlich ein Stück am Halse emporziehend (wo früher ein Geschwür bestanden haben soll), zeigt sich eine ganz oberflächliche Narbenbildung. Die Haut ist hier glänzend, trocken und faltet sich fein. Bräunliche Flecken wechseln mit helleren Bezirken ab, und diffus eingelagert sind feinste, rote, z. T. mit dem Spatel nicht wegdrückbare Punkte.

Über dem rechten Olecranon ist die Haut dunkelblaurot. Eine mit etwas Schorf bedeckte Druckstelle findet sich über der linken Spina scapulae. Im übrigen ist an den oberen Extremitäten und am Rumpf die Epidermis normal. Die tieferen Schichten der Haut aber weisen vielfach beträchtliche Veränderungen auf.

In beiden Ellenbogenbeugen ziehen derbe narbige Stränge zum Ober- und Unterarm, die eine Streckung über 110° nicht erlauben. Man fühlt in diesen festen, als Falten hervortretenden Gewebszügen noch resistenterer, z. T. fast steinharte Knötchen von Hirsekorn- bis Linsengröße.

An der Volarseite der Unterarme, am Handrücken, an Brust und Bauch Haut weich, an der Streckseite beider Unterarme fühlt sie sich bei Faltenbildung etwas verdickt an; obwohl auf den unterliegenden Teilen glatt verschieblich, ist sie doch deutlich schwerer abzuheben und weniger elastisch. Ähnlich, nur weniger ausgesprochen, verhält sich die Haut der Oberarme, z. T. des Rückens und der seitlichen Partien des Gesichts. Beim Öffnen des Mundes, das nur etwa halb möglich ist, fühlt man eine straffe Anspannung der Weichteile. Knotige Einlagerungen sind hier jedoch nirgends zu finden. Haut der Hände und Füße o. B.

Über den unteren Abschnitten beider Oberschenkel und über den Knien hat die schlecht verschiebliche Haut beinahe die Konsistenz einer Speckschwarte und gestattet nicht Falten zu bilden, ohne jedoch mit der Unterlage so völlig verlötet zu sein, wie wir dies im atrophischen Stadium der Sclerodermie sehen. Man sieht und fühlt zahlreiche linsen- bis pfennigstückgroße, ganz flache, harte Erhabenheiten, über denen die Haut meist heller gefärbt ist als an den blaurötlichen und bräunlichen Flecken dazwischen. Die Epidermis schuppt etwas, besonders über den flach eingedellten, stark pigmentierten Stellen, die, wie z. B. oberhalb der linken Kniescheibe, bis Fünfmaststückgröße erreichen. Gelbbräunliche Verfärbung der Haut auch an der Außenseite beider Knie, auf die Unterschenkel übergreifend; auf der rechten Kniescheibe dunkelblauroter Fleck. Auf der dorsalen Seite der distalen Oberschenkelhälfte und in der Kniekehle ist die Haut und das darunter liegende Gewebe ebenfalls schwartig verdickt; indessen ist die ventrale Seite noch beträchtlich straffer gespannt, so daß Beugung des Knies schmerzhaft und nur bis zu 90° überhaupt möglich. Preßt man die Haut zwischen zwei Fingern, so kann man zuweilen ein leichtes Knirschen fühlen.

Haut der Waden im allgemeinen derb, auch hier schwielig verdickte Stellen und teils blaurötliche, teils bräunliche Pigmentflecke von Groschenstückgröße, die, ganz flach eingesunken, eine leichte Schuppung zeigen.

Muskeln: Sämtliche Muskeln des Rumpfes und der oberen Extremitäten einschließlich der kleinen Handmuskeln sind stark geschwunden. Die Sternocleidomastoideus z. B. sind zu dünnen, sehnenartigen Gebilden geworden. Cucullares relativ gut erhalten. Schultergürtel nach vorn gesunken, Scapula flügelartig abstehend. Bei Aufrichtung aus horizontaler Lage sinkt der Kopf, der Schwere folgend, rückwärts: Atrophie der tiefen Halsmuskeln. An Stelle der Glutaei seitlich tiefe Gruben. Vastus- und Oberschenkeladduktoren beiderseits ebenfalls atrophisch. Umfang der Oberschenkel 12 cm über dem oberen Patellarrande, links 35, rechts 34 cm. Maximaler Wadenumfang beiderseits 29 cm. Wadenmuskeln ziemlich gut erhalten. Entsprechend der Atrophie Hand-, Finger- und Kopfbewegungen z. T. gar nicht mehr, z. T. nur ganz kraftlos ausführbar. Lordose und Vorwölbung des Bauches beim Gehen. Gang watschelnd, wie bei doppelseitiger Luxatio coxae (Atrophie der Glut. medii!). Fußhebung intakt. Aufrichten im Bett infolge Atrophie der Rückenstrecker, Sitzen wegen schmerzhafter Spannung der Weichteile an Knien und Oberschenkeln unmöglich.

Ellenbogengelenke stehen in leichter Beugekontraktur. Passive Armhebung stößt beiderseits bei einem Winkel von ca. 45° auf Widerstand. Hand und Metakarpalgelenke frei. Interphalangealgelenke, zunehmend vom 2.—5., rechts und links in Beugekontraktur. Passive Faustbildung möglich, Fingerstreckung unmöglich. Passive Bewegungen im Hüftgelenk frei. Kniegelenke s. o.

Innere Organe ohne bemerkenswerten Befund. Herzgrenzen normal, über der Pulmonalis systolisches Geräusch; 2. Pulmonalton betont. Gefäße weder geschlängelt noch rigide. Sehr auffallend ist die hochgradige mechanische Erregbarkeit der Hautgefäße. Auch sind die Hände oft kühl und dann weiß und bläulich gefärbt. Gesichtsröte und -cyanose ist, ohne irgendwelche Störung der Herztätigkeit, ebenfalls öfters zu beobachten. Stellt man die Patientin auf die Füße, so tritt stets in wenigen Augenblicken eine starke Cyanose beider unteren Extremitäten ein. Obwohl eigentliche Ödembildung nicht zu konstatieren ist, nehmen die Beine dabei doch sichtlich an Volumen zu.

Pulsfrequenz bei Bettruhe und Temperatur nicht über 37° (Axillar) zwischen 80 und 100, gelegentlich kleiner Temperaturerhebungen (bis $37,6^{\circ}$) ansteigen auf 110. Systolischer Blutdruck (nach Riva-Rocci) 108 mm Hg.

Morphologisch keine Blutveränderungen, insbesondere Eosinophile nicht vermehrt.

Exophthalmus geringen Grades, rechts etwas mehr als links. Soweit zu prüfen kein Tremor. Schilddrüse nicht vergrößert. Wassermann'sche Reaktion negativ (Blutserum). Urin o. B.

Schweißsekretion in normalen Grenzen.

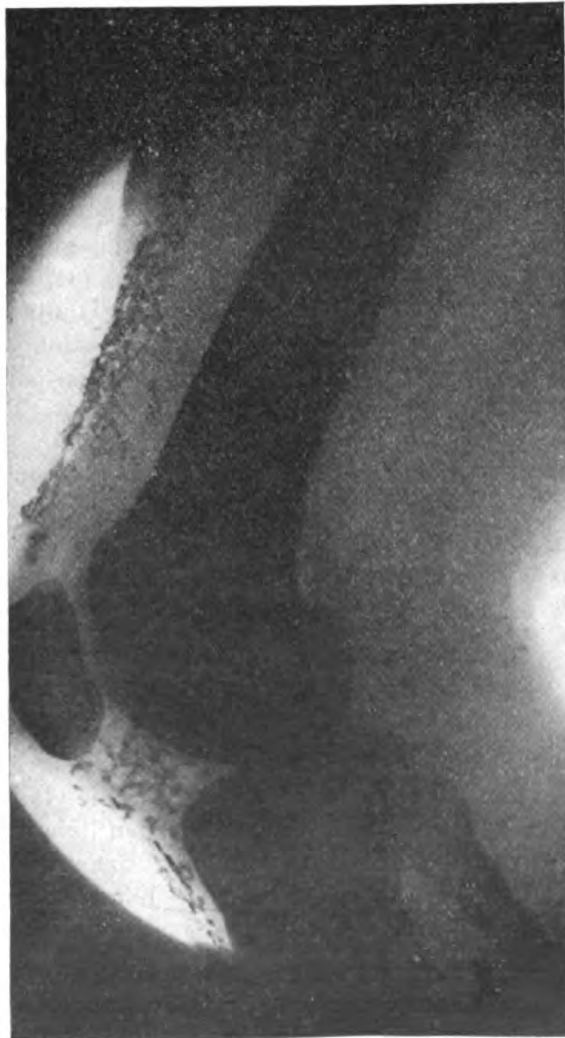
Nervensystem: Patellarreflex beiderseits nicht auslösbar, alle übrigen Haut- und Sehnenreflexe beiderseits in normaler Stärke.

Motorik s. Muskeln.

Sensibilität völlig intakt; nur an den Knien und unteren Abschnitten der Oberschenkel ist im Bereiche der beschriebenen hochgradigen Hautveränderung die Temperaturempfindung etwas unsicher und Nadelstiche werden viel weniger schmerzhaft empfunden als an der übrigen zarteren Haut. Ebenda verursachen auch starke faradische Ströme nur auffallend geringen Schmerz; wahrscheinlich ist der Leitungswiderstand der Haut bedeutend erhöht, was ebenso wie der hochgradig atrophische Zustand vieler Muskeln, auch bei der Verwertung des Ergebnisses der elektrischen Untersuchung berücksichtigt werden muß.

Die elektrische Reizung der Muskeln ergibt vielfach weder mit starken faradischen noch mit galvanischen Strömen irgendwelche Zuckung, so an den Extensoren der Hand und Finger, am Biceps, Deltoideus und Triceps. Wo bei faradischer und galvanischer Prüfung eine schwache Reaktion erhalten wird, wie an der Mehrzahl der kleinen Handmuskeln, an einzelnen Bündeln des Flexor digit. communis, des Pectoralis major, des Supra- und Infraspinatus und an den Peronaei, bedarf es dazu sehr hoher Stromstärken. Stets blitzartige Kontraktionen bei normaler Zuckungsformel. Auch vom Nerven aus (Radialis, Plexus brachialis, Peronaeus) erhält man, soweit die Muskulatur noch vorhanden, blitzartige, meist nur schwache Zuckungen bei ebenfalls sehr hohen Stromstärken.

Röntgenuntersuchung (Dr. Hartert): Lungenzeichnung normal. Kein Anhaltspunkt für Tuberkulose. Aufnahmen der Hände, Schultern, Kniegelenke, Waden und des Thorax zeigen die Gelenkspalten normal, die Knochen nicht atrophisch. Ein eigentümlicher Befund wird an den distalen Oberschenkelteilen und in der Umgebung der Kniegelenke erhoben. Im Bereiche der beschriebenen Hautverhärtung liegen hier dicht unter der Haut Schatten gebende, kleine Körper, teils kleine Platten, teils spießartige Gebilde, die z. T. zu einer dichten, netzähnlichen Zeich-



nung konfluieren. Bei der starken Undurchlässigkeit für Röntgenstrahlen kann es sich nur um Konkrementbildungen handeln, die aller Wahrscheinlichkeit nach reichlich Kalk enthalten. Über der Vorderfläche der Femora sind sie so reichlich anzutreffen, daß sie förmlich einen Panzer darstellen, an ihrer Rückseite sowie in den oberflächlichen Schichten der Waden liegen sie wie kleine Körner verstreut. Auch die harten Knötchen, welche den Sehnen entlang in den starren Weichteilfalten der Ellenbogenbenge zu fühlen sind, erweisen sich im Röntgenbilde als kalkhaltig. Durch eine stereoskopische Aufnahme der Kniegelenke ist sichergestellt, daß die Kalkmassen nur dem subkutanen Gewebe eingelagert sind, in die Muskulatur dringen sie nicht ein.

Aufenthalt der Kranken in der Klinik vom 1. Juli bis 13. September 1911. Währenddessen 3 Pfund Gewichtszunahme. Therapeutischer Versuch mit Fibrolysininjektionen. Der Gesamtzustand hat sich im Laufe der Beobachtung nicht wesentlich verändert: nur war zuletzt der 2. bis 4. Finger links, der 2. und 3. rechts passiv wesentlich besser beweglich als früher. Gelegentlich subfebrile Temperaturen, für die eine besondere Ursache nicht ermittelt werden konnte.

Am 10. Juli Exzision eines Hautstückes aus dem rechten Oberschenkel, sowie eines Stückes aus dem Deltoideus rechts zwecks mikroskopischer Untersuchung unter Allgemeinnarkose in der chirurgischen Poliklinik durch Herrn Geheimrat Rosenbach, dem ich hierfür zu Dank verpflichtet bin. Am Oberschenkel stieß man bei der Operation in etwa $\frac{1}{2}$ cm Tiefe unter der Haut auf die knochenartigen Gebilde, welche bereits die Röntgenaufnahme gezeigt hatte. Sie lagen fest eingebettet im subkutanen Fett- und Bindegewebe und boten dem Messer so großen Widerstand, daß sie in der Hauptsache nicht mit herausgenommen werden konnten. Wundheilung reaktionslos.

27. August. Decubitus auf dem linken Schulterblatt an der eingangs erwähnten Druckstelle. Absceß; Temperatur bis $38,5^{\circ}$; Inzision: Reiner Eiter, ohne kalkhaltige Krümel.

Bei der Entlassung am 13. September sonderte die Wunde noch etwas Eiter ab.

Mikroskopische Untersuchung¹⁾ cf. Tafel VIII.

Deltoideus: Schon im Übersichtsbilde bei schwacher Vergrößerung bemerkt man eine hochgradige Veränderung in dreierlei Hinsicht: 1. enormer Schwund der Muskelfasern mit starker Kernvermehrung, 2. bedeutende Zunahme des Bindegewebes, 3. Einlagerung hyaliner, zellenloser Massen im Binde- und Muskelgewebe.

An den Muskelfasern, die im allgemeinen an Umfang sehr reduziert sind, fällt die außerordentlich ungleiche Länge und Stärke auf. An manchen Stellen in kleine Bruchstücke zerspalten, haben sie zum größten Teil ihre Quer-, sehr häufig auch ihre Längsstreifung eingebüßt und sind (im Zelloidinpräparat) vielfach von runden, vakuolenartigen

1) Herrn Geheimrat Prof. Schmorl, Dresden bin ich für die Durchsicht der Präparate Dank schuldig.

Lücken durchsetzt, die z. T. wohl sicher eingelagertem Fett entsprechen. Die Kerne liegen sehr zahlreich und regellos in den Sarkolemmschläuchen; sie haben z. T. längliche Form und stehen in Reihen; manche sind korkzieherartig gewunden, andere hinwiederum rund und liegen in Haufen beisammen; häufig sieht man auch sehr große Gebilde aus Kernsubstanz von bizarrer Gestalt. Zwischen den Muskelfasern finden sich vereinzelt, teils in Gruppen, in der Regel jedoch nur in der Nähe von Kapillaren, kleine Zellen mit runden, seltener polymorphen Kernen; an einigen Stellen fallen dichtere, kleinzellige Infiltrate auf.

Die einzelnen Muskelschläuche sind von kollagenen Bindegewebsfasern umspinnen, die zumeist an Zahl und Stärke das Normale wesentlich übertreffen. Besonders auffällig aber ist die Bindegewebsvermehrung zwischen den Muskelfaserbündeln und im Perimysium. Die z. T. sehr dicken Bindegewebsfasern werden, abgesehen von vereinzelt leukocytären Elementen, die spärlich eingestreut sind, nur von wenigen spindeligen oder sternförmigen Zellen begleitet.

Die hyalinen Massen folgen im wesentlichen dem Verlaufe des Bindegewebes (Fig. 1 auf Taf. VIII). Als strukturlose Grundsubstanz liegen sie an manchen Stellen zwischen den kollagenen Faserzügen, deutlicher noch springen sie da hervor, wo sie größere Flächen einnehmen, in denen nur noch spärliche Bruchstücke kollagenen (nach van Gieson rot gefärbten) Gewebes vorhanden sind. Solche nekrotische Herde treten mitten im Muskel auf, setzen sich entlang den Bindegewebszügen als schmale Streifen in die Muskelbündel hinein fort, drängen zuweilen die Muskelfasern selbst, soweit sie erhalten sind, auseinander und erwecken ganz den Eindruck von interfibrillären Einlagerungen. An anderen, nicht weniger zahlreichen Orten kann man beobachten, wie die Muskelsubstanz selbst in die hyalinen Bildungen übergeht, indem sich Sarkolemmschläuche, die im übrigen die bereits oben beschriebenen Zeichen der Degeneration tragen, eröffnen, und das noch Reste von Streifung zeigende Sarkoplasma mit der homogenen Masse verschmilzt. In die hyalinen Herde sind ganz spärlich polymorphkernige Leukocyten eingestreut; auch in der Umgebung keine ausgesprochene entzündliche Reaktion.

Hier und da frei im Gewebe liegendes Blut rührt z. T. wohl sicher von Quetschung bei Entnahme her. Kapillaren z. T. eng, z. T. auffallend weit und z. T. mit Leukocyten gefüllt. Die Adventitia der Venen, etwas weniger die der Arterien, ist an manchen Stellen von kleinen meist rund-, selten polymorphkernigen Zellen ganz durchsetzt, die bis in die sonst normale Media vordringen, während Intimaveränderungen nirgends nachzuweisen sind. Auch Gefäße und Nerven liegen gelegentlich in Bindegewebe mit hyalin degenerierter Grundsubstanz eingebettet.

In der Nähe einiger größerer Arterien und Venen sind mehrere mit einem Endothel ausgekleidete Hohlräume sichtbar, die mit einer homogenen Masse und wenigen Leukocyten gefüllt sind. Offenbar stellen sie erweiterte Lymphgefäße dar.

Was die Nerven anlangt, so konnten mit den nicht speziell darauf gerichteten Untersuchungsmethoden wesentliche Veränderungen nicht nachgewiesen werden, nur enthält das Endoneurium mancherorts auffallend starke und zahlreiche Bindegewebsfasern. In einer Reihe von Schnitten

ist eine Muskelspindel teils längs, teils quer getroffen. Die Kapsel besteht, wie normal, aus einer starken Lage von Bindegewebsfasern, die zahlreiche, platte Zellen mit Spindelkernen zwischen sich fassen. Der periphere Lymphraum ist nicht erweitert. Im Gegensatz zu den übrigen Muskelfasern sind diejenigen der Spindel gut erhalten. Die Kerne sind nicht oder doch nur unbedeutend vermehrt. Hingegen lassen sich nur sehr wenige Nervenfasern in der Kapsel auffinden und ebenso erscheint der begleitende Nerv auffallend schwach und dünn. Zu weiterer Untersuchung fehlte frisches Material.

Haut am Oberschenkel.

Die Epidermis zeigt außer einer unbedeutenden Versmälnerung im wesentlichen eine normale Struktur; die Papillen sind etwa normal entwickelt. In den Zellen des Stratum Malpighi liegt durchgehends sehr viel braunes Pigment in feinen Körnchen, so reichlich, daß Epithel und Corium sich schon bei Lupenvergrößerung durch einen dunkelbraunen Saum voneinander abheben. Das Corium ist sehr mächtig entwickelt. Es besteht aus dicht verfilzten, z. T. sehr breiten Fasern kollagenen Bindegewebes, das sich in Septen von einer normalerweise nicht beobachteten Breite in das Unterhautfettgewebe fortsetzt. Zwischen den starken Fasern liegen im allgemeinen nur vereinzelt platte, protoplasmaarme, spindelige Zellen. An manchen Orten aber, besonders in der Gegend der Kapillaren, in der Umgebung und Adventitia von Gefäßen, zuweilen auch um Haarbälge und Schweißdrüsen, findet man Haufen kleiner Zellen mit meist runden, seltener gebuchteten Kernen und z. T. breiterem Protoplasmahof. In der obersten Schicht dicht unter dem Stratum germinativum bemerkt man vereinzelt Körnchen und Schollen gelbbraunen Pigmentes, zumeist in gröberer Form als in den Basalzellen des Epithels, sowohl in spindeligen oder sternförmigen Zellen als auch frei in der Zwischensubstanz liegend.

An zwei Stellen des Hautstückes sind in die grobfaserigen, breiten Bindegewebszüge des Unterhautfettgewebes harte Massen von amorphem Aussehen eingelagert, die sich auf Säurezusatz unter Bläschenentwicklung lösen, in dem nur kurz mit Trichloressigsäure behandelten Stück aber, soweit erhalten, mit Hämatoxylin intensiv blau färben. Entzieht man diesen offenbar verkalkten Teilen die anorganischen Salze, so tritt eine körnige und schollige Grundsubstanz ohne Zellen zutage, die sich schmutzig mit Hämatoxylin-Eosin färbt und allmählich in die starken Bindegewebszüge der Umgebung übergeht. Bei Färbung nach van Gieson sieht man in diesen Herden teils kleine krümelige, teils größere Reste rot gefärbten kollagenen Gewebes in einer gelb tingierten bröckeligen oder homogenen Zwischensubstanz liegen. Von elastischen Fasern, die mit Orcein in den übrigen Abschnitten des Coriums reichlich dargestellt wurden, sind hier nur noch spärliche Trümmer vorhanden. An einigen Schnitten erscheint in der Mitte eines solchen verkalkten Bezirks ein Geflecht runder Maschen aus ebenfalls intensiv Hämatoxylin-gefärbter Grundsubstanz, das Fettzellen umschließt, deren Kerne nicht mehr nachweisbar sind (Fig. 2 auf Taf. VIII). An den übrigen Stellen ist die Kalkablagerung nicht an das

Fett-, sondern an degeneriertes Bindegewebe gebunden. Scheinbar die gleiche Grundsubstanz, die in den kalkhaltigen Herden, nach van Gieson gelb gefärbt, zwischen den z. T. zugrunde gegangenen, kollagenen Faserbündeln sichtbar ist, findet sich stellenweise auch in unverkalktem, verdicktem, grobfaserigem, subkutanem Bindegewebe, gelegentlich angrenzend an Fetttrübchen, welche von dem Bindegewebe umscheidet werden. Diese Bilder gleichen genau denen, welche wir im Peri- und Endomysium gesehen haben. Das Fettgewebe selbst bietet normale Verhältnisse dar.

Wir haben in dem beschriebenen Fall eine Erkrankung vor uns, die nach einem ödematösen Stadium an vielen Stellen zu einer Verdickung und Verhärtung der Haut verbunden mit Elastizitätsverlust, erheblicher Pigmentvermehrung und starken vasomotorischen Störungen führte. An Oberschenkel und Knien, wo allerdings durch Kalkeinlagerungen in das Unterhautzellgewebe noch besondere Verhältnisse gegeben sind, gleichen diese Veränderungen durchaus einer Sklerodermie. Zweifel darüber, ob auch an Stellen, die, wie z. B. Arme und Gesicht, äußerlich nur eine etwas verminderte Verschieblichkeit und Faltenbildung der Haut erkennen lassen, ein sklerodermatischer Prozeß vorliegt, werden besonders durch die mikroskopische Untersuchung behoben, welche auch hier eine bedeutende Vermehrung und Verstärkung des kollagenen Bindegewebes in Corium und Subcutis, zellige Infiltrate vor allem in Umgebung der Gefäße sowie eine Zunahme des Pigments im Stratum Malpighi ergab. Es handelt sich offenbar um ein Übergangsstadium zwischen dem sog. I. und II. Stadium der Sklerodermie, dem Stadium oedematosum und atrophicum. Weiterhin beobachten wir in unserem Fall eine fast universelle Muskelatrophie schwerster Art, die sich Hand in Hand mit den übrigen Erscheinungen im Laufe von etwa zwei Jahren entwickelt hat. Läßt unter anderem schon Beginn und Lokalisation die Diagnose „Muskeldystrophie“ oder „spinale Muskelatrophie“ ausschließen, so spricht der Mangel von Sensibilitätsstörungen und elektrischer Entartungsreaktion gegen die Annahme einer Polyneuritis. Das Fehlen der Patellarreflexe, die lokale Unsicherheit der Temperaturempfindung und die örtlich herabgesetzte Schmerzempfindung bei faradischer Reizung wird durch die hochgradige Veränderung der Haut an den entsprechenden Stellen wohl hinreichend erklärt. Für sich betrachtet, könnten die Erscheinungen an den Muskeln den Eindruck einer Polymyositis erwecken. Entzündungsvorgänge, in Übereinstimmung mit der klinischen Genese offenbar chronischer Natur, beweist hier das histologische Bild: Rundzelleninfiltrate,

Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes mit Degeneration der Muskelfasern. Aber wir finden außerdem hyaline Massen in den Muskel eingelagert, die wenigstens vorwiegend aus dem verdickten, sklerotischen Bindegewebe hervorgehen und die den entsprechenden Herden im subkutanen Bindegewebe völlig gleichen, nur daß hier stellenweise Verkalkung hinzutritt. Aller Wahrscheinlichkeit nach liegt also der primäre Sitz des nekrobiotischen Prozesses anatomisch im Bindegewebe, und die hochgradige Degeneration der Muskelsubstanz ist erst eine Folge der dadurch hervorgerufenen, schweren Ernährungsstörung. Auch klinisch weicht unser Fall durch den langsamen Verlauf, die gleichzeitige Hautaffektion und die Kalkablagerung im Integument von den meist hoch febril beginnenden Zuständen, die als Polymyositis oder Dermatomyositis in der Literatur beschrieben sind, ab. Bei diesen wurden Erytheme, Urticaria oder erysipelatöse Schwellung (Lorenz), in dem Fall Schultze's von Dermatomyositis chronica ein schuppiges Ekzem beobachtet, während wir es mit einer sklerodermatischen Hautveränderung zu tun haben.

Muskelatrophie bei Sklerodermie ist keine Seltenheit. Sie findet sich vielfach auch an Körperstellen, wo die Haut fast unverändert ist und weder Druck noch Inaktivität die Ursache des Muskelschwundes sein können. Es zeigen sich dann in den Muskeln die gleichen anatomischen Veränderungen wie in der Haut: Vermehrung und Sklerose des Bindegewebes, Rundzellenanhäufung, vor allem auch in der Nähe der Gefäße, sekundäre Faserdegeneration. Die Muskelatrophie stellt demnach weiter nichts als eine Ausbreitung des sklerotischen Prozesses auf tiefer liegende Teile dar, wie er sich ja auch auf die inneren Organe (Herz, Lunge, Leber usw.) erstrecken kann. So auch in unserem Fall. Nur gewinnt dieser durch die hyaline Degeneration des Bindegewebes und die Kalkablagerungen, die gewöhnlich bei Sklerodermie fehlen, etwas Atypisches, und wir werden auf eine kleine Reihe von Beobachtungen hingewiesen, die z. T. unter dem Namen Calcinosis interstitialis progressiva beschrieben sind. Da die Zusammengehörigkeit und klinische Einordnung dieser Fälle bisher unklar ist, muß ich auf die Literatur etwas genauer eingehen.

Fall von Dietschy: 12jähriges Mädchen. Diffuse Sklerodermie. Vasomotorische Erscheinungen. Hochgradige allgemeine Muskelatrophie. Kalkablagerung in den Subcutis, entlang den Sehnen der Kniekehle, an der Insertionsstelle des Tensor fasciae latae, tiefer im Muskel liegend in der Umgebung der Trochanteren: z. T. nach außen perforiert: Fisteln.

die globulitenhaltige, rahmige Massen entleeren: chemisch vorwiegend CaCO_3 . Gelenke frei, plötzlicher Exitus. Diagnose: Polymyositis interstitialis, Tendinitis calcarea, Sklerodermie.

Mikroskopisch: In den Muskeln Rundzelleninfiltration, Bindegewebsvermehrung, Muskelfaserdegeneration mittleren Grades. Rundzellen z. T. auch im Herzmuskel, spärlich perivaskulär in Blase und Uterus. Gefäße: z. T. leichte Verdickung und Infiltration der Adventitia, sonst o. B. Haut: Verdickung einzelner Gefäße, perivaskuläre Infiltrate. In dem z. T. zellreichen, vermehrten Bindegewebe liegt Kalk.

Fall von Marchand und v. Gaza: Klinisch: 17jähriger Mann. Ohne Fieber oder rheumatische Anfälle allmähliche Entwicklung einer Versteifung aller Gelenke. Am ganzen Körper linsengroße, harte Knoten. Hautatrophie, „der Sklerodermie sehr ähnlich“. Kalkablagerung in Fascien und Sehnen mit sekundärer Vereiterung.

Anatomisch: Kalkablagerung in den Bindegewebsbündeln der Muskelfascien, der Sehnencheiden, des Unterhautzellgewebes, des Peri- und Endomysiums. Als Anfangsstadium betrachtet Marchand „graugelblich aussehende, weiche, fast gallertig ödematös beschaffene Teile des Unterhautgewebes, in denen mikroskopisch noch Reste von Bindegewebszügen nachweisbar sind, in welche, dicht gedrängt, Kalkkörnchen sich einlagern.“ Daraus gehen festere, noch deutlich faserige, filzige Massen hervor, die an Asbest erinnern. Diese Bälkchen sind z. T. in amorphe, körnige Massen eingebettet und bilden zusammenhängende weiße Plättchen, die, übereinander gelagert, große Bezirke bedecken, Muskeln umpanzern und in diese eindringen. Arterien ohne Verkalkung. Knochen erheblich atrophisch. Kalkablagerung in den Randlymphsinus der Mesenterialdrüsen besonders an der Eintrittsstelle der Chylusgefäße vom Darm her.

Große Ähnlichkeit hiermit scheint der Fall von Tilp zu haben, über den leider eine eingehendere Mitteilung bisher fehlt.

Fall von Krause und Trappe: 17jähriges Mädchen. Zu Beginn vorübergehende Allgemeinerscheinungen (Fieber), später Weichteilanschwellungen, besonders um die Gelenke. Es entwickeln sich ausgedehnte Kalkablagerungen in der Muskulatur und im subkutanen Bindegewebe. Hautveränderung, „die lebhaft an Sklerodermie erinnert“. Starke vasomotorische Erregbarkeit. Atrophie der Knochen im Röntgenbild. Histologisch scheinbar nicht untersucht. Zuerst als Myositis ossificans mit dem Untertitel Calcinosis interstit. bezeichnet. Als sich nach ca. einem Jahr mit dem Durchbruch eingeschmolzener, verkalkter Gewebsmassen nach außen lokale Spontanheilung einstellt, lassen die Verff. die Diagnose Myositis ossificans fallen, halten aber einen Zusammenhang beider Erkrankungen noch für möglich, weil sich in dem von ihnen zitierten Falle von Dietschy lokal eine Periostitis entwickelt hatte.

Fall von Neuwirth: 31jährige Frau. Beginn akut mit Fieber und Gelenkschmerzen. Schwellung der Hände und Füße bis zu den Knien. An den Unterschenkeln erst bläulich, dann grünlich gefärbte Infiltrate. Während mehrfacher Wiederholung der Schwellungen entwickeln sich diffus am Körper Knötchen in und unter der Haut, die allmählich steinhart werden. Hochgradige Atrophie, z. T. blaurote Verfärbung der sonst pigmentlosen Haut an den Händen. Röntgenologisch:

Diffuse Kalkablagerung in Körnchen und Platten im Unterhautgewebe, besonders um die Gelenke und da, wo Muskeln ansetzen (auch am Rumpf). Histologisch: Kalk liegt „in sklerotisch balkigem, derbfaserigem Bindegewebe“. Diagnose: Tendino-fascilitis calcarea rheumatica. Die rheumatische Ätiologie blieb Payr, der den Fall ebenfalls beobachtete, zweifelhaft.

Hierher gehört wohl auch der Fall von Jeanne, wo neben allgemeiner Muskelatrophie und vasomotorisch-trophischen Störungen der Haut wie bei Sklerodermie, eine diffuse Kalkablagerung in subkutanen Knötchen und an den Sehnen bestand. Ebenso die Fälle von Stradiotti, Thibierge et Weissenbach, in denen mehr oder weniger diffuse Calcinosis bei generalisierter Sklerodermie vorlag, vielleicht auch die sehr ähnlichen Beobachtungen von Rénon et Dufour und von Derville¹⁾.

In 5 dieser 8 Fälle von diffusen Kalkeinlagerungen in Haut oder Muskeln, Fascien und Sehnen bestand gleichzeitig eine Sklerodermie (Dietschy, Thibierge et Weissenbach, Stradiotti, Jeanne, Rénon et Dufour); in zwei weiteren eine „an Sklerodermie lebhaft erinnernde“ Veränderung des Integuments (Marchand u. v. Gaza, Krause u. Trappe). Immer war das Bindegewebe sowohl, wo Kalk lag, als auch da, wo er fehlte, sklerotisch. Das trifft auch für die Schilderung Neuwirth's zu, der übrigens, abgesehen von ödematösen Schwellungen, auch eine Atrophie der Haut an den Händen so wie eine von Verfärbung und Infiltration begleitete Affektion der Wadenhaut erwähnt, so daß die Vermutung nicht unterdrückt werden kann, es seien hier ebenfalls sklerodermatische Veränderungen, wenn auch nur zum kleinsten Teil an der Körperoberfläche, vorhanden gewesen. Seitdem wir wissen, daß der sklerodermatische Prozeß durchaus nicht allein in dem eigentlichen „Derma“ lokalisiert zu sein braucht, ist es nur eine Frage der quantitativen Verteilung, ob in einzelnen Fällen die tieferliegenden Organe ausgedehnter oder zeitlich früher²⁾ erkrankten. Für die Muskulatur ist dies, wie erwähnt, nachgewiesen. Die Sklerose des Bindegewebes bei unserem Krankheitsbilde in den Vordergrund zu rücken, werden wir dadurch noch bestärkt,

1) Cit. nach Profichet (s. u.). Die übrigen von Profichet erwähnten Fälle gehören nicht hierher, sind vielmehr den rein lokalen Kalkablagerungen in die Haut verschiedener Genese einzureichen, die Thimm zusammenfassend besprochen hat. Hier sei auch, zur Vervollständigung der Literatur, auf die örtlichen Verkalkungen des subkutanen Fettgewebes infolge chronischer Ernährungsstörung hingewiesen, die O. M. Chiari beschrieben hat, sowie auf den Fall von Aschoff u. Wolff (s. b. Aschoff), in dem es sich um eine scheinbar isolierte Verkalkung der Mm. semitendinosus und biceps fem. handelte.

2) Beobachtet von Elliott s. Nixon (s. Lit.).

daß auch bei typischer Sklerodermie rein lokale Verkalkung von geringem Umfang in der Haut vorkommt (Weber, Wijns).

Freilich sah sich Dietschy veranlaßt, wegen der Rundzelleninfiltration in der Muskulatur neben der Sklerodermie noch eine Polymyositis interstitialis anzunehmen; ferner beschreibt Marchand und in ähnlicher Weise auch Stradiotti als Grundlage der Kalkablagerungen eine bei Sklerodermie ohne Verkalkung sonst nicht vorhandene, hyaline Degeneration des Bindegewebes, die wohl identisch ist mit der in unserem Falle nachgewiesenen. Demgegenüber ist aber zu betonen, daß diesem Untergang von kollagenem Gewebe stets eine Sklerose desselben vorangeht, wie sie durchaus dem sklerodermatischen Prozeß eigentümlich ist, daß Rundzellenanhäufungen im perivaskulären und interstitiellen Gewebe auch sonst bei Sklerodermie beobachtet werden und daß schließlich ein weiterer gemeinsamer Punkt in der Beteiligung der Gefäße liegt. Hier müssen wir allerdings das funktionelle Verhalten derselben mehr ins Auge fassen als ihre anatomische Beschaffenheit, zumal auch bei Sklerodermie histologisch sogar im Einzelfalle wechselnde Befunde an ihnen erhoben worden sind (Cassirer, v. Notthafft). Ähnlich wie in unserem Falle, wo, abgesehen von anderen pathologischen Gefäßreaktionen, schon ein Lagewechsel genügte, um Cyanose und Schwellung der Beine hervorzurufen, finden wir, allerdings nur nebenbei, bei Dietschy, Krause-Trappe und in einzelnen Zügen auch bei Neuwirth eine bedeutende Labilität des Gefäßsystems erwähnt, die in starker Dermographie, Ödembildung und Hautverfärbung sich kenntlich machte. Durch die analogen vasomotorischen Veränderungen, die lokale Cyanose, ödematöse Schwellungen und trophische Störungen bewirken, steht bekanntlich die Sklerodermie in enger Beziehung zur Raynaud'schen Krankheit, und von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang eine Mitteilung Lewandowsky's, der bei einer Kranken subkutane Kalkablagerung im Bindegewebe an Händen, Vorderarm, Füßen und um das Schultergelenk bei gleichzeitiger Blaufärbung und Verdickung der Fingerhaut und Gangrän der Fingerkuppen beobachtete.

Bereits Thibierge et Weißenbach haben auf das Zusammenreffen von Sklerodermie und Hautverkalkung aufmerksam gemacht. Sie erwähnen dabei freilich auch eine Reihe von Fällen, in denen eine Sklerodermie, nach den z. T. sehr kurzen Publikationen zu schließen, nicht sichergestellt ist, sondern wo sich neben örtlichen vasomotorischen und trophischen Störungen nur lokale Kalkherde (Steinchen), meist in der Haut der Hände, fanden, klinisch oft gichtartige Symptome verur-

sachend (Wildbolz, Dunin, Stern Stähelin)¹⁾. Immerhin stellen diese Krankheitsbilder eine interessante Parallele zu den eben erörterten Fällen dar, ähnlich der, welche die zirkumskripte Sklerodermie (Morphaea) zu den generalisierten Formen bildet.

Nach unserer Auffassung liegt also das Primäre der besprochenen klinischen Syndroms nicht in einer Ausfällung von Kalksalzen, etwa auf Grund einer Übersättigung der Körpersäfte sondern in einer degenerativen Veränderung der kollagenen Binde-substanz, die zu Kalksalzniederschlägen führen kann.

Einen Zusammenhang mit Myositis ossificans, die nach einem Stadium der Infiltration direkt zur Knochenbildung führt, hat bereits Marchand abgelehnt, und er würde auch dann nicht aufrecht zu erhalten sein, wenn sich gelegentlich bei langem Bestehen die Kalkablagerungen z. T. in Knochen umwandeln sollten, da bekanntlich überall, wo Kalksalze im Gewebe deponiert sind, die Zellen des Stützgewebes sich zu Osteoblasten differenzieren können.

Im besonderen scheint unser Fall in der Mitte zu stehen zwischen denen von Dietschy und von Marchand-v. Gaza. Hinsichtlich der Kalkablagerung schließt er sich etwa dem ersteren an, die Veränderung des Bindegewebes aber ist besonders in der Muskulatur bedeutend weiter fortgeschritten.

Da offenbar die hyaline Degeneration nicht immer von einem Ausfallen der Kalksalze gefolgt ist, kann auch nicht wohl angenommen werden, daß etwa, wie aller Wahrscheinlichkeit nach die Harnsäure bei der Gicht, die in konzentrierter Lösung befindlichen Kalksalze eine Nekrose verursachten. Aber wenn auch eine Störung des Kalkstoffwechsels nicht geeignet ist, eine diffuse Bindegewebserkrankung bei weniger ausgedehnter Verkalkung, wie in unserem Fall, verständlich zu machen, so bleibt doch die Frage, ob eine derartige Anomalie noch als besonderes Moment herangezogen werden muß, um die hochgradige Kalkanreicherung in einigen Fällen (Marchand, Tilp) zu erklären. Hierfür gewährt vielleicht die von Marchand erwähnte und in diesem Sinne verwertete eigentümliche Verkalkung an den Eintrittsstellen der Chylusgefäße in den mesenterialen Lymphdrüsen einen Anhaltspunkt; andererseits ist aber nicht von der Hand zu weisen, daß der wechselnde Grad von Verkalkung sehr wohl durch verschiedenes Alter und davon abhängige Zwischenstufen der Gewebsveränderung verursacht sein kann. In Marchand's Fall waren

1) Ob der Fall von Riehl hierher gehört, erscheint, da eine „Schwefelsäure-dermatitis“ vorhanden war, sehr fraglich.

übrigens durch die Atrophie der Knochen noch besondere Verhältnisse gegeben, die sonst nicht unbedingt zu dem Krankheitsbilde gehören. Nach alledem erschien es wenig aussichtsreich, Stoffwechselversuche an unserer Patientin vorzunehmen.

Der Name Calcinosis interstitialis trifft nach dem Gesagten nur ein prägnantes, diagnostisches Merkmal, keineswegs jedoch das anatomisch primäre und wesentliche des pathologischen Vorganges, den wir als eine universelle Sklerose des Bindegewebes bezeichnen und damit, wenn auch mit gewisser Sonderstellung, der großen Krankheitsgruppe der diffusen Sklerodermieen einreihen müssen.

Geben nun die von uns erhobenen Befunde irgendeine Erläuterung zur Genese des sklerodermatischen Prozesses? Hier müssen wir nochmals der hochgradigen vasomotorischen Störungen gedenken, die schon von Beginn der Krankheit an, aller Wahrscheinlichkeit nach noch ehe eine anatomische Veränderung den Gewebswiderstand alteriert haben konnte, in unserem Fall vorhanden waren. Die Sklerodermie wie die ihr nahe verwandte Raynaud'sche Krankheit werden vielfach als Angiotrophoneurose angesprochen, und es erhebt sich die Frage, ob selbst intensive anatomische Läsionen, wie Entzündung und Degeneration, in so großer Ausdehnung auf vasomotorischer Basis zustande kommen können. Ohne zu glauben, daß damit die einzige und letzte Ursache zutage trete, und ohne auf die verschiedenen Theorien der Sklerodermie näher einzugehen, die von Cassirer und v. Nott-hafft ausführlich besprochen worden sind, möchte ich doch auf die Bedeutung der Gefäßnerven beim Entzündungsvorgange hinweisen. Ebenso wie nach den Beobachtungen von Spieß und den interessanten Versuchen von Bruce eine Umstimmung der sensiblen Endorgane das Verhalten der Gefäße und damit die entzündlichen Erscheinungen auf nervösem Wege wesentlich beeinflußt, können möglicherweise wohl auch zentrale Veränderungen des Nervensystems, die nicht anatomisch zum Ausbruch zu kommen brauchen, starke periphere Gefäßreaktionen auslösen, die das Gewebe in hohem Grade zu alterieren vermögen. Wie auch Marchand unter Hinweis auf den Herpes zoster kürzlich betonte, ist es nicht unbedingt erforderlich, stets eine exogene Ursache anzunehmen, um den Entzündungsprozeß im anatomischen Sinne zu erklären; auch eine Störung der zentrifugalen nervösen Impulse im weitesten Sinn kann hier im Spiele sein.

Literatur.

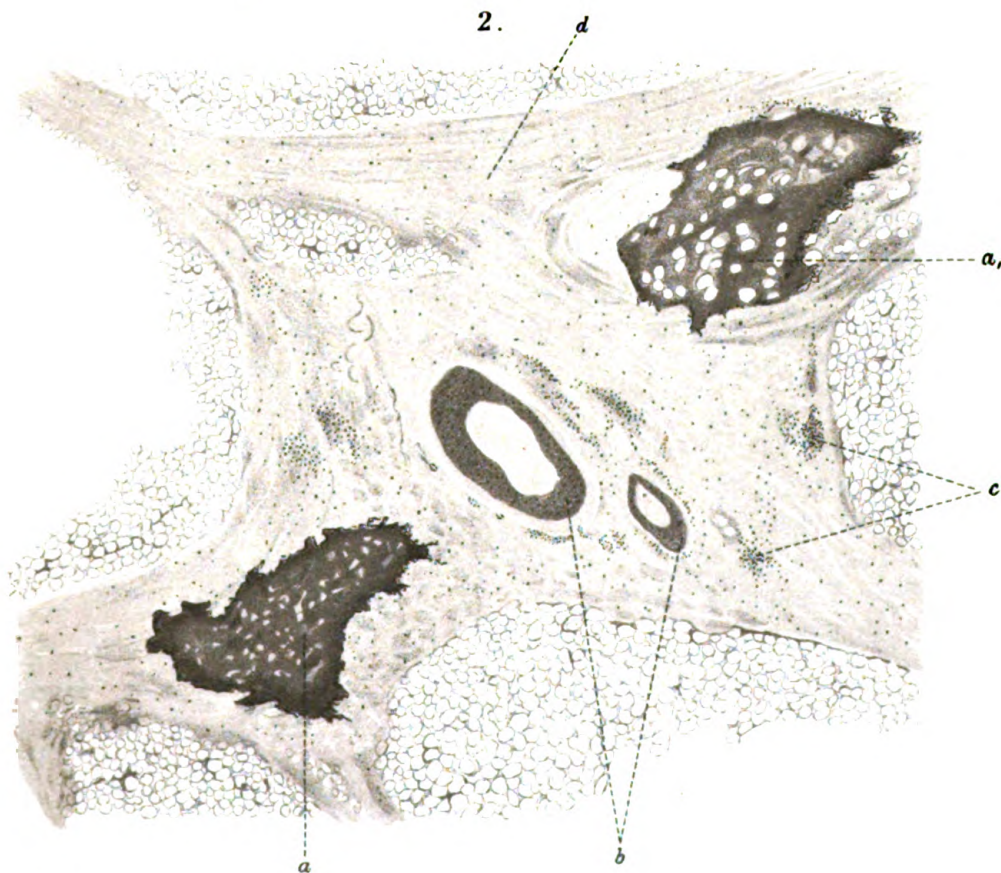
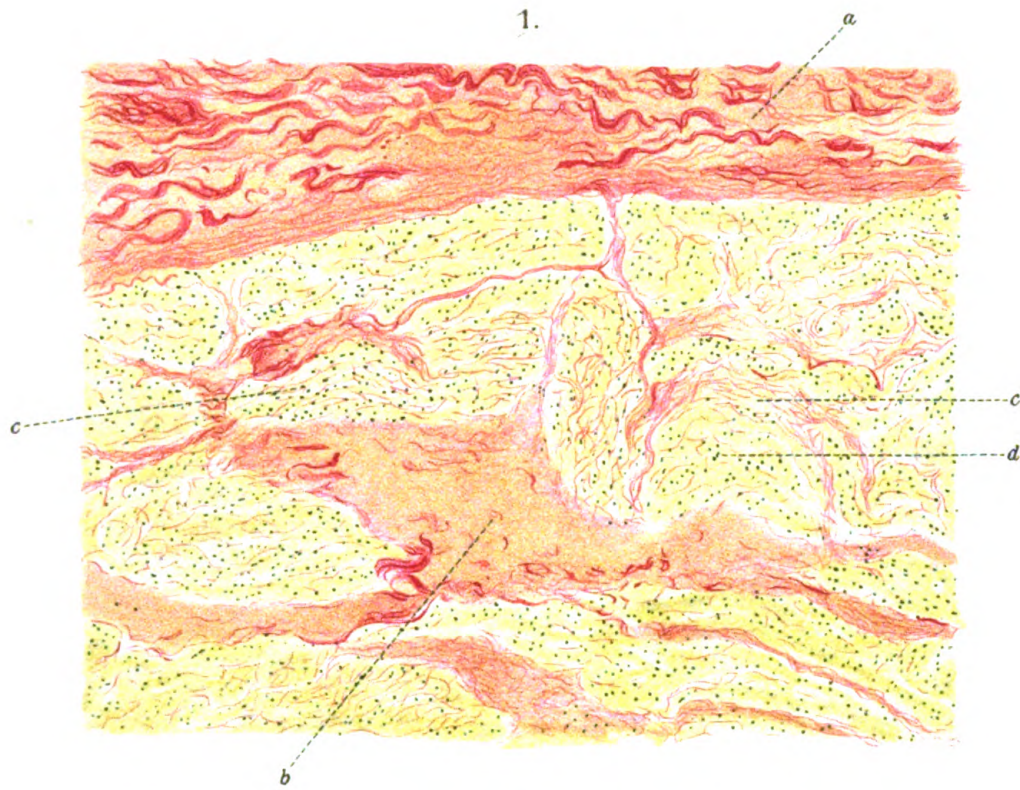
1. Aschoff, Verkalkung. *Ergeb. d. Pathol.* VIII, 1902.
2. Cassirer, Vasomotorisch-trophische Neurosen. Berlin 1901.
3. O. M. Chiari, *Zeitschr. f. Heilk.* 28, 1907.
4. Dietschy, *Zeitschr. f. klin. Med.* 64, 1907.
5. Dunin, *Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* 14, 1905.
6. Heller u. Lewin, *Die Sclerodermie.* Berlin 1895.
7. Jeanne, *Bulletins et mém. de la soc. anat. de Paris* 1900 p. 893.
8. Krause u. Trappe, *Fortschr. auf d. Gebiete d. Röntgenstrahlen* 11 u. 14.
9. Lewandowsky, *Virch. Arch.* 181.
10. Lorenz in Nothnagel, *Spez. Path. u. Ther.* XI, 3.
11. Marchand u. v. Gaza, *Münc. med. Wochenschr.* 1910, 2, V. B.
12. Neuwirth, *Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* 16, 1906.
13. Nixon, *The Lancet* 1 Nr. 2, 1907.
14. v. Nott-hafft, *Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.* 9, 1898.
15. Petjes et Cléjat, *Ann. de dermat. et syph.* 1906 p. 550.
16. Profichet, *Thèse de Paris* 1900.
17. Riehl, *Münchener med. Wochenschr.* 1902, 4, V. B.
18. W. H. Schultze, Verkalkung. *Ergeb. d. Pathol.* XIV, 1910.
19. Schultze, *Zeitschr. f. Nervenheilkunde* 6, 1895, cit. nach Dietschy.
20. Stähelin, *Deutsche med. Wochenschr.* 1908/1909, 37 p. 1609, V. B.
21. Stern, *Deutsche med. Wochenschr.* 1907 p. 123, V. B.
22. Stradiotti, *Il policlinico sez. medica* 1910, 6—7, cit. nach Thibierge.
23. Thibierge et Weißenbach, *Ann. de dermat. et syph.* 1911, Tome II.
24. Thimm, *Arch. f. Dermat. u. Syph.* LXII 1902.
25. Tilp, *Verhandl. d. path. Ges.* 1910 p. 277.
26. Weber, *Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte* 1878, cit. nach Wildbolz.
27. Westphal, *Charitéannalen* 1878 p. 341.
28. Wijns, *Tijdschr. voor Geneeskunde* 1911, 3.
29. Wildbolz, *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 70, 1904.
30. Marchand, *Med. Klinik* 1911, 50.
31. Spieß, *Münc. med. Wochenschr.* 1906, 8.
32. Bruce, *Archiv f. exp. Path. u. Pharm.* 63.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel VIII.

(Zeichnung von E. R. Bieling.)

Fig. 1. Deltoideus. Müller-Formol. Celloidin. van Gieson. a sklerotisches, zellarmes Bindegewebe; zwischen den (roten) derben Fasern hyaline Substanz. b hyaline Masse, Reste kollagener Fasern enthaltend. c vermehrtes interfibrilläres Bindegewebe. d in Degeneration begriffene Muskelfasern (gelbgrün).

Fig. 2. Haut; Subcutis. Femur. Müller-Formol, mit Trichloressigsäure partiell entkalkt, Hämatoxylin-Eosin. a verkalktes Bindegewebe, bei a₁ einige Fettzellen umschließend. b Gefäße. c kleinzellige Infiltration. d sklerotisches, zellarmes Bindegewebe.



Aus der medizinischen Klinik der Universität Greifswald
Direktor: Prof. Dr. Steyrer.

Beitrag zur Kenntnis der Myelitis acuta.

Von

Privatdozent **Dr. Oskar Groß,**

Oberarzt der medizinischen Klinik.

(Mit Tafel IX, X.)

Die Festlegung des Begriffes der Myelitis gab zu Beginn des verflossenen Jahrzehnts wiederholt Veranlassung zu Diskussionen, ohne daß indes heute eine vollkommene Klärung darüber vorhanden wäre. Sind wir auch imstande, klinisch den Begriff der Myelitis enger zu fassen und dabei verschiedene Formen zu unterscheiden, und können wir als Kliniker den Begriff der Myelitis als Sammelbegriff für mehrere ätiologisch und anatomisch verschiedene Erkrankungen nicht entbehren, da die verschiedenartigen Läsionen genau dieselben klinischen Erscheinungen machen können, so sind wir, wenn wir vom ätiologischen und pathologisch-anatomischen Standpunkt ausgehen, gezwungen, verschiedene Einschränkungen zu machen. Was zunächst die Ätiologie der Myelitis angeht, so kommen die allerverschiedensten Ursachen in Betracht. Eine Entzündung des Rückenmarks und eine darauf beruhende Degeneration kann, worauf ich weiter unten eingehender zu sprechen kommen werde, durch Infektionen der verschiedensten Art zustande kommen, aber auch traumatische Läsionen und einfach degenerative Vorgänge, z. B. durch Gefäßverschluß oder Blutung können zu dem klinischen Bilde der Myelitis führen. So haben wir nach Mager(1) in ca. 80% der Fälle einen Befund, „welcher keine Zeichen einer Entzündung darbietet und anscheinend einem rein degenerativen, respektive nekrobiotischen Prozeß entspricht“. Das Bild der Myelitis ist aber, je nachdem wir die Erkrankung vom ätiologischen, klinischen oder pathologischen Standpunkt aus betrachten, ein vielgestaltiges, ohne daß wir aus den oben genannten Gründen auf dem allgemeinen Begriff der Myelitis verzichten könnten.

Verstand man früher unter der akuten Myelitis die Rückenmarkserweichung (Ollivier (2)) und sprach man von einer chronischen Entzündung, wenn man eine Verhärtung, eine Sklerose des Rückenmarks vorfand, betrachtete man ferner als Beweis für das Vorhandensein einer Entzündung das Vorkommen sogenannter Entzündungskugeln, so zeigte es sich in der Folgezeit, daß die „Entzündungskugeln“ oder Fettkörnchenzellen die Annahme einer Entzündung durchaus nicht rechtfertigen, da sie nur eine Erkrankung, aber auch nicht mehr, beweisen. Wir finden sie überall da, wo Marksubstanz zugrunde geht, also auch bei rein degenerativen Prozessen im Rückenmark ohne jedes Zeichen von Entzündung.

Leyden (3) unterscheidet eine Myelitis mit und ohne Erweichung, wobei wir es durchaus nicht mit einem prinzipiellen, sondern nur mit einem graduellen Unterschied zu tun haben. Andererseits kennen wir Erweichungen nicht entzündlicher Natur „als Folge nekrobiotischer Prozesse“.

Leyden macht demnach pathologisch - anatomisch zwischen Myelitis und Myelomalacie einen Unterschied, der sich aber klinisch meistens nicht aufrecht erhalten läßt. Bei größeren Herden finden wir die Konsistenz des Rückenmarkes stets, eventuell bis zur Erweichung vermindert (Redlich (4)).

Halten wir uns an die von Leyden gegebene Einteilung der akuten und subakuten Myelitiden, so unterscheiden wir:

1. eine Myelitis circumscripta transversa, wenn wir es mit einem zusammenhängenden, mehr oder weniger ausgedehnten Herd zu tun haben. Zu dieser Gruppe gehört auch die uns hier besonders interessierende aufsteigende Myelitis;
2. eine multiple Myelitis, Myelitis disseminata, wenn verschiedene nicht miteinander im Zusammenhang stehende Herde vorhanden sind;
3. die Poliomyelitis, die uns hier nicht weiter interessiert.

Ich hatte nun Gelegenheit einen Fall von Myelitis zu beobachten, der eine ganze Reihe von Erscheinungen, sowohl des Verlaufs als auch des anatomischen Befundes bot, die es mir wert erscheinen lassen, ihn an dieser Stelle zu veröffentlichen. Ich möchte zunächst in kurzen Zügen die Krankengeschichte und das Protokoll der Autopsie wiedergeben.

G. B., Schlächter, 33 Jahre alt, aus Ahlbeck. Aufnahme in die Klinik am 7. Februar.

Aus der Anamnese ergibt sich, daß der Patient erblich in keiner Weise belastet ist. Die Frau des Patienten war zweimal schwanger, hat aber beide Male abortiert.

Als Kind war Patient immer gesund. Vor 15—16 Jahren hatte er eine Knocheneiterung am linken Unterschenkel, wegen deren er sich einem operativen Eingriff unterziehen mußte.

Die jetzige Erkrankung begann ungefähr am 10. Dezember. Beim Urinlassen hatte er heftige schneidende Schmerzen „hinter der Harnröhre“. Er ging deswegen zum Arzt, der ihm zuerst Pillen, dann Suppositorien gab. Er bekam darauf heftige Schmerzen im After und es soll sich hinter dem Hodensack eine Anschwellung gebildet haben. Es traten dann kurze Zeit darauf Schmerzen in der Lebergegend auf, wobei nach Aussage des behandelnden Arztes die Leber geschwollen gewesen sein soll. Gleichzeitig wurde er am ganzen Körper gelb, der Urin wurde ganz dunkel. Er mußte sehr viel erbrechen. Zu ungefähr derselben Zeit konnte er den Urin nicht mehr halten, so daß er spontan ablief. Seit 8 Tagen vor der Aufnahme in die Klinik läuft der Harn überhaupt nicht mehr ab, so daß er katheterisiert werden muß.

10 Tage vor der Aufnahme in die Klinik bemerkte der Patient ganz plötzlich, daß er die Beine nicht mehr bewegen konnte und daß er bis zum Leibe vollkommen gefühllos war. Diese Unbeweglichkeit und Gefühllosigkeit ging dann weiter nach oben bis zur Brustwarzenlinie.

Seit dem Tage der Aufnahme hat er heftiges Rasseln auf der Brust, er kann nicht mehr aushusten.

Patient war kein Potator. Er hat angeblich niemals Lues oder Tripper gehabt.

Der Untersuchungsbefund zeigt einen Mann von Mittelgröße, in gutem Ernährungszustand. Die Hautfarbe ist blaß, ebenso die sichtbaren Schleimhäute. Ikterus nicht vorhanden, auch nicht an den Skleren. Am Kreuzbein befindet sich ein ca. fünfmarkstückgroßes Decubitalgeschwür. Ebenso finden sich kleinere Geschwüre an den Fersen.

Drüenschwellungen sind nirgends zu fühlen. Der Thorax ist flach und dehnt sich bei der Atmung überhaupt nicht aus. Wie der Perkussionsbefund und die radiologische Untersuchung zeigen, ist das Zwerchfell mäßig verschieblich. Es besteht rein abdominelle Atmung. Die Lungengrenzen sind wenig verschieblich. Über den unteren Partien der Lungen findet sich eine vielleicht eine halbe Hand breite Dämpfung auf beiden Seiten. Sonst ist der Klopfeschall überall hell und voll und ohne abnorme Verkürzung an entsprechenden Stellen beider Seiten. Das Atemgeräusch ist überall rein vesikulär, doch ist über beiden Unterlappen reichliches feinblasiges Rasseln zu hören. Eine Abschwächung des Atemgeräusches oder des Stimmfremitus ist nicht nachweisbar.

Es besteht wenig Auswurf, in dem spezifische Elemente nicht nachweisbar sind.

Patient kann nur mit größter Mühe das Sekret aushusten.

Herz ist nicht verbreitert, die Töne sind rein und ohne abnorme Betonung. Puls regelmäßig, mittelgroß, dikrot. Abdomen ist aufgetrieben,

starke Tympanie, keine freie Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Die Leber ist zurzeit nicht mehr vergrößert, nicht druckempfindlich. Die Milz überragt den Rippenbogen um 4 cm, ist ziemlich weich.

Sonst ist an keiner Stelle des Bauches ein Tumor nachweisbar, nirgends besteht Druckempfindlichkeit bei der Palpation.

Die Rektaluntersuchung ergibt eine deutliche Vergrößerung der Prostata im mittleren Teil, die auf Druck vollkommen gefühllos ist. Am After große Hämorrhoidalknoten.

Status nervosus: Die Untersuchung der Hirnnerven ergibt nirgends einen abnormen Befund. Vor allem zeigt der Augenhintergrund keinerlei pathologische Veränderungen. Die Papille ist scharf umrandet und normal gefärbt.

Die beiderseits gleich und mittelweiten Pupillen reagieren prompt auf Lichteinfall, direkt und konsensuell, und auf Konvergenz. Es besteht weder Nystagmus noch Störungen der Augenmuskeltätigkeit. Die Schleimhautreflexe sind überall auslösbar.

Die Sehnen- und Periostreflexe der oberen Extremitäten sind ganz schwach, mitunter gar nicht auslösbar.

Die Bauchdeckenreflexe, Cremasterreflexe, Fußsohlenreflexe, ferner die Patellarsehnenreflexe und Achillessehnenreflexe fehlen vollkommen.

Es besteht eine vollkommene Anästhesie, Analgesie und vollkommenes Fehlen der Empfindung für thermische Reize von der Höhe der Schlüsselbeine an nach unten. Diese Höhe entspricht genau dem 2. Dorsalsegment. Dieselben Verhältnisse sind auf der Rückseite des Körpers vorhanden. Auch die tiefe Sensibilität ist vollkommen erloschen. Es besteht eine absolute schlaffe Lähmung der unteren Extremitäten. Auch die Bauchmuskulatur kann nicht in Tätigkeit gesetzt werden.

Die Arme dagegen, ferner der Kopf lassen sich aktiv bewegen. An den oberen Extremitäten sind Paresen nicht nachweisbar. Auch ist hier die Stereognosie vollkommen erhalten. Es besteht Incontinentia urinae und Ischuria paradoxa.

Der Urin ist trübe, konzentriert, sauer und enthält reichliche Mengen von Eiter und Eiweiß in entsprechender Menge.

14. Januar. Bei der heutigen rektalen Untersuchung entleert sich bei Druck auf die Prostata ca. 1 Eßlöffel dicken rahmigen, nicht stinkenden Eiters.

Ebenso entleeren sich vor der ersten Stuhlentleerung ca. 3 ccm Eiter.

Die heute vorgenommene Lumbalpunktion, die für den Patienten absolut gefühllos ist, ergibt ein gelbes, klares Punktat, das nur ganz langsam abfließt, fast ohne jeden Druck. Es ist sehr eiweißreich und enthält sehr viel Albumen, so daß es bei der Kochprobe zu einer dicken festen Masse gerinnt. Mikroskopisch enthält es wenige polynukleäre Leukocyten, aber reichliche Mengen von Kokken in Diplokokkenform, die sich bei der bakteriologischen Untersuchung als Streptokokken erweisen.

Die Untersuchung des Blutes auf Bakterien ergibt sterile Agarplatten. Die elektrische Untersuchung ergibt in den oberen Extremitäten

keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Dagegen zeigt sich, daß in den unteren Extremitäten und in der Muskulatur des Rumpfes eine faradische und indirekte Erregung vom Nerven aus überhaupt unmöglich ist. Bei der direkten galvanischen Reizung bekommt man bei dem größten Teil der Muskulatur auch mit den stärksten zu Gebote stehenden Strömen keine Zuckung. Nur einzelne Muskelbündel reagieren auf den elektrischen Strom, aber sie zeigen die typischen Zeichen der Entartungsreaktion, ganz langsame träge, wurmförmige Zuckung, ferner Umkehr der Zuckungsformel.

18. Januar. Der Zustand hat sich insofern verändert, als die Ischuria paradoxa nicht mehr vorhanden ist und der Urin nunmehr spontan abläuft, ohne daß der Patient es merkt. Ebenso geht jetzt der Stuhl spontan ab.

4. Februar. Verschlimmerung, da Patient nur mit allergrößter Mühe aushusten kann. Trotz größter Sorgfalt hat sich das Dekubitalgeschwür am Steißbein und an den Fersen wesentlich vergrößert. Patient ist bei vollem Bewußtsein und hat keinerlei Schmerzen.

7. Februar. Die Atemnot nimmt immer weiter zu, da ein Aushusten des reichlich vorhandenen Sekrets völlig unmöglich ist.

In der Nacht Exitus letalis.

Auf Grund dieses Untersuchungsbefundes und des Verlaufes stellten wir die Diagnose auf eine ausgebreitete infektiöse Myelitis als Folge eines Prostataabscesses. Diese Diagnose konnte dann auch durch die Autopsie bestätigt werden.

Leiche eines 32 Jahre alten, in mäßigem Ernährungszustande befindlichen Mannes. Muskulatur schlaff. Knochenbau zart. Hautfarbe im allgemeinen weiß. Auf dem Kreuzbein ein handflächengroßer Decubitus. Haut über den Fersen bläulich verändert, blasenförmig abgehoben.

Bei Herausnahme der Processus spinosi zur Eröffnung des Rückenmarks entquillt im Bereich des 3. Brustwirbels grügelber, dickflüssiger Eiter, ebenso ist die Wirbelsäule bis binab zum Lendenmark mit derselben Masse Eiters angefüllt. Die Muskulatur des Rückens erweist sich als sehr blutreich und ödematös durchtränkt (Senkungshyperämie). Die Oberfläche der Dura mater ist glatt, auf der Rückseite glänzend, mit Ausnahme eines Bezirkes, der dem Brustmark entspricht. Hier finden sich fibrinöse, zum Teil mit Eiter durchsetzte, zarte Auflagerungen. Bei Eröffnung des Subduralraums ist die Innenhaut der Dura glatt und glänzend, grauweiß. Im Bereich der Eiterauflagerung und der Außenseite ist sie mit der Pia und dem Rückenmark adhärent, so daß sie ohne Verletzung des letzteren nicht abgelöst werden kann. Auf der Vorderseite des Rückenmarks fehlen eiterige Veränderungen auf der Dura mater spinalis. Auch fehlen entzündliche Erscheinungen, jedoch ist sie auch hier wie auf der Vorderseite mit dem Rückenmark fest und untrennbar verwachsen. Die Konsistenz des Rückenmarks ist im Bereich des Halsmarks derb, die Farbe ist grauweiß. Hingegen ist es vom Brustmark abwärts weicher und besonders im Bereich des oberen Brustmarks matschig. Diese matschige Beschaffenheit fällt besonders bei

Querschnitten auf, sofort verwischt sich das Bild, da die Rückenmarksmasse zerfließt, zu einem weichen, grauweißen Brei. Nirgends läßt sich, außer im Cervikalmark, die Schmetterlingsfigur der grauen Masse deutlich nachweisen, ohne Zeichen von irgendwelchen Blutungen auf dem Querschnitt. Am Brustmark dagegen fällt ein deutlicher braungelber Herd im Bereiche des rechten Seitenstranges von Hirsekorngröße auf dem Querschnitt in die Augen. Mikroskopische Bilder dieser Stelle ergeben reichlich Körnchenkugel. Das Rückenmark wird in Formalin eingelegt zwecks weiterer Untersuchung.

Das Gehirn ist ohne pathologische Veränderungen, nichts von entzündlichen Erscheinungen der Pia mater.

Auf dem großen Sektionsschnitt ist das Fettpolster nur mäßig entwickelt. In dem Bauchraum findet sich kein fremder Inhalt. Die Darmserosa ist spiegelglatt, glänzend. Das Netz ist zart, durchscheinend, mit wenig Fettanhäufung in seinen Maschen, es bedeckt schürzenartig die Darmschlingen. Der Zwerchfellstand ist beiderseits am oberen Rand der 5. Rippe.

Brusthöhle: Die Rippenknorpel lassen sich leicht schneiden. Bei Eröffnung des Brustraumes sinken die Lungen nicht zurück, der Herzbeutel bleibt überlagert. Im Herzbeutel finden sich 50 ccm klarer, seröser, bernsteingelber Flüssigkeit. Das Herz entspricht an Größe der Faust der Leiche. Die Außenhaut des Herzens und die Innenhaut des Herzbeutels ist spiegelglatt und glänzend. Das Herz ist gut kontrahiert. In den Herzhöhlen reichlich Speckgerinnsel. Der Klappenapparat ist intakt. Die Klappensegel sind dünn und zart. Die Sehnenfäden sind dünn und lang, einzeln bis zu ihrem Ansatz zu verfolgen. Auf dem Durchschnitt sieht der Herzmuskel fleischrot aus. Die Innenhaut des Herzens ist zart, läßt die Farbe der Herzmuskulatur überall durchscheinen. Die Kranzarterien sind dünnwandig, haben eine glatte Innenhaut. Die Maße des Herzens betragen: Aortenweite 6 cm, Ventrikellänge $9\frac{1}{2}$: $10\frac{1}{2}$ cm, Ventrikeldicke links $2\frac{1}{2}$, rechts 0,8 cm. Bei dem Bestreben, die linke Lunge herauszunehmen, fällt eine starke Verkleinerung des linken Brustraumes auf. Diese wird hervorgerufen durch eine Eiteransammlung zwischen der seitlichen Thoraxwand und der Lunge. Die Menge des dickflüssigen, graugelben Eiters beträgt 600 ccm. Soweit die Lungenoberfläche frei liegt, ist die Farbe grauweiß, glatt und durchscheinend. In den seitlichen und hinteren Partien, an der Grenzfläche des Empyems ist der Pleuraüberzug schwartenartig verdickt. Auf dem Durchschnitt ist die Farbe graurot. Die Konsistenz ist äußerst schlaff, etwas derb. Der Luftgehalt ist äußerst gering, so daß sich von der Schnittfläche nur wenige blutige Flüssigkeit abstreichen läßt.

Die rechte Lunge ist ebenfalls im Bereich des oberen Teiles und der seitlichen Partien mit der Pleura costalis verwachsen. Deshalb wird diese mit herausgenommen. Hierbei wird ebenfalls ein Empyem eröffnet, das etwa 400 ccm desselben Eiters wie bei der linken Lunge birgt. Die Rippen fühlen sich sehr rauh an, soweit sie an das Empyem herangrenzen. Von der rechten Rippe wird ein kleiner, 2 cm langer, 0,5 cm breiter Knochensequester entfernt. In bezug auf Konsistenz, Luftgehalt zeigt die rechte Lunge dieselben Verhältnisse wie links. Die

Schleimhaut der Bronchien in beiden Lungen ist ziemlich lebhaft gerötet. Die Lungengefäße sind frei, dünnwandig, mit glatter Innenhaut.

Halsorgane ohne pathologische Veränderungen.

Bauchhöhle: Zunächst wird der Darm herausgenommen, seine Schleimhaut ist glatt, von grauweißer Farbe, ohne pathologische Veränderungen. Bei Herausnahme der Beckenorgane fällt im Bereich der Prostata eine äußerst derbe Infiltration besonders des linken, weniger des rechten Bindegewebes auf, die die Herausnahme sehr erschwert. Beim Durchtrennen der Harnröhre unter der Symphyse wird ein gut walnußgroßer Absceß eröffnet. Diese Absceß gehört der Prostata an, von ihr ist gar nichts mehr vorhanden, sie ist ganz in den Absceß aufgegangen. Die Wand bildet eine schmutzig schwärzliche Membran, die mit trübem Eiter belegt ist. Beim Wasseraufgießen flottiert nekrotisches Gewebe der Wand. Die Blasenschleimhaut ist stark entzündlich gerötet, stellenweise mit Fibrinfetzen belegt. Nach vorn zu reicht der Absceß bis in den Hodensack. Das Scrotum über ihm ist entzündlich gerötet. Es wird der Penis herausgenommen. Um ihn herum findet sich ebenfalls, soweit die Harnröhre unter der Symphyse verläuft, die gleiche Absceßbildung wie in der Prostata. Die Harnröhrenschleimhaut ist glatt, etwas gerötet, nirgends zeigt sich Verengerung. Die Hoden zeigen keine großen Veränderungen, haben auf dem Durchschnitt den ihnen eigentümlichen fächerigen Bau.

Der linke Ureter verläuft ungeschlängelt, mißt 0,4 cm im Durchmesser.

Die linke Niere läßt sich leicht und ohne Substanzverlust aus ihrer Kapsel lösen, ihre Oberfläche ist glatt, von graurosa Farbe. Es fallen auf der Oberfläche bis kaum pfennigstückgroße, gelbe, fluktuierende Herde auf, die beim Einschneiden dickflüssigen, gelben Eiter entleeren. Auf dem Durchschnitt erscheint das Nierenbecken ebenfalls graurot. Der Blutgehalt ist gering. Die Rinde ist nicht verbreitert, etwas trübe. Die Eiterherde gehören nur der Rinde an. Das Nierenbecken hat eine glatte Schleimhaut. Die Gefäße zeigen feinste Injektion. Die rechte Niere zeigt gleiche Abscesse wie die linke Niere. Die Größe der Nieren beträgt $14\frac{1}{2} : 9 : 3$ cm.

Die Milz mißt $12 : 6 : 4\frac{1}{2}$ cm, sie hat eine blaurote Farbe, glatte Oberfläche. Die Kapsel ist gespannt. Konsistenz ist weich. Auf dem Durchschnitt quillt Pulpamasse hervor. Die Trabekelzeichnung ist nicht deutlich zu sehen.

Die Leber mißt $22 : 19 : 10$ cm, ihre Farbe ist braunrot. Die Kapsel ist gespannt. Der Bauchfellüberzug ist glatt und durchscheinend. Auf dem Durchschnitt tritt die Acinuszeichnung deutlich hervor. Der Blutgehalt ist mäßig stark.

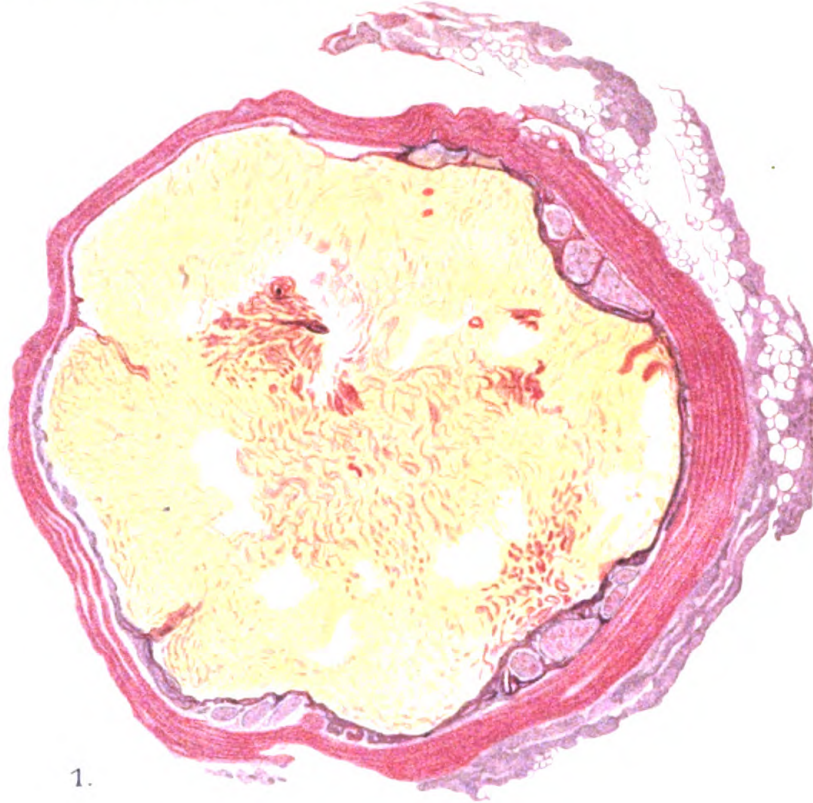
Das Pankreas zeigt gewöhnliche Läppchenzeichnung, hat eine graurosa Schnittfläche.

Bei der Herausnahme der Aorta fällt im Bereich der Lendenwirbelsäule eine ziemlich erhebliche Schwellung der hier liegenden Lymphdrüsen auf, sie sind etwa haselnußgroß, haben auf dem Durchschnitt eine rote Farbe. Die Aorta ist dünnwandig, hat eine graugelbe, glatte Innenhaut.

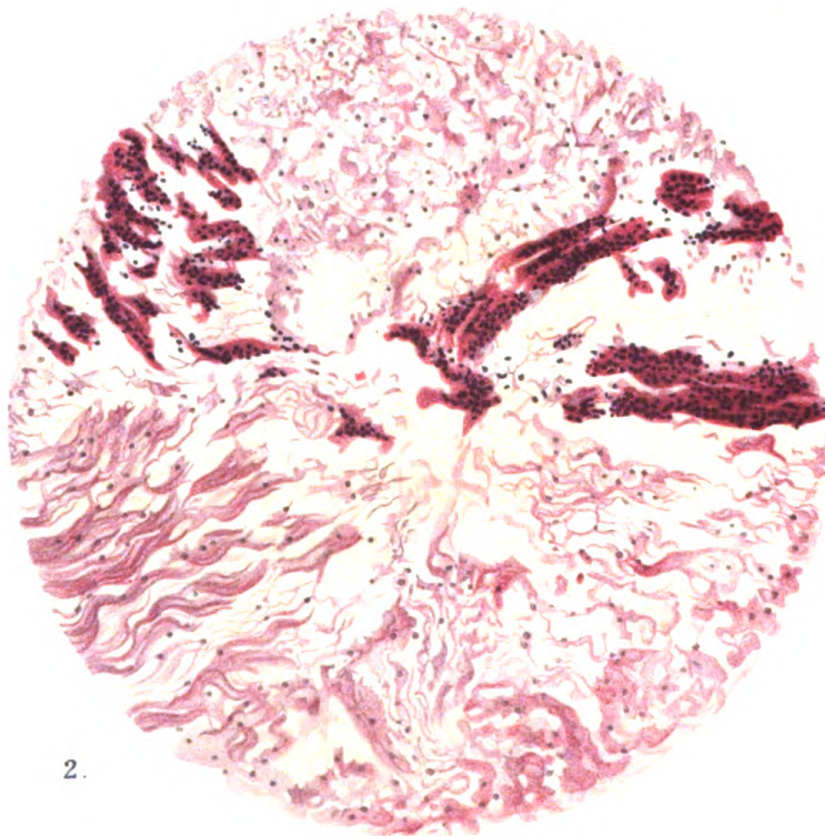
Sektionsdiagnose: Pachymeningitis spinalis externa purulenta. Myelomalacia flava. Myelitis. Abscessus prostatae et paraurethrales. Abscessus renis utriusque. Empyema pulmonis utriusque inveteratum. Splenisatio pulmonis utriusque. Tumor lienis acutus. Decubitus ossis sacri et calcanei utriusque.

Ging schon aus der makroskopischen Untersuchung bei der Autopsie die weit ausgedehnte Zerstörung des Rückenmarks hervor, so wurde dies bei der Untersuchung der mikroskopischen Präparate noch viel deutlicher. Wie oben erwähnt war auf dem Querschnitt die Schmetterlingsfigur des völlig erweichten, zu einem Brei verwandelten Rückenmark verschwunden. Mit Ausnahme des Halsmarks ist auch mikroskopisch von der Zeichnung nichts mehr zu erkennen.

Ein Schnitt durch das Halsmark zeigt innerhalb der grauen Substanz keine pathologischen Veränderungen, innerhalb der weißen Substanz sieht man die degenerierten zentripetal verlaufenden Bahnen als heller röt gefärbte, maschige Gewebe, von der Umgebung scharf abgetrennt. Stärkere Vergrößerung zeigt, daß diese Bahnen vollkommen degeneriert sind, daß das Nervengewebe ausgefallen und durch Stützgewebswucherungen ersetzt ist. Vom ersten Dorsalsegment an wird die Zeichnung undeutlich, um bereits in der Höhe des zweiten Segmentes vollkommen verschwunden zu sein. Dabei fällt im mikroskopischen Bild (s. Abbild. 1 auf Taf. IX, X) eine schon im unteren Cervikalmark beginnende, im Dorsalmark aber am stärksten vorhandene außerordentliche Verdickung der Meningen auf, die nach unten zu allmählich wieder abnimmt. Das Bild macht hier durchaus den Eindruck einer chronischen Entzündung der Rückenmarkshäute, wie man sie beispielsweise bei syphilitischen Prozessen findet, was wohl durch den relativ langsamen, mehr subakuten Verlauf der Erkrankung bedingt ist. Auffällig ist dabei auch die außerordentliche Verdickung der Gefäßwände in den Meningen und im Rückenmark, so daß das Bild der Periarteriitis entsteht. Den verdickten Gefäßwänden eng anliegend, zum Teil in der Adventitia, kommt es zu Leukocytenanhäufungen. Die Rückenmarkssubstanz selbst ist als solche nicht mehr erkennbar und in eine krümelige Substanz verwandelt. Ein Unterschied zwischen grauer und weißer Substanz läßt sich nicht mehr erkennen. In der schlecht färbbaren Masse, die ihren Platz einnimmt, sind nur die Blutgefäße erhalten, die sehr stark erweitert und prall mit Blut angefüllt sind. Dazwischen findet man an einzelnen Stellen ausgedehnte Anhäufungen von Leukocyten



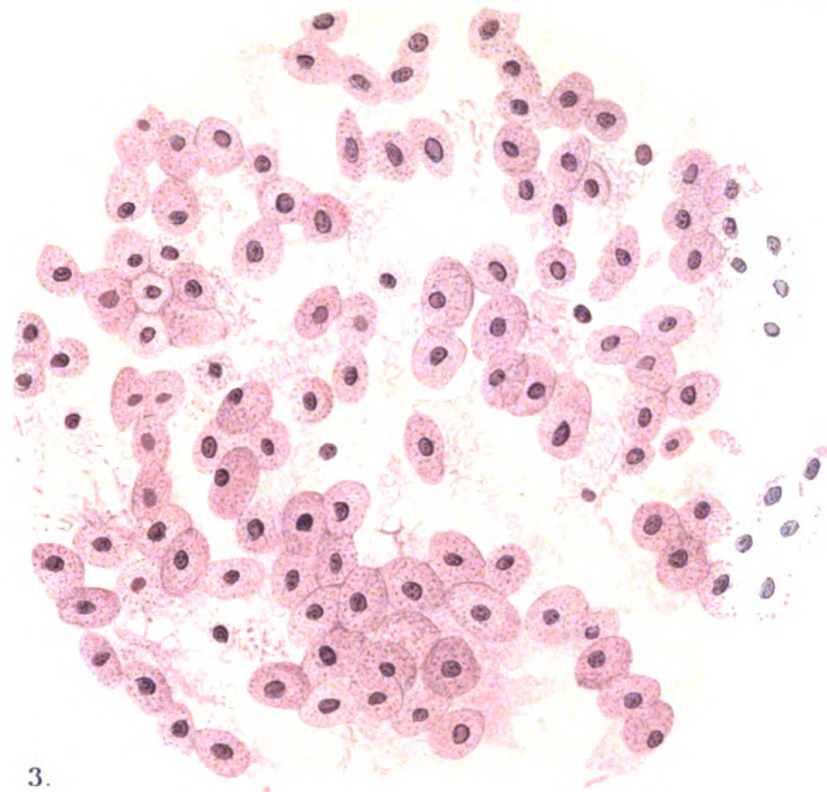
1.



2.

Gross.

Verlag von F. C. W.



(s. Abbild. 2 auf Taf. IX, X). Dies ist im großen und ganzen das Bild, das man in dem ganzen Rückenmark von dem Halsmark an abwärts findet. Besonders in den durch das Lumbalmark gehenden Schnitten findet man große Anhäufungen typischer Fettkörnchenzellen (s. Abbild. 3 auf Taf. IX, X), die besonders in den mittleren Partien der Schnitte anzutreffen sind, und auch schon bei der makroskopischen Betrachtung der Schnitte durch ihre differente Färbung auffallen. Man bekommt so den Eindruck, Reste der grauen Substanz (s. Abbild. 4 auf Taf. IX, X) vor sich zu haben, jedoch zeigt die mikroskopische Untersuchung, daß auch hier von grauer Substanz gar nichts mehr vorhanden ist. Auch hier im Lumbal- und weiter unten im Sakralmark, das genau dasselbe Bild bietet, findet man Haufen von Leukocyten. Diese Zeichen echter Entzündung beweisen, daß es sich hier nicht etwa nur um eine Entzündung der Meningen gehandelt hat, die einfach eine Atrophie des Marks verursachte.

Wir haben also hier das typische Bild einer schweren Myelitis im klinischen und pathologisch-anatomischen Sinne vor uns, mit den Zeichen echter Entzündung.

Das ganze Krankheitsbild, der Verlauf und der postmortale Befund wird zunächst durch die Ätiologie, dann durch die außerordentliche Ausbreitung des Prozesses vom ersten Dorsalsegment bis in das Sakralmark besonders interessant. Wir haben es hier nicht mit einer ausgebreiteten Myelitis zu tun, bei der sich im ganzen Rückenmark einzelne Herde verstreut finden, sondern das Mark ist in einen einzigen großen myelitischen Herd verwandelt.

Was nun die Ätiologie betrifft, so konnte man schon zu Lebzeiten des Patienten den Weg der Infektion ganz genau verfolgen. Die Erkrankung begann, wie der Patient ganz sicher angab, und wie es auch von der Frau bestätigt wurde, mit Urinbeschwerden, die ihn veranlaßten, den Arzt aufzusuchen. Wie der weitere Verlauf lehrt, müssen wir aber diese Beschwerden, die nicht in der Erschwerung der Harnentleerung, sondern in heftigen Schmerzen beim Urinieren bestanden, nicht bereits als Folge der Rückenmarkserkrankung auffassen, sondern hier haben wir den Ausgangspunkt des ganzen Krankheitsprozesses zu suchen. Wie wir bei Lebzeiten des Patienten bereits angenommen haben, und wie auch die Autopsie bewiesen hat, lag ein entzündlicher Prozeß der Prostata vor, der dann zu einer, wenn auch nicht sehr erheblichen Einschmelzung des Gewebes geführt hat. Als Ursache für die meisten Prostataabscesse müssen wir wohl alte gonorrhöische Ver-

änderungen annehmen, von der wir allerdings weder anamnestisch etwas feststellen, noch bei der mikroskopischen Untersuchung der Hoden, Nebenhoden und Samenstränge etwas finden konnten. Wenn vielleicht auch in unserem Falle als Grundursache der ganzen Erkrankung ein Tripper anzunehmen ist, so soll damit selbstverständlich keineswegs gesagt sein, daß wir es mit einer gonorrhöischen Myelitis zu tun haben, wie sie von Leyden u. a. beschrieben wurden. Aber gerade neuerdings wird diese Form der Myelitis überhaupt angezweifelt. Auf diese Art der Myelitis werde ich weiter unten noch einmal zu sprechen kommen. Wir müssen nun für unseren Fall weiterhin die Annahme machen, daß es von dem Eiterherd der Prostata zu einer Allgemeininfektion gekommen ist. Dafür spricht die in der Anamnese erwähnte, bald nach den ersten Erscheinungen aufgetretene mit Ikterus verbundene Leberanschwellung. Es wäre gesucht, wollten wir annehmen, daß es sich hierbei um ein zufälliges Zusammentreffen zweier Krankheitsbilder handelt, die vollkommen unabhängig voneinander aufgetreten sind, um so mehr, als zu derselben Zeit die ersten Erscheinungen der Rückenmarkserkrankung auftraten, die Ischuria paradoxa, der dann später eine vollkommene Lähmung der Blase folgte. Wenn es auch im allgemeinen zu den größten Seltenheiten gehört, daß bei einer allgemeinen Sepsis das Rückenmark oder seine Hüllen von dem Prozeß ergriffen werden wird, so unterliegt es keinem Zweifel, daß es hier auf dem Blutwege zu einer Infektion gekommen ist, und daß die Entzündung des Rückenmarks und seiner Häute nur Teilerscheinungen einer Allgemeininfektion sind. Dies wird auch durch die eiterigen Metastasen in Nieren und Pleura bewiesen. Dabei ist aber wahrscheinlich, daß zunächst die Rückenmarkshüllen von dem Prozeß betroffen wurden, der sich dann von hier aus direkt auf das Mark fortsetzte.

Die Ursache der Myelitis ist also in unserem Falle vollkommen geklärt; es handelt sich um eine echte infektiöse Myelitis, wie man sie bei den verschiedensten Infektionen beobachtet hat. Dem entsprach ja auch der bakteriologische Befund. Wurden schon zu Lebzeiten des Patienten im Spinalpunktat Streptokokken nachgewiesen, so zeigte die weitere bakteriologische Untersuchung, daß in dem Eiter, der sich in der Prostata vorfand, ebenfalls Streptokokken waren, während die mit dem Blute hergestellten Agarkulturen steril blieben.

Derartige Fälle von Myelitis sind in der Literatur in nicht sehr erheblicher Zahl beschrieben. Schon Leyden hat darauf

hingewiesen, daß „das Eindringen von Streptokokken in das Rückenmark mit Sicherheit anzunehmen ist“. Schon in seiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand konnte er nach maligner Endokarditis Embolien im Rückenmark feststellen, aber es war mit den Hilfsmitteln der damaligen Zeit unmöglich, diese als bakterielle zu identifizieren. Später zweifelte er nicht mehr daran, daß es sich dabei um Streptokokken gehandelt hatte.

Als Ursache für infektiöse Myelitis kommen die verschiedensten Erreger in Betracht. Nur kurz möchte ich auf die schon oben genannten Fälle von gonorrhöischer Entzündung des Rückenmarks eingehen. Aber mit Recht erhebt Dinkler Zweifel an der von Leyden angenommenen Ätiologie, da außer der Gonorrhöe an verschiedenen Stellen des Körpers Eiterungen vorhanden waren und es viel wahrscheinlicher ist, daß es sich um eine hiervon ausgehende, durch die gewöhnlichen Eitererreger hervorgerufene Entzündung handelte. Strümpell (5) hat dann fernerhin einen Fall von Myelitis beschrieben, bei dem man als Ausgangspunkt des ganzen Prozesses ein Panaritium des Zeigefingers feststellen konnte, und der von den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen bezüglich der Ätiologie die meiste Ähnlichkeit mit unserem Falle hat. Auch in diesem Falle konnten in der Cerebrospinalflüssigkeit die Erreger gefunden werden, und zwar handelte es sich um eine Staphylokokkeninfektion. Ähnliche Fälle, so nach Puerperium (Brush (6), Leyden), Typhus abdominalis, Scharlach, Influenza und anderen Infektionskrankheiten wurden wiederholt beschrieben, jedoch konnten die Erreger nur ausnahmsweise festgestellt werden. Gerade bei den nach akuten Infektionskrankheiten auftretenden Entzündungen des Marks scheint es sich oft mehr um eine Toxinwirkung, als um direkte bakterielle Schädigungen zu handeln, so vor allem bei der Diphtherie, Pneumonie und Influenza. Bei der nach Typhus beobachteten Myelitis soll es sich stets um einen primären ostitischen Prozeß des Lendentheils der Wirbelsäule handeln, von dem aus es erst sekundär zu der Entzündung des Rückenmarks kommt. Aber in allen den genannten Fällen war die Erkrankung entweder nur auf wenige Segmente beschränkt, oder aber es handelte sich um disseminierte, kleinere über das ganze Mark zerstreute Herde.

Anders in unserem Falle, bei dem sich die Erkrankung als ein einziger, nirgends unterbrochener Herd über den größten Teil des Rückenmarks erstreckte. Nirgends in der Literatur konnte ich eine Beobachtung finden, bei der auch nur annähernd eine

Myelitis eine solche Ausdehnung gehabt hätte. Wie so oft haben auch wir es mit einem aufsteigenden Prozeß zu tun. Zunächst waren nur die unteren Extremitäten von der Erkrankung betroffen, dann ging der Prozeß nach oben weiter, so daß auch die Muskulatur und die Sensibilität des Rumpfes außer Funktion gesetzt wurde. Der Sensibilitätsstörung nach schloß die Erkrankung in der Höhe des 2. Dorsalsegments ab. Dem entsprach auch der autoptische Befund, der bewies, daß die Zerstörung des Marks von dem 2. Dorsalsegment nach unten reichte, wenn auch bereits in der Höhe des 1. Segments Veränderungen vorhanden waren.

Von besonderem klinischen Interesse erscheint ferner bei unserem Falle das Verhalten der elektrischen Erregbarkeit. Nach Leyden-Goldscheider kommt es bei der Myelitis nach den bisher beobachteten Fällen nur zu einer quantitativen Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit der gelähmten Muskulatur, und auch diese Herabsetzung ist meistens nicht sehr hochgradig. Die Beobachtungen Fürstner's (7) bei disseminierter Myelitis ergaben denselben Befund. Anders lagen aber die Verhältnisse in unserem Falle. Vor allem in den unteren Extremitäten ließ sich nachweisen, daß die elektrische Erregbarkeit im größten Teile der gelähmten Muskeln, auch bei Untersuchung mit den stärksten zu Gebote stehenden galvanischen Strömen, vollkommen erloschen war. Nur vereinzelte Muskelbündel reagierten deutlich, aber sie zeigten die typischen Zeichen der Entartungsreaktion, ganz träge wurmförmige Zuckung bei vollkommenem Erloschensein der indirekten Erregbarkeit und eine Umkehr der Zuckungsformel.

Literaturverzeichnis.

1. Mager, Wilhelm, Über Myelitis acuta. Arbeiten aus dem neurologischen Institut an der Universität Wien VII, 1900.
2. Ollivier, Traité des maladies de la moelle épinière 1837.
3. Leyden, Über akute Myelitis. Deutsche medizinische Wochenschr. 1892, XVII p. 621.
Ders., Myelitis acuta. Berichte des Kongresses für innere Medizin 1901.
Leyden u. Goldscheider, Die Erkrankungen des Rückenmarkes und der Medulla oblongata. Nothnagel's Handbuch Bd. X.
4. Redlich, Myelitis acuta. Berichte über den Kongreß für innere Medizin 1901.
5. Strümpell, Über akute und chronische Myelitis. Versammlung der südwestdeutschen Neurologen in Baden-Baden 1898. Zentralbl. f. Neurologie 1898 p. 611.
Ders., Myelitis acuta. Berichte über den Kongreß für innere Medizin 1901. p. 142.
6. Brush, Puerperal myelitis. New York med. news 1898, 26. März. Ref. im Zentralbl. f. inn. Med. 1899 p. 714.
7. Fürstner, Zur Kenntnis der akuten disseminierten Myelitis. Neurologisches Zentralblatt 1899 p. 155.

Aus der bakteriologischen Abteilung (Dr. H. Braun) des städtischen
hygienischen Instituts (Prof. Dr. M. Neißer) und aus der medicin.
Klinik des städtischen Krankenhauses zu Frankfurt a. M.
(Prof. Dr. Schwenkenbecher).

Über Streptokokken bei Scharlach.

Von

Dr. med. Paul Jungmann,

Assistent der med. Klinik.

Die Einteilung des Scharlachs in eine toxische und infektiöse Form, wie sie Preisich¹⁾ und erst jüngst Escherich und Schick²⁾ gegeben haben, hat sich auch an dem Material unserer Scharlachabteilung, dem die folgenden Untersuchungen entstammen, vollauf bewährt. Im Verlaufe von 9 Monaten wurden 250 Scharlachfälle, einer im ganzen leichten Epidemie beobachtet, deren Mortalität 2,4 % betrug. Die Regel bildeten Erkrankungen, denen nach einer Reihe von Fiebertagen eine ungestörte oder nur durch geringfügige Komplikationen verzögerte Rekonvaleszenz folgte. Die schweren Fälle der einen Gruppe boten das bekannte Bild der Scharlachvergiftung ohne eine bestimmte Organerkrankung, bei denen der anderen beherrschten nach anfänglich meist leichtem Krankheitszustand eitrige Komplikationen bis zur allgemeinen Sepsis das Bild. Diese waren, weil therapeutisch schwer angreifbar, fast immer von langer Dauer und prognostisch ungünstiger; gehören doch allein 5 unserer 6 Todesfälle hierher.

Da wir gewohnt sind, die eben erwähnten Komplikationen auf die Mitwirkung der Streptokokken zu beziehen, so gewann für uns die Frage ein besonderes Interesse, welche Bedeutung den Streptokokken überhaupt in dem Krankheitsbilde unserer Scharlachfälle zukäme. Denn von ihrer Beantwortung mußte es abhängen, ob nicht der gewählten Einteilung mehr als eine rein klinische Zweckmäßigkeit zuzusprechen sei.

1) Wiener klin. Wochenschr. 1909 Nr. 17.

2) Wien 1912.

Zur Entscheidung dieser Frage untersuchten wir bei einer Reihe von Fällen, die in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind, kurz nach ihrer Aufnahme auf die Abteilung und zuweilen auch im weiteren Verlaufe der Erkrankung das Blut auf die Anwesenheit von Streptokokken. Es wurde durch Aderlaß aus der Armvene unter aseptischen Kautelen Blut entnommen, in sterilen Gläschen mittels steriler Perlen defibriniert und sogleich darauf nach der im Neißer'schen Institut¹⁾ üblichen Weise mittels Saponinagarplatten, anaeroben und aeroben Bouillonkulturen untersucht. Die Kontrolle der Nährböden fand regelmäßig nach 24 und 48 Stunden statt.

Übersicht über die Blutuntersuchungen.

Nr.	Anfangsbuchstabe des Namens	Klinisches	Tag der Blutentnahme	Streptokokkenbefund	Bemerkungen
1	Kl.	Leichter Fall. 5 Tage Fieber ohne Komplikation	17.	negativ	
2	Re.	Leichter Fall. Afebril. Nephritis	7. u. 26.	"	
3	Mü. Ad.	Leichter Fall. 3 Tage Fieber ohne Komplikation	2.	"	
4	Lö. Ka.	Schwerer Fall. 10 Tage Fieber. Nephritis haemorrh.	16.	"	
5	Mü. Ka.	Leichter Fall. 5 Tage Fieber ohne Komplikation	3.	"	
6	Fe. Gr.		2. u. 26.		
7	Wi. Li.	Schwerer Fall. " Starke Angina	2. u. 6.	am 2. Tage positiv, am 6. Tage negativ	Streptoc. long. haemolyt.
8	Fre. Wi.	Mittlerer Fall. 5 Tage Fieber ohne Komplikation	47.	negativ	
9	Thom.	Leichter Fall. 4 Tage Fieber ohne Komplikation	9.	"	
10	Som. Fr.	Schwerer Fall. 8 Tage Fieber ohne Komplikation	3. u. 27.	"	
11	Tr. The.	Leichter Fall. 7 Tage Fieber ohne Komplikation	4. u. 33.	"	
12	Vo. Fr.	Leichter Fall. 4 Tage Fieber. Lymphadenitis	2.	"	
13	Schül. El.	Mittlerer Fall. 9 Tage Fieber ohne Komplikation	1.	"	
14	Wi. El.	Leichter Fall. 9 Tage Fieber ohne Komplikation	3.	"	
15	Cu. Fr.	Leichter Fall. 4 Tage Fieber ohne Komplikation	19.	"	
16	Be. M.	"	17.	"	
17	Greih. Kath.	"	2.	"	

1) Münch. med. Wochenschr. 1911 Nr. 42.

Nr.	Anfangsbuchstabe des Namens	Klinisches	Tag der Blutentnahme	Streptokokkenbefund	Bemerkungen
18	Me. Ed.	Mittlerer Fall. 9 Tage Fieber ohne Komplikation	3.	negativ	
19	Mü. Se.	Schwerer Fall. 7 Tage Fieber ohne Komplikation	3.	"	
20	Ru. Ka.	Mittlerer Fall. 6 Tage Fieber ohne Komplikation	2. u. 19.	"	
21	Ha. Va.	Schwerer Fall. 6 Tage Fieber ohne Komplikation	2., 14. u. 17.	"	
22	Mo. Joh.	Leichter Fall. 5 Tage Fieber. Nephrit. haemorrh.	4. u. 18.	"	
23	He. Chr.	Leichter Fall. 4 Tage Fieber ohne Komplikation	5. u. 25.	"	
24	Neu. Joh.	Schwerer Fall. Exitus am 22. Tage	ca. 18.	positiv	Streptoc. longus haemolyt. im Blut u. Gelenkeiter.
25	Leit. W.	Schwerer Fall. ca. 14 Tage Fieber. Rheumatoid., Lymphadenitis	12.	negativ	
26	Re. A.	Schwerer Fall. Lymphadenitis, Otitis. Exitus an Sepsis	ca. 25.	positiv	Streptoc. longus haemolyt. im Blut u. Drüsen- eiter.

Das Resultat dieser Untersuchungen ist im ganzen genommen ein negatives: nur bei 3 von 25 Fällen konnten wir Streptokokken im Blut nachweisen. Bei zweien von diesen Fällen handelte es sich schon dem klinischen Bilde nach um eine allgemeine Sepsis, die beide Male von tief gelegenen, vereiterten Halslymphdrüsen ihren Ausgang genommen hatte; in beiden Fällen war die Blutentnahme erst auf der Höhe der Erkrankung in der 3. und 4. Krankheitswoche erfolgt und beide Fälle endeten tödlich. Der dritte Fall war eine schwerste Scharlacherkrankung mit sehr hohem Fieber, Delirien, Cyanose, Herzschwäche, Erbrechen und Durchfall — also das Bild der toxischen Scharlachform. Auffallend war allein die Form der Angina. Beide Tonsillen waren mit grünlich-gelblichen Membranen bedeckt, in denen sich massenhaft Streptokokken fanden, die Schwellung war so hochgradig, daß zeitweise Atembeschwerden auftraten. Die erste, positiv ausfallende Blutuntersuchung traf gerade den Höhepunkt dieser Erscheinungen, bei der zweiten Blutentnahme am 6. Krankheitstage war die Schwellung

und Quellung der Schleimhaut schon bedeutend zurückgegangen; die Kulturen blieben steril.

Bei dem Vergleich unserer Resultate mit denen anderer Autoren, die über Streptokokkenbefunde im Blute Scharlachkranker berichten, müssen wir zunächst die Seltenheit unserer positiven Befunde hervorheben. Daß die von uns angewandte Technik dabei eine Rolle spielt, glauben wir ausschließen zu dürfen, sie hat sich uns bisher immer gut bewährt, und außerdem bietet die gleichzeitige Ausführung der verschiedenen Züchtungsmethoden eine weitgehende Garantie. Schleißner¹⁾, der über eine große Anzahl bakteriologischer Untersuchungen erst jüngst berichtet hat, ist schon aufgefallen, daß die Anzahl der positiven Befunde in den verschiedenen Epidemien schwankt und außerdem weist er, wie auch Jochmann²⁾ darauf hin, daß in den ersten Krankheitstagen das Blut fast immer steril gefunden wird. Eine große Anzahl unserer Untersuchungen fiel aber gerade in den Beginn des Scharlachs. Von Wichtigkeit ist uns hingegen bei unseren Fällen die Übereinstimmung des bakteriologischen Befundes mit dem klinischen Bilde der Erkrankung. Jochmann³⁾ hatte ursprünglich fast nur bei letal endenden Fällen Streptokokken im Blute gefunden. Schleißner⁴⁾ erhielt dagegen bei leichten und schweren Erkrankungen, bei solchen mit und ohne Komplikationen positive Resultate. Bei anderen Infektionen, z. B. den puerperalen, sind wir nun gewohnt zu unterscheiden zwischen einer vorübergehenden Bakteriämie, bei der sich meist nur wenige Keime im Blute finden, und einer echten Sepsis, bei der große Mengen von Bakterien in die Blutbahn einbrechen und sich vielleicht dort noch vermehren. Betrachten wir unter diesem Gesichtspunkte unsere Resultate und die der anderen Untersucher, so gewinnen wir eine allen gerecht werdende Auffassung. Handelt es sich um eine vorübergehende Streptokokkämie, so wird sich dafür im Ablaufe der Erkrankung kein Anzeichen finden: höchstens daß uns die Form der Angina, die ja allgemein als die Quelle der Blutinfektion gilt, den Übertritt von Keimen ins Blut wahrscheinlich macht. Jedenfalls möchten wir in dem oben an dritter Stelle erwähnten Falle, der dem ganzen Bilde nach ein toxischer und nicht ein septischer Scharlach war, die hochgradige Auflockerung und Quellung des Tonsillargewebes für den nur kurze

1) Zeitschr. f. Kinderheilk. III. Bd. H. 1, 1911.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 78, 1903.

3) l. c. u. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 56, 1905.

4) l. c. u. Wiener klin. Wochenschr. 1909 Nr. 16.

Zeit positiven Blutbefund verantwortlich machen. Kommt es aber, wie in unseren beiden anderen positiven Fällen zu Schüttelfrösten und multiplen Eiterungen, so finden wir das Blut dauernd überschwemmt mit Streptokokken, und der tödliche Ausgang wird die Regel sein, solange es uns an einer wirksamen ätiologischen Therapie fehlt. Jedenfalls haben wir tödliche Fälle mit negativem Blutbefund nicht beobachtet.

In der weiteren Verfolgung der Frage nach der Bedeutung der Streptokokken bei unserem Scharlachmaterial untersuchten wir eine Reihe von Scharlachanginen auf die Anwesenheit von Streptokokken. Soweit es aus äußeren Gründen zugänglich war, wurde gleich nach der Aufnahme der Patienten auf die Abteilung, ehe eine Reinigung des Rachens stattgefunden hatte, ein Abstrich von den Tonsillen gemacht und Agarplatten und Bouillonkulturen davon angelegt. In der folgenden Tabelle sind diese Fälle und in schematischer Weise ihr klinischer Verlauf angegeben. In sämtlichen untersuchten Fällen konnten wir Streptokokken nachweisen, ein Befund, dem eine besondere Bedeutung deswegen nicht zukommt, weil auch Gesunde und noch häufiger Infektionskranke verschiedener Art Streptokokken auf ihren Tonsillen beherbergen¹⁾. In einer größeren Anzahl von Fällen fanden sich Streptokokken in Reinkultur; aber auch daraus folgern wir noch nicht, daß der Streptokokkus allein der Erreger der Scharlachangina ist. Denn einmal gilt nach vielen Untersuchern der gleiche Befund auch für die Angina lacunaris und außerdem wäre es möglich, daß erst das Scharlachvirus den Streptokokken, die bereits vor der Erkrankung im Munde waren, zu besonders üppigem Wachstum verholfen hätte.

Untersuchungen der Scharlachanginen.

Nr.	Anfangsbuchstabe des Namens	Klinisches	Streptokokkenbefund	Bakteriol. Bemerkungen
1	So. Willy	Leichter Fall. 5 Tage Fieber. Lymphadenitis	Strept. long.	} nicht auf Hämolyse geprüft
2	Za. Frieda	Leichter Fall. 5 Tage Fieber. Nephrit. haemorrh.	"	
3	Re. Elise	Leichter Fall. 3 Tage Fieber. Lymphadenitis	"	
4	Dö. Maria	Schwerer Fall. 45 Tage Fieber. Angina necrotica, Otitis, Myokarditis	"	

1) Thalmann, Zentralbl. f. Bakteriolog. Orig. I. Abt. Bd. 56.

2) Koch, Ergebn. der allgem. Pathol. Bd. 13, 1909.

Nr.	Anfangsbuchstabe des Namens	Klinisches	Streptokokkenbefund	Bakteriol. Bemerkungen	
5	Ei. Fr.	Sehr schwerer Fall. 5 Tage Fieber. Keine Komplikation. Exitus.	Strept. long.	nicht auf Hämolyse geprüft	
6	Ho. Maria	Schwerer Fall. 65 Tage Fieber. Angina necrotica, Otitis, Mastoiditis, Lymphadenitis	"		
7	Schn. Go.	Leichter Fall. 3 Tage Fieber. Lymphadenitis	"		
8	Schü. Elis.	Mittlerer Fall. 9 Tage Fieber ohne Komplikation	"		
9	Vo. Ja.	Mittlerer Fall. 5 Tage Fieber. Urticaria	"		
10	Gru. R.	Leichter Fall. 4 Tage Fieber ohne Komplikation	"		keine Hämolyse
11	Ha. L.	Leichter Fall. 4 Tage Fieber. Nephritis	"		—
12	Mü. Se.	Schwerer Fall. 7 Tage Fieber ohne Komplikation	"		—
13	Neu. Joh.	Schwerer Fall. Exitus am 22. Tage. Streptokokkensepsis	"		keine Hämolyse
14	Ru.	Mittlerer Fall. 6 Tage Fieber ohne Komplikation	"	"	
15	Ha. Xa.	Schwerer Fall. 7 Tage Fieber ohne Komplikation	"	"	
16	Os. El.	Mittlerer Fall. 4 Tage Fieber ohne Komplikation	"	—	
17	Mö. Mar.	Mittlerer Fall. 5 Tage Fieber ohne Komplikation	"	keine Hämolyse	
18	Rö. St.	Leichter Fall. 6 Tage Fieber. Lymphadenitis	"	gute Hämolyse	
19	Fö. W.	Schwerer Fall. Otitis, Mastoiditis. 35 Tage Fieber	"	"	
20	He. Chr.	Leichter Fall. 4 Tage Fieber ohne Komplikation	"	keine Hämolyse	
21	The. Ad.	Leichter Fall. 5 Tage Fieber ohne Komplikation	"	—	
22	Hä. Alfr.	Leichter Fall. 6 Tage Fieber ohne Komplikation	"	keine Hämolyse	
23	Och.	Leichter Fall. 8 Tage Fieber ohne Komplikation	"	"	
24	Schü. Alf.	Leichter Fall. 5 Tage Fieber ohne Komplikation	"	mäßige Hämolyse	
25	Ste. Do.	Leichter Fall. 6 Tage Fieber. Lymphadenitis	"	—	
26	Ei. Mar.	Mittlerer Fall. 14 Tage Fieber. Angina necrot., Rhinitis, Otitis	"	keine Hämolyse	
27	Sie. Mary	Schwerer Fall. ca. 60 Tage Fieber. Angina ulcer., Lymphadenitis purul., Otitis	"	"	
28	Ei. El.	Mittlerer Fall. Angina, Lymphadenitis. 12 Tage Fieber	"	"	
29	Ro. Joh.	Leichter Fall. 3 Tage Fieber ohne Komplikation	"	geringe Hämolyse	
30	Ra. Kath.	Schwerer Fall. 22 Tage Fieber. Exitus. Angina necrot., Otitis purul., Pneumonie	"	keine Hämolyse	

Nr.	Anfangsbuchstabe des Namens	Klinisches	Streptokokkenbefund	Bakteriol. Bemerkungen
31	Lo. He.	Leichter Fall. 5 Tage Fieber ohne Komplikation	Strept. long.	keine Hämolyse.
32	Tö. Ka.	Leichter Fall. 3 Tage Fieber. Nephritis haemorrh.	„	starke Hämolyse
33	Om. Ha.	Schwerer Fall. 4 Tage Fieber ohne Komplikation	„	„
34	Schub. Walt.	Mittlerer Fall. 5 Tage Fieber ohne Komplikation	„	—
35	Schn. Mi.	Leichter Fall. 7 Tage Fieber ohne Komplikation	„	geringe Hämolyse
36	Wal. O.	Leichter Fall. 4 Tage Fieber. Lymphadenitis	„	keine Hämolyse
37	Schu. Arn.	„	„	—

Eine endgültige Beantwortung dieser Fragen wäre wohl nur zu geben, wenn es gelänge, den Scharlachstreptokokkus durch besondere Eigenschaften zu charakterisieren. Dieses Bestreben machte sich naturgemäß schon geltend, sobald man auf die Häufigkeit der Streptokokkenbefunde beim Scharlach aufmerksam geworden war. So glaubte Kurth¹⁾ z. B. in dem Str. conglomeratus die für den Scharlach spezifische Art gefunden zu haben; seine Befunde sind indes nicht bestätigt worden. Auch wir studierten bei unseren Streptokokken die Wuchsform und das kulturelle Verhalten. Wir fanden auf der 24stündigen Agarplatte kleine, kaum stecknadelkopfgroße ganzrandige silberhelle Kolonien, auf der Serum- oder Ascitesagarplatte waren sie größer, leicht gelblich gefärbt und getrübt, Unterschiede, die wohl durch das üppige Wachstum bedingt sind. Überhaupt bemerkten wir bei unseren Stämmen eine besondere Vorliebe für serumhaltige Nährböden; die Keime wuchsen hier viel zahlreicher und die Lebensfähigkeit war eine größere. In der gewöhnlichen und in der Ascitesbouillon wuchsen die Stämme in der Mehrzahl der Fälle als Bodensatz, der in drei Fällen von Scharlachangina membranartig fest und auch durch Schütteln nicht zu lösen war, es handelte sich also um einen Streptokokkus, der dem Kurth'schen Conglomeratus entsprach. Im allgemeinen aber war der Bodensatz lockerer, zuweilen schleimig fädig und die Bouillon nach dem Schütteln mehr oder weniger stark getrübt. Dem makroskopischen Verhalten entsprach im gewissen Grade das mikroskopische Bild. In den wenigen Fällen, wo wir in der Bouillon diffuses Wachstum hatten, handelte es sich um kurze Ketten mit kleinem Korn, die anderen Stämme, die in Bouillon Bodensatz bildeten, zeigten lange und gewundene Ketten; großem

1) Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt Bd. 7, 1891.

Korn entsprach eine ungleichmäßige, staubartige Trübung nach dem Schütteln; kleinerem Korn eine dichtere.

Löffler Serum und Gelatine wurden nicht verflüssigt, Milchsucker und Traubenzuckeragar in hoher Schicht ganz durchwachen und nicht vergoren.

Die Säurebildung in Lackmusmolke und Milch war verschieden stark. Manche Stämme röteten erst nach mehreren Tagen in Spuren und erzeugten nur einen geringen Bodensatz in der Milch, andere brachten schon nach 24 Stunden einen vollen Farbumschlag und stärkste Kaseinfällung zustande. Im ganzen genommen verhielten sich aber in kultureller Beziehung unsere Scharlachstreptokokken genau so wie diejenigen anderer Herkunft (Sepsis, Eiter usw.).

Es war noch zu untersuchen, ob das Hämolyisin der Scharlachstreptokokken sich von dem anderer Streptokokken unterscheidet. Zur vorläufigen Orientierung diente uns die Blutagarplatte. Mittels dieser fanden wir unter den Anginastreptokokken 4 mal starke, 3 mal geringe Hämolyse. Die nicht hämolytischen Stämme zeigten auf der Blutplatte alle eine mehr oder weniger intensive Grünfärbung, sie entsprachen also wohl dem Schottmüller'schen Streptokokkus viridans s. mitior. Außerdem gaben starke Hämolyse die drei aus dem Blute gezüchteten Streptokokken und ein aus dem Eiter einer Scharlachotitis gewonnener Stamm.

Zur genauen Analyse des Hämolysins impften wir nach der von Braun¹⁾ im Institut ausgearbeiteten Methode von jedem dieser Stämme mehrere Röhrchen Kaninchenserumbouillon (1:10), bebrüteten 9 Stunden lang bei 37° und filtrierten, nachdem wir uns mikroskopisch im hängenden Tropfen von der Reinheit der Kultur überzeugt hatten, durch sterile Chamberland- oder Reichelkerzen. Die hämolytische Kraft des Filtrats prüften wir quantitativ an einer 5prozentigen 2 mal gewaschenen Aufschwemmung von Kaninchenblutkörperchen nach folgender Anordnung:

1.	1,0	Lysin	+ 0,5	Blut	+ 0,5	NaCl	0,85 %
2.	0,5	"	+ 0,5	"	+ 1,0	"	
3.	0,25	"	+ 0,5	"	+ 1,25	"	
4.	1,0	1/10	"	+ 0,5	"	+ 0,5	"
5.	0,5	"	"	+ 0,5	"	+ 1,0	"
6.	0,25	"	"	+ 0,5	"	+ 1,25	"
7.	0,1	"	"	+ 0,5	"	+ 1,40	"
8.	—		+ 0,5	"	+ 1,5	"	als Kontrolle.

1) Zentralbl. f. Bakt. Orig., I. Abt. 1912 Bd. 62 Heft 5.

Diese Mischung wurde nach wiederholtem Schütteln 2 Stunden bei 37° digeriert und dann das Resultat bestimmt. Von einer ausführlichen Wiedergabe der Protokolle sehen wir ab; wir beobachteten häufig noch bei 0,1 Lysin komplette Hämolyse. Auch wenn wir Menschenblut verwendeten, zeigte das Gift die gleiche Stärke.

Es zeichnet sich aus durch eine sehr geringe Haltbarkeit, und wird durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 60° zerstört. Für Mäuse ist es bei intraperitonealer Injektion ungiftig. Kaninchen reagierten auf intravenöse Einverleibung von 5 ccm mit Diarrhöe und Gewichtsabnahme. Dabei trat eine beträchtliche Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen auf. Es geht also wohl auch innerhalb des Tierkörpers die Hämolyse vor sich, und es lag nahe, auch beim scharlachkranken Menschen nach einem ähnlichen Verhalten zu suchen. Gerade beim Scharlach deuten ja mehrere klinische Symptome darauf hin, daß es zu einem Zerfall roter Blutkörper im Verlaufe der Erkrankung kommt. Es ist das einmal die schon früh in Erscheinung tretende Anämie. Außerdem ist vielleicht der Scharlachikterus und die Urobilinurie nicht nur der Ausdruck einer Hepatitis, wie die meisten Autoren jetzt anzunehmen scheinen, sondern auch als Zeichen einer Leberinsuffizienz infolge erhöhten Blutzerfalles aufzufassen. Diese Frage klinisch zu verfolgen, hatten wir nicht Gelegenheit. Hingegen suchten wir uns über die Bedeutung des Hämolysins auf einem anderen Wege ein Urteil zu bilden. Immer steht noch die Frage zur Diskussion, ob die Streptokokken, wenn sie nicht die Erreger selbst sind, durch ihre Gifte das Bild des Scharlachs zu erzeugen imstande sind. Gabritschewski¹⁾ hat diesen Gedanken am weitesten verfolgt. Durch ein aus Scharlachanginastreptokokken dargestelltes Vaccin glaubte er experimentell einen leichten Scharlach hervorrufen zu können, und er hat sogar eine prophylaktische Behandlung darauf begründet.

Wir untersuchten, ob das Streptolysin die Bildung von Antikörpern auszulösen imstande ist. Zu diesem Zwecke prüften wir in einer großen Anzahl von Fällen die Sera unserer Scharlachpatienten im Beginne der Erkrankung und in ihrer Rekonvaleszenz auf ihren Gehalt an Antilysinen. Das Blut wurde durch Venenpunktion in den ersten Krankheitstagen, in der zweiten und dritten und in einer Anzahl von Fällen auch noch in der vierten Scharlachwoche ent-

1) Zentralblatt für Bakteriologie. Bd. 41.

nommen, zentrifugiert und das Serum durch $\frac{1}{2}$ stündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert. Wir waren so in der Lage, an einem Versuchstage bei einem jeden Falle die Sera aus verschiedenen Perioden der Krankheit miteinander zu vergleichen.

Wir stellten zunächst nach der oben angegebenen Methode das Lysin eines Streptokokkus ein gegen Kaninchenblut, oder um den in vivo geltenden Verhältnissen noch näher zu kommen, gegen Menschenblut, und brachten eine mehrfach lösende Dosis Lysins mit fallenden Mengen des fraglichen Serums zusammen, z. B.:

Lysin 672 $1 \times$ l. D. 0,1.

A. Pat.-Serum v. 6. Mai 1911.

B. Pat.-Serum v. 16. Mai 1911.

						Resultat			
						A: st. Aggl.	B: 0 Aggl.		
1.	0,5 Lysin	+	0,5 Serum	+	0,5 NaCl	+	0,5 Blut	fc.	sp.
2.	0,5 "	+	0,25 "	+	0,75 "	+	"	c Schl.	fc.
3.	0,5 "	+	0,1 "	+	0,9 "	+	"	c	c Schl.
4.	0,5 "	+	0,5 $\frac{1}{10}$	+	0,5 "	+	"	c	c
5.	0,5 "	+	0,25 "	+	0,75 "	+	"	c	c
6.	0,5 "	+	0,1 "	+	0,9 "	+	"	c	c
7.	0,5 "	+	—	+	1,0 "	+	"	0 Aggl.	()
8.	—	+	0,5 "	+	1,0 "	+	"		
9.	—	+	—	+	1,5 "	+	"		

In diesem Falle zeigte das Rekonvalescentenserum deutliche Hemmung der Hämolyse. In anderen Fällen hatten wir jedoch nur sehr geringe quantitative Unterschiede gegenüber dem Normalserum meistens fehlten sie ganz. Auch ein sog. Mischversuch ist negativ ausgefallen: wir hatten uns drei Mischungen von Seris hergestellt; die erste enthielt die Sera von mehreren Fällen aus dem Beginn der Erkrankung, die zweite und dritte die Sera derselben Patienten von der zweiten und dritten Blutentnahme. Die Prüfung der Mischsera erfolgte in der üblichen, oben angegebenen Weise. Auf Grund unserer Versuche wagen wir daher nicht, ein Urteil über das Vorkommen von Antistreptolysin im Serum von Scharlachrekonvalescenten zu fällen. Wir waren allerdings insofern von unserem Material abhängig, als die untersuchten Sera fast alle von nur leicht kranken Patienten stammten, deren Streptokokken, wie oben erwähnt, meist anhämolysische waren. Es wäre möglich, daß Fälle, in denen klinisch die Streptokokkeninfektion eine größere Rolle gespielt hat, auch serologisch anders reagiert hätten.

Vergleichen wir aber die Eigenschaften des Hämolysins der Scharlachstreptokokken mit denen der Streptokokken anderer Herkunft, wie sie in der erwähnten Braun'schen Arbeit angegeben sind, so haben wir auf Grund unserer Versuche keine Ursache

Unterschiede zwischen Scharlachstreptokokken und sonstigen Streptokokken anzunehmen.

Zusammenfassung.

1. Unter 25 Scharlachfällen fanden wir nur in 3 Fällen, davon in 2 tödlichen, Streptokokken während des Lebens im Blute; bei den untersuchten 37 Scharlachanginen fanden sich stets Streptokokken auf den Tonsillen.

2. Kulturelle Differenzen dieser Streptokokken von solchen anderer Herkunft bestanden nicht.

3. Auf der Kaninchenblutplatte hämolysierte nur eine geringe Anzahl.

4. Das nach der Braun'schen Methode untersuchte filtrierte Streptolysin dieser hämolysierenden Streptokokken zeigte dieselben Eigenschaften wie das Hämotoxin anderer Streptokokken.

5. Im Blute der frisch Erkrankten und Rekonvalescenten war eine Steigerung des normalen Antilysingehaltes nicht sicher nachweisbar.

Aus dem Röntgenlaboratorium der inneren Universitätsklinik zu
Amsterdam. Direktor: Prof. Dr. Pel.

Die klinische und radiologische Diagnose der Fistula gastro-colica.

Von

N. Voorhoeve,

Leiter des Röntgenlaboratoriums.

(Mit 4 Abbildungen.)

Die Kommunikation zwischen Magen und Colon ist ein wenig beschriebener und noch viel seltener durch den Kliniker diagnostizierter Krankheitszustand. Nachdem zuerst im Jahre 1755 durch Haller¹⁾ ein Fall von Fistula gastro-colica beschrieben war, stellte Murchison²⁾ im Jahre 1857 deren 33 zusammen. Dieser hervorragende Forscher ging dazu sogar auf Reise und dehnte seine Nachforschungen bis in die Museen aus. Danach kam Bec³⁾ und fügte hier noch 30 Fälle hinzu, und nachdem Koch⁴⁾ nochmals ein Sammelreferat aufgestellt hatte, finden wir im Jahre 1905 bei Hilgenheiner⁵⁾ ein Total von 95 Magencolonfisteln erwähnt.

Seitdem sind noch von Chevannaz⁶⁾, Port und Reizenstein⁷⁾, Falta und Jonas⁸⁾, van Stockum⁹⁾, Thorspecken¹⁰⁾, Maliniak¹¹⁾ (2 Patienten) und Gross¹²⁾ Fälle beschrieben oder mit geteilt worden, so daß die Literatur jetzt 103 Fälle enthält.

- 1) Haller, *Opuscula pathol.* 1755, *Observat.* 28.
- 2) Murchison, *Edinb. med. Journ.* July and Aug. 1857.
- 3) Bec, *Thèse de Lyon* 1897.
- 4) Koch, *Arch. f. Verdauungskrankheiten* 1903 Bd. IX.
- 5) Hilgenheiner, *Deutsche Chirurgie* Bd. 46.
- 6) Chevannaz, *Soc. de chirurgie*, 11. Febr. 1906.
- 7) Port u. Reizenstein, *Mitt. a. d. Grenzgeb. Med. u. Chir.* Bd. 17, 1907.
- 8) Falta u. Jonas, *Sitz. d. Gesellsch. der Ärzte in Wien* 8. November 1907.
- 9) v. Stockum, *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1908, I p. 729.
- 10) Thorspecken, *Mitt. a. d. Grenzgeb. Med. u. Chir.* Bd. 19, 1909.
- 11) Maliniak, *Medycyna*, Nr. 47, 1910.
- 12) Gross, *New-York. med. Record* 29. Juli 1911.

Der primäre Prozeß hat nur ausnahmsweise seinen Sitz im Dickdarm, fast stets geht die Perforation von der veränderten Magenwand aus. Meist sind es carcinomatöse oder einfache Magengeschwüre, die zu dieser Komplikation Anlaß geben, und nur ausnahmsweise kommen Geschwüre anderer Art als primärer Prozeß vor, wie z. B. im Falle Thorspecken's¹⁾, wo ein tuberkulöses Ulcus gefunden wurde. Unter den 103 bekannten Fällen wurde die Fistel 50 mal in Anschluß an ein Magencarcinom, 20 mal nach Ulcus ventriculi simplex gefunden.

Wenn es erlaubt wäre auf Grund der von Brinton²⁾ mitgeteilten Zahlen zu generalisieren, wäre die Magencolonfistel eine nicht so seltene Komplikation des Magencarcinoms, denn unter 507 Fällen fand er sie 11 mal. Obgleich es gewiß nicht gestattet ist aus solchen verhältnismäßig kleinen Statistiken Schlußfolgerungen zu ziehen und diese zu verallgemeinern, drängt sich doch die Frage auf, ob eine bestehende Magencolonfistel nicht öfters unentdeckt bleibt, da nicht nur die klinische Diagnose ungemein schwierig, resp. unmöglich sein kann, sondern besonders in der privaten Praxis, wenigstens in unserer Heimat, die Gelegenheit zur Sektion nur sparsam vorhanden ist.

Unter den Symptomen der Magencolonfistel steht obenan:

1. das nur ausnahmsweise fehlende Kotbrechen, bei Abwesenheit von Ileuserscheinungen;
2. frequente Durchfälle, event. auch Lienterie;
3. bei Vorhandensein von 1 und 2 die Unmöglichkeit, das Erbrochene von den Fäces zu unterscheiden.

Außerdem können noch zahlreiche Symptome vorhanden sein, oder bei einer absichtlich darauf hinggerichteten Untersuchung festgestellt werden:

4. sehr schnelle Abmagerung;
5. plötzliches Aufhören von seit langem bestehendem täglichen Erbrechen, während Durchfall an Stelle der bis da vorhandenen Obstipation tritt;
6. fäcaler Geruch der Ructus und des Erbrochenen;
7. Möglichkeit den Magen vom Rectum aus aufzublasen;
8. Erbrechen von Lavementen oder Auffinden der per Rectum eingebrachten gefärbten Flüssigkeit in dem mit der Sonde entleerten Mageninhalt;

1) Thorspecken, loc. cit.

2) Brinton in v. Ziemssen Handbueh der spez. Path. u. Ther. Bd. 7.

9. Auffinden in den Fäces der per os verabreichten gefärbten Flüssigkeit, bevor die Magenverdauung beendet sein kann;
10. Auffinden in den Fäces von Salzsäure und Pepsin.

Selten sind diese Symptome „au grand complet“ vorhanden, kein einziges ist konstant. Der Augenblick selber, in dem die Perforation stattfindet, ist durch keine besondere Erscheinung gekennzeichnet und wird denn auch gewöhnlich nicht bemerkt.

Hat sich die Fistel einmal ausgebildet, dann hängt es von zahlreichen Faktoren, wie z. B. dem Zustande des Pylorus, der Größe der Fistelöffnung usw., ab, welche Symptome man finden wird, denn einmal wird die Fistel nur vom Magen aus nach dem Colon, ein andermal nur in umgekehrte Richtung, wieder ein andermal nach beiden Richtungen durchgängig sein.

Wenn z. B. bei einem Patienten mit Pylorusstenose eine Magencolonfistel entsteht, kann das tägliche Erbrechen aufhören, weil der Magen sich jetzt durch die Fistel hindurch entleert, wobei eine vorhandene Obstipation verschwinden und Durchfälle auftreten können: Patient erbricht sozusagen in sein Colon. Wenn außerdem Lage, Form und Größe der Kommunikationsöffnung so beschaffen sind, daß die Speisen nicht zu schnell in das Colon gelangen, wird der Magen genügend gefüllt sein, um das Eintreten der Fäces aus dem Colon zu erschweren; demzufolge wird das fäkale Erbrechen fehlen.

Auch bei einer großen Kommunikation kann das fäkale Erbrechen unterbleiben: die Ingesta gehen leichter in das Colon hinein als rückwärts aus dem Colon in den Magen. Dagegen kann man gerade hier Lienterie erwarten, obgleich May¹⁾, trotzdem er genau darauf achtete, bei einer mannsfaustgroßen Fistelöffnung die Lienterie vermißte. Weiter kann das fäkale Erbrechen bei sehr kleiner Perforationsöffnung fehlen; nach Riegel²⁾ soll aber in einem derartigen Falle der Mageninhalt stets fäkulent riechen.

Daß eine Ventilförmung die Passage in die eine oder andere Richtung hemmen kann, ist ohne weiteres klar. Kelling³⁾ und Kaufmann⁴⁾ beschrieben je einen solchen Fall.

Schließlich ist es möglich, daß die Fäces zwar in den Magen gelangen, aber nicht erbrochen werden: sie können dann entweder

1) May, Münch. med. Wochenschr. 1890 p. 368.

2) Riegel, Nothnagel's Handbuch Bd. 16, II p. 500.

3) Kelling, Arch. f. Verdauungskrankheiten 1903 Bd. IX.

4) Kaufmann, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Chir. u. Med. Bd. 15, 1905

durch den Pylorus oder durch eine früher gemachte Gastroenterostomose den Magen verlassen. Mitunter wird dann fäkulenten Aufstoßen beobachtet und werden fäkale Bestandteile bei der Sondenuntersuchung im Mageninhalt angetroffen. Auch kann es, wenn die Magencolonfistel höher im Magen liegt als die Öffnung der Gastroenterostomose, vorkommen, daß zwar Inhalt aus dem Colon in den Magen eintritt, aber nicht umgekehrt vom Magen in das Colon, wie z. B. bei dem von Falta¹⁾ und dem von Port und Reizenstein²⁾ mitgeteilten Falle.

Glücklicherweise für die Diagnostik fehlt das fäkale Erbrechen recht selten, denn dieses Symptom, resp. das Abgehen von fäkulenten Ructus ist bei einer oberflächlichen Untersuchung das einzige, dessen Vorhandensein bei einem Magendarmkranken auffällt. Aber auch trotz dem Auffinden fäkaler Bestandteile im Mageninhalt kann die Diagnose ungemein schwierig sein.

Und doch ist es von der größten Wichtigkeit, daß die Diagnose am Krankenbette gestellt wird, da das Leben des Patienten von der richtigen Deutung des Zustandes abhängen kann. Denn in der Ätiologie der Magencolonfistel spielt das einfache Magengeschwür eine hervorragende Rolle, und die Ulcuskranken, die gewöhnlich, namentlich wenn starke Durchfälle und Lienterie bestehen, ohne operatives Vorgehen in kürzester Zeit an ihrer Komplikation zugrunde gehen, haben eine ziemlich große Chance, durch eine chirurgische Therapie geheilt zu werden. So teilen Unruh³⁾, Zweig⁴⁾, Elsner⁵⁾, Labhardt⁶⁾, Port und Reizenstein⁷⁾ Fälle mit, die nach der Operation geheilt sind.

Auch zur Vermeidung unnützer Autopsien in vivo ist es wünschenswert, die Diagnosestellung leichter und sicherer zu machen. Dies möge aus dem von Treves⁸⁾ mitgeteilten Falle hervorgehen: Auf Grund des fäkalen Erbrechens ohne Ileuserscheinungen, und nachdem per rectum vereinleibte Methylenblauauflösung einige Minuten später per os entleert wurde, stellte man die Diagnose Fistula gastro-colica und entschloß sich zur Operation.

1) Falta, loc. cit.

2) Port u. Reizenstein, loc. cit.

3) Unruh, Deutsche med. Wochenschr. 1899 Nr. 16.

4) Zweig, Wiener klin. Rundschau 1900 Nr. 16.

5) Elsner, Münchener med. Wochenschr. 1903 Nr. 32.

6) Labhardt, id. 1901 Nr. 42.

7) Port u. Reizenstein, loc. cit.

8) Treves, Mitteilung in der Med. Soc. in London 28. Febr. 1897.

Bei der Laparotomie wurde aber nichts Pathologisches gefunden. Später zeigte sich, daß es sich um eine koprophage Hysterica gehandelt hatte!

Schon früher hatte diese Patientin mit ihrem Trick Erfolg zu verzeichnen gehabt und war bereits in zwei verschiedenen Krankenhäusern mit dem gleichen Symptomenbild aufgenommen, und beide Male mit einer Laparotomie belohnt worden, einmal unter der Diagnose Ileus, das andere Mal ebenfalls unter der Diagnose Magencolonfistel.

Auch in dem Falle Rosenstein's¹⁾ bestand fäkales Erbrechen ohne Ileussymptome und waren die erbrochenen Fäces, nachdem eine Alcannalösung per Rectum eingebracht war, bläulich gefärbt. Hier wurde zwar nicht die Diagnose Magencolonfistel gestellt, sondern eine Antiperistaltik des ganzen Intestinaltrakts angenommen. Erst nach Verlauf von Jahren wurde dieser Patient entlarvt, als es einem verdeckt aufgestellten Zuschauer gelang, unbeobachteter Zeuge des fäkalen Einbisses zu sein.

An der Hand der unten folgenden Krankengeschichte werden wir die Gelegenheit haben, eine Reihe radiologischer Symptome den klinischen hinzuzufügen.

Patient N., 47 Jahre alt, Bierbrauer, wird am 6. Dezember 1911 mit der Diagnose Magencarcinom in die Klinik aufgenommen. Außer einer Augenkrankheit, wofür er mit doppelseitiger Iridectomie behandelt wurde, und eines vor 20 Jahren durchgemachten Gelenkrheumatismus war Patient bis vor einigen Monaten stets gesund; dann bekam er Magenbeschwerden: Appetitmangel, Aufstoßen, Horror carnis, starken Durst, Magenschmerzen, die in unregelmäßiger Weise auftraten, Obstipation, starke Abmagerung; einige Male hatte Patient Erbrechen. Am 5. Dezember nahm Patient ein Purgans, worauf einmalige Defäkation folgte. Am Abend wurde ihm, nachdem er schwer verdauliches Gebäck gegessen hatte, übel, und erbrach er einmal. Bis seiner Aufnahme in die Klinik hatte er keine Defäkation oder Erbrechen mehr gehabt.

Patient ist ein stark abgemagerter, anämischer Mann, sieht kachektisch aus. Die Temperatur ist normal, der Puls klein und schwach, 80—90 in der Minute. Er gibt an, Schmerzen unter dem linken Rippenbogen zu haben und übel zu sein. Die Zunge ist wenig belegt und trocken. Bei Druck in die Gegend des linken Rippenbogens ist Patient schmerzhaft, Tumor oder abnormer Widerstand ist daselbst nicht zu fühlen; im Abdomen übrigens nichts Abnormes zu konstatieren. Aus dem nüchternen Magen wird viel Schleim und Blut ausgehebert. Nach Probefrühstück werden nur wenige, fast unverdaute Speisereste gefunden, freie Salzsäure fehlte; Milchsäure positiv, viel Schleim und Blut. Das linke Diaphragma

1) Rosenstein, Berliner klin. Wochenschr. 1882 Nr. 34.

ist unbeweglich, über beiden Lungen in ihrer ganzen Ausdehnung sind bronchitische Geräusche zu hören; Sputum wird nicht aufgegeben. Herz normal. Der Urin wird in sehr kleinen Quantitäten entleert ($\frac{1}{2}$ l pro 24 Stunden und weniger), ist konzentriert, von hohem spezifischen Gewicht; enthält keine abnormen Bestandteile.

Vom 7. Dezember an hatte Patient täglich mehrere Stuhlgänge, zuerst waren die Fäces noch gebunden, später wurde eine schmutzig graue Flüssigkeit per anum entleert, bis 3 Tage ante mortem der Stuhlgang ganz aufhörte. Die Schmerzen unter dem linken Rippenbogen nahmen zu, die Temperatur blieb normal. Obgleich Patient öfters übel war, kam es doch nicht zum Erbrechen. Die beiden letzten Tage verweigerte er das Essen, und nachdem Ödeme aufgetreten waren, succombierte Patient am 24. Dezember morgens früh.

Radiologische Untersuchung. Auf Grund der klinischen Diagnose Magencarcinom wurde Patient am 12. Dezember von mir im Röntgenlaboratorium untersucht.

(Siehe Fig 1.) Das linke Diaphragma ist unbeweglich und stark verdickt. Unter seiner lateralen Hälfte befinden sich zwei ziemlich intensive Schatten (a und b).

Magenfüllung, Peristole und Peristaltik sind normal.

Der gefüllte Magen liegt größtenteils oberhalb des linken Rippenbogens, der Pylorus zeigt nichts Abnormes. An der kleinen Kurvatur sieht man eine doppelte Begrenzung des Magenschattens, so daß ein schmaler, weniger intensiver Schatten dem dunklen Magenschatten entlang verläuft. An der großen Kurvatur ist der Magenschatten hier und da unregelmäßig begrenzt, nur zum Teil ist dies die Folge der Peristaltik.

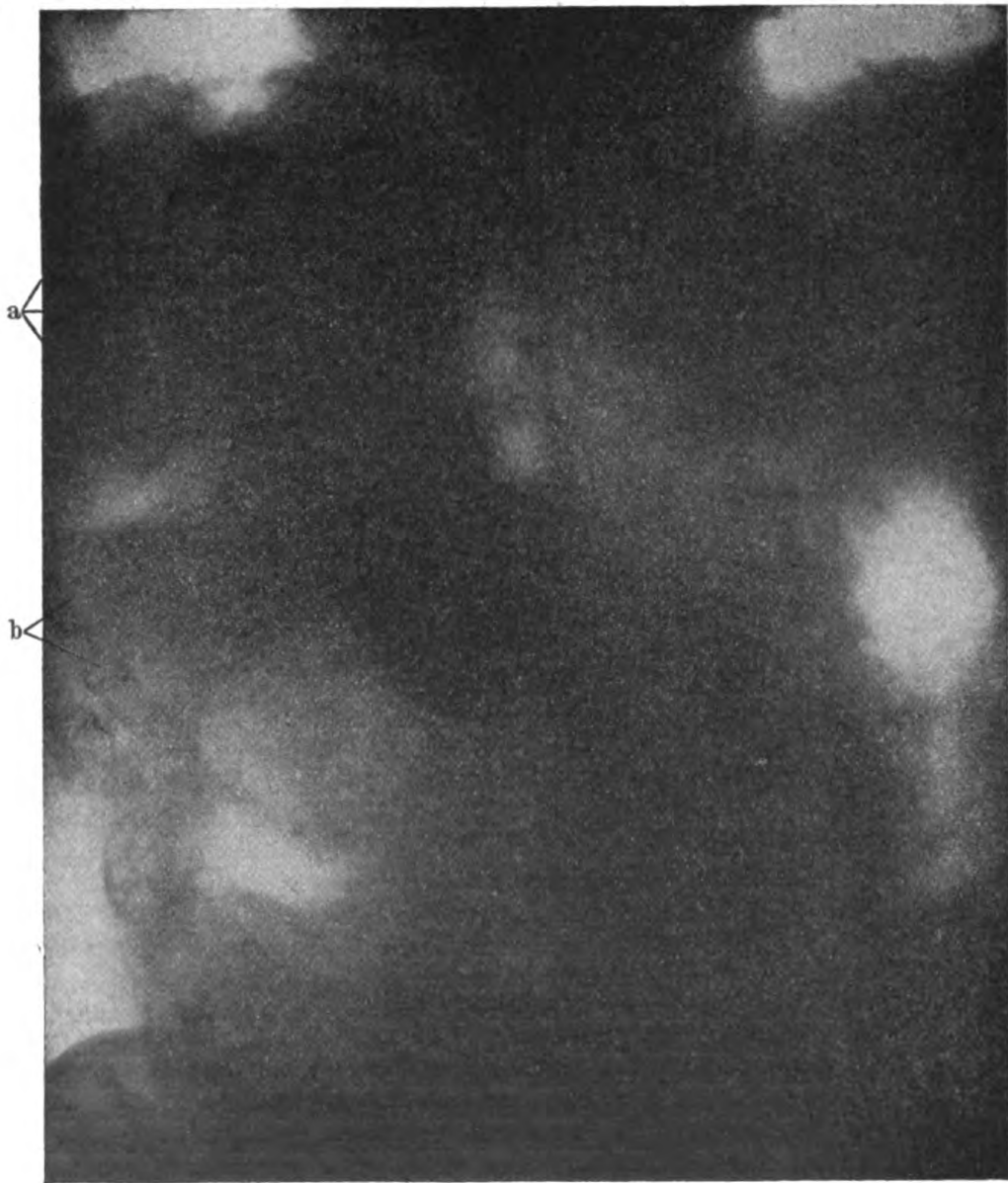
Beim Baucheinziehen und Pressen ist der Magen nur wenig beweglich. Nur die Palpation des Pylorus und des benachbarten Magenteiles ist möglich, bei Druck unter dem Rippenbogen gibt Patient Schmerzen an, die Form des Magens läßt sich aber in dieser Weise nicht beeinflussen. Bald tritt Bismut in den Dünndarm über.

$4\frac{1}{2}$ Stunden nach der Mahlzeit (siehe Fig. 2) ist der Magen mit Ausnahme einiger kleiner Reste leer. Der mit b bezeichnete Schatten ist jetzt mit Bismut gefüllt, von hieraus gehen nach oben und innen Bismutstreifen (c), die in einen kleinen Bismutschatten, der im Magen zu liegen scheint, übergehen. Es findet sich Bismut im Dünndarm; Cöcum, Colon adscendens und transversum sind leer. Der Schatten bei d imponiert als eine lange nach oben aufgeschlagene gefüllte Flexura sigmoidea.

Diagnose: Auf Grund der Unbeweglichkeit und der Verdickung des linken Diaphragma wird die Diagnose: Diaphragmatitis hyperplastica sinistra gestellt.

Wegen der geringen Beweglichkeit des Magens beim Pressen und Baucheinziehen, der hohen Lage des Magens und des abnormen Schattens unterhalb des linken Diaphragma wird Perigastritis mit spezieller Lokalisation unter dem Diaphragma angenommen.

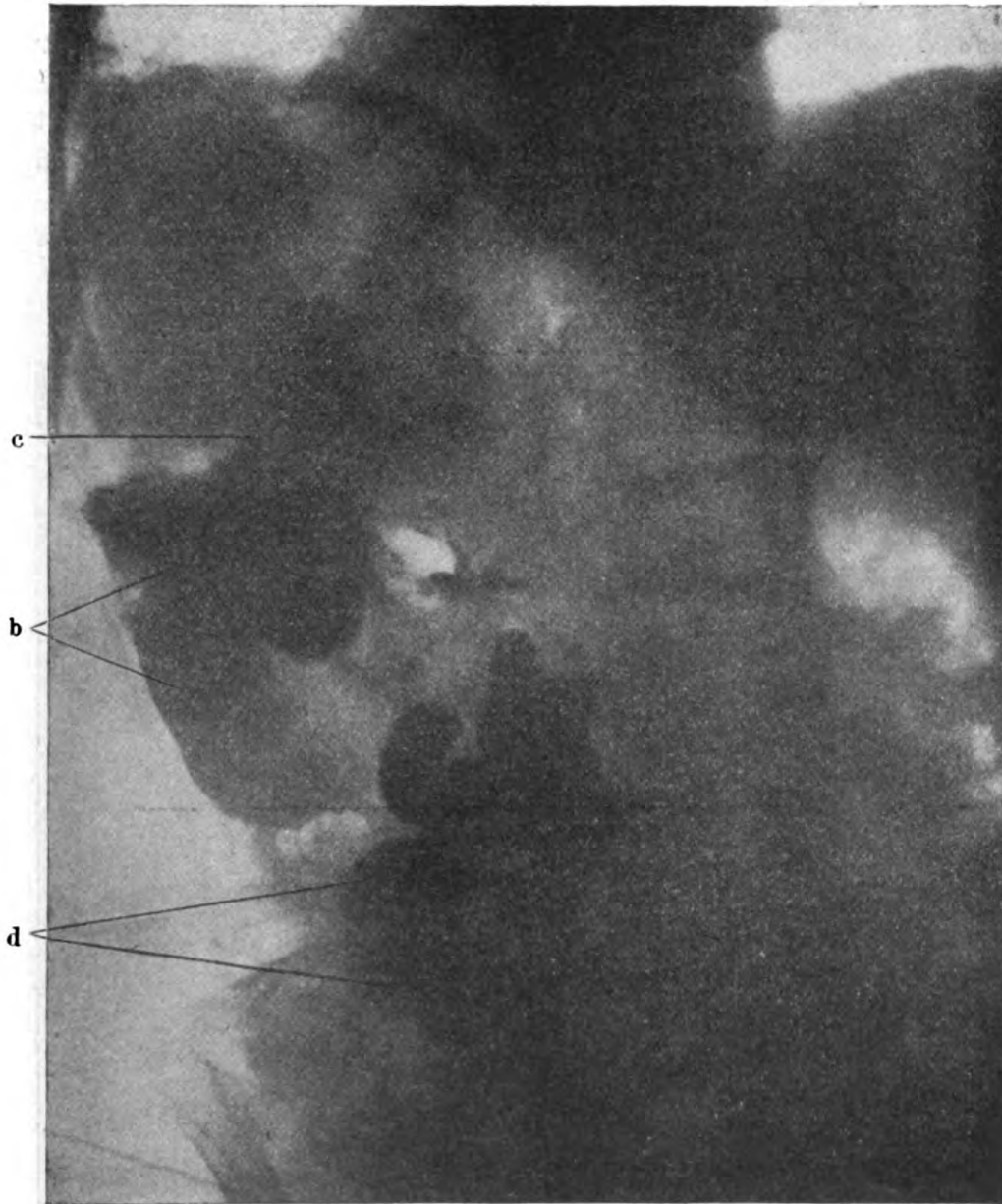
Fig. 1. Sofort nach der Mahlzeit.



Die unregelmäßige Begrenzung des Magenschattens an der großen und kleinen Krümmung, das an bestimmten Stellen im Magen Zurückbleiben kleiner Bismutresten und die bestehende Hypermotilität des Magens, die aus dem sehr baldigen Übergang des Bismutes in den Dünndarm hervorgeht, ließen ein ulzerierendes Magencarcinom annehmen.

Doch blieb noch manches zu erklären übrig, denn wenn wir annehmen, daß der auf Figur 2 bei b sichtbare Bismutschatten

Fig. 2. 4½ Stunden nach der Mahlzeit.



Colon descendens ist, wäre unser Patient in bezug auf die Motilität seines Digestionsapparates in ganz besonders abnormen Umständen, denn in 4½ Stunden würde der Bismut einen Weg zurückgelegt haben, wofür normaliter 15—20 Stunden nötig sind.

Der Fall wird aber noch um so frappanter, weil außerdem noch Bismut im Dünndarm, und in einem Darmstück, das als Flexura sigmoidea imponierte, sichtbar war. Wir wissen doch aus der Physiologie der Dickdarmbewegungen, daß zwischen der Fül-

20*

lung der Flexura sigmoidea und der Entleerung des Dünndarms mehrere Stunden liegen: unter normalen Umständen ist es denn auch unmöglich, daß in Anschluß an eine Bismutmahlzeit zu gleicher Zeit Dünndarm und Flexura sigmoidea mit Bismut gefüllt sind. Und so genügt auch die Annahme einer erhöhten Motilität nicht zur Erklärung unseres Falles, denn es ist nicht zu verstehen, daß nur ein Teil des Speisebreies durch die erhöhte Motilität beeinflusst wird, während ein anderer Teil den Tractus intestinalis in normalem Tempo durchfließt.

Fig. 3. Sofort nach der Mahlzeit.



Zur weiteren Aufklärung wurde Patient nach 2 Tagen wieder radiologisch untersucht.

Er kann jetzt wegen starker Brechreizung nur $\frac{1}{3}$ der Bismutmenge zu sich nehmen. Wie aus Photo 3 ersichtlich, bekamen wir ein ganz anderes Bild als bei der ersten Untersuchung: keine normale Magenfüllung, Pylorus nicht sichtbar, sämtlicher Bismut befindet sich in einer Höhle, die teilweise an der Stelle, wo früher der Magen gefunden wurde, teilweise außerhalb des früheren Magenschattens liegt. An der lateralen Seite ist der Schatten unregelmäßig begrenzt. Auch jetzt liegt der gefüllte Teil zu hoch, um der Palpation zugänglich zu sein.

Fig. 4. $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Mahlzeit.



Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden (siehe Fig. 4): In der Magengegend befindet sich ein länglicher Schatten (e), der sich durch Lage und Form als ein Stück des Colon transversum kennzeichnet und mit dem soeben beschriebenen mehr lateral gelegenen Schatten zusammenhängt. Cöcum und Anfang des Colon adscendens (f) sind nur zum kleineren Teile gefüllt. Vom Cöcum ab bis zum letzten Drittel des Colon transversum enthält der Dickdarm keinen Bismut.

Die Tatsache, daß sich schon $1\frac{1}{2}$ Stunden post coenam Bismut in großer Quantität in dem distalen Teile des Colon transversum vorfand, und gleichzeitig ein Hiatus in der Dickdarmfüllung vom Cöcum ab bis zum letzten Drittel des Colon transversum bestand, konnte auf zwei Weisen gedeutet werden:

1. Der im Colon transversum gefundene Bismut hat den Weg durch Pylorus, Dünndarm, Cöcum und Colon ascendens in außerordentlich kurzer Zeit zurückgelegt.

2. Der Bismutbrei ist auf mehr direktem Wege vom Magen in das Colon transversum gelangt.

Ad 1. Muß man berücksichtigen, daß zwar die Füllung des Dickdarmes vom Cöcum aus im großen ganzen allmählich vor sich geht, daß aber auch eine sprungweise Fortbewegung der Bismutmenge, wie diese zuerst von Holzknecht beschrieben ist, dann und wann stattfindet.

Ist nun vielleicht der im distalen Colon transversum anwesende Bismut bei einer derartigen plötzlichen Bewegung aus dem Cöcum herausgepreßt worden und besteht deshalb ein Hiatus von solcher Dimension in der Dickdarmfüllung?

Diese Auffassung muß aus folgenden Gründen verworfen werden:

- a) finden diese plötzlichen Bewegungen über kleinere Entfernungen als hier der Fall sein würde, statt;
- b) ist nach einer derartigen Bewegung das proximale Dickdarstück, von dem aus die Bewegung angefangen hat, kontrahiert, der distale Teil bis worin der Bismut fortgepreßt ist, erweitert.

Hier aber sehen wir gerade das Gegenteil, das Cöcum ist nicht kontrahiert, seine Füllung hat eben angefangen, der mit Bismut gefüllte Teil des Colon transversum ist aber wohl kontrahiert.

Hiermit ist die erste Deutung verfallen und da

1. der Bismutschatten im Colon transversum mit dem Schatten b zusammenhängt und
2. der Schatten b sofort nach der Bismuteinnahme anwesend war,

liegt die Schlußfolgerung, daß ein Zusammenhang zwischen Magen und Colon transversum besteht, auf der Hand und muß der Schatten bei b als die Flexura lienalis aufgefaßt werden.

Wir stellten jetzt auf Grund des radiologischen Untersuchungsbefundes die Wahrscheinlichkeitsdiagnose: *Fistula gastrocolica* in der Nähe der Flexura lienalis, wobei wir die Befunde in folgender Weise deuteten:

Bei der ersten Untersuchung gingen anfangs alle Speisen in den Magen, allmählich aber passierte ein großer Teil die Fistel und kam so in die Flexura lienalis, um weiter analwärts zu gehen, so daß nach $4\frac{1}{2}$ Stunden sich schon ein bedeutendes Quantum in der nach oben aufgeschlagenen Flexura sigmoidea befand. Ein anderer Teil der Mahlzeit ging durch den Pylorus und wurde in dem Dünndarm angetroffen.

Bei der zweiten Untersuchung kam der Speisebrei sofort in die Flexura lienalis und füllte bald auch einen Teil des Colon transversum aus, während ein anderer Teil durch Pylorus und Dünndarm ging und nach $1\frac{1}{2}$ Stunden im Cöcum gefunden wurde.

Die Untersuchung sollte noch fortgesetzt werden und ein Bismutklysma verabreicht, sowie Luft in das Rectum eingeblasen werden, aber die Kräfte des Patienten nahmen so schnell ab, daß er, weil moribund, leider nicht mehr untersucht werden konnte.

Sektion. Magen und Flexura lienalis coli sind mit der Milz verwachsen und liegen unter dem Rippenbogen. Foramen Winslowi geschlossen; die lange Flexura sigmoidea ist nach oben aufgeschlagen. Magen, Duodenum, Pankreas, Milz, linke Niere und Beinieren werden zusammen mit dem stark verdickten und mit dem linken Unterlappen verwachsenen Diaphragma und mit einem Teile des Colon transversum und descendens herausgenommen.

Ein Teil des Magens und der Milz sind mit dem Diaphragma fest verwachsen. Nachdem der Magen der Vorderseite entlang geöffnet ist, zeigt sich im Mittelteil ein großer knotiger Tumor, der Fundus und Regio pylorica freiläßt und sich über die ganze große und kleine Krümmung sowie die hintere Magenwand ausdehnt. Beim Spülen des Magens sieht man die Flüssigkeit aus dem Colon descendens abfließen. Nachdem das Colon an der vorderen Seite geöffnet ist, sieht man, daß der Tumor bis in die Flexura lienalis gewachsen ist und eine mehr wie zweifingerbreite Perforationsöffnung zwischen Magen und Flexura lienalis besteht. Die Milz wird, insoweit dies leicht gelingt, von der Umgebung lospräpariert, es zeigt sich dabei eine Öffnung, die durch den Tumor hindurch in den Magen und in das Colon führt. Die auf diese Öffnung passende Milzstelle ist mißfarbig; die Milz enthält keine Metastasen. Auch

das Pankreas ist zum Teil an der hinteren Magenwand mit dem Tumor verwachsen.

Die übrigen Intestina zeigen nichts Abnormes.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß es sich um ein Carcinoma solidum cylindro-cellulosum handelt. In einer Lymphdrüse des Omentum majus wird eine drüsenformende Carcinommetastase gefunden.

Diagnose. Carcinoma ventriculi der hinteren Wand, großer und kleiner Kurvatur; Fistula gastro-colica in der Gegend der Flexura lienalis, Perigastritis, Diaphragmatitis hyperplastica sinistra.

Epikrise. Die einzige klinische Erscheinung, die den Gedanken an die Möglichkeit einer vorhandenen Magencolonfistel hätte wachrufen können, war der Durchfall. Nachdrücklich weise ich nochmals darauf hin, daß Patient weder von fäkalem Erbrechen noch von fäkalen Ructus belästigt wurde, und auch an dem ausgeheberten Mageninhalt kein fäkulenter Geruch zu verspüren war. Und was die übrigen Symptome der Magencolonfistel anbelangt, sind diese erst bei einer absichtlich darauf hingerichteten Untersuchung festzustellen, und dazu muß man doch wenigstens eine Vermutung auf das Bestehen dieser Komplikation haben.

Ist es nicht begreiflich, daß das Vorhandensein von Durchfällen bei einem Patienten mit Magencarcinom nicht den Gedanken an eine komplizierende Magencolonfistel wachruft? Wie oft doch haben diese Patienten in dem späteren Stadium ihrer Krankheit Durchfälle, kann doch schon ausschließlich als Folge einer vorhandenen Achylia gastrica oder einer organischen oder funktionellen Pylorusinsuffizienz starker Durchfall auftreten, und wie zahlreich sind die übrigen Komplikationen, die das Bestehen von Durchfällen unter diesen Umständen zu einem nicht ungewöhnlichen Ereignis machen!

Wenn wir uns außerdem überlegen, daß die Durchfälle bei diesem Patienten 3 Tage ante mortem aufhörten und überhaupt nichts mehr per anum entleert wurde, dann drängt sich uns die Frage auf, ob nicht viel öfter als wir vermuten Patienten, die erst in extremis unter genaue Observation kommen und als Komplikation ihrer Magenkrankheit eine Magencolonfistel haben, deren Anwesenheit durch kein einziges Symptom angezeigt wird, ihr unbewußtes Geheimnis mit sich ins Grab nehmen.

Die Schlußfolgerungen der radiologischen Untersuchung wurden vollkommen bestätigt: starke Perigastritis besonders an der hinteren Magenseite und unter dem linken Diaphragma, das stark verdickt war; hochliegender Magen mit carcinomatösem Tumor der großen

und kleinen Krümmung; große Magencolonfistel; normaler Pylorus; lange nach oben aufgeschlagene Flexura sigmoidea.

Ogleich in zwei Fällen¹⁾ ein Patient, nachdem die klinische Diagnose gestellt war, vor den Röntgenschirm gebracht wurde, ist die Diagnose dieser Komplikation auf ausschließlich der radiologischen Untersuchung entnommenen Gründen noch nicht gestellt worden, und so gibt der obige Fall uns ganz besonders Veranlassung, auf die Bedeutung der radiologischen Untersuchung für die Erleichterung der Diagnose Magencolonfistel hinzuweisen.

Eine radiologische Untersuchung auf Magencolonfistel soll nicht nur nach einer Bismutmahlzeit, sondern auch nach einem Bismuteinlauf und nach Luftinsufflation per Rectum vorgenommen werden, denn ist die Fistel nur in die Richtung vom Magen aus nach dem Colon durchgängig, dann wird der Zustand vor allem nach der Verabreichung einer Bismutmahlzeit geklärt werden können, ist sie dagegen nur in umgekehrte Richtung durchgängig, dann wird die abnorme Kommunikation nach einem Bismutklysma festgestellt werden können.

Die radiologischen Symptome der Magencolonfistel möchte ich folgenderweise formulieren:

a) Nach Verabreichung einer Bismutmahlzeit:

1. über mehr oder weniger großen Abstand bestehende unregelmäßige Begrenzung des Magenschattens. Man achte dabei besonders auf große Krümmung, Fundus und Pylorus;
2. Zeichen von Perigastritis;
3. teilweise oder sogar fehlende Füllung des Magens;
4. neben dem Magen gelegenen Bismutschatten, der sofort nach der Mahlzeit sichtbar wird und von dem gezeigt werden kann, daß er sich nicht im Dünndarm befindet;
5. Bismutfüllung des Colon descendens und der Flexura sigmoidea innerhalb einiger Stunden post coenam, bei Abwesenheit von Bismutschatten im Colon ascendens und proximalen Colon descendens;
6. Möglichkeit durch Palpation Bismut aus dem Magen in das Colon oder umgekehrt zu bringen;
7. gleichzeitiges Vorhandensein von Bismut im Dünndarm und in den distalen Colonpartien, während die proximalen Colonabschnitte ganz oder fast frei von Bismut sind (ist die Diffe-

1) Falta und Jonas, loc. cit. Port u. Reizenstein, loc. cit.

renzierung von Colon und Magen schwierig, dann blase man Luft per rectum ein).

b) Nach Verabreichung eines Bismutklysmas:

1. Anwesenheit von Bismut im Magen;
2. Möglichkeit durch Palpation Bismut in den Magen zu bringen;
3. Anwesenheit von Bismut im Dünndarm, als Beweis, daß der Bismut in den Magen gekommen ist, denn der per rectum eingebrachte Bismut geht fast niemals weiter als bis zu der Valvula Bauhini.

c) Nach Lufteinblasung per rectum:

Während der Einblasung beobachte man die Magenblase, und sehe ob sie größer wird. Es empfiehlt sich zuerst Bismut per os zu verabreichen, um eine deutliche Magenblase zu Gesicht zu bekommen.

Für die Frage, welche dieser Symptome in einem gegebenen Falle gefunden werden können, sind selbstverständlich die anatomischen Verhältnisse ausschlaggebend.

Nach all dem oben Gesagten ist es deutlich, daß wir durch die Hinzufügung zu den klinischen Erscheinungen einer ganzen Reihe radiologischer Symptome imstande sind, die Diagnose der Magencolonfistel auf viel festerem Boden aufzubauen.

Aus der königlichen medizinischen Universitätsklinik zu
Königsberg i. Pr. (Gehr. Prof. Dr. Lichtheim).

Über Myeloblastenleukämien und das Vorkommen von Myeloblasten bei gewöhnlichen Myelämien.

Von

Elisabeth Steffler, cand. med.

Auf dem Boden der Ehrlichschen dualistischen Anschauung stehend hat Nägeli im Jahre 1900 zuerst für diejenigen akuten Leukämien, deren Blutbild durch das Vorherrschen großer, ungranulierter, mononucleärer Zellen und mannigfacher Übergangsformen zu den Myelocyten charakterisiert ist, den Namen „Myeloblastenleukämie“ geprägt. Nägeli versteht unter Myeloblasten phylogenetisch und ontogenetisch die Stammform der Knochenmarkzellen und kennzeichnet sie morphologisch als granulafreie Zellen mit netzförmigem Kern, der sich stärker basophil verhält als das Protoplasma, und 2—4 schwach basophile Nucleolen aufweist. Von den großen, pathologischen Lymphocyten unterscheiden sich diese Zellen nach Nägeli durch bestimmte färberische Eigenschaften.

Abgesehen von der Schule Grawitz und Pappenheim, die den Begriff „Myeloblast“ nicht anerkennt, weil sie die Lymphocyten und Granulocyten von einer einheitlichen Stammzelle, dem „Großlymphocyten“ ableitet, ist von einer Reihe von Autoren die Anschauung Nägelis festgehalten worden. Man kann die in der Literatur niedergelegten Fälle von Leukämien, bei denen Myeloblasten in vermehrter Zahl das Blutbild beherrschen, in zwei Gruppen trennen:

1. die aus chronischen myeloiden Leukämien hervorgegangenen Myeloblastenleukämien,
2. die sog. akuten Myeloblastenleukämien.

Ich möchte in folgendem zunächst an der Hand der bereits veröffentlichten Fälle das Krankheitsbild, die Diagnose und Ätiologie kurz besprechen und danach über je einen Fall beider

Leukämiearten berichten, die in der Königsberger medizinischen Klinik zur Beobachtung gelangt sind.

I. Die aus chronischen myeloiden Leukämien hervorgegangenen Myeloblastenleukämien.

Tritt im Verlaufe einer chronischen Myelämie eine Überschwemmung des Blutes mit großen, mononucleären, ungranulierten „Lymphoidzellen“ auf, so ist diese Erscheinung als eine Erschöpfung des hämatopoetischen Apparates aufzufassen, der nun die ungranulierten Jugendformen der Granulocyten, die Myeloblasten, in die Blutbahn wirft.

Früher deutete man diesen Wechsel im Blutbilde einer myeloiden Leukämie als den Übergang in eine akute lymphatische Leukämie, entstanden durch Wucherung der lymphadenoiden Keimzentren; eine myeloische Form der akuten Leukämie kannte man nicht. In diesem Sinne aufgefaßt sind die Beobachtungen von Van der Wey, Wilkinson, Browning, Melland, Flesch, Ahrens, Türk, Königer, Lossen und Morawitz, Lenhartz, Schiefer, von Elischer und Engel u. a., über die in den Arbeiten Violets und Engels ausführlich berichtet wird.

Für den Anhänger der Ehrlichschen Trennung des lymphatischen von dem myeloiden System ist aber der Übergang einer Leukämieart in die andere schwer verständlich und die Aufstellung des Begriffes „Myeloblastenleukämie“ eine absolute Notwendigkeit, wie Nägeli sagt. „Man kann doch nicht Zellen als Lymphocyten bezeichnen, deren Beziehung zum lymphatischen System man durchaus bestreitet.“

Als schwerwiegenden Beweis der Richtigkeit ihrer Anschauung führen Nägeli, Schridde und ihre Schule vor allem auch den pathologisch-anatomischen Befund bei einer Myeloblastenleukämie an.

Von diesen Gesichtspunkten aus kommt Nägeli bei der Kritik der älteren Arbeiten zu dem Resultat, daß die als Übergänge einer chronischen Myelämie in eine akute Lymphämie gedeuteten Fälle Myeloblastenleukämien waren.

Als neuere im Sinne Nägelis aufgefaßte Beobachtungen über den Wechsel im Blutbilde chronischer Myelämien, sind die Arbeiten von Schultze, Port, Violet, Klieneberger, Jagić und Neukirch zu erwähnen. Auch die von Rist (und Béclère, sowie von Oettinger, Fiessinger und Saupharz mitgeteilten Fälle sind hier zu nennen, obwohl in dem einen Falle die großen, mononucleären, ungranulierten Zellen, die im Laufe einer Myelämie

zur Zeit der akuten Verschlimmerung plötzlich das Blutbild beherrschten, nur objektiv als „Lymphoidzellen“, in dem anderen Falle nach Pappenheim als „lymphocytoide“ Zellen bezeichnet werden.

Betrachtet man bei einem derartigen Wechsel im Blutbilde das klinische Bild der Krankheit, wie es sich aus jenen mitgeteilten Fällen ergibt, so kann man es nur als eine akute Exacerbation sämtlicher Krankheitserscheinungen bezeichnen.

In fast allen Fällen geht der plötzlichen Verschlimmerung der Leukämie ein Stadium relativen Wohlbefindens mit Rückbildung des leukämischen Prozesses unter Arsen- und Röntgenbehandlung voran. —

Nur in dem von Violet mitgeteilten Falle hatte der Patient bereits einmal eine schwere Krise mit rapidem Leukocytensturz und massenhaftem Auftreten von Myeloblasten durchgemacht, ehe er nach einigen Wochen der Besserung einer zweiten ähnlichen Attacke erlag. — Plötzlich klagen dann die Patienten über zunehmendes Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, stärkere Knochenschmerzhaftigkeit, oft auch über Sehstörungen. Objektiv macht sich eine enorme Blässe und Gewichtsabnahme geltend. Außerdem beobachtet man ein enormes Wachstum der Milz und der Leber, dagegen nur geringe Lymphdrüenschwellungen. Im Blute steigt manchmal die Zahl der Leukocyten sehr rasch, während sich in anderen Fällen wieder ein hochgradiger Leukocytensturz zeigt. So betrug z. B. die Zahl der Leukocyten in dem von Violet beobachteten Falle schließlich nur 400, ja zuletzt so wenig, daß sie mit dem Zeiß'schen Zählapparat nicht mehr festgestellt werden konnte. Zugleich mit dem enormen Leukocytenzerfall erfolgt in solchen Fällen erhebliche Zunahme der \bar{U} -Ausscheidung im Urin und bedeutender Temperaturanstieg. Die Zahl der roten Blutkörper und der Hb-Gehalt nimmt in den meisten Fällen in erschreckender Weise ab. Infolge der gesteigerten hämorrhagischen Diathese kommt es oft zu starken Blutungen. Unter zunehmender Hinfälligkeit und Benommenheit des Sensoriums tritt der exitus letalis ein.

Wenn man bei einer lange Zeit beobachteten typischen Myelämie diese Verschlimmerung des Zustandes im Verein mit der Ausschwemmung großer, ungranulierter, mononucleärer Zellen im Blutbilde feststellt, so scheint die Diagnose „Übergang einer Myelämie in eine Myeloblastenleukämie“ im Sinne Nägelis nicht schwierig zu sein.

Allerdings lassen sich bestimmte Zahlenangaben über die Mindestzahl von Myeloblasten, die bei dem Übergange in eine Myeloblastenleukämie vorkommt, nicht machen. Nicht immer ist ein vermehrtes Auftreten von diesen Jugendformen der Granulocyten im Laufe einer Myelämie sofort als ein *signum mali ominis* aufzufassen; als Beweis kann der von Nägeli citierte Fall Warburgs gelten, bei welchem die bedeutende Steigerung der Myeloblastenzahl und Verschlechterung des Allgemeinbefindens durch Röntgenbestrahlung zurückging. Auch in der hiesigen Klinik wurden mehrere Fälle von Myelämie beobachtet, bei denen zu manchen Zeiten der Prozentgehalt an Myeloblasten die gewöhnlich angegebenen Werte bedeutend überstieg.

Eine wesentliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens fand dabei nicht statt, und auch dadurch unterschieden sich diese Fälle von den eigentlichen Myeloblastenleukämien, daß durch die Röntgenbehandlung ein fast völliges Verschwinden der pathologischen Zellformen aus dem Blute erzielt wurde.

Ich gebe hier einen Auszug aus den in solchen Zeiten angestellten Tarierungen an gefärbten Ausstrichpräparaten. Dabei bemerke ich, daß bei der klinisch meistens angewandten Jennerfärbung die schwer unterscheidbaren Myeloblasten und großen Lymphocyten unter eine Rubrik gerechnet werden, und demnach ein gewisser Prozentsatz der angegebenen Zahlen auf Kosten der Lymphocyten kommt. Zwei Momente aber scheinen mir dafür zu sprechen, daß der weitaus größte Teil dieser Zellen aus Myeloblasten besteht:

1. die von Nägeli und anderen Autoren festgestellte prozentuale Verminderung der großen Lymphocyten bei der Myelämie;
2. die gelegentliche Kontrolle im Triacidpräparat und nach Pappenheim-Färbung, welche nur eine verschwindend kleine Zahl von großen Lymphocyten ergab.

1. Fall. Michelson, 25jähriges Mädchen. Chronische Myelämie. Aufnahme am 23. VI. 11.

23. VI. Leukocyten 533 000, gr. L. + Myelobl. 16 %

25. VI. " nicht gezählt, " " 18 %.

Darauf unter Bestrahlung der Milz langsames Sinken der Myeloblastenzahl.

8. VIII. 11. Leukoc. 197 000, gr. L. + Myelobl. 13 %.

Nach diesem erneuten Anstieg wieder Sinken bis auf 2 %. Dann dauernd 2—5 %.

2. Fall. Frau Gollan, 43 Jahre alt. Chronische Myelämie. 1. klinischer Aufenthalt 16. I. 11 bis 1. III. 11.

Datum	Hb. %	R.	W.	Po.	kl. L.	gr. L. + Mye- lobl.	Eos.	Ma.	Mon. + Übg.	My.	bas. My.	eos. My.	Normobl.
16. I. 11.	50	2 680 000	97 000	26,4	27,0	18,3	2,7	8,4	1,5	8,7	0,9	—	1000 : 10
18. I.	48	2 600 000	105 000	30,0	11,5	18,0	4,5	11,5	1,0	13,0	0,5	—	1000 : 20
21. I.	47	2 450 000	100 000	28,5	10,7	30,5	2,4	11,1	0,3	16,5	0	—	1000 : 6
22. I.	—	—	—	31,1	10,5	36,0	2,4	8,7	0,3	10,4	0,3	—	—
26. I.	49	2 620 000	98 000	40,5	5,0	26,0	2,25	21,75	0,5	4,0	—	—	1000 : 10
30. I.	50	2 270 000	48 000	40,0	10,3	20,7	1,0	20,0	0,3	7,7	—	—	1000 : 12
5. II.	53	2 500 000	28 000	40,0	10,2	14,4	0,3	24,9	1,2	9,0	—	—	1000 : 12
10. II.	49	2 290 000	31 000	44,3	7,3	8,4	1,0	26,3	0,3	12,4	—	—	1000 : 57
13. II.	48	2 230 000	28 500	48,6	7,2	7,2	0,6	31,2	0,5	3,7	—	—	1000 : 57
16. II.	48	2 440 000	30 800	53,1	7,8	8,4	2,1	20,1	1,2	7,5	—	—	1000 : 44
21. II.	49	2 010 000	27 100	55,2	6,0	5,2	2,0	24,0	0,4	6,8	—	0,4	1000 : 4
24. II.	48	2 310 000	19 600	58,5	6,5	7,0	2,5	20,5	0,75	4,25	—	—	1000 : 15
1. III.	51	2 830 000	18 200	61,25	1,5	6,25	1,75	16,25	3,5	6,25	—	—	1000 : 4

Während des 2. klinischen Aufenthaltes der Patientin betrug die Höchstzahl der Myeloblasten und gr. Lymphocyten einmal 10,5 % bei Gesamtzahl der Weißen von 29 900.

Während der 3. Beobachtungszeit (Mai bis Dezember 1911) wurden gezählt am 13. X. 11 13,7 % gr. L. + M., 43 200 W.

„ 21. X. 11 18,5 % „ „ „ 39 300 „
 „ 24. X. 11 22,0 % „ „ „ nicht festgestellt
 „ 29. X. 11 18,0 % „ „ „ „ „
 „ 1. XI. 11 15,5 % „ „ „ „ „
 „ 9. XI. 11 5,7 % „ „ „ 30 400 W.

Darauf hielten sich die Werte zwischen 5 und 10 % bis zum Ende des klinischen Aufenthaltes.

Aus den angegebenen Zahlen geht hervor, daß der Prozentgehalt an Myeloblasten oft recht erheblich (im Falle Gollan einmal 36 %) sein kann, ohne daß man von einem Übergange in eine Myeloblastenleukämie sprechen darf. Diese Bezeichnung ist nur für diejenigen Fälle anzuwenden, bei denen sich ein solcher Wechsel im Blutbilde mit einer sehr ungünstigen Veränderung des gesamten Krankheitsbildes vergesellschaftet, und auch durch Röntgenbehandlung kein Stillstand des leukämischen Prozesses erreicht wird.

Was nun die spezielle Differentialdiagnose zwischen den Myeloblasten und großen Lymphocyten betrifft, so ist dafür das Verhalten der fraglichen Zellen im differenzierten Präparate ausschlaggebend.

Daß in zahlreichen früheren Arbeiten und zum Teil heute noch derartige Fälle nach dem Blutpräparate anders aufgefaßt werden, liegt eben an der großen morphologischen Ähnlichkeit der

das Blutbild beherrschenden ungranulierten, mononucleären Zellen, der Myeloblasten, mit den großen Lymphocyten.

Nägeli charakterisiert die Myeloblasten folgendermaßen: „Der Myeloblastenkern ist groß, rundlich oder rundlich-oval, er zeigt eine feine Struktur, färbt sich ziemlich intensiv mit Kernfarbstoffen, jedenfalls viel besser als der Kern der großen pathologischen Lymphocyten. Bei Pyronin-Methylgrünfärbung ebenso bei Giemsa-Färbung gelingt der Nachweis, daß stets mehrere Nucleolen, meist 3 und 4, mitunter mehr vorhanden sind. Das Protoplasma ist ausgesprochen basophil retikuliert. Das Netzwerk schließt vollkommen an den Kern an und läßt keinen freien Hof entstehen. Azurophile und fuchsinophile Schriddesche Granulation fehlt vollständig.“ Als besonders unterscheidendes Merkmal des Myeloblasten vom großen Lymphocyten hebt Nägeli die gute Färbbarkeit des Myeloblastenkernes mit Triacid hervor. Derselbe zeigt im Triacidpräparate im Gegensatz zu den blaßgefärbten Kernen der großen, pathologischen Lymphocyten eine düster graublaue Färbung, während das Protoplasma rosa erscheint. Bei den Methylenblaufärbungen ist das Protoplasma ziemlich stark basophil. Die Nucleoli erscheinen bei den Myeloblasten auch bei starker Hitzefixation in der Methylenblaufärbung im Gegensatz zu den Lymphocyten nur undeutlich sichtbar. Sie sind in der 2—4 Zahl vorhanden, während die Lymphocyten nie mehr als 1—2 Nucleoli haben. Bei der Giemsa-Färbung heben sich die Nucleoli deutlich von dem rötlich gefärbten Kern als blaugefärbt ab. Bei der Pyroninmethylgrünfärbung erscheinen die Nucleoli blaß rötlich, fast farblos in dem blaugefärbten Kerne.

Giemsa- und Leishmanfärbung zeigt in Myeloblasten im Gegensatz zu den normalen Lymphocyten niemals Azurgranula.

Sowohl die morphologischen, wie auch die tinktoriellen Unterscheidungsmerkmale, welche Nägeli für beide Zellarten anführt, sind von anderen Autoren angefochten worden.

Pappenheim erkennt eine Differenzierungsmöglichkeit nur bei May-Grünwaldfärbung an, indem sich hier gewisse Verschiedenheiten der Kernstruktur ergeben. Butterfield bestreitet den praktischen Wert der verschiedenen Nucleolenzahl bei Myeloblasten und großen Lymphocyten, „da die Zahl der Kernkörperchen vom biologischen Zustand der Zellen abhängig sei“. Endlich wird von Pappenheim, Zynek u. a. auch die von Nägeli angeführte Tatsache widerlegt, daß die Azurkörnung allein den Lymphocyten zukommt.

Auf Grund dieser und eigener Erfahrungen kommen eine Reihe

von Autoren mit Albert Herz zu dem Ergebnis, daß „die Kriterien keine so deutlichen und unanfechtbaren sind, als daß man heute schon von einer strengen Scheidung der beiden ungranulierten pathologischen Zellformen sprechen könnte“.

Als wichtigeres und unanfechtbares Kennzeichen für die Beurteilung der Leukämien wird von allen Beobachtern eine Tatsache erwähnt, auf die zuerst Pappenheim hingewiesen hat. Er sagt nämlich: „Für die Differentialdiagnose zwischen akuten, lymphocytären und sog. myeloblastischen Leukämien kommt das Vorhandensein bzw. Fehlen der Übergangsstufen vom Myeloblasten zum fertigen polynucleären Leukocyten in Betracht.“ Auch Nägeli stellt das Vorkommen solcher Zwischenstufen als Hauptbeweis der Diagnose hin; sie charakterisieren sich im Triacidpräparate als große, mononucleäre Zellen mit zarten, neutrophilen Granulis im Protoplasma, so daß dieses, wenn man einen Ausdruck Ports gebrauchen will, dadurch „wie bestäubt“ aussieht. Im Jenner-Präparate sind die Zwischenstufen an dem leicht rötlichen Ton des Protoplasmas zu erkennen, während das Plasma der Myeloblasten rein blau ist.

Die intra vitam aus dem Blutbilde gestellte Diagnose muß durch den pathologisch-anatomischen Befund ergänzt und bestätigt werden. Dieser Befund ist im wesentlichen der einer Myelämie. Die Milz ist in vorgeschrittenen Fällen enorm vergrößert, derb und von weißen Streifen und Herden durchsetzt. Die Lymphdrüsen, ebenso die Lymphfollikel des Darmes, der Leber und Nieren sind ebenfalls vergrößert; letztere zeigen oft weiße Knoten und Streifen. Das Knochenmark hat wieder seine frühere rote Farbe angenommen.

Nach den Beobachtungen von Banti, Sternberg, Meyer und Heineke, W. Schultze, Nägeli u. a. ist das Wesentliche des mikroskopischen Befundes eine diffuse leukämische Infiltration der Milz, Leber und Lymphdrüsen. Diese Infiltration ist von Meyer und Heineke als das Merkmal der myeloischen Leukämie im Gegensatz zu den Lymphombildungen bei der lymphatischen Leukämie bezeichnet worden. Charakteristisch für Myelämie ist ferner der Umstand, daß in der Milz und den Lymphdrüsen das follikuläre Gewebe sich völlig passiv verhält und das Myeloidgewebe überall in anormaler Wucherung begriffen ist.

Nach den Färbemethoden mit Ehrlichs Triacid, nach Fischer, Schridde, Butterfield stellen sich die in den Organen so reichlich vorhandenen weißen Blutkörperchen als Myelocyten,

Myeloblasten, als Zwischenstufen zwischen beiden und als polynucleäre, neutrophile und eosinophile Leukocyten dar. Die Kapillaren und das Knochenmark sind strotzend mit denselben Zellen gefüllt. Gleichzeitig beobachtet man das Vorkommen zahlreicher Jugendformen der Erythrocyten.

Zur Sicherung der aus dem Blutbilde und dem Sektionsbefunde gestellten Diagnose „Myeloblastenleukämie“ sind nun in neuerer Zeit noch bestimmte chemische Reaktionen der Granulocyten und ihrer Vorstufen angewandt worden. Von diesen erfreut sich aber augenblicklich nur die von W. Schultze angegebene Indophenolblaureaktion einer allgemeinen Verwendung in der Praxis, während die Guajakreaktion, die Brandenburg anführt, und der Nachweis des proteolytischen Fermentes in den myeloiden Zellen nach Jochmann und Müller sich nicht einstimmige Anerkennung errungen haben.

Die Oxydasereaktion nach Schultze beruht darauf, daß α -Naphthol mit Dimethylparaphenyldiamin bei Oxydation Indophenolblau bildet; dieser oxydative Vorgang vollzieht sich langsam an der Luft, wird aber durch die Anwesenheit oxydierender Substanzen beschleunigt. Als solche benutzte man bestimmte Zellsubstanzen, und da die chemische Untersuchung ergab, daß sie fermentativer Natur waren, weil ihre Wirkung durch starkes Erhitzen und durch Fermentgifte aufgehoben wird, nannte man sie Oxydasen. Die Stellen, an denen das Ferment wirkt, färben sich blau. Schultze übertrug nun die von Winkler bei den Leukocyten des Eiters, der Milz und des Knochenmarks angewandte Färbung auf Gefrierschnitte an Formolpräparaten und erhielt eine Blaufärbung des Protoplasmas nur in den Myeloblasten, Myelocyten und Leukocyten. — Lymphocyten zeigen nach Schultzes Behauptung diese Färbung niemals. von Jagić dagegen leitet aus seinen Untersuchungen ab, daß auch die Lymphocyten und ihre Vorstufen, die Lymphoblasten, den Farbstoff in ihre Protoplasma-granula aufnehmen. — Da mir die Oxydasereaktion bei der Unterscheidung der Leukämien eine bedeutende Rolle zu spielen scheint, habe ich sie an mehreren Fällen von Lymphämie und Myelämie geprüft.

Ich habe die Reaktion nach dem Vorschlage von Peters in der Weise angestellt, daß ich die Farblösungen erst am 4. oder 5. Tage nach ihrer Herstellung mischte; dann setzte ich die 10 Min. in 10prozentiger Formollösung fixierten Blutausrichpräparate $1\frac{1}{2}$ Min. der Färbung aus, spülte sie in destilliertem Wasser ab und untersuchte sie, in Glycerin eingebettet, unter dem Mikroskop.

Dabei ergaben sich folgende Resultate: In 3 Fällen von Myelämie erhielt ich jedesmal eine positive Oxydasereaktion, d. h. das Protoplasma der als Myeloblasten angesprochenen Zellen, sowie das der Myelocyten und polynucleären Leukocyten zeigte deutliche dunkelblau-grüne Granula. Der Kern (in den Myeloblasten rund und fast die ganze Zelle ausfüllend, in den Polynucleären gelappt) färbte sich nicht. Um auch die Kerne neben den Protoplasmagranulis sichtbar zu machen, versuchte ich, der Schultze-Färbung noch die Delafieldsche Kernfärbung hinzuzufügen. Dies gelang jedoch nicht.

In den 3 Fällen von Lymphämie färbten sich bei Schultze-Färbung die Lymphocyten gar nicht.

Zur Zeit der Färbungsversuche war das Blutbild bei den Lymphämien folgendes:

1. Fall. Squar. (chron. Lymphämie).
 17. VIII. 09. Hb. 60 $\frac{0}{0}$, R. 2 270 000, W. 28 800, Po. 7 $\frac{0}{0}$, kl. L. 82 $\frac{0}{0}$, gr. L. 9,5 $\frac{0}{0}$, Eos. 0,5, Ma. 1, Mono. + Übg. 0.
 25. VIII. 09. Hb. 50 $\frac{0}{0}$, R. 2 480 000, W. 24 000, Po. 5,5 $\frac{0}{0}$, kl. L. 81,5 $\frac{0}{0}$, gr. L. 12,5 $\frac{0}{0}$, Eos. 0, Ma. 0,5, Mono. + Übg. 0.
- Die Färbung wurde mit Blutausstrichen vom 21. VIII. 09 versucht.
2. Fall. Grochall (akute Lymphämie).
 12. XII. 11 (Tag der Färbung). W. 42 000 (R. und Hb. nicht festgestellt), Po. 8,25 $\frac{0}{0}$, kl. L. 53,5 $\frac{0}{0}$, gr. L. 34,0 $\frac{0}{0}$, Ma. 0, Eos. 4,5 $\frac{0}{0}$, Mono. + Übg. 0.
 3. Fall. Idelzyck (chron. Lymphämie).
 12. XII. 11. Hb. 70 $\frac{0}{0}$, R. 3 980 000, W. 7100, Po. 34,5 $\frac{0}{0}$, kl. L. 62,5 $\frac{0}{0}$, gr. L. 3,0 $\frac{0}{0}$ Übg. 0, Eos. 0.

An den 6 von mir untersuchten Fällen wurde also nur die von Schultze aufgestellte Behauptung bestätigt: Die Granulocyten und ihre Vorstufen geben die Oxydasereaktion, die Lymphocyten nicht; vorläufig geht auch die Ansicht der meisten Autoren dahin, daß der positive Ausfall der Reaktion ein sicherer Beweis für das Vorhandensein einer Myelämie sei, und daß ihr Fehlen die Diagnose „Lymphämie“ unterstütze. Dabei soll jedoch nach neueren Beobachtungen eine Einschränkung zu machen sein.

Während nämlich die Reaktion bei vorher nie behandelten Leukämien ein sicheres, differentialdiagnostisches Hilfsmittel ist, scheint sie in manchen der mit Röntgenstrahlen lange behandelten Fälle im Stich zu lassen.

So erhielten von Jagić und Neukirch nur in einem Teil ihrer Fälle von Myelämie eine positive Oxydasereaktion. In einem lange der Röntgentherapie unterworfenen Falle dagegen, bei dem plötzlich Myeloblasten in großer Zahl auftraten, fehlte die Reak-

tion. Diese Erscheinung fassen die Autoren als „funktionelle Schädigung der Granulocyten“ auf; sie halten einen Zusammenhang mit der Bestrahlung durchaus für möglich.

Klieneberger erhielt in dem ersten von ihm mitgeteilten Falle, der in 2 Monaten, vom 31. Oktober bis 31. Dezember 1906, 35mal bestrahlt wurde, Dauer jedesmal 10 Min., und in der Zeit vom August 1907 bis Oktober 1908, im ganzen 123mal, je 10 Min. der Bestrahlung unterworfen wurde, ebenfalls keine Oxydasereaktion. — Allerdings kann in diesem Falle der negative Ausfall der Reaktion darauf beruhen, daß zur Färbung die ganz frisch hergestellten Farblösungen benutzt wurden, die, wie Peters betont, und wie ich mich ebenfalls in zahlreichen Vorversuchen überzeugen konnte, die Granula nicht färben.

Auch zur Frage „Röntgenbehandlung und Oxydasereaktion“ habe ich in der hiesigen Klinik an Blutausrichpräparaten von Myelämien einige Untersuchungen angestellt. Diese ergaben, daß nach mäßiger und relativ kurzer Bestrahlung (die längste Behandlung von diesen Fällen erfuhr die Pat. G., indem sie, allerdings mit Unterbrechungen, innerhalb eines Jahres $7\frac{1}{2}$ Mon. jeden 2. Tag 10—15 Min. bestrahlt wurde) die Oxydasereaktion der Granulocyten noch erhalten war, und die Zellen in dieser Hinsicht noch keine Schädigung erfahren hatten.

In einem Falle dagegen, der im ganzen $9\frac{1}{2}$ Mon. in 3 Jahren bestrahlt worden war, fiel die an Blutausrichen versuchte Oxydasereaktion negativ aus. — Im folgenden sind die Bestrahlungszeiten dieser Fälle angeführt.

1. Fall. Frau Dunkel, 62 Jahre alt, Myelämie.
 1. Bestrahlungszeit 18. III. 11 bis 13. V. 11.
 2. „ 2. IX. 11 bis 2. X. 11.
 (Ende September Oxydasereaktion +.)
2. Fall. Frä. Michelson, 25 Jahre alt, Myelämie.
 - Bestrahlungszeit 23. VI. 11 bis Febr. 12.
 (Ende Januar Oxydasereaktion +.)
3. Fall. Frau Gollan, 44 Jahre alt, Myelämie.
 1. Bestrahlungszeit 16. I. 11 bis 30. I. 11.
 2. „ 3. IV. 11 bis 21. IV. 11.
 3. „ 20. VI. 11 bis 9. XII. 11.
 (Am 9. XII. 11 Oxydasereaktion +.)
4. Fall. Witt, 45jähriger Mann, Myelämie.
 1. Bestrahlungszeit 17. XI. 05 bis 31. I. 06.
 2. „ 6. XI. 07 bis 24. XII. 07.
 3. „ 8. II. 09 bis 27. III. 09.
 4. „ 17. VIII. 09 bis 8. XII. 09 (Exitus).

Zwischen der 3. und 4. klinischen Behandlungszeit wurde Pat. noch 3—4 mal in der ambulanten Behandlung bestrahlt.

Die an Blutaussstrichen vom 12. August 1909 vorgenommene Oxydasereaktion war negativ.

Was die Röntgenbehandlung als Ätiologie des Überganges einer Myelämie in eine Myeloblastenleukämie betrifft, so führt Nägeli an, daß er den Wechsel im Blutbilde mehrmals unter dem Einfluß der Bestrahlung gesehen hat. Dasselbe berichten auch andere Autoren. Klieneberger weist besonders darauf hin, „daß solche akute und zum Tode führenden Verschlimmerungen der Myelämie mit völliger Alteration des Blutbildes im wesentlichen erst bekannt geworden sind, seitdem sich die Röntgenbehandlung der Leukämie allgemein eingebürgert hat, und daß ein ursächlicher Zusammenhang mit der Röntgentherapie naheliegt“. Violet faßt die Vorgänge im Verlaufe der von ihm beobachteten Leukämie so auf, „daß unter der Wirkung der Bestrahlung nach einer starken, reaktiven Wucherung des myeloiden Gewebes, die zu einer Überschwemmung des Blutes mit unreifem Zellmaterial führte, eine völlige Erschöpfung eintrat“.

Auch K. Engel betont in seiner Arbeit über die Schädigungen durch Röntgenstrahlen, daß weder in der älteren noch in der jüngeren Literatur (Moslers, Epsteins, Littens Monographie, Limbecks, Nägelis und Grawitz' Hämatologien) ein derartiger Fall zu finden sei, und daß man erst seit dem Beginne der Röntgenära von solchen Fällen gehört habe.

Zur Erklärung jenes Überganges in eine Myeloblastenleukämie unter der Wirkung der Bestrahlung zieht er das Weigertsche Gesetz heran: „Die einmal wirksam gewesene leukämische Proliferation wird zwar von den Röntgenstrahlen unterdrückt, später aber findet eine Art von Hyperkompensation mit gesteigerter Wucherungsfähigkeit der leukämischen Gewebe und Verallgemeinerung derselben statt.“

Das eigentliche Wesen des Vorganges, das gibt auch Engel zu, ist damit noch nicht erklärt. Vor allem bleibt nach unseren heutigen Kenntnissen noch die Frage offen, weshalb dieser plötzliche Wechsel im Krankheitsbilde nur bei einzelnen der mit X-Strahlen behandelten Fälle eintritt.

In der Praxis hat die Erörterung der Frage Röntgenbestrahlung und Myeloblastenleukämie eine große Bedeutung. — Darin stimmen alle Autoren überein, daß die bisher beobachteten Fälle eines atypischen Ausganges der Myelämien

durchaus keine allgemeine Kontraindikation gegen die Behandlung der Leukämie mit X-Strahlen sind. Jedoch soll nach der Ansicht der meisten die Bestrahlung sofort abgebrochen werden, wenn Myeloblasten reichlicher auftreten.

Nach unseren oben mitgeteilten günstigen Erfahrungen sind dabei wohl diejenigen Fälle auszunehmen, in denen es sich nur um eine Veränderung im Blutbilde, nicht um die schweren Allgemeinerscheinungen handelt.

Sahen wir doch in allen jenen Fällen gerade durch die Röntgenbehandlung eine Besserung auftreten. — Ob nun in den Fällen, die als Übergänge in eine Myeloblastenleukämie erkannt worden sind, die Unterbrechung der Röntgenbehandlung wirklich noch einen Erfolg zu erzielen vermag, ist sehr zweifelhaft. Ich habe in der Literatur keinen Fall finden können, bei dem nach Aussetzen der Bestrahlung ein merklicher Rückgang der Myeloblastenzahl und eine Besserung der Krankheit eingetreten wäre. Auch in dem Falle Violets, in dem sich Patient von der schweren Krise, der plötzlichen Umwandlung des Blutbildes unter schweren Allgemeinerscheinungen, nach abgebrochener Bestrahlung erholte und noch einige Wochen in relativem Wohlbefinden verlebte, war die Besserung doch nur scheinbar; denn nach wie vor beherrschten die Myeloblasten das Blutbild, und nach einem Zeitraum von 3 Wochen erlag Patient einem erneuten hochgradigeren Leukocytensturz und einer erneuten Überschwemmung des Blutes mit Myeloblasten, also einer totalen Erschöpfung der hämatopoetischen Organe.

Wenn man daher bei manchem Falle aus rein psychischen Gründen die Bestrahlung in mäßiger Weise fortsetzt, wird dem Patienten daraus kein großer Schaden entstehen.

In dem in folgendem mitgeteilten Falle, der zunächst im myelämischen Stadium 5 Jahre lang von Zeit zu Zeit klinisch beobachtet werden konnte, ist der relativ langsame Übergang zur Myeloblastenleukämie bemerkenswert, obwohl aus psychischen Gründen auf eine Röntgenbehandlung nicht verzichtet wurde. Auch mit Rücksicht auf die Ätiologie ist der Fall insofern von Interesse, als eine 4–5 malige zu intensive Röntgenbestrahlung der Verschlimmerung und der myeloblastischen Umwandlung des Blutes unmittelbar vorausging, während die Röntgenbehandlung früher jahrelang gut vertragen worden war.

Jette Lurie, 41 Jahre alt, Arbeiterfrau, Russin.

1. klinische Aufnahme: 26. Januar bis 26. März 1906.

Anamnese: Nach normalem Partus vor 2 Jahren Schmerzen in der linken Brust- und Bauchseite, Abmagerung, Schwächegefühl, Druckgefühl im Leibe.

Bei der Aufnahme: Reduzierter Ernährungszustand. Temperatur 36,8°. Keine Lymphdrüenschwellungen. Außer Druckempfindlichkeit des Sternums keine Knochenschmerzhaftigkeit. Leber: 3 Querfingerbreiten den Rippenbogen überragend. Milz: An der Oberfläche etwas uneben, bis weit in die rechte Bauchhälfte hineinragend. Trüber Uratarn mit 0,5 ‰ Albumen, spärlichen hyalinen und Epithelzylindern.

Phosphorsäureausscheidung 2,59 g.

Harnsäureausscheidung 1,23 g.

Augenhintergrund: Keine Blutungen. Ödem der Papille.

Blut: Hb. 85 ‰, R. 4 290 000, W. 1 870 000, Po. 56 ‰, kl. L. 7,3 ‰, gr. L. 7,3 ‰, Eos. 3,8 ‰, Ma. 7,8 ‰, Übg. 3,8 ‰, neutroph. Myel. 13 ‰, eosinoph. Myel. 1,0 ‰.

In der Klinik: Auf Röntgenbestrahlung binnen 8 Wochen starke Verkleinerung der Milz. Sie überragt den Rippenbogen nur noch um ca. 2 Querfinger. Der Urin wird normal. Patientin fühlt sich arbeitsfähig, wird auf Wunsch entlassen.

Blutbild bei der Entlassung am 26. März 1906: Hb. 77 ‰, R. 4 200 000, W. 6500, Po. 78,6 ‰, kl. L. 10,4 ‰, gr. L. + Myelobl. 3,8 ‰, Eos. 2,8 ‰, Ma. 2,4, Mono. 0,4, Übg. 0,6, Myeloc. 1,0, Normobl. 0.

2. klinische Aufnahme: 5. November 1907 bis 13. Januar 1908.

Anamnese: Nach der Entlassung 1 Jahr Wohlbefinden. Seit $\frac{3}{4}$ Jahren Anschwellung der Milz, Knochenschmerzen, Kräfteverfall. Seit 8 Wochen Ödeme und Diarrhöen. Häufig Harndrang.

Bei der Aufnahme: Herabgekommener Ernährungszustand. Großer Milztumor, fast die ganze linke Bauchseite einnehmend. Leber: Perkutorisch wenig unter dem Rippenbogen nachweisbar. Temperatur 37,8°.

Blut: Hb. 62 ‰, R. 2 650 000, W. 155 000, Po. 53,3 ‰, gr. L. 1 ‰, kl. L. 1,2 ‰, Ma. 8,5 ‰, Mono. + Übg. 6,3 ‰, Eos. 3,2 ‰, neutroph. Myel. 24 ‰, eosinoph. Myel. 3,7 ‰.

Auf 500 Zellen 12 Normoblasten und 2 Megaloblasten.

In der Klinik:

8. November. Ausgeschiedene Harnsäure 1,488 g } in 24 Stunden.
" Phosphorsäure 2,2 " }

16. Dezember. Milz erheblich verkleinert, überragt den Rippenrand nur noch um 4 Querfinger (auf Röntgenbehandlung hin). Milz etwas schmerzhaft.

Leukopenie: 4300 Weiße. Daher nach der 25. Bestrahlung Aussetzen der Röntgenbehandlung.

11. Januar 1908. Milztumor unverändert. Leukopenie etwas abnehmend. Haut an der Bestrahlungsstelle dunkelbraun pigmentiert. Keine Entzündungserscheinung. Augenhintergrund normal.

2. Januar. Allgemeinbefinden gut. Hochgradige Leukopenie: Weiße 1500.

13. Januar. Auf Wunsch der Patientin Entlassung.

Blutbild: Hb. 70 %, R. 4 190 000, W. 2600, Po. 67 %, gr. L. 7 %, kl. L. 15 %, Ma. 5 %, Eos. 5 %, keine Myelocyten.

3. klinische Aufnahme: 20. Mai bis 11. Juli 1910.

Nach ihrer Entlassung wurde Patientin 2 Jahre lang dauernd bestrahlt, und zwar fand alle 8—14 Tage eine Bestrahlung von einigen Minuten statt. Seit $\frac{1}{2}$ Jahr Verschlimmerung des Zustandes: Mattigkeit, Flimmern vor den Augen, Schmerzen in den Beinen, Ödeme der Beine, Anschwellung des Leibes.

Bei der Aufnahme großer Milztumor, bis 3 Querfingerbreiten rechts vom Nabel.

Leber nicht palpabel, perkutorisch nicht vergrößert. Außer geringer Schwellung der Inguinaldrüsen keine Drüsenschwellung. Starke Schmerzhaftigkeit der langen Röhrenknochen der Beine; am Augenhintergrunde unten innen von der rechten Papille eine kleine Blutung.

Blutbild: Hb. 38 %, R. 2 350 000, W. 196 000, Po. 16 %, gr. L. + Myelobl. 20 %, kl. L. 0, Ma. 16 %, Eos. 4,25 %.

Myelocyten: neutroph. 31,5 %, basoph. 3,25 %, eosinoph. 7,5 %.
8 Normoblasten, davon 2 in Mitose.

In der Klinik: 21. Mai: Einleitung der Röntgenbestrahlung. Es findet jeden 2. Tag eine Bestrahlung statt. 29. Mai: Zahl der gr. L. + Myelobl. = 9,8 %. 26. Juni: linksseitige Pleuritis sicca. Aspirindarreichung. Die Zahl der gr. L. + Myelobl. ist auf 3,0 % gesunken. 28. Juni: Lungenbefund unverändert, kein Eiweiß im Urin. Milztumor überragt die Mittellinie nur wenig.

Die Temperatur ist während des klinischen Aufenthaltes nie höher als 37 °.

Blutbild bei der Entlassung am 11. Juli 1910: Hb. 65 %, R. 4 875 000, W. 6250, Po. 67 %, kl. L. 17 %, gr. L. + Myelobl. 3 %, Eos. 1 %, Ma. 5 %, Mono. + Übg. 2 %, Myeloc. 5 %.

Es muß bemerkt werden, daß bei der 3. klinischen Aufnahme sich im Blutbilde 20,0 % große, einkernige, ungranulierte Zellen fanden, die bisher nicht so zahlreich beobachtet wurden. Die Kontrolle im Triacidpräparate ergab, daß sie zum weitaus größten Teile als Myeloblasten zu bezeichnen waren. Im Laufe der Bestrahlung nahm ihre Zahl rasch ab.

4. klinische Aufnahme: 27. Juni bis 22. Juli 1911.

Anamnese: Nach der Entlassung ca. 1 Jahr hindurch Wohlbefinden. Seit 3 Monaten Husten, mäßig reichlicher, eitriger Auswurf. Kein Blut im Auswurf. Vor 2 Monaten in Rußland mehrmaliges (4 oder 5 mal nach Angabe der Patientin) Bestrahlen der Milz ohne Abdecken der Haut bis zu beginnender Hautverbrennung. Seitdem rasches Anwachsen des Milztumors, Leibschmerzen, Abmagerung, Schwellung der Beine, Blässe.

Bei der Aufnahme: Blässe, hochgradige Ödeme der Beine, an der Herzspitze lautes systolisches Geräusch. Sichtbarer arterieller Halspuls. Puls regelmäßig 88, Temperatur 38,2 °.

Kolossaler Milztumor; der untere Leberrand ist in Nabelhöhe fühlbar; keine Drüenschwellungen.

Blut: Hb. 53 %, R. 2 530 000, W. 69 000, Po. 52,5 %, kl. L. 7,8 %, gr. L. + Myelobl. 30 %, Mono. + Überg. 1,2 %, Myelocyten 6,3 %. Auf 1000 Weiße 21 Normoblasten, 3 Megaloblasten.

In der Klinik: Bestrahlung der Milz 3 mal wöchentlich. Trotz Kleinerwerden der Milz Zunahme der Schwäche. Die Zahl der weißen Blutkörperchen steigt bis 165 000, die der Myeloblasten bis 81,6 %, während die polynucleären Zellen entsprechend abnehmen. Während des klinischen Aufenthaltes bewegt sich die Temperaturkurve dauernd zwischen 38 und 39 °. Unter zunehmenden Schwächeerscheinungen erfolgt der Exitus. (Blutbild s. Tabelle.)

Blutuntersuchungen vom 27. Juni bis 20. Juli 1911.

Datum	Hb. %	R.	W.	Po. %	kl. L.	gr. L. + Myelobl.	Eos.	Ma.	Übg.	My.	bas. My.	Normobl.	Myelobl.
27. VI. 11	53	2 530 000	69 000	52,5	7,8	30	0,7	1,5	1,2	6,3	—	1000 : 21	1000 : 3
3. VII.	52	2 540 000	72 000	47,6	5,0	41,2	1,2	1,2	0,3	3,2	0,3	1000 : 12	1000 : 6
8. VII.	42	2 370 000	120 000	26,8	4,8	61,2	0,2	0,8	0,7	4,8	0,7	—	—
13. VII.	38	2 240 000	165 000	18,3	1,0	78,3	0,3	0	0	2,1	—	—	—
20. VII.	39	2 120 000	159 000	12,0	0,8	81,6	0,4	0,8	0,8	3,6	—	—	—

Absolute Zahlen.

27. VI. 11	36 225	5382	20 700	483	1035	828	4347	—
3. VII.	34 272	3600	29 664	864	864	216	2304	216
8. VII.	32 160	5760	73 440	240	960	840	5760	840
13. VII.	30 195	1650	129 195	495	—	—	3465	—
20. VII.	19 080	1272	129 744	636	1272	1272	5724	—

Blutuntersuchungen.

An den aus jener kritischen Periode stammenden Blutausrischnen vom 27. Juni 1911, 29. Juni, 2. Juli, 8. Juli, 13. Juli und 22. Juli habe ich die Färbung nach Jenner, nach Pappenheim, Giemsa mit Ehrlichs Triacid und Hämatoxylin-Eosin angewandt. Dabei ergab sich folgendes:

Die als Myeloblasten angesprochenen Zellen zeigen im Jenner-Präparat ein basophiles, schmales Protoplasma, einen großen blaßblauen Kern mit 2—4 meist nur undeutlich sichtbaren Nucleolen; letztere kennzeichnen sich als hellere Punkte auf dem etwas dunkleren, weil stärker basophilen Kern. Die Gestalt des Kernes ist meist rund, manchmal oval, der Protoplasmasaum zeigt oft Vakuolen und pseudopodienartige Fortsätze.

Bei der Färbung nach Pappenheim erscheint das Protoplasma leuchtend rot, die Kerne graugrün, bei starker Hitzefixation sieht man die Nucleolen als deutliche rosafarbene Punkte, und zwar habe ich immer in den als Myeloblasten gedeuteten Zellen mehr Kernkörperchen (meistens 3—4) gesehen, als bei den großen pathologischen Lymphocyten zweier gleichzeitig beobachteten Lymphämien, so daß ich im Gegensatz zu den

Behauptungen Butterfields u. a. doch die Zahl der Nucleolen als Unterscheidungsmerkmal zwischen beiden Zellarten auffassen möchte, wie Nägeli es tut.

Bei der Färbung nach Giemsa finden sich in den großen, einkernigen Zellen keine Azurgranula.

Im Triacidpräparate zeigt der Kern der Myeloblasten graublau Färbung, das Protoplasma erscheint rosa. In einem Teil derselben sind Granula nicht sichtbar, jedoch sieht man in anderen zarte, neutrophile Körnelungen. Letztere sind als Übergangsformen zwischen Myelocyten und Myeloblasten aufzufassen.

Die Hämatoxylin-Eosinfärbung ergibt außer einer sehr schönen Kernfärbung keine feineren Unterschiede.

In allen Präparaten finden sich neben den Myeloblasten reichlich Myelocyten, eosinophile und neutrophile polynucleäre Leukocyten und ziemlich viele Normoblasten.

Wichtig vor allem ist der Umstand, daß sich mannigfache Zwischenstufen zu den Myelocyten finden, die, wie schon oben erwähnt worden ist, besonders in den Triacidpräparaten hervortreten.

Schon aus dem Krankheitsbilde und den Blutuntersuchungen könnte man unseren Fall als den Übergang einer chronischen Myelämie in eine Myeloblastenleukämie deuten. Der pathologisch-anatomische Befund bestätigt diese Diagnose.

Sektion am 23. Juli 1911 (pathologisches Institut, Königsberg i. Pr., Privatdozent Dr. Lissauer).

Makroskopischer Befund: Äußerst blaß aussehende, weibliche Leiche. An den Knöcheln Ödeme.

Brusthöhle: Zwerchfellstand beiderseits IV.—V. Rippe.

Lunge beiderseits strangförmig verwachsen. In beiden Pleurahöhlen ca. 200 ccm klare Flüssigkeit. Pleura spiegelnd. Über den Oberlappen beiderseits kleine punktförmige Blutungen. In der rechten Spitze ein ca. bohnen großer, verkreideter Herd, ein ebensolcher im linken Unterlappen. Lungen ödematös. Perikard spiegelnd, glatt. Herz von Faustgröße, schlaff. Muskulatur gelblich, mit Flecken durchsetzt, Klappen intakt. Aorta o. B. Halsorgane o. B. Bronchialdrüsen käsig geschwollen. Rechts eine intraclaviculäre Drüse, kirschgroß, weich, rötlich.

Peritoneum spiegelnd. In der Bauchhöhle ca. 150 ccm klare, gelbliche Flüssigkeit. Milz enorm vergrößert, bretthart, reicht bis in das kleine Becken hinab. Maße $38 \times 18 \times 17$ cm. Gewicht 4500 g. Kapsel straff gespannt, verdickt. Der Durchschnitt ist gleichmäßig, derb, dunkelrot. Man sieht kleine, ca. stecknadelkopfgroße, weiße Knötchen. Unter der Kapsel ein ca. kirschgroßer, weißer, infarktartiger Herd. Nieren sehr blaß, anscheinend o. B. Oberfläche glatt. Nebennieren o. B. Leber stark vergrößert. Gewicht 4200 g. Oberfläche glatt. Farbe hellgelb, mit weißen, kleinerbsengroßen Knoten durchsetzt. Gallenblase o. B. Die retroperitonealen, ferner die um die Aorta und die Iliacae gelegenen Drüsen, besonders die Drüsen in der Nähe des Milzhilus und der kleinen Kurvatur des Magens stark vergrößert, markig, rötlich. Die übrigen Bauchorgane o. B. Das Knochenmark ist von roter Farbe.

Mikroskopischer Befund. 1. Untersuchung der Organe an Schnittpräparaten.

Von Färbemethoden wurden angewandt: Hämatoxylin-Eosinfärbung, van Gieson, Nägeli-Fischer-Färbung (s. Nägeli), Schridde-Färbung, Sudanfärbung auf Fett, Butterfield-Modifikation der Jenner-Färbung. (Triacidfärbung konnte ich nicht mehr anwenden, da ich die Schnitte erst zur Bearbeitung erhielt, als sie 2 Monate in Formalin gehärtet waren.)

Herz: Muskelfasern gut erhalten. Um die Kerne herum braune Atrophie.

Bei Färbung mit Sudan III fettige Degeneration. In dem interstitiellen Bindegewebe wie in den erweiterten Gefäßen reichlich Leukocyten, die sich bei Fischer- und Butterfield-Färbung hauptsächlich als Myeloblasten, Myelocyten und gelapptkernige Leukocyten erweisen.

Milz: Die Struktur erscheint völlig verwischt. Follikel fehlen, Trabekel sind nur spärlich. Massenhafte Pigmentablagerungen.

Das Pigment kann wohl auf Leukocytenzerfall zurückgeführt werden.

Überall sieht man in der Milzpulpa (besonders bei Butterfield- und Fischer-Färbung) zahlreiche, ungranulierte, große Zellen mit großem, rundem, blaßblauem Kern, etwas kleinere Übergangsformen mit neutrophilem Protoplasma und gebuchtetem Kern. Daneben finden sich polymorphkernige Zellen und viele Eosinophile, sowie reichlich Myelocyten.

In den die Milz durchziehenden erweiterten Gefäßen sind dieselben Zellen vorhanden. Außerdem finden sich hin und wieder Riesenzellen.

Lymphdrüsen: Auch hier überwiegen die Myelocyten und Myeloblasten in dem Lymphsinus und den Marksträngen. Follikel sind nur selten noch zu unterscheiden; von Keimzentren ist keine Spur mehr vorhanden. (Periphere Stücke der Drüse konnten nicht untersucht werden, so daß eine Wucherung des lymphoiden Gewebes am Rande, wie sie Port u. a. gefunden haben, nicht festzustellen war.)

Leber: Sudanfärbung ergibt reichliche Verfettung der Leber.

Hämatoxylin-Eosinfärbung, Butterfield- und Fischer-Färbung zeigen, daß überall intraacinär und intrakapillär ein mächtiger myeloischer Zellstaat wuchert und die Leberzellenbalken stellenweise bis zur völligen Atrophie komprimiert sind.

Interstitiell ist keine Infiltration von myeloischem Gewebe sichtbar. Nirgends finden sich lymphomartige Bildungen, sondern überall nur diffuse Infiltration.

Niere: Das Epithel der Harnkanälchen ist stellenweise in trüber Schwellung begriffen. In der Rindensubstanz und vereinzelt auch in der Marksubstanz sieht man streifenförmige Herde leukämischen Gewebes, dessen Zellen wieder hauptsächlich aus Myelocyten, Myeloblasten und Eosinophilen bestehen. Die Glomeruli zeigen nur sehr weite Gefäßschlingen, sonst keine Veränderungen. Thyreoidea o. B.

Der pathologisch-anatomische Befund unseres Falles ist typisch für eine Myelämie, bei der es, wie die massenhaften, in fast allen Organen vorhandenen großen, einkernigen, ungranulierten Zellen zeigen, plötzlich zu einer übermäßigen Proliferation des myeloiden Gewebes gekommen ist.

Um den Charakter jener Zellen auch nach einer neueren Methode festzustellen, wandte ich sowohl an Blutaussstrichen wie an Gefrierschnitten die Oxydasereaktion nach Schultze an. Dabei erhielt ich aber in mehreren Versuchen kein positives Resultat. Die in Formalin fixierten Blutaussstriche und die Schnitte färbten sich zwar beim Eintauchen in die Mischung beider Lösungen (in anderen Versuchen ließ ich auch nacheinander jede Lösung auf das Präparat einwirken) bläulich; jedoch fand ich weder in diesen Schnitten noch in Blutaussstrichen unter dem Mikroskop jemals Zellen mit blaugefärbten Granulis, wie ich sie bei den oben mitgeteilten Myelämiefällen beobachtet hatte.

Epikrise.

In dem vorliegenden Falle handelt es sich um eine lange Zeit typisch verlaufene myeloide Leukämie.

Gerade in diesem Falle tritt zunächst der günstige Einfluß der Röntgenbehandlung deutlich hervor. Wenn auch hier ebenso wenig wie in allen anderen bisher mitgeteilten Fällen von einem Dauererfolge gesprochen werden kann, so ist doch die ungewöhnlich lange Erhaltung des Lebens ($5\frac{1}{2}$ Jahre währte das Leiden) mit den sich manchmal über viele Monate, ja einmal über 1 Jahr erstreckenden Remissionen allein der planmäßig durchgeführten Bestrahlung zu verdanken. Stets erzielten die in der Klinik angewandten Röntgenstrahlen schon nach kurzer Zeit eine deutliche Abnahme des Milztumors, der Leukocytenzahl und der Zahl der pathologischen Zellen im Blute.

Auch dadurch ist unser Fall bemerkenswert, daß fast alle Nachteile der Bestrahlung, wie Anämie, Hautverbrennung, Temperatursteigerung, wenigstens in 4jähriger Behandlungszeit fern bleiben. Nur die gegen Ende des 2. klinischen Aufenthaltes auftretende, ziemlich erhebliche Leukopenie ist als Schädigung der blutbildenden Organe durch die Röntgenstrahlen zu erwähnen.

Während also die mäßige, stets mit Vorsicht angewandte Bestrahlung in der Klinik fast nur günstige Resultate zu verzeichnen hat, ist der 4 oder 5 mal in Rußland angewandten übermäßigen Röntgenbehandlung mit größter Wahrscheinlichkeit die akut einsetzende Exacerbation des leukämischen Prozesses, die Ausschwemmung der Myeloblasten und Erythroblasten, die zum Tode führende Erschöpfung des hämatopoetischen Apparates zuzuschreiben.

Obwohl nach der Ansicht der Autoren das refraktäre Verhalten der Milz, die hochgradige Anämie sowie die vermehrte Zahl

der Myeloblasten im Blute, womit die Patientin in die Klinik kam, Kontraindikationen gegen die Röntgenbehandlung bilden, wurde dennoch sogleich eine mäßige Bestrahlung eingeleitet,

1. weil die Patientin selbst es wünschte;
2. weil gerade bei dieser Patientin durch frühere Bestrahlungen stets eine überraschende Besserung der Anämie und schnelle Abnahme des Milztumors eingetreten war;
3. weil eine mäßige Myeloblastenausschwemmung (30 %) nicht in jedem Falle, wie wir oben gesehen haben, eine ungünstige Prognose stellen läßt.

Allerdings waren die Aussichten in Hinsicht auf den schlechten Allgemeinzustand der Patientin diesmal gering und, wie man voraussehen konnte, hatte die Bestrahlung nicht den gewünschten Erfolg.

Vielmehr ließ sich im Blutpräparate schrittweise eine Zunahme der Myeloblasten verfolgen, bis schließlich der sehr hohe Prozentgehalt von 81,6 % bei einer Gesamtzahl der Leukocyten von 165 000 erreicht war. Gleichzeitig sank die Zahl der polynucleären Leukocyten im differenzierten Präparate auf 12 %, so daß also die Steigerung der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen durch die Myeloblasten bedingt war. Auf den Zerfall der massenhaften Leukocyten ist auch wahrscheinlich das gegen Ende des Lebens auftretende Fieber zurückzuführen.

In vielen Punkten des klinischen Verlaufes stimmt der Fall Lurie mit den bisher mitgeteilten Beobachtungen über einen derartigen atypischen Ausgang einer typischen Myelämie überein. Dadurch aber unterscheidet sich unser Fall von allen anderen, daß sich der Übergang in eine Myeloblastenleukämie allmählich in einem Zeitraum von mehreren Wochen unter wenig stürmischen Allgemeinerscheinungen vollzog, während durchweg in den übrigen Fällen von einer foudroyanten Verschlimmerung der Krankheit und einem plötzlichen Wechsel im Blutbilde berichtet wird.

Die aus jener Übergangsperiode stammenden Blutpräparate lassen zunächst aus dem Vorhandensein der zahlreichen „lymphoiden“ Zellen auf eine Lymphämie schließen. Allein auf Grund der nach verschiedenen Färbemethoden angestellten Untersuchungen der fraglichen Zellen, des pathologisch-anatomischen Befundes und endlich des vorangegangenen myeloiden Stadiums kann man nicht daran zweifeln, daß es sich in diesem Falle um den Übergang einer Myelämie in eine Myeloblastenleukämie handelt.

An dieser Auffassung kann auch der negative Ausfall der Oxydasereaktion nichts ändern; das Fehlen der Reaktion möchte

ich, wie von Jagić und Neukirch, auf eine Schädigung der Zellen durch die intensive Röntgenbestrahlung zurückführen.

II. Die akuten Myeloblastenleukämien.

Die andere Form der Myeloblastenleukämie, die sogenannte „akute“ Myeloblastenleukämie, welche ohne vorhergegangenes leukämisches Stadium unter dem Bilde einer akuten Infektionskrankheit verläuft, ist weit häufiger beschrieben worden als die eben behandelte Übergangsform.

Eine ausführliche Darstellung der bereits veröffentlichten Fälle, des Krankheitsbildes, der Differentialdiagnose und Ätiologie der akuten Myeloblastenleukämie ist erst kürzlich durch A. Herz in seiner Monographie gegeben worden. Es scheint mir daher nicht angebracht, hier nochmals darauf einzugehen.

Diese Form macht der Diagnose meistens weit größere Schwierigkeiten als die Myeloblastenleukämie, die sich aus der Myelämie entwickelt. Daß aber die Unterscheidung der akuten lymphatischen und der akuten Myeloblastenleukämie, wie Herz behauptet, in manchen Fällen nur histologisch, nicht aber klinisch möglich ist, kann ich bei dem heutigen Stande der hämatologischen Technik nicht zugeben. Wie der im folgenden beschriebene Fall zeigt, genügen die vorher angeführten und in diesem Falle angewandten Methoden der Blutuntersuchung, um auch bei kurzdauernder Beobachtung bereits in vivo die Diagnose Myeloblastenleukämie zu stellen.

Es handelt sich um den 14jährigen Laufburschen E. Briese, Königsberg, der zum erstenmal am 18. Oktober 1906 unter der Diagnose Enteritis subacuta in die Klinik aufgenommen wurde. Damals zeigte der Körperbefund außer etwas Meteorismus und Druckempfindlichkeit des Abdomens nichts Abnormes. Insbesondere waren Milz und Leber nicht vergrößert. Temperatur 38,8°, Puls 106.

Die Blutuntersuchung ergab: Hb. 65%, R. 4 275 000, W. 14 650, Po. 85%, gr. L. 7%, kl. L. 7%, Mono. 1%; also außer einer polynucleären Leukocytose völlig normale Verhältnisse.

In der Klinik: Widal für Typhus 1:20 positiv; keine Roseolen. Kein Milztumor. Im Urin Indikan stark vermehrt. Durchfälle. Unter Prießnitz-Umschlägen und Darreichung flüssiger Diät Besserung. 25. Oktober. Im Stuhl keine Tuberkelbazillen. Patient verträgt gemischte Kost, ist völlig beschwerdefrei, wird geheilt am 8. November 1906 entlassen. Die Blutzählung ergab am 23. Oktober 16 150 weiße Blutkörperchen.

Die 2. klinische Aufnahme des Patienten erfolgte am 25. Juli 1911. Patient war 19 Jahre alt. Aus der Anamnese ergab sich:

Nach seiner Entlassung aus der Klinik fühlte Patient sich zunächst ganz gesund und konnte seinen Dienst ohne Beschwerden verrichten.

Seit Anfang April 1911 fühlte er sich matter als sonst und hatte keinen rechten Appetit.

Seit derselben Zeit soll der Mutter des Patienten seine Blässe aufgefallen sein; auch soll er seit dieser Zeit auffallend viel geschlafen haben. Anfang Juni bekam er im Dienst ohne erkennbare Veranlassung heftiges Nasenbluten. Seit dieser Zeit litt er häufiger an Nasenbluten, das immer ganz spontan auftrat. Dabei wurde er immer matter und blasser, konnte aber einstweilen seinen Dienst noch verrichten. Vor 8 Tagen soll er angefangen haben zu fiebern. Der Urin soll seitdem dunkel und trüber als sonst gewesen sein. Der Appetit war ganz schlecht. Patient hat nie erbrochen. Das Nasenbluten trat auch in der letzten Zeit noch häufiger auf. In den letzten Tagen fühlte Patient sich so schwach, daß er nicht mehr zum Dienst gehen konnte. Der Arzt überwies ihn wegen einer festgestellten Milzschwellung der Klinik.

Bei der Aufnahme: Schlechter Ernährungszustand. Hochgradige Blässe. Temperatur $37,4^{\circ}$, Puls 108. Starke Klopfempfindlichkeit der Knochen. Geringe Drüsenschwellungen in Achselhöhlen und Leistenbeugen. Normaler Lungenbefund. Herz ein wenig nach links verlagert. Leises systolisches Geräusch. Abdomen mäßig aufgetrieben, besonders in der linken Seite. Man fühlt daselbst die kolossal vergrößerte, derbe Milz, die den größten Teil der linken Bauchhälfte einnimmt und auch in die rechte Bauchhälfte hineinragt. Nach unten überragt sie die Nabelhorizontale um 6 cm. Die Mittellinie überschreitet sie um 3 cm. Die Milzdämpfung reicht nach vorn bis zur 7. Rippe. Die Leber überragt den Rippenbogen um 4 cm, ist von normaler Konsistenz und glatt.

Urin nicht aufgefangen.

Blut: Hb. $45 \frac{0}{100}$, R. 1 682 000, W. 758 000, Po. $33 \frac{0}{100}$, gr. L. + Myelobl. $49,6 \frac{0}{100}$, kl. L. $1 \frac{0}{100}$, Mono. $0,4 \frac{0}{100}$, Vib. $0,2 \frac{0}{100}$, Ma. $0,6 \frac{0}{100}$, Eos. $0,2 \frac{0}{100}$, eosinoph. Myel. $0,8 \frac{0}{100}$, neutroph. Myel. $14,2 \frac{0}{100}$.

Auf 500 Weiße 11 Normoblasten.

Patient, der schon morgens bei der Aufnahme am 25. Juli leicht somnolent war, wird abends ganz benommen, deliriert und schreit sehr viel.

Keine Lähmungserscheinungen.

Augenhintergrund: Papille beiderseits von einem Kranz von großen Retinalblutungen umgeben. Dazwischen einige weiße Flecken. Papille etwas rot. Venen weit, geschlängelt.

Patient ist ganz bewußtlos, keine Nackensteifigkeit, kein Erbrechen.

Blut: W. 781 000, Po. $32 \frac{0}{100}$, gr. L. + Myelobl. $56,2 \frac{0}{100}$, kl. L. $1,6 \frac{0}{100}$, Mono. $0,6 \frac{0}{100}$, Übg. $1,0 \frac{0}{100}$, Ma. $1,0 \frac{0}{100}$, Eos. $1,4 \frac{0}{100}$, eosinoph. Myel. $1,2 \frac{0}{100}$, neutroph. Myel. $5,0 \frac{0}{100}$.

Auf 500 Weiße 4 Normoblasten.

Nachmittags 4 Uhr Exitus.

26. Juli 1911. Sektionsprotokoll. Privatdozent Dr. Lissauer.

Außeres: Mittelgroße männliche Leiche mit blasser Gesichtsfarbe und schwachem Fettpolster.

Brusthöhle: Zwerchfellstand rechts 4. Interkostalraum, links 5. Rippe.

Herz: Perikard spiegelnd und glatt. Im Herzbeutel normale Menge klarer gelber Flüssigkeit. Am Epikard mehrere punktförmige Hämorrhagien. Im Gebiete des linken Vorhofes einige linsengroße, gelbgrüne Flecke. Das Herz ist mäßig hypertrophisch und dilatiert. Das Endokard zeigt stellenweise tigerartige Zeichnung. In den Lungen, die stark ödematös sind, finden sich mehrere bis haselnußgroße, unter der Pleura gelegene, dunkelrote, luftleere Herde.

Bauchhöhle: Peritoneum spiegelnd, glatt. Mesenterialdrüsen stark vergrößert; ebenso die retroperitonealen und Inguinaldrüsen.

Milz etwa auf das 5fache vergrößert, saftig, hellrot. Am vorderen Rande 2 mäßig starke Einkerbungen.

Nieren: Kapsel leicht abziehbar. An der Oberfläche zahlreiche, stecknadelkopf- bis linsengroße prominente Herde. Ebensolche Herde befinden sich in der Nierensubstanz selbst, besonders zahlreich in der linken Niere.

Magen- und Darmkanal: Schleimhaut gerötet; an der Magenschleimhaut zahlreiche Hämorrhagien. Ferner finden sich hier kleinerbsengroße trichterförmige Substanzverluste mit etwas erhabenen injizierten Rändern. Leber etwa auf das doppelte vergrößert. Oberfläche glatt, Konsistenz mäßig weich, Farbe bräunlich-rot. Knochenmark hellrot.

Pankreas und Beckenorgane o. B.

Nervensystem: Pia injiziert, Hirnwindungen abgeplattet; in der Hirnsubstanz zahlreiche punktförmige Hämorrhagien. Im rechten Nucleus caudatus findet sich ein hämorrhagischer Erweichungsherd, der nach hinten bis etwa zum Thalamus opticus reicht. Kleinerer Herd im linken Nucleus caudatus.

Mikroskopische Untersuchung.

Milz: Es sind keine Follikel mehr zu erkennen. (Schnitte von den peripheren Abschnitten liegen nicht vor.) Die Milzpulpa ist myeloid umgewandelt; es herrschen die großen, mononucleären, ungranulierten Zellen vor. Daneben sieht man neutrophile und eosinophile Myelocyten, wenige kleine Lymphocyten. Erythroblasten sind reichlich vorhanden; hin und wieder findet sich eine Knochenmarksriesenzelle. In den erweiterten Gefäßen findet man dieselben Zellen wie in der Pulpa; doch herrschen hier die Myelocyten vor. Das bindegewebige Stroma ist nicht wesentlich verdickt.

Lymphdrüsen: Die zur Untersuchung gelangten Drüsenteile zeigen eine völlig veränderte Struktur. Keimzentren sind nirgends festzustellen. Die Follikel sind völlig verdrängt durch das gewucherte myeloische Gewebe. Man sieht auch hier in der Mehrzahl die großen lymphoiden Zellen, daneben reichlich Myelocyten, Eosinophile, Erythroblasten und polynucleäre Leukocyten. In keinem der Schnitte sind allein Myeloblasten vorhanden. (Schnitte der Kapsel wurden nicht untersucht.)

Leber: Die Leberzellenbalken sind stark verschmälert, an einzelnen Stellen ganz erdrückt von dem myeloischen Gewebe, das hauptsächlich sich aus Myeloblasten und Myelocyten zusammensetzt. Außerdem sieht

man zahlreiche Erythroblasten, vereinzelte polynucleäre Leukocyten. Im interstitiellen Gewebe finden sich außer ganz vereinzelt Zellen keine myeloischen Elemente. Die Kapillaren sind stark erweitert und mit Myelocyten und Myeloblasten, auch Eosinophilen strotzend gefüllt. Hin und wieder beobachtet man Leberzellen, die durch die gewucherten Myelocyten gänzlich aus dem Zellverbände gerissen sind.

Gehirn: In den Gefäßen, deren Lumina stark erweitert erscheinen, und um die Gefäße herum zahlreiche Myeloblasten, Myelocyten, vereinzelte polynucleäre Leukocyten.

Knochenmarksquerschnitt: Die Markhöhle erscheint vollgepfropft mit Zellen, die in der Hauptsache aus Myeloblasten bestehen; außerdem sieht man noch einige gut erhaltene rote Blutkörperchen und viel Hämoglobin.

Niere: Die Zellen der Harnkanälchen und Glomeruli unverändert, längs der Harnkanälchen zahlreiche Myelocyten, Myeloblasten und polynucleäre Leukocyten.

Die Organusstriche, die nach Jenner, Pappenheim, mit Ehrlichs Triacid, Methylenblau und Hämatoxylin-Eosin gefärbt wurden, zeigen sämtlich das Vorhandensein zahlreicher Myeloblasten, Myelocyten neben wenig polynucleären Leukocyten und einer verschwindend kleinen Zahl von kleinen Lymphocyten.

An einzelnen Stellen sind deutlich fein granuliert Übergangsformen zwischen Myelocyten und Myeloblasten zu sehen.

Denselben Befund ergeben die Ausstriche vom Femur-, Wirbel- und Rippenmark.

Epikrise.

Überblicken wir den Krankheitsverlauf in diesem Falle noch einmal im Zusammenhang:

Die Krankheit des Patienten vor 5 Jahren ist völlig belanglos und steht höchstwahrscheinlich in keiner Beziehung zu dem letzten Leiden. Hervorzuheben ist, daß damals zwar die Zahl der Leukocyten ein wenig höher war als der Norm entspricht; das Blutbild jedoch zeigte keine Besonderheiten.

Die letzte Krankheit des Patienten scheint 4 Monate vor seiner klinischen Aufnahme langsam und schleichend mit allgemeiner Mattigkeit, Blässe, Störungen von seiten des Magendarmkanals begonnen und sich in den letzten Monaten verschlimmert zu haben. Besonders treten in letzter Zeit die Zeichen der hämorrhagischen Diathese stark hervor. Eine Ursache für das Leiden ist nicht festzustellen. Bei der klinischen Aufnahme bietet der Kranke das Bild schwerster Prostration. Von lokalen Erscheinungen imponiert am meisten der enorme Milztumor, die erhebliche Lebervergrößerung, sowie die weniger hochgradigen Drüsen-schwellungen. Leider erstreckt sich die klinische Beobachtung

der Krankheit nur auf den kurzen Zeitraum von $1\frac{1}{2}$ Tagen; in dieser Zeit verschlechtert sich der Zustand des Patienten immer mehr; es tritt große Unruhe, Delirien, schließlich völlige Bewußtlosigkeit ein, und es erfolgt der Exitus.

Diagnose.

Aufschluß über das Krankheitsbild lieferte in diesem Falle die Blutuntersuchung. Der Blutbefund sprach im Verein mit den übrigen Organveränderungen so eindeutig für das Vorhandensein einer Leukämie, daß eine Verwechslung mit einer Infektionskrankheit, z. B. Typhus, ausgeschlossen war. Deshalb wurden auch keine anderen klinischen Untersuchungen (Widal usw.) mehr angestellt.

Die Auszählung der Blutkörperchen ergab nämlich außer einer hochgradigen Anämie eine beträchtliche Steigerung der Leukocytenzahl (750 000), und im differenzierten Präparate zeigte sich ein sehr hoher Prozentgehalt an jenen oft geschilderten „lymphoiden“ Zellen.

Welcher Art die Leukämie war, ließ sich aber durchaus nicht ohne weiteres sagen. Ihrem ziemlich akuten Einsetzen und dem raschen Verlaufe nach ist sie wohl zu den akuten Leukämien zu rechnen. Immerhin dürfte eine Krankheitsdauer von 4 Monaten als auffällig lang für eine akute Leukämie gelten; Fälle von akuter Leukämie, die so lange dauern, sind jedenfalls als Ausnahmen zu betrachten. Ebstein u. Litten rechneten zur akuten Leukämie nur Fälle, die höchstens 2 Monate, bzw. 6 Wochen dauerten. Erst spätere Autoren geben zu, daß die Krankheit bis zu 4 Monaten dauern kann. Mit der relativ langen Krankheitsdauer hängt es wohl zusammen, daß die Zahl der weißen Blutkörperchen auffallend hoch war für eine akute Leukämie. Bei der akuten Lymphämie wurden höhere Leukocytenwerte nur von Sternberg (800 000), Stevens (880 000), Pfannkuch (1 000 000), bei der akuten Myelämie nur von Emerson (880 000) beobachtet.

Schwieriger war die Frage zu entscheiden, ob es sich um eine akute Lymphämie oder akute Myeloblastenleukämie handelte. Der Beobachtung von 14,2 % bzw. 5 % Myelocyten neben den Myeloblasten kann eine entscheidende Bedeutung in dieser Hinsicht nicht zugesprochen werden, da auch bei der akuten Lymphämie von Bloch u. Hirschfeld, Pfannkuch und besonders in dem auch histologisch als Lymphämie sichergestellten Falle von Fleischmann ca. 10 % Myelocyten gefunden wurden.

Entscheidend für die Auffassung des Falles als Myeloblastenleukämie waren 3 Momente: 1. Die Beobachtung zahlreicher deutlich erkennbarer Übergangsstufen zwischen Myeloblasten und Myelocyten im Triacidpräparate, wodurch die Natur der großen ungranulierten Zellen als Myeloblasten sichergestellt war, 2. die an Blutaussstrichen positiv ausfallende Oxydasereaktion, welche zahlreiche Zellen mit blauen Protoplasmagranulis erkennen ließ, 3. der für eine Myelämie charakteristische Sektionsbefund.

Demnach haben wir es in dem Fall Briese mit einer Myeloblastenleukämie zu tun.

Diese Diagnose bestätigt aber unsere Annahme, daß es sich hier trotz einer relativ langen Dauer um eine akute Leukämie handelt; denn eine chronische Form der Myeloblastenleukämie ist nicht bekannt. Es käme höchstens noch eine chronische Myelämie in Frage, die zur Myeloblastenleukämie geworden ist; daran ließen vielleicht die hochgradigen myeloiden Veränderungen, insbesondere an der Milz, denken. Der enorme Milztumor ist aber nicht als ein Zeichen von längerem Bestehen des leukämischen Prozesses aufzufassen, da Benjamin u. Sluka in drei Fällen von akuter Leukämie bis ins Becken hineinreichende Milztumoren erwähnen, und besonders bei Kindern öfter starke Milzvergrößerungen beschrieben worden sind. Jedoch spricht wieder die Derbheit der Milz für einen chronischen Prozeß.

Leider konnte auch in unserem Falle wie in zahlreichen anderen mitgeteilten Beobachtungen nicht durch Blutuntersuchungen in der Zeit vor der klinischen Aufnahme ein vorangegangenes aleukämisches Stadium festgestellt werden, was Nägeli bekanntlich für die Gewißheit der Diagnose fordert. Es ist aber hier daran zu erinnern, daß der Übergang von chronischen Myelämien in Myeloblastenleukämien ohne Röntgenbestrahlung noch nicht beobachtet worden ist.

Von klinischen Zeichen, die für den akuten Verlauf der Krankheit in unserem Falle sprechen, möchte ich erwähnen: 1. die massenhafte Ausschwemmung von Myeloblasten im Blute, 2. als Zeichen der hämorrhagischen Diathese das Nasenbluten und die Augenhintergrundsveränderungen, 3. die geringen Drüsen-schwellungen sowie die mäßige Vergrößerung der Leber bei normaler Konsistenz.

Der pathologisch-anatomische Befund liefert hinsichtlich der Entscheidung: akute oder chronische Leukämie fast nur Kriterien für die erste Form der Leukämie.

1. Gehirnblutungen, Blutungen in die Pia mater, epikardiale

22*

Blutungen und Hämorrhagien der Magenschleimhaut als Zeichen der hämorrhagischen Diathese.

2. Ulcera der Darmschleimhaut, die als regressive Prozesse in den leukämischen Wucherungen der Mukosa und Submukosa aufzufassen sind. (Leider ist im Sektionsberichte nicht gesagt worden, ob diese Ulcera an den Peyerschen Plaques oder an anderen Stellen der Darmwand saßen, was für die Differentialdiagnose zwischen akuter myeloider und lymphatischer Leukämie in manchen Fällen sehr wichtig ist.)

3. Die rote Farbe des Knochenmarkes. Allerdings soll nach einigen Beobachtungen bei ganz akuten Leukämien neben den roten Stellen noch das gewöhnliche Fettmark erhalten sein; davon wird in unserem Falle nichts berichtet.

Von dem mikroskopischen Befunde spricht das Überwiegen der großen ungranulierten Knochenmarkszellen im Knochenmark selbst (nach Schridde's Beobachtungen) ausschließlich für eine akute Leukämie. Zugunsten dieser Diagnose ist außerdem noch der Umstand zu erwähnen, daß weder in der Milz noch in der Leber das bindegewebige Stroma erheblich vermehrt ist.

Nach diesen Ausführungen möchte ich den Fall Briese als eine akute myeloide Leukämie auffassen, die zwar nicht einen so stürmischen Verlauf wie manche der in der Literatur mitgeteilten Fälle zeigt, aber doch die hauptsächlichsten Merkmale der akuten leukämischen Erkrankung aufweist. Ausschlaggebend für die Diagnose „myeloide“ Leukämie ist außer dem Vorkommen der Übergangsformen zum Myelocyten der pathologisch-anatomische Befund und vor allem die positive Oxydase-reaktion; entscheidend für die Beurteilung „akute“ Leukämie — die massenhafte Ausschwemmung der Myeloblasten.

Ätiologisch ist der Fall unaufgeklärt. Es steht nur fest, daß kein Trauma vorgelegen hat, das ja nach den von Schimert zusammengestellten Beobachtungen das veranlassende Moment für die leukämische Erkrankung bilden kann.

Auch eine Vergesellschaftung mit einer Infektionskrankheit, die vielleicht eine bis dahin latent verlaufene Leukämie manifest gemacht hätte, wie z. B. Vosswinkel u. Dunzelt es von ihrem Falle annehmen, ist nach den klinischen Untersuchungen abzulehnen.

Die mitgeteilten beiden Fälle von Myeloblastenleukämie können als Repräsentanten zweier Erscheinungsformen dieser Erkrankung

gelten, die hauptsächlich in genetischer Hinsicht grundverschieden voneinander sind: Die erste Form entwickelt sich aus der chronischen Myelämie, in der Regel wohl infolge einer Schädigung durch allzu intensive Röntgenbehandlung, die zur Proliferation zahlreicher ungranulierter Knochenmarkselemente Veranlassung gibt. Die zweite Form tritt meistens ohne bekannte Ursache auf; sie ist bisher von der akuten Lymphämie nicht immer scharf genug abgetrennt worden. Die akute Myeloblastenleukämie macht mitunter diagnostisch große Schwierigkeiten; differential-diagnostisch wird der positive Ausfall der Schultzeschen Oxydasereaktion entscheidend für die Diagnose „Myeloblastenleukämie“ sein.

Zum Schlusse sage ich Herrn Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Lichtheim für die Überlassung der Fälle und Herrn Privatdozent Dr. Borchardt für die liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank. Gleichzeitig danke ich Herrn Oberarzt Prof. Dr. Joachim und Herrn Assistenzarzt Dr. Carl für die Überlassung einiger bei den Sektionen frisch hergestellten mikroskopischen Präparate.

Literatur.

- Ahrens, Über einen Fall von Heilung einer schweren lienalen Leukämie mit großem Milztumor durch Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1904.
- Askanazy, Über akute Leukämie und ihre Beziehung zu geschwürigen Prozessen im Verdauungskanal. Virch. Archiv 137.
- Banti, Die Leukämien. Zentralbl. für Pathologie 1909 Nr. 1.
- Bloch u. Hirschfeld, Zur Kenntnis der Veränderungen am Zentralnervensystem bei Leukämie. Zeitschr. für klin. Med. 1900 Bd. 34.
- Brandenburg, Über die Reaktion der Leukocyten auf Guajak tinktur. Münch. med. Wochenschr. 1900 Nr. 6.
- Browning, A case of mixed-cell Leukamia with a short account of recent views on atypical Leukamias. Lancet 1905. Ref. fol. haemat. 1905 Bd. II p. 716.
- Butterfield, Über die ungranulierten Vorstufen der Myelocyten und ihre Bildung in Milz, Leber, Lymphdrüsen. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 92, 1908.
- Ebstein, Über die akute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 44 p. 343.
- Ders., Pathologie und Therapie der Leukämie. Stuttgart, Ferd. Enke, 1909.
- Elischer u. Engel, Über die Behandlung der Blutkrankheiten. Zeitschr. für klin. Med. LXVII H. 1—3.
- Emerson, Acute Leukamia. Bulletin of the Johns Hopkins Hosp. 1907 p. 71.
- Engel, Ergebnisse der inneren Medizin Bd. VII.
- Fleischmann, Ein Fall von akuter lymphatischer Leukämie. Charité-Annalen 1909 Bd. 23.
- Flesch, Zur Frage der Röntgenbehandlung bei Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1906 Nr. 16.
- Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes 1906.
- Herz, Wiener klin. Wochenschr. 1909 Nr. 14.
- Ders., Die akute Leukämie. Fr. Deuticke, Leipzig u. Wien 1911.

- Helber u. Linser, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Münchener med. Wochenschr. 1906 Nr. 5.
- v. Jagić, Berliner klin. Wochenschr. 1909 Nr. 26.
- v. Jagić u. Nenkirch, Über das Auftreten großer mononucleärer, ungranulierter Zellen im Blute chron. Myelämien. Berliner klin. Wochenschr. 1910 Nr. 19.
- Jochmann u. Müller, Über proteolytische Fermentwirkungen der Leukocyten. Münchener med. Wochenschr. 1906 Nr. 31.
- Klieneberger, Akuter Übergang einer chronischen myeloiden Leukämie in eine akute Myeloblastenleukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1909 Nr. 49.
- Königer, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 87.
- Lenhartz, Deutsche med. Wochenschr. 1897.
- Litten, Zur Lehre von der Leukämie. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1892 p. 159.
- Ders., Diskussion zu A. Fränkel. Verhandl. für innere Med. 1895, Juni, Berlin. S. deutsche med. Wochenschr. 1895, V. B. 27.
- Lossen u. Morawitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 83.
- Meyer u. Heineke, Über Blutbildungen bei schweren Anämien u. Leukämien. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907 Bd. 88 p. 435.
- Nägeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik 1908.
- Oettinger, Fiessinger, Sauphar, Des anémies et des processus leucolytiques survenant dans les leucémies au cours du traitement radiothérapique. La Semaine Médicale 1910 p. 251.
- Pappenheim, Kritiken u. Referate in d. Folia haemat. 1904—1911.
- Ders., Neuere Streitfragen auf dem Gebiete der Hämatologie. Zeitschr. für klin. Med. 1903 Bd. 47.
- Peters, Ein Beitrag zur Leukämiefrage. Münchener med. Wochenschr. 1909 p. 1478.
- Pfannkuch, Beitrag zur Lehre von der akuten Leukämie. Münchener med. Wochenschr. 1904 Nr. 39.
- Port, Akute myeloische Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1908 p. 779.
- Rist et Béclère, Apparition en masse de myéloblastes non granuleux au cours de la leucémie myéloïde. La Semaine Médic. 1910 p. 143.
- Schiefer, Weitere Beiträge zur Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Münch. med. Wochenschr. 1905 Nr. 4 p. 159.
- Schimert, Über Leukämie nach Traumen. Inaug.-Diss. Greifswald 1907.
- Schridde, Myeloblasten, Lymphoblasten, lymphoblast. Plasmazellen. Zieglers Beiträge 1907 Bd. 41.
- Schultze, W. H., Zieglers Beiträge 1906 Bd. 39.
- Ders., Zur Differentialdiagnose der Leukämien. Münch. med. Wochenschr. 1909 Nr. 4.
- Sternberg, Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen u. hämatopoetischen Apparates. Wiesbaden, Bergmann 1905.
- Ders., Über Leukosarkomatose. Wiener klin. Wochenschr. 1908, 14.
- Stevens, A case of acute Leukamia. Lancet 1905. Ref. Fol. haemat. 1905 Bd. 2 p. 297.
- Türk, Demonstration von Präparaten eines Falles von akuter lymphoider Leukämie. Ges. f. innere Med. in Wien 1903.
- Ders., Über die Beziehungen zwischen myeloidem und lymphatischem Gewebe im Verlaufe von Leukämien. Verhandl. des Kongr. für innere Med. 1906 p. 585.
- Violet, Kritischer Wechsel des Blutbildes bei myeloischer Leukämie. Inaug.-Diss. Greifswald 1908.
- Vosswinkel u. Dunselt, Ein Fall von akuter, atypischer Leukämie bei Infektion mit Bact. parat. B. Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 100.
- Warburg, Referat: Münchener med. Wochenschr. 1906 p. 1423.
- van der Wey, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 57.
- Wilkinson, Lancet 1903.

Aus dem pathologischen Institut und der medizinischen Abteilung
des chemischen Institutes der Universität Freiburg i. Br.

Der Gehalt der menschlichen Galle am Cholesterin und Cholesterinestern.

Von

Sidney J. S. Peirce,

Leiter des pathologischen Laboratoriums des General Hospital Winnipeg (Canada).

Die folgende Mitteilung ist das Resultat eines Versuchs, die Methode von A. Windaus für die quantitative Bestimmung des Cholesterins und der Cholesterinester (1) zu verwenden, um diese Stoffe in der menschlichen Galle unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen zu bestimmen.

Das Material wurde von Autopsien erhalten, die in dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg im Wintersemester 1911/12 gemacht worden sind. Es wurde kein besonderer Versuch gemacht, um eine Auswahl der Fälle zu treffen, da wegen der großen Arbeit, die diese Bestimmungen beanspruchen, nur ein kleiner Teil des reichlich vorliegenden Materials benutzt werden konnte.

Die Untersuchung wurde auf folgende Weise gemacht: Die Gallenblase wurde nach der Unterbindung des Ductus cysticus von der Leber abgeschnitten und die Galle in eine kleine, gewogene Flasche mit breiter Öffnung gegossen. Die groben Merkmale der Galle wurden notiert und eine mikroskopische Untersuchung eines Tropfens gut gemischter Galle folgte gleich danach. Wenn die chemische Untersuchung nicht sofort geschehen konnte, wurde die Flasche samt deren Inhalt gewogen und, nachdem ein wenig Äther hinzugefügt war, gut verschlossen gehalten.

Für die Extraktion des Cholesterins sind zwei Methoden verwendet worden, von denen die zweite entschieden die beste zu sein scheint.

Die erste bestand darin, daß die Galle in einen Schacherlischen Apparat gegossen wurde, ohne vorherige Behandlung, außer daß in einigen Fällen destilliertes Wasser zugesetzt wurde. Dann wurde die Galle 3 Tage lang mit Äther extrahiert. Diese Methode hat sich bald als unbrauchbar erwiesen, indem das beständige Fließen des Äthers durch die flüssige Galle in den meisten Fällen eine Emulsion verursachte, welche sich in dem Rohre zur Oberfläche erhob und dann in die untere Flasche floß, so daß eine zweite Extraktion nötig war. Der Zusatz von Kalilauge verhütete die Extraktion des Farbstoffes, konnte aber die Emulsionbildung nicht verhindern. Eine vorherige Behandlung der Galle mit Formalin und nachfolgende Verdünnung verhütete zwar die Bildung der Emulsion, hatte aber eine unvollständige Extraktion zur Folge. Parallele Untersuchungen mit und ohne Formalin geben um 10% niedrigere Zahlen im ersteren Falle.

Die zweite Methode bestand in der Mischung einer gewogenen Quantität der Galle mit einer drei- bis vierfachen Menge wasserfreien Gipses in einem reinen Mörser. Bei gelegentlichem Umrühren während der Absorption des Wassers ist leicht ein völlig trockenes Pulver zu erhalten. Dies wurde, mit vorsichtiger Verhütung von Substanzverlust, in die Hülse eines Soxhlet'schen Apparates gebracht und mit Äther 3 Tage extrahiert. Nach dem Eindampfen des Äthers wurde der Rückstand in 10—20 ccm heißem 96% Alkohol gelöst und mit 20—30 ccm einer 1% Digitoninlösung versetzt. Am nächsten Tag wurde ein Teil der klaren überstehenden Flüssigkeit in eine kleine Flasche abgegossen und noch ein wenig 1% Digitoninlösung zugegeben. Wenn noch ein Niederschlag vorhanden war, wurde der Inhalt der kleineren Flasche in die größere zurückgegossen und mit 10—20 ccm 1% Digitoninlösung nachgewaschen. Dieser Prozeß wurde wiederholt, bis sich kein Niederschlag mehr ergab. Jetzt wird der ganze Niederschlag in einen Gooch-Tiegel gebracht, mit einer geringen Menge 96% Alkohol gewaschen, bei 100° C getrocknet und gewogen.

Um den Gehalt des Cholesterinesters zu bestimmen, wurde das aus der vorherigen Bestimmung des freien Cholesterins stammende alkoholische Filtrat, welchem noch 10 ccm 1% Digitoninlösung beigegeben war, um sicher eine völlige Ausfällung des freien Cholesterins zu erreichen, mit destilliertem Wasser verdünnt und durch Ausschütteln in einem Scheidetrichter dreimal mit reinem Äther extrahiert. Der Äther wurde eingedampft und der alkoholische Rückstand eine halbe Stunde lang mit Natriumäthylat, frisch bereitet

durch Zusatz von 1 g metallischem Natrium auf 25 ccm absoluten Alkohol, auf einem Wasserbad erhitzt. Durch diese Verseifung gelingt es, Reste von Cholesterinestern, welche eventuell noch vorhanden sein könnten, in freies Cholesterin zu verwandeln. Um letzteres zu bestimmen, wurde die alkoholische Lösung nach Zusatz von destilliertem Wasser dreimal, wie oben, mit reinem Äther ausgeschüttelt und nach Eindampfen des Äthers das Cholesterin in der zurückbleibenden alkoholischen Lösung nach der Digitoninmethode, genau wie vorher geschildert, quantitativ bestimmt.

Der Gehalt des Cholesterins wurde aus der gefundenen Menge des Digitonincholesterids durch Multiplikation mit 0,25 berechnet.

Als vorläufiger Versuch wurde eine Bestimmung des Gehaltes an freiem und gebundenem Cholesterin in normaler Ochsen-galle ausgeführt: 380 ccm frischer Ochsen-galle (spezifisches Gewicht 1,025) ergaben 0,4084 g Digitonincholesterid, entsprechend 0,034 % freiem Cholesterin. 100 ccm einer anderen Probe der frischen Ochsen-galle (spezifisches Gewicht 1,015) ergaben 0,0772 g Digitonincholesterin, entsprechend 0,019 % freiem Cholesterin. Die alkoholischen Filtrate der beiden vorhergehenden Bestimmungen wurden vermischt und nachher extrahiert, verseift und wieder extrahiert, wie oben. Der auf diese Art erhaltene Betrag von Digitonincholesterid wog 0,0012 g, entsprechend 0,00006 % der Galle oder 0,2 % der gesamten gefundenen Menge des Cholesterins. Soweit ein Versuch beweisend ist, enthält die normale Ochsen-galle keine Cholesterinester. In Verbindung hiermit wäre an die Beobachtung von Kawamura (2) zu erinnern, daß Cholesterinester, obschon sie in der Nebenniere des Menschen und verschiedener niederer Tiere in bedeutender Menge von gefunden wurden, bei gewissen Tieren, darunter den Ochsen, nicht vorhanden waren.

Einen auffallenden Kontrast gegenüber diesem Experiment bilden die Resultate, welche bei der Untersuchung der ersten Quantität menschlicher Galle erhalten wurden. Die Probe stammte von einem Fall von Ileus, gefolgt von allgemeiner Peritonitis. Der äußeren Beschaffenheit nach war die Galle dunkelgrün, beinahe schwarz und von einer ungewöhnlich dicken, beinahe syrupartigen Beschaffenheit. Die mikroskopische Untersuchung ergab zahlreiche Cholesterinkristalle und beträchtliche Mengen brauner körniger Niederschläge. Die Extraktion und Bestimmung wurde genau wie in den vorhergehenden Fällen gemacht. 49,8 g Galle ergaben 0,8540 Digitonincholesterid entsprechend 0,429 % freiem Cholesterin, und

0,1576 g Digitonincholesterid entsprechend 0,071 % gebundenem Cholesterin oder 15,5 % der gefundenen Gesamtmenge des Cholesterins. Eine besondere Bedeutung darf freilich diesem Befund nicht zugeschrieben werden, da wir noch immer nichts Sicheres über die Faktoren wissen, welche eine vollständige Ausfällung von Cholesterin in dem ursprünglichen Extrakt verhindern können. Aus dem Folgenden ist ersichtlich, daß eine so hohe Menge von gebundenem Cholesterin in keiner weiteren Bestimmung gefunden wurde, da die Zahlen zwischen einer Spur und 0,027 % des Gewichtes der Galle schwanken.

Im ganzen wurden 47 Proben von menschlicher Galle mikroskopisch untersucht, von denen Cholesterin in 23 und Cholesterinester in 13 Fällen bestimmt wurde. 5 von diesen 23 auf Cholesterin untersuchten Gallen enthielten verschiedenartige Steine.

Tabelle I gibt die chemischen Zahlen nach den Beobachtungen und Berechnungen, die sich auf die untersuchten Fälle beziehen. Die erste Reihe enthält die Seriennummern der Autopsie, unter denen der betreffende Fall in dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg eingetragen ist.

Tabelle II enthält dieselben Fälle nach dem zunehmenden Prozent des Cholesterins geordnet, gefolgt von der pathologischen Diagnose jedes Falles und einigen der wichtigeren Tatsachen in bezug auf die grobe und mikroskopische Beschaffenheit der Galle. Der Versuch, auf Grund so weniger Fälle ein Gesetz zu konstruieren, würde selbstverständlich ganz unberechtigt sein, nichtsdestoweniger sind einige Eigentümlichkeiten der Tabelle II bemerkenswert. Die erste Tatsache ist die, daß die akuten bakteriellen Infektionen (oder besser Bakteriämien) sich in dem Anfangsteil der Tabelle befinden. In Verbindung damit ist es von Interesse, die neueren Arbeiten einiger französischer Forscher in Erinnerung zu bringen (3), die ein Abnehmen der Menge des Cholesterins im Blute in den Anfangsstadien der akuten infektiösen Fieber feststellten. Die zweite bemerkenswerte Tatsache ist das Vorhandensein bestimmter Fälle mit sehr hohem Cholesteringehalt. Diese sind nämlich die sechs letzten auf der Tabelle. Sie zeigen gemeinsame bemerkenswerte Eigentümlichkeiten. Als bereits grob erkennbares Merkmal kann man es bezeichnen, daß alle diese Gallen eine dunkelbraungrüne Farbe zeigten und in einigen Fällen sogar fast schwarz und von einer dicken syrupartigen, in manchen Fällen fast teerartigen Konsistenz waren. Ihr spezifisches Gewicht war ein verhältnismäßig hohes. Mit einer einzigen Ausnahme (Nr. 448) zeigten sie bei der

mikroskopischen Untersuchung zahlreiche Tafelkristalle mit abgebrochenen Ecken, wie sie für das Cholesterin typisch sind. Ein anderer Fall mit gleichen Merkmalen muß hier angeschlossen werden. Es war ein Fall einer allgemeinen eiterigen Peritonitis, die einem Kaiserschnitt bei Placenta praevia folgte. Die Galle war von gleicher teerartiger Beschaffenheit und zeigte bei mikroskopischer Untersuchung zahlreiche Cholesterinkristalle. Eine Bestimmung des Cholesterins wurde nicht ausgeführt, deshalb befindet sie sich nicht in der Tabelle II. Es scheint besonders bemerkenswert, daß bei der mikroskopischen Untersuchung der frischen Galle Cholesterinkristalle nur in solchen Fällen zu sehen waren, in denen eine intra vitam stattgehabte Konzentration der Galle deutlich konstatiert wurde. Nach Cholesterinkristallen wurde sorgfältig in allen Fällen gesucht, aber nur in diesen Fällen waren sie zu finden.

Eine dritte merkwürdige Tatsache ist der hohe Cholesterin-gehalt in dem puerperalen Falle (Nr. 459) und vielleicht könnte der oben erwähnte Fall (Nr. 413) hinzugefügt werden, die beide an eine Mitteilung der eben citierten Autoren (4) und diejenige von Neumann und Herrmann erinnern, welche finden, daß der Gehalt des Cholesterins im Blute in den letzten 2 Monaten der Schwangerschaft zunimmt.

Man könnte denken, daß die Schwankungen im Prozentgehalt des Cholesterins von der verschiedenen Konzentration der Galle allein abhängen. Die Bedingungen, unter denen eine starke Konzentration der Galle eintreten kann, würden in den letzten sechs Fällen der Tabelle II leicht in einer Abnahme des Flüssigkeitsgehaltes des Körpers zu finden sein, wie sie bei der allgemeinen Peritonitis, dem Coma bei Apoplexie oder einer hochgradigen Stenose der Speiseröhre mit Erschwerung der Nahrungsaufnahme gegeben ist.

Es ist aber vielleicht richtiger, anzunehmen, daß nicht nur die Konzentrationsänderungen, wie sie durch den Flüssigkeitsverlust des Körpers hervorgerufen sind, an der Vermehrung des Cholesterins Schuld tragen, sondern daß gleichzeitig auch eine besonders reichliche Sekretion von Cholesterin stattgefunden hat. Es ist schon lange, besonders durch die Untersuchungen Naunyn's festgestellt, daß einfache Eindickung der Galle keine Cholesterinausscheidung zur Folge hat. Wenn aber in den genannten Fällen fast ausnahmslos mehr oder weniger reichliche Mengen von freien Cholesterinkristallen in der Galle gefunden wurden, so deutet auch das

in Übereinstimmung mit den chemischen Befunden auf eine spezifische Übersättigung der Galle mit Cholesterin hin. Diese vermehrte Cholesterinausscheidung wird entweder von einem besonderen Zustand der Leber oder von einem vermehrten Cholesteringehalte des Blutes abhängig sein. Es ist nun bemerkenswert, daß von den früher erwähnten französischen Autoren gerade bei der chronischen Nephritis eine Erhöhung des Cholesteringehaltes im Blute gefunden wurde und daß andererseits, wie ebenfalls bereits erwähnt, in der Gravidität eine Zunahme der Cholesterinestermenge im Blute stattfindet. Man wird also die merkwürdigen Übereinstimmungen in den Ergebnissen der chemischen Blutuntersuchungen und der chemischen Galleuntersuchungen kaum als Zufälligkeiten deuten können. Und es ist zu hoffen, daß ausgedehntere Untersuchungen der menschlichen Gallen, bei denen gleichzeitig die Morphologie der Gallen, das ganze Krankheitsbild und der pathologisch-anatomische Befund berücksichtigt werden, zu einem besseren Verständnis der Pathologie der Gallensekretion führen werden. Bei allen diesen Untersuchungen von Leichengallen ist natürlich der Einwand zu berücksichtigen, daß die in dem Moment des Todes in der Gallenblase zu findende Flüssigkeit nur ein vorübergehendes Stadium der Gallensekretion darstellt, deren sehr wechselnde Phasen bezüglich des Cholesteringehaltes gerade durch die Bacmeister'schen Untersuchungen (6) von neuem festgestellt worden sind. Demgegenüber muß aber betont werden, daß für die Mehrzahl der hier untersuchten Fälle, wo es sich um chronische Leiden handelt, die Nahrungsaufnahme gegen Ende des Lebens nicht mehr sehr reichlich war, der Tod jedenfalls nicht auf der Höhe einer kräftigen Verdauungsperiode eintrat, so daß also nahezu gleiche Bedingungen für alle Fälle gegeben waren. Jedenfalls würden, selbst wenn der Nahrungseinfluß nicht ganz ausgeschaltet sein sollte, die auffälligen Beziehungen zwischen dem Cholesteringehalt der untersuchten Gallen zu den von anderen Autoren festgelegten Cholesterinbefunden im Blute erst recht Aufmerksamkeit verdienen.

Alle diese Schlußfolgerungen betreffen nur das freie Cholesterin; aus den oben angegebenen Zahlen, welche das gebundene Cholesterin zeigen, möchte ich keine Schlußfolgerung ziehen.

Dem Verfasser ist es eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Aschoff für die Anregung zu dieser Arbeit und für seinen Rat und Hilfe, und Herrn Professor Dr. A. Windaus für die

ausführlichen Unterweisungen in den Einzelheiten der Methode und für seinen Beistand und Liebenswürdigkeit seinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Hoppe-Seyler's Zeitschr. Bd. 65 p. 110.
2. Kawamura, Cholesterinesterverfettung. Gustav Fischer, Jena 1911.
3. Chauffard, Laroche et Grigant, Semaine Médicale 6. Dez. 1911.
4. Dies., Soc. Biol. Bd. 70 p. 536 April 1911.
5. Neumann u. Herrmann, Wiener klin. Wochenschr. Nr. 12 p. 411, 33 März 1911.
6. Bacmeister, Biochemische Zeitschr. 26, 314, 1910.

Tabelle I.

Sekt.-Nr.	Galle in g	Extraktion	Digitonincholesterid in g		In Prozent		Gesamt- cholest.-Menge an gebundenem Cholest.
			freies Cholesterin	gebundenes Cholesterin	freies Cholesterin	gebundenes Cholesterin	
Ochsengalle	380 ccm	Schacherl'scher Apparat	0,4084	0,0012	0,034	0,00006	0,2
410	100	"	0,0772	—	—	—	—
415	49,8	"	0,8540	0,1576	0,019	0,071	15,5
432	59,4	"	0,0618	0,0054	0,429	0,002	8,1
434	16,7	"	0,0062	—	0,026	—	—
433	16,2	"	0,0072	—	0,009	—	—
487	13,1	"	0,0549	—	0,011	—	—
489	14,6	"	0,0332	—	0,104	—	—
445	16,6	Schlet'scher Apparat	0,1408	0,0004	0,057	0,0007	7,7
447	24,2	Schacherl'scher Apparat	0,1077	0,0212	0,213	0,022	16,4
448	18,7	Schacherl'scher Apparat	0,1188	—	0,111	—	—
449	20,9	Schlet'scher Apparat	0,3860	0,0058	0,460	0,007	0,3
450	17,2	"	0,6950	0,0040	1,010	0,005	0,5
452	25,0	"	0,1700	0,0276	0,170	0,027	13,9
453	12,2	"	0,1082	—	0,189	—	—
455	30,0	Schacherl'scher Apparat	0,3844	0,0248	0,322	0,021	6,0
456	12,5	Schacherl'scher Apparat	0,0178	—	0,039	—	—
459	14,8	Schlet'scher Apparat	0,1776	0,0080	0,300	0,013	4,3
460	22,8	"	0,2534	0,0182	0,277	0,020	6,7
462	28,2	"	0,4664	—	0,490	—	—
469	21,0	"	0,0354	Eine Spur	0,042	Eine Spur	—
2	13,7	"	0,2204	0,0124	0,403	0,022	5,3
7	19,0	"	0,0750	—	0,098	—	—
16	15,5	"	0,0628	—	0,101	—	—
	13,5	"	0,6958	0,0110	1,204	0,020	1,5

Tabelle II.

Cholesterin in %		Sekt.-Nr.	Alter	Pathologische Diagnose	Grobe Merkmale der Galle						Mikroskopische Untersuchung der Galle			
freies	gebundenes				Farbe	Konsistenz	Geruch	Spez. Gew.	Konkremente	Bakterien	Fett	Cholesterinkristalle	branne amorphe Niederschläge	
0,009	—	432	41	Allgemeine Septikämie Nach Verbrennung entstandene Sepsis Erysipel (Dementia semilis)	braun	dünn	—	—	keine	vorhanden	keins	keine	—	
0,011	—	434	4		—	—	—	—	—	—	keine	—	geringe Mengen	
0,026	0,002	415	82		fäkal	—	vorhanden	—	—	—	vorhanden	als geringe Tropfenbildung in Zellen	—	—
0,039	—	455	39	Typhus (Stadium der Schorfbildung)	grün	ziemlich dick	—	—	keine	in Kulturen vorhanden	—	—	—	
0,042	—	462	77 1/2	Fibrinöse Pneumonie	dunkelbraun	dünn	fäkal	1,017	vorhanden	vorhanden	einige Tropfen	—	keine	
0,057	0,0007	437	20	Allgemeine miliare Tuberkulose	dunkelgrün	ziemlich dick	—	—	keine	keine	keins	—	vorhanden	
0,098	—	2	48	Chronische Dysenterie	—	schleimig	—	1,030	—	—	—	—	—	beträchtliche Mengen
0,101	—	7	31	Chronische Nephritis	braungrün	—	—	1,024	—	—	—	—	—	keine
0,104	—	433	65 1/2	Myokarditis	braun	ziemlich dick	—	—	—	vorhanden	als geringe Tropfenbildung in Zellen	—	—	geringe Mengen
0,111	0,022	445	49	Leukämie	—	—	—	—	vorhanden	keine	—	—	keine	
0,159	—	447	44	Tod nach Thyreoidektomie (Blutungen)	dunkelgrün	schleimig	—	—	keine	—	keins	—	—	—
0,170	0,027	450	64	Subphrenischer Absceß (keine Sepsis)	braun	dünn	fäkal	—	vorhanden	vorhanden	vorhanden, geringe Mengen davon doppelbrechend	—	—	beträchtliche Mengen
0,189	—	452	16	Fibrosarkom des Unterkiefers	dunkelbraun	ziemlich dick	—	—	keine	keine	keins	—	—	vorhanden
0,213	—	439	35	Uteruscarcinom, Metastasen in den Lendenwirbeln	—	—	—	—	—	—	—	—	—	mäßige Mengen

Fortsetzung von Tabelle II.

Cholesterin in %		Sekt.-Nr.	Alter	Pathologische Diagnose	Farbe	Grobe Merkmale der Galle				Mikroskopische Untersuchung der Galle			
freies	gebundenes					Konsistenz	Geruch	Spez. Gew.	Konglomerate	Bakterien	Fett	Cholesterin in Kristallen	braune amorphe Niederschläge
0,277	0,020	459	23	Eklampsie	braun	ziemlich dick	—	—	keine	keine	keins	keine	beträchtliche Mengen
0,300	0,013	456	24	Tuberkulöse Peritonitis	dunkelgrün	schleimig	—	—	"	"	"	"	Mengen
0,322	0,021	453	56	Lungenphthise, Diabetes	braungrün	ziemlich dick	—	—	"	"	"	"	beträchtliche Mengen
0,403	0,022	469	34	Ileus, allgemeine akute Peritonitis	fast schwarz	teerartig	—	1,052	"	"	einige Tröpfchen nicht doppelbrechend	Vorhanden	"
0,429	0,070	410	55	Ileus, fibrinöse Peritonitis	braun	sirrupartig	—	—	"	"	keins	"	"
0,460	0,007	448	38	Chronische Nephritis, Apoplexie	braungrün	—	—	—	einige stecknadelköpfgroße Konglomerate von schwarzer Farbe	"	"	keine	geringe Mengen
0,490	eine Spur	460	68	Diffuse eiterige Peritonitis, arteriosklerotische Schrumpfleiere	"	ziemlich dick	—	—	keine	"	einige Tröpfchen in Zellen	Vorhanden	—
1,010	0,005	449	42	Genuine Schrumpfleiere, Apoplexie	braunschwarz	teerartig	—	1,088	Vorhanden	"	einige Teils einfach, teils doppelbrechende Tröpfchen	zahlreich	mäßige Mengen
1,284	0,020	16	44	Ösophaguscarcinom, Hydrocephalus internus, Nieren ohne Befund	"	sirrupartig	—	1,053	keine	"	keins	"	geringe Mengen

Aus der medizinischen Klinik zu Basel.
Direktor: Prof. D. Gerhardt.
Zur Pathologie der chronischen Nephritiden.

Von

Dr. Walter Frey.

Die bis vor kurzem allgemein übliche Unterscheidung und Bezeichnung der einzelnen Formen von chronischer Nephritis war wenig befriedigend, denn sie stand mit den klinischen Erscheinungen oft in zu scharfem Widerspruch. Man hat sich das auf dem Kongreß der Pathologen zu Meran 1905 mit aller Deutlichkeit gesagt (Müller, Ponfick) und suchte mehr Anlehnung an die Klinik. Während aber seither auf dem Gebiete der akuten Nephritis die Arbeiten der Tübinger Schule (Schlayer, Hedinger u. a. (1)) erfolgreich den Zusammenhang zwischen klinischem Bild und dem mikroskopischen Befunde zu demonstrieren vermochten und damit die Systematik um ein gutes Stück weiter brachten, hatten bei der chronischen Form, speziell der Schrumpfniere, die vielen daraufhin gerichteten Versuche lange Zeit keinen durchschlagenden Effekt gehabt.

Es war deshalb von großem Interesse, als Jores (2) die anatomische Zergliederung neu in Angriff nahm und nachwies, daß unter genauer Berücksichtigung vor allem der Nierengefäße es möglich ist, Klinik und anatomischen Befund in Übereinstimmung zu bringen. In engem Zusammenhang mit chronischer Nephritis steht die Arteriosklerose; durch die Jores'schen Arbeiten hat ihre Stellung in der Nierenpathologie eine klarere Deutung erfahren und damit ätiologisch und therapeutisch verwertbare Richtpunkte abgegeben.

Die Ideen von Jores fanden bald in Volhard's (3) Beobachtungen ihre klinische Stütze, und die auf der Basler Klinik gesammelten Erfahrungen, welche Prof. Gerhardt schon einmal kurz besprochen hat (4), führen im wesentlichen zu ähnlichen Er-

gebnissen; immerhin mit einigen Abweichungen, die eine besondere Besprechung rechtfertigen.

Volhard prüfte das funktionelle Verhalten der Nieren und nahm als Kriterium ihrer Leistungsfähigkeit das spezifische Gewicht des Harns, das Verdünnungs- und Konzentrationsvermögen der Niere, wie es nach dem Vorgang von Koranyi (5), Lindemann (6) und Strauß (7) jetzt allgemein geübt wird.

Auf Grund dieser Methodik und durch Vergleich mit den von Jores aufgestellten Postulaten kommt er dazu, 4 Formen auseinander zu halten: Eine Schrumpfniere ohne jede Funktionsstörung mit starker Herzhypertrophie, die der Jores'schen „roten Granularniere“ entspräche. Andererseits die Schrumpfniere entzündlichen Ursprungs, die „sekundäre Schrumpfniere“ von Jores, welche Wasser verzögert ausscheidet und nicht imstande ist zu konzentrieren, mit geringer oder fehlender Herzhypertrophie. Dann eine Kombinationsform von roter Granularniere mit echter Nephritis; Fälle, welche besonders starke Herzhypertrophie aufweisen und funktionell untüchtig sind. Und als vierte Form noch eine Schrumpfniere, die im Gegensatz zu allen anderen keine Blutdrucksteigerung macht. Der Autor geht nicht weiter auf diesen Typus ein, ist aber der Ansicht, daß er funktionell der „sekundären Schrumpfniere“ nahe stehe.

Unseren Untersuchungen, welche sich auf die innerhalb der letzten 4 Jahre an der Klinik behandelten Fälle (mit Ausschaltung der ungenügend beobachteten) beziehen, liegt derselbe Gedanke zugrunde. Wir verfolgten auch das Verhalten des spezifischen Gewichtes an Hand ausführlicher Krankengeschichten, prüften außerdem die Konzentrationsarbeit der Niere in fraglichen Fällen durch Salzzulagen und wechselnde Wasserzufuhr und verglichen die gewonnenen Resultate mit den anatomisch nachweisbaren Veränderungen.

Wir verfügen im ganzen über 78 Fälle von chronischer Nephritis. Davon kamen 43 zur Sektion; sie bilden die Kontrolle für die Richtigkeit unserer Betrachtungen.

Nach der Höhe des spezifischen Gewichtes unterscheiden wir 3 Gruppen.

Als I. Gruppe wollen wir diejenigen zusammenfassen, welche klinisch zunächst als nierenkrank imponieren, zugleich aber einen ausgesprochenen Stauungsharn aufweisen mit hohem spezifischen Gewicht und geringer Urinmenge. Von den seziierten Fällen sind es 17.

Sie wurden sämtlich vom pathologischen Anatomen als Schrumpfnieren bezeichnet und zwar 9 als „arteriosklerotische“ Schrumpfnieren, 8 als genuine Schrumpfnieren.

Beide Formen werden, was die klinischen Symptome anlangt, in den Lehrbüchern (Leube, Stern (i. e. Mering), Strümpell) in der Regel gemeinsam behandelt; es gelten als charakteristisch die Beschaffenheit des Urins, der hell sein soll, von niedrigem spezifischen Gewicht, gewöhnlich vermehrter Menge, geringem Eiweißgehalt mit spärlichen Zylindern. Ferner aus der starken Herzhypertrophie, dem hohen Blutdruck, dem Verhalten der Ödeme, welche gering sind oder fehlen, der Retinitis albuminurica und urämischen Symptomen.

Unsere 17 Fälle weichen nun in verschiedenen Punkten ganz wesentlich von dem skizzierten Bilde ab.

Der Urin wird, wie schon gesagt, in geringer Menge entleert, ist von dunkler Farbe, hohem Urobilingehalt und hohem spezifischen Gewicht. Es ist der Harn, wie man ihn bei Herzkranken sieht, deren Niere sekundär in Mitleidenschaft gezogen ist. Je schlechter das Herz arbeitet, je geringer die Wasserausscheidung, um so konzentrierter wird der Urin. Und umgekehrt erkennt man eine Besserung der Zirkulationsverhältnisse auch sofort an dem Aussehen des Urins; er wird heller, das abnorm hohe spezifische Gewicht sinkt, der starke Urobilingehalt nimmt ab, die Menge steigt.

Auch bei der klassischen genuinen Schrumpfniere mit dünnem hellem Urin ist Herzinsuffizienz häufig. Im Gegensatz zu dem Verhalten unserer Fälle mit Stauungsharn paßt sich die Konzentration des Urins aber gar nicht oder nur ungenügend der veränderten Wasserausscheidung an. Die Urinmenge nimmt ab, spezifisches Gewicht und auch die Farbe des Urins bleiben aber fast gleich; selten steigt das spezifische Gewicht über 1014 (vgl. die gegenteilige Ansicht von Noorden (8)). Hier besteht richtige Niereninsuffizienz mit allen den möglichen Folgeerscheinungen. Die Funktion bei den erwähnten 17 Fällen ist hingegen vollkommen intakt.

Aus dem Gehalt des Urins an Eiweiß unterscheiden sie sich ebenfalls von der Schrumpfniere der Lehrbücher. Seine Menge beträgt in 6 Fällen weniger als 1‰, in den übrigen 11 aber mehr, bis 8‰. Und auch hier besteht wieder eine absolute Abhängigkeit von dem allgemeinen Krankheitszustand. Geht es besser, so nimmt das ausgeschiedene Eiweiß rasch ab und verschwindet häufig ganz. Ähnlich verhält es sich mit dem Auftreten von Zylindern.

Herzhypertrophie wurde früher als konstante Folgeerscheinung einer bestehenden chronischen Nierenerkrankung angesehen. Jores hat aber in neuerer Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß diese Ansicht in so allgemeiner Fassung nicht zu Recht bestehe. Er weist an einem großen Material nach, daß es Schrumpfnieren gibt ohne jede Herzhypertrophie und geht so weit, den Grad der Hypertrophie geradezu als Unterscheidungsmerkmal aufzustellen für bestimmte Nephritisarten. Wir haben dieser Frage bei unseren Fällen besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Herzgewichte schwanken beträchtlich; das höchste ist 830 g bei Männern, 820 g bei Frauen. Daneben finden sich aber auch auffallend niedrige Zahlen. Der durchschnittliche Wert beträgt 510 g bei „arteriosklerotischer“ Schrumpfniere und 570 g bei der genuinen Form. Wir kommen auf diese Verhältnisse später noch zurück.

Der Blutdruck wurde durchwegs hoch gefunden, 200 bei den arteriosklerotischen und 230 bei den genuinen Schrumpfnieren (gemessen nach Recklinghausen).

Charakteristisch erscheint das Verhalten der Ödeme. Die klassische Schrumpfniere macht nur selten Ödeme, hier sind sie aber geradezu die Regel, und zwar nach Art der kardialen Ödeme mit Sitz besonders an den unteren Extremitäten, zuweilen hochgradig, so daß gerade sie den Patienten zum Arzt führen. Entsprechend sind seröse Ergüsse häufig, gewöhnlich als Stauungshydrops, doch scheint auch hier diese eigentümliche Disposition für die Entstehung eigentlich entzündlicher Affektionen der serösen Häute vorhanden zu sein wie bei der hypostenurischen Schrumpfniere.

Retinitis albuminurica fanden wir niemals. Es kommen zwar auch Veränderungen des Augenhintergrundes vor, doch viel seltener (2 mal) und dann mehr nach Art der arteriosklerotischen Schädigung (vgl. z. B. die Tafeln von H. Magnus (9)), als weiße Flecken und Blutungen. Nie konnten wir die charakteristischen Stippchen oder die bekannte Papillitis (Stauungspapille?) feststellen.

Diese Punkte genügen, um die recht große Verschiedenheit dieser Gruppe von dem Typus der klassischen Schrumpfniere zu zeigen. Hält man sich an die Lehrbücher, so entgehen solche Fälle einer richtigen Beurteilung; man diagnostiziert Myodegeneratio cordis, idiopathische Herzhypertrophie, Arteriosklerose, die Sektion belehrt uns aber, daß eine richtige Schrumpfniere vorliegt. Oder umgekehrt, man diagnostiziert Nephritis und behandelt, wie wir sehen werden, unnötigerweise mit Nephritisdiät.

Als II. Gruppe wollen wir nun die Fälle betrachten, die nicht mehr zu konzentrieren vermögen. Es sind Nieren, die in guten Zeiten einen reichlichen hellen Harn von einem spezifischen Gewicht 1010, 1012 liefern und dank genügender Wasserzufuhr auch mit ihren geschädigten Epithelien normale Mengen Salz und N aus dem Körper herausbringen. Daß ihre Funktion aber gelitten hat, beweisen alle diejenigen Ereignisse, welche unter normalen Bedingungen einen konzentrierten Urin veranlassen, vor allem Herzinsuffizienz und Fieber. Unsere Beobachtungen sind in dieser Beziehung ganz eindeutig. Verschlechterte Zirkulationsverhältnisse ändern hier wohl die Menge des Urins, nicht aber Farbe und Höhe des spezifischen Gewichtes. Ähnlich verhalten sich solche Kranke, wenn sie z. B. eine Pneumonie bekommen; der Urin bleibt hell, und schon dieser Umstand allein muß die Aufmerksamkeit auf eine wahrscheinlich bestehende schwere Schädigung der Niere lenken. Experimentell läßt sich das sehr deutlich auch nachweisen, dadurch, daß man durch Änderung der Zufuhr von NaCl und Wasser die Niere zwingt, ihr Konzentrationsvermögen zu zeigen. Solche Nieren sind den gestellten Anforderungen nicht gewachsen; das spezifische Gewicht hält sich hartnäckig auf derselben Höhe. Die Folge davon ist Retention, die vorübergehend durch den Körper wohl ertragen wird, auf die Dauer aber schon aus physikalisch-chemischen Gründen mit dem Leben der Zellen unvereinbar ist.

Von unseren 43 Fällen gehören 19 hierher. Sie sind in den Sektionsprotokollen angeführt als genuine Schrumpfnieren (7), sekundäre Schrumpfnieren (11) und eine Übergangsform, eine Mischung von Arteriosklerose mit genuiner Schrumpfung, die merkwürdigerweise keine Herzhypertrophie und keine Blutdrucksteigerung zeigte.

In der Beschreibung der Symptome, außer der abnormen Konzentrationsverhältnisse des Urins können wir uns kurz fassen.

Eiweißgehalt und Menge des Urinsediments an Nierenbestandteilen und Zylindern ist sehr verschieden. Es finden sich Werte bis zu 16‰ und herunter bis „Albumen Spur“. Man bekommt im Gegensatz zu der vorher erwähnten Gruppe von Kranken nicht den Eindruck, als ob der Gesamtzustand des Kranken an der Stärke der Albuminurie oder dem Vorkommen von Zylindern viel ausmacht. Auch hier wie bei dem Verhalten des spezifischen Gewichtes wieder diese verdächtige Konstanz. Herzinsuffizienz, urämische Symptome bleiben fast ohne Einfluß. Der Kranke stirbt, und in den Kranken-

geschichten findet man dieselben Angaben über Eiweißgehalt und morphotische Elemente wie vor Monaten.

Der Grad der Albuminurie ist ein unzuverlässiges Mittel, um verschiedene Nephritisarten voneinander abzutrennen. Immerhin gibt es innerhalb dieser Gruppe der hypostenurischen Nieren doch eine Anzahl, die dauernd viel Eiweiß ausscheiden, 5 ‰ und mehr, andere nur Spuren. Und zwar lassen, entsprechend der gewöhnlichen Regel, Fälle mit geringer Beteiligung des Parenchyms am Erkrankungsprozeß, die sog. genuinen Schrumpfnieren, meist wenig Eiweiß nachweisen, während andererseits solche mit starker Parenchymschädigung, geschrumpfte „chronisch parenchymatöse“ Nephritiden, durchschnittlich viel Eiweiß ausscheiden. Im Hinblick auf die akute Nephritis könnte die Stärke der Eiweißausscheidung vielleicht aufgefaßt werden als Maßstab für die Intensität des Entzündungsprozesses. Es wären die parenchymatösen Formen also wohl floridere Nephritiden. Allerdings kommen auch Ausnahmen vor. Die alkoholische Schrumpfniere ist der Typus der chronischen Nierenentzündung, und doch verfügen wir über solche Fälle, die Eiweißmengen von 5,8 und 10 ‰ nachweisen ließen. Man könnte hier vielleicht von „rezidivierender“ Entzündung sprechen.

Das Herz ist stark hypertrophisch; als durchschnittliche Gewichtszahl bekommen wir bei den genuinen Schrumpfnieren den sehr hohen Wert von 670 g, bei den sekundären Schrumpfnieren nur 535 g. Eine Frau, die neben typisch genuinen Veränderungen auch Zeichen von deutlicher Arteriosklerose der Niere aufwies (grobe, unregelmäßige Einziehungen), hatte ein Herzgewicht von 380 g, sehr auffallende Unterschiede, auf die wir noch zu sprechen kommen.

Die Blutdruckerhöhung ist durchschnittlich 235 (bei dem Übergangsfall nur 190), also etwas höher als bei den Schrumpfnieren mit Stauungsharn, und ohne größere Verschiedenheit je nachdem das Parenchym stark verändert war oder nicht.

Das Verhalten der Ödeme ist nicht eindeutig. Unter den 19 Fällen waren 3 überhaupt frei von Ödem, ohne daß der Verlauf Abweichungen aufwies. Bei den übrigen ließen sich Ödeme nachweisen, und zwar einerseits lange Zeit ante exitum, als typisch nephritisches Ödem der Lokalisation nach und in bezug auf ihre Abhängigkeit von Salz-Retention oder -Ausschwemmung; aber andererseits auch als kardiales Ödem mit Sitz an den unteren Extremitäten als Zeichen sinkender Herzkraft. Diese kardialen Ödeme sind selten stark, die nephritischen aber häufig enorm.

Unsere parenchymatösen Fälle waren stets ödematös, die genuinen Schrumpfnieren hatten Ödem oder auch nicht. Eine scharfe Trennung ist hier nicht möglich.

Von 19 Fällen hatten 15 die bekannte Retinitis albuminurica, teils ohne, teils mit Beteiligung der Papille. Zuweilen ist die Differenzialdiagnose gegenüber arteriosklerotischen Veränderungen im Augenhintergrund schwierig. Das Vorhandensein der weiß glänzenden, radiär um die Macula gestellten Stippchen gibt hier den Ausschlag.

Die III. Gruppe betrifft 7 Fälle mit normalem spezifischem Gewicht, die, wie gleich gesagt sein soll, vielleicht nicht genügend durchuntersucht werden konnten und deshalb etwas mit Vorsicht zu beurteilen sind. Alle figurieren unter der anatomischen Diagnos „chronisch parenchymatöse Nephritiitis“; davon 2 mit deutlicher Schrumpfung.

Die Urinmengen sind meist normal, um 1,5 Liter. Polyurie besteht nie, abnorm niedrige Werte hingegen sind häufig. Der Verlauf ist scheinbar ziemlich wechselnd. Bei Spitaleintritt zuweilen geringe Mengen mit spezifischem Gewicht 1020. Wenn es unter diätetischen Maßnahmen besser ging Mengen von 1500 und spezifisches Gewicht 1014, und ante exitum wieder eine Verschlechterung der Wasserausscheidung mit Ansteigen des spezifischen Gewichts.

Das ausgeschiedene Eiweiß ist nur in einem Fall gering, bei den anderen sind 2‰, meistens sogar über 5‰ angegeben.

In dem Grad der Herzhypertrophie entsprechen diese Fälle den hypostenurischen Nieren mit starker Parenchymschädigung. Das Herzgewicht beträgt durchschnittlich 425 g, ohne Unterschied ob dabei Schrumpfung aufgetreten ist oder nicht.

Der Blutdruck hat den durchschnittlichen Wert von 185 R.H., ist also nur mäßig erhöht.

Ödeme fanden sich in 5 Fällen, zum Teil als Stauungsödem, zum Teil der Lokalisation nach als richtig nephritisches Ödem.

Retinitis albiminurica war 3 mal vorhanden. —

Die besprochenen Gruppen, jedenfalls die erste und zweite, stellen jede für sich den Symptomen nach eine gewisse Einheitlichkeit dar. Ähnlich verhalten sie sich auch prognostisch. Die Schrumpfnierenkranken mit Stauungsharn sterben niemals an Urämie. Als Todesursache ist aufgezeichnet: Herzinsuffizienz (8), Apoplexie (4), Tb. pulmonum (1), Aneurysma aortae (2), Endocarditis (2). Im Gegensatz dazu gingen von den 19 Kranken der 2. Gruppe 12 an Urämie zugrunde; die übrigen starben an

den Folgen von Herzinsuffizienz (1), Endocarditis (3), Pneumonie (2), Apoplexie (1). Von den 7 Kranken der 3. Gruppe mit normalem spezifischem Gewicht starben 5 an Endo- und Perikarditis, 1 an Lungenembolie mit Infarkt, 1 an Urämie.

Die von Volhard (3) vorgeschlagene Einteilung erhält dadurch erst ihren eigentlichen Wert, wenn es möglich ist, die einzelnen Formen histologisch zu charakterisieren.

Jores (2) sah, daß bei den als genuine Schrumpfnieren bezeichneten Nieren eine starke Herzhypertrophie nachzuweisen ist, bei anderen wieder nicht. Und zwar war das kein zufälliges Zusammentreffen, konnte auch nicht durch akzidentelle Ursachen erklärt werden, sondern schien an gewisse bestimmte Unterarten der Schrumpfnieren geknüpft zu sein. Jores trennte daraufhin die früher als genuine Schrumpfnieren bezeichnete Form in 2 Gruppen, 1. die „rote Granulareniere“, welche bei gleichmäßiger Granulierung und braunroter Farbe histologisch charakterisiert ist durch Herde gewucherten Interstitiums mit total verödeten Glomerulis und atrophischen Harnkanälchen in einigermaßen regelmäßiger Anordnung, wechselnd mit Partien erhaltenen oder kompensatorisch vergrößerten Parenchyms. Hierzu kommt das Fehlen oder wenigstens starke Zurücktreten degenerativer Veränderungen von Parenchym und eine starke Ausbildung der Arteriosklerose der kleinen Nierenarterien. — Und 2. die „sekundäre“ Schrumpfnieren, welche bei blaß graugelblicher Färbung histologisch sich auszeichnet durch die mehr unregelmäßige Anordnung der atrophischen Partien. Dazu zeigen die noch erhaltenen Glomeruli das Bild der chronischen Glomerulonephritis. Parenchymdegenerationen sind immer mehr oder weniger stark vertreten, Arteriosklerose der kleinen Arterien ist gering oder kann fehlen. Die geringe Herzhypertrophie ist charakteristisch für diese „sekundäre“ Form, die starke hingegen typisch bei den „roten Granularenieren“.

Volhard ergänzte nun diese 2 Gruppen durch seine „Kombinationsform“ und eine „Schrumpfnieren ohne Blutdrucksteigerung“. Bei der Kombinationsform findet man „sowohl die hochgradige elastisch-hyperplastische Intimaverdickung der Gefäße in einer Ausdehnung wie sie in der Regel nur bei der roten Granularenieren zu sehen ist, als auch die bei der Granularenieren vermißten entzündlichen Veränderungen der sekundären Schrumpfnieren“; dazu eine mächtige Herzhypertrophie. Die 4. Form von Volhard soll sehr selten sein; wir können hier nicht genauer darauf eingehen.

Die Bezeichnung „genuine Schrumpfniere“ findet sich in unseren Protokollen sowohl unter den Fällen mit Stauungsharn als auch bei den insuffizienten Nieren, und es war zu erwarten, daß die ersteren den Typus der „roten Granularniere“ darstellen würden, letztere dagegen zu den „sekundären Schrumpfnieren“ oder sog. Kombinationsformen gehörten.

Volhard schreibt, die Jores'sche sekundäre Schrumpfniere schein „noch etwas häufiger vorzukommen“ als die Kombinationsform. Das uns zur Verfügung stehende Material ließ uns aber leider keinen einzigen Fall finden, in welchem die von Jores verlangten Bedingungen alle erfüllt gewesen wären. Die ganze Unterscheidung ruht auf dem histologischen Befund der Gefäße und dem Grad der bestehenden Herzhypertrophie. Nun hatten wir einen Fall von Urämie, bei dem das makroskopische Verhalten der Niere stimmte, auch waren die Gefäße wenig verdickt, allgemeine Arteriosklerose fehlte, Blutdruck = 195. Entgegen der aufgestellten Regel bestand aber eine recht beträchtliche Herzhypertrophie (485 g); dieser Fall mußte also auch ausscheiden. Wir können uns über diese Form der Schrumpfniere mithin vorläufig nicht weiter äußern, möchten aber doch betonen, daß sie offenbar weit seltener ist, als es Volhard annimmt; es scheint das auch durch die Publikation von Roth (10) bewiesen zu werden, die unter Leitung von Jores selbst entstand und doch im ganzen nur über 6 Fälle von Schrumpfniere ohne Arteriosklerose berichtet, von denen 3 bei der genaueren Untersuchung noch „geringe arteriosklerotische Veränderungen einiger Vasa afferentia und auch weniger Arteriae interlobulares“ zeigten. Auch wird die praktische Bedeutung des neuen Begriffs „sekundäre Schrumpfniere“ keine große sein, indem man solche Fälle klinisch wie anatomisch mit Leichtigkeit der alten sekundären Schrumpfniere subsummieren kann.

Wir beschäftigen uns im folgenden also nur mit den als rote Granularniere und Kombinationsform bezeichneten Schrumpfnieren.

Die histologischen Untersuchungen der nachfolgenden Fälle wurden durch das Baseler pathologische Institut vorgenommen; für die Anfertigung und Durchsicht der Präparate bin ich Herrn Prof. Hedinger zu großem Dank verpflichtet.

a) Fälle mit Stauungsharn.

Frau H., 64jährig, Urinmenge 400 ccm, spezifisches Gewicht 1030, Eiweiß 4,5 ‰, Herzgewicht 530 g, Blutdruck 200, Anasarca stark. Er guß in Pleura und Perikard. Allgemeine Arteriosklerose.

Nieren: Oberfläche hier und da etwas eingezogen. Glomeruli stellenweise etwas dicht stehend, einzelne atrophisch, ganz vereinzelt hyalin umgewandelt. Die gut erhaltenen Glomeruli zeigen starke Stauung. Kapsel der Glomeruli stellenweise bindegewebig verdickt. Tubuli contorti stellenweise atrophisch, sonst o. B. In den Sammelröhren häufig hyaline Zylinder. Das interstitielle Bindegewebe der Rinde stellenweise vermehrt, von einzelnen Lymphocyten durchsetzt. Gefäße häufig verdickt, Intima hyalin, überall prall mit roten Blutkörperchen gefüllt. Diagnose: Stauung + genuine Schrumpfniere.

Frau R., 65jährig, 1800/1018, Eiweiß 1 ‰, Herzgewicht 580 g, Blutdruck 260, Anasarca fehlt. Schwere allgemeine Arteriosklerose.

Nieren: Typische genuine Schrumpfniere. Gefäße leicht verdickt.

Max F., 50jährig, 500/1020, Eiweiß 1 ‰, Herzgewicht 830 g, Blutdruck 250, Anasarca stark. Erguß in Abdomen und Pleura. Allgemeine Arteriosklerose.

Nieren: Unregelmäßige grobe Einziehungen, dazwischen feine Höckerung. Die meisten Glomeruli vollständig hyalinisiert und geschrumpft. In den noch besser erhaltenen ist die Bowman'sche Kapsel verdickt. Die Glomeruli selbst geschrumpft und kernreich. Das Epithel der Harnkanälchen gut erhalten. Im Lumen zahlreiche hyaline Zylinder. Die Harnkanälchen vielfach atrophisch. Das interstitielle Bindegewebe verbreitert und stark mit Lymphocyten infiltriert. Gefäße verdickt. Diagnose: Genuine Schrumpfniere mit Arteriosklerose.

Kühner Fr., 64jährig, 500/1025, Eiweiß 1 ‰, Herzgewicht 760 g, Blutdruck 220, Ödeme vorhanden. Stauungsinduration der Lunge, Stauungsleber. Mäßige allgemeine Arteriosklerose.

Nieren: Rinde mit feinen ziemlich regelmäßigen Einziehungen, denen mikroskopisch kleine Herde von Bindegewebe entsprechen. Darin liegen hyaline Glomeruli, in deren Umgebung oft kleine Ansammlungen von Lymphocyten. Die Glomeruli zeigen z. T. eine Verdickung der Bowman'schen Kapsel. Im Labyrinth hier und da atrophische Harnkanälchen. Die Tubuli recti enthalten z. T. granulierten Zylinder, z. T. ziemlich reichlich Kalkinfarkte. Das bindegewebige Stroma stellenweise wie oben geschildert vermehrt, an anderen Stellen normal. Die Gefäße zum Teil leicht verdickt. Diagnose: Genuine Schrumpfniere.

Johann M., 41jährig, 1000/1021, Eiweiß Spur, Herzgewicht 430 g, Blutdruck 170, Ödeme, Tb. pulm., Erguß in die Pleura. Mäßige allgemeine Arteriosklerose.

Nieren: Mit ziemlich regelmäßigen Einziehungen der Rinde. Im Labyrinth zahlreiche Glomeruli mit verdickter Kapsel, ziemlich viel fibröse, zum Teil hyaline Glomeruli. Die Umgebung mit Lymphocyten infiltriert. In den Tubuli contorti an einigen Stellen Epitheldesquamation neben ziemlich normalen Tubuli, einige atrophisch. Das interstitielle Gewebe ziemlich vermehrt und von ziemlich reichlichen Lymphocyten durchsetzt. Der Blutgehalt des Organs ist ein sehr guter, alle Gefäße prall mit Blut gefüllt. Die Gefäße selbst verdickt. Diagnose: Genuine Schrumpfniere.

b) Hypostenurie.

Leo B., 43jährig, 800/1010, Eiweiß 3⁰/₀₀, Herzgewicht 710 g, Blutdruck 300, Anasarca gering. Pericarditis fibrinosa. Starke allgemeine Arteriosklerose. Urämie.

Nieren: Oberfläche mit feinen ziemlich regelmäßigen Einziehungen. Daneben einzelne gröbere. Zahlreiche hyaline Glomeruli, in der ganzen Rinde zerstreut, reichlich mit Lymphocyten infiltriert. Epithelien der Harnkanälchen stellenweise nekrotisch. Reichlich hyaline Zylinder. Arterien ziemlich stark verdickt. Diagnose: Schwere Kombination von genuiner Schrumpfniere mit Arteriosklerose.

Frau G., 64jährig, 900/1012, Eiweiß 2⁰/₀₀, Herzgewicht 660 g, Blutdruck 310. Ödeme. Starke allgemeine Arteriosklerose. Urämie.

Nieren: Rinde feinkörnig, 5—6 mm, sehr blutreich. Brüchigkeit vermindert. Glomeruli zum Teil atrophisch. Epithelien der Harnkanälchen selten verfettet, Gefäße verdickt. Diagnose: Typische genuine Schrumpfniere.

O. Theophil, 52jährig, 600/1011, Eiweiß 4—8⁰/₀₀, Herzgewicht 740 g (Vitium!), Blutdruck 230. Endokarditis und Perikarditis. Tb. pulm. Schwere allgemeine Arteriosklerose.

Nieren: Rinde zeigt nur an vereinzelt Stellen noch normales Gewebe. Glomeruli größtenteils mit verdickter Kapsel, geschrumpft, vielfach hyalin umgewandelt. Das Epithel der Harnkanälchen atrophisch, Lumen stellenweise stark erweitert, vielfach mit hyalinen Zylindern. Das Interstitium stark vermehrt, reichlich mit Lymphocyten infiltriert, die teils diffus, teils in Häufchen angeordnet sind. Intima der Gefäße stark verdickt. In den Markpyramiden die Epithelien der Harnkanälchen atrophisch, das Interstitium vermehrt. Keine parenchymatöse Degeneration. Diagnose: Typische genuine Schrumpfniere.

Franz L., 35jährig, 3400/1011, Eiweiß $\frac{1}{3}$ —8⁰/₀₀, Herzgewicht 760 g, Blutdruck 300, kein Ödem, Apoplexie. Keine allgemeine Arteriosklerose.

Nieren: Chronische Tuberkulose der linken, kompensatorische Hypertrophie der rechten Niere. In deren Oberfläche leichteste Einziehungen, Glomeruli zum Teil sehr groß, von geringem Blutgehalt; andere zeigen eine mehr oder weniger stark verdickte, manchmal hyaline Kapsel. Daneben finden sich diffus zerstreut, seltener in kleinen Gruppen, ziemlich viele völlig hyaline Glomeruli. Die Tubuli zum Teil stark atrophisch, zum Teil ganz gut erhalten; ihre Epithelien zeigen fast keine Verfettung. Das Zwischengewebe leicht vermehrt, in der Umgebung hyaliner Glomeruli oft leicht mit Lymphocyten infiltriert. Die Gefäße ziemlich dickwandig, oft mit starker Intimaverdickung; ihre Wand, besonders die Media, ist stark verfettet. Diagnose: Genuine Schrumpfniere.

Louis T., 42jährig, 1300/1011, Eiweiß 4⁰/₀₀, Herzgewicht 750 g, Blutdruck 240, ohne Ödem. Allgemeine Arteriosklerose. Urämie.

Nieren: Oberfläche mit embryonalen Furchen, außerdem fein gekörnt. Zeichnung deutlich. Rinde 4—5 mm, etwas blaß. Transparenz gut.

Brüchigkeit herabgesetzt. Rinde mikroskopisch von gleichmäßig verteilten bindegewebigen Herden durchsetzt, in deren Bereich die Harnkanälchen stark atrophisch sind, die Glomeruli fibrös oder hyalin umgewandelt oder mit stark verdickter Bowman'scher Membran. In den Kanälchen zwischen den Narben stellenweise das Epithel gequollen und desquamiert. Die Intima der Gefäße stark verdickt. Im Gebiet der narbigen Herde Infiltration mit Lymphocyten. Sudanpräparat: Ziemlich starke Verfettung der Labyrinthepithelien und der Tubuli recti.

Friedrich F., 50jährig, spezifisches Gewicht 1009, Eiweiß 1‰. Blutdruck 200, Herzgewicht 660, Lungenödem. Starke allgemeine Arteriosklerose.

Nieren: Oberfläche feinhöckerig, grauweiß bis rötlich. Rinde gleichmäßig verbreitert, Blutgehalt mäßig. Reichlich kleine grauweiße Herde. Transparenz im ganzen gut, stellenweise etwas herabgesetzt. Pyramiden blutreich, Brüchigkeit herabgesetzt. Glomeruli dicht stehend, vielfach hyalin. Harnkanälchen mit zahlreichen hyalinen Zylindern, ohne Verfettung oder Nekrose. Stroma verbreitert, mit Lymphocyten infiltriert, Gefäße verdickt. Diagnose: Genuine Schrumpfniere.

Man sieht, daß die Fälle mit Stauungsharn tatsächlich den von Jores für seine rote Granularniere aufgestellten Forderungen entsprechen, sowohl makroskopisch als auch histologisch. Wir fanden deutliche Ausbildung der Arteriosklerose der kleinen Gefäße bei Fehlen von parenchymatösen, degenerativen Prozessen. Die andere Gruppe sollte die Volhard'sche Kombinationsform darstellen; sklerotische Veränderungen der Gefäße sind auch deutlich, wenig zuverlässig aber die erwarteten parenchymatösen Veränderungen. In 2 Fällen sind solche ausdrücklich negiert, in 1 Fall als sehr geringgradig angegeben. Dieses Resultat ist wenig befriedigend, wenn man bedenkt, daß darauf die ganze prinzipielle, doch durchaus verschiedene Betrachtungsweise über das ätiologische dieser Formen von Schrumpfniere basieren soll. Der eigentliche Stützpunkt der Jores'schen Ausführungen, die histologische Differenzierung, hält der Kritik nicht unbedingt Stand.

Wir stehen nicht allein mit unserer Meinung; schon Krehl (11) hat sich in der dem Vortrag von Volhard folgenden Diskussion sehr reserviert ausgedrückt und betont, daß man mit der Unterscheidung anatomischer Unterformen der Schrumpfniere sehr vorsichtig sein müsse. Unsere Resultate ermutigen nicht gerade, auf diesem Wege weiter zu gehen.

Wenn wir nun auch histologisch eine Trennung zwischen einzelnen Schrumpfnierenformen nicht scharf durchzuführen imstande sind, klinisch läßt es sich dagegen machen (man vergleiche den

entsprechenden Passus im Romberg'schen Lehrbuch der Herzkrankheiten p. 73). Unter Berücksichtigung des Konzentrationsvermögens der Niere, des Grades der Herzhypertrophie, der Blutdruckverhältnisse und der Prüfung auf allgemeine Arteriosklerose kommen wir dazu, innerhalb der früher als genuine Schrumpfnieren bezeichneten Fälle eine Gruppe herauszufinden, die den Namen Nephritis gar nicht verdient und besser zur Arteriosklerose gerechnet würde, nämlich die Fälle mit Stauungsharn.

Die folgende Zusammenstellung der Durchschnittswerte gibt über diese Verhältnisse Aufschluß:

	Fälle	Spez. Gew.	Herz- hyper- trophie	Blut- druck- steiger.	Allg. Arterio- sklerose +
Arteriosklerot. Schrumpfnieren	9	erhöht	510	200	9
Vaskuläre Schrumpfnieren (rote gran. Niere Jores)	8	"	570	230	8
Vask. parench. Schrumpfnieren (kombinat. Form Volhard)	7	herabgesetzt	670	253	5
Parenchymat. Schrumpfnieren (sekund. Schrumpfnieren Jores)	—	"	gering	gering	fehlt (Jores)
Sekund. Schrumpfnieren	18	oder "normal	480	200	1

Die „sekundäre Schrumpfnieren“ von Jores ist wegen Mangel an einwandfreiem Material hier nicht verzeichnet. Wir haben aber alles Recht, beim Vergleich der verschiedenen differenzialdiagnostischen klinischen Merkmale an ihre Stelle die alte sekundäre Schrumpfnieren zu setzen; denn sie stellt an sich in ihrer reinen Form einen offenbar sehr seltenen Typus dar und histologisch sind die Grenzen zwischen der Jores'schen und der alten sekundären Schrumpfnieren schließlich doch nur wenig scharf.

Vergleichen wir nun die aus der Tabelle ersichtlichen Daten der Fälle von sog. roter Granularnieren mit denen der parenchymatösen Schrumpfnieren, so erkennt man außer der Verschiedenheit im Konzentrationsvermögen der Niere den großen Unterschied im Verhalten der Herzhypertrophie. Die rote Granularnieren hat starke, die parenchymatöse Schrumpfnieren dagegen nur geringe Hypertrophie. Der Blutdruck ist bei beiden etwa gleich hoch. Allgemeine Arteriosklerose ist bei der ersten stets vorhanden, bei den 8 Fällen von sekundärer Schrumpfnieren nur 1 mal. Zwischen beiden steht die Kombinationsform von Volhard, welche

ausgezeichnet ist durch die maximalen Werte für Herzgewicht und Blutdruck, einerseits klinisch parenchymatös geschädigt erscheint und andererseits gefäßkrank ist; von 7 Fällen lassen 5 eine allgemeine Arteriosklerose erkennen.

Die histologische Trennung der einzelnen Unterarten der genuine Schrumpfnieren können wir nicht anerkennen; klinisch sind wir aber mit Volhard einig und damit auch in der Frage der Ätiologie. Die rote Granularniere ist keine wahre Nephritis. Der Verlauf, das Fehlen jeder funktionellen Insuffizienz zusammen mit den anatomischen Befunden rechtfertigen ihre enge Angliederung an die arteriosklerotische Schrumpfniere Ziegler's.

Damit hat man also zu unterscheiden zwischen vaskulären Schrumpfnieren (= Nephropathia chronica degenerativa sive circulatoria, Aschoff (12)) mit Arteriosklerose einerseits der größeren (arteriosklerotische Schrumpfniere, Ziegler), andererseits der kleinen Nierengefäße (rote Granularniere, Jores) — und parenchymatösen Schrumpfnieren (Nephropathia chronica inflammatoria, Aschoff), wozu unter Umständen die Jores'sche „sekundäre Schrumpfniere“ zu rechnen wäre, vor allem aber die eigentliche geschrumpfte chronisch parenchymatöse Nephritis. In der Mitte steht die Kombinationsform von Volhard.

Diagnostisch ist bei einem Nierenkranken alles Gewicht zu legen auf das Konzentrationsvermögen der Niere. Haben wir Stauungsharn mit Herzhypertrophie und hohem Blutdruck, so handelt es sich um eine vaskuläre Erkrankung der Niere. Ob sie dem Bild der arteriosklerotischen Schrumpfniere oder dem der vaskulären Schrumpfniere entspricht, kann nicht entschieden werden, ist auch von untergeordneter Wichtigkeit.

Ist der Urin dünn und kann die Niere nicht mehr konzentrieren, dann entscheidet der Grad der Herzhypertrophie und Blutdruckerhöhung über die Diagnose Kombinationsform oder parenchymatöse Schrumpfniere.

Bei normalem spezifischen Gewicht des Urins und ordentlichem Konzentrationsvermögen ist der Entscheid schwierig. Bei guter Herzkraft zeigen die vaskulären Formen keine Veränderungen im Urin, die parenchymatösen brauchen im frischeren Stadium es aber auch nicht zu tun. Ausgesprochene Herzhypertrophie macht eine rein parenchymatöse Form dann unwahrscheinlich.

Wir wollen nicht unerwähnt lassen, daß es wohl Fälle gibt, die nicht in das Schema passen. So fanden wir bei einer an Urämie verstorbenen Frau trotz gleichzeitigen Bestehens von vaskulären und

parenchymatösen starken Veränderungen der Niere ein Herzgewicht von nur 380 g bei einem Blutdruck von 190 (vgl. p. 351). Ferner gibt es, wie schon Volhard es sagt, Fälle von parenchymatöser Schrumpfniere ohne jede Blutdrucksteigerung. Übergangsfälle machen auch Schwierigkeiten, namentlich Arteriosklerotiker, die Stauungsharn haben, später aber dünnen Harn bekommen, indem sich auf dem Boden der Arteriosklerose offenbar eine Nephritis entwickelt. Im allgemeinen wird die hier besprochene Einteilung aber doch richtig sein.

In bezug auf die Therapie der einzelnen Formen ist von besonderer Wichtigkeit, daß bei der vaskulären Schrumpfniere eine eigentliche Nephritisdiät überflüssig erscheint. Allerdings ist auch hier Milchdiät anzuempfehlen; aber nicht zum Zweck der Nierenschonung und zur Verhinderung der Retention und Urämie, sondern vielmehr zur Schonung des ganzen Organismus und zur Vermeidung neuer Kreislaufschädigungen. Das Vorgehen bei solchen Fällen entspricht denselben Indikationen, wie sie für alle anderen Fälle von Arteriosklerose und Plethora bestehen und ist deshalb doch von anderen Gesichtspunkten aus zu handhaben und durchzusetzen als bei eigentlicher Nephritis.

Literatur.

1. Schlayer u. Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Deutsches Arch. für klin. Med. 1907, 90, 1.
Schlayer, Untersuchungen über die Funktion kranker menschlicher Nieren. Kongr. für innere Med. 1910, 27, 744.
2. Jores, Über die Beziehungen der Schrumpfnieren zur Herzhypertrophie vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. Deutsches Arch. für klin. Med. 1908, 94, 1.
3. Volhard, Über die funktionelle Unterscheidung der Schrumpfnieren. Kongr. für innere Med. 1910, 27, 735.
4. Gerhardt, Kongr. für inn. Med. 1909, 26, 164.
5. Koranyi, Physiologische u. klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. Zeitschr. für klin. Med. 1897 u. 1898, 33 u. 34 S., S. 1.
6. Lindemann, Die Konzentration des Harnes und Blutes bei Nierenkranken mit einem Beitrag zur Lehre von der Urämie. Deutsches Arch. für klin. Med. 1900, 65, 1.
7. Strauß, Die chronischen Nierenentzündungen. Berlin, Hirschwald 1901.
8. Noorden, Krankheiten der Niere. Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels I. 969.
9. H. Magnus, Augenärztliche Untersuchungstafeln. Breslau 1893 Heft IV.
10. Roth, Über Schrumpfnieren ohne Arteriosklerose. Virchow's Archiv 1907 188, 527.
11. Krehl, Kongr. für innere Med. 1910, 27, 762.
12. Aschoff, Lehrbuch der pathologischen Anatomie 1909.

Aus der medizinischen Klinik zu Göttingen.
(Direktor: Prof. Dr. C. Hirsch.)
Klinische Untersuchungen über Blutplättchen.¹⁾

Von

Privatdozent **Dr. Port**, und **Dr. Akiyama**,
Oberarzt der Klinik. Tokyo.

(Mit 7 Kurven.)

Die Gebilde des Blutes, welche Bizzozero²⁾ mit dem Namen Blutplättchen belegt hat, wurden schon von früheren Untersuchern im Blute gesehen. Hayem nannte sie Hämatoblasten, weil er der Anschauung war, daß sie die Vorstufen der Erythrocyten darstellen. Bizzozero hat jedoch als erster diese Elemente als selbständige morphologische Bestandteile des Blutes bezeichnet. Diese Ansicht war in der Folgezeit vielfach Gegenstand des Angriffes, indem die Plättchen als Degenerationsprodukte und zwar als Abschnürungs- und Ausscheidungsprodukte teils der Erythrocyten, teils der Leuko- cyten angesehen wurden. Es würde zu weit führen, wollten wir die zahlreichen diesbezüglichen Untersuchungen hier eingehend besprechen; zudem findet sich die Literatur zusammenfassend in den Arbeiten von Determann³⁾, Helber⁴⁾ und Werzberg⁵⁾, dargestellt, auf die hiermit besonders verwiesen sei. Als Haupt- vertreter der Anschauung, daß die Blutplättchen aus den Erythro- cyten hervorgehen, sind Arnold und seine Schüler (Determann, Schwalbe) zu nennen. Dem gegenüber hat in neuester Zeit Derewenko⁶⁾, der unter Aschoff arbeitete, auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen nachdrücklich wieder die Ansicht vertreten, daß die Blutplättchen nicht als Zerfallsprodukte der

1) Nach einem in der medizinischen Gesellschaft zu Göttingen gehaltenen Vortrag.

2) Virchow's Arch. Bd. 90.

3) Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 61.

4) Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 81/82.

5) Fol. Haematolog. Bd. X Orig.

6) Ziegler's Beitr. Bd. 48.

Leukocyten oder Erythrocyten zu betrachten sind. Sicherlich wurden von den einzelnen Untersuchern sehr verschiedenartige Gebilde als Blutplättchen angesprochen. Die Erythrocyten und vielleicht auch die Leukocyten erleiden eben sehr leicht unter den verschiedensten äußeren Einflüssen Veränderungen, die zur Abgabe von Körnchen führen, welche nur sehr schwer von Blutplättchen zu unterscheiden sind. Bei unseren Untersuchungen konnten wir uns von dieser Schwierigkeit selbst wiederholt überzeugen, besonders am Anfang, als wir die Methode der Zählung mit den verschiedenen Verdünnungsflüssigkeiten ausprobierten. Manchmal traten sehr zahlreiche derartige Abschnürungsprodukte auf, so daß eine Zählung der Blutplättchen unmöglich war. Aus diesem Grunde möchten wir auch die von H. F. Müller¹⁾ als vierten selbständigen Formbestandteil des Blutes beschriebenen Gebilde, die er mit dem Namen Blutstäubchen oder Hämokonien belegte, als Degenerationsprodukte bezeichnen.

Für die selbständige Natur der Blutplättchen, die von Bizzozero vorwiegend auf die Möglichkeit ihres Nachweises im strömenden Blute gestützt wurde, sprechen neben den neueren anatomischen Befunden von Deetjen²⁾, Dekhuyzen³⁾, Kopsch⁴⁾, auf die wir noch zurückkommen werden, auch die bisher vorliegenden klinischen Untersuchungen über die Zahl der Blutplättchen im normalen Blute bzw. unter pathologischen Verhältnissen, indem diese eine gewisse Gesetzmäßigkeit ergeben haben. Allerdings wurde auch sie wieder in Abhängigkeit zu den Erythrocyten gebracht.

Was die morphologische Beschaffenheit der Blutplättchen anbetrifft, so beschreibt sie Bizzozero als äußerst dünne Plättchen in Gestalt von Scheiben mit parallelen Flächen oder seltener von linsenförmigen Gebilden; rund oder oval und von 2 bis 3 mal kleinerem Durchmesser als die roten Blutkörperchen. Sie sind immer farblos. Dieser Schilderung ist nichts Wesentliches hinzuzufügen; jedenfalls sieht man die Blutplättchen in dieser Form bei den mit Verdünnungsflüssigkeiten vorgenommenen Zählungen. Achar d und Aynaud⁵⁾ geben an, daß die Gestalt der Blutplättchen mehr stäbchenförmig, und die runde Form der Ausdruck des Absterbens

1) Ziegler's Zentralbl. Bd. 7.

2) Virch. Arch. Bd. 164.

3) Anat. Anz. Bd. 19.

4) Ebendas.

5) Semaine medicale 1909.

sei. Nach den schon erwähnten feineren histologischen Untersuchungen von Deetjen usw. handelt es sich jedoch bei den Blutplättchen nicht um strukturlose Scheibchen, vielmehr sollen sie aus Kern und Protoplasma bestehen und lebhafter amöboider Bewegungen fähig sein. Diese Ansicht bestreitet Schridde¹⁾; nach ihm besitzen die Blutplättchen keinen Kern, sondern nur kleine Körnchen, die den sog. Innenkörper darstellen.

Über den Entstehungsort der Plättchen ist man bis jetzt noch ziemlich im unklaren, und diese Unkenntnis hat wohl dazu geführt, daß sie auch in neuerer Zeit immer wieder in Abhängigkeit zu den Erythrocyten gebracht und zwar vornehmlich als Endprodukte der Kerne der roten Blutkörperchen gedeutet werden. (Nucleoid-Theorie von Pappenheim, Maximow usw.) Nach dieser Auffassung wäre das strömende Blut die Bildungsstätte der Plättchen. Erst in allerjüngster Zeit hat sie Schilling²⁾ u. ³⁾ wieder als Kernäquivalente der kernlosen Erythrocyten bezeichnet. Die Plättchen sind nach seinen Untersuchungen, die allerdings noch weiterer Bestätigung bedürfen, den Erythrocyten angelagert und lösen sich von diesen infolge der hohen Veränderlichkeit der eigentlichen Erythrocyten unter den geringsten Störungen los. Unsere Untersuchungen haben, um dies gleich vorweg zu nehmen, keine Abhängigkeit der Blutplättchen von der Zahl oder Beschaffenheit der Erythrocyten erkennen lassen. Wright⁴⁾ läßt die Blutplättchen im Knochenmark aus den Megakaryocyten entstehen. Dieser Anschauung schließt sich auch Schridde auf Grund der Untersuchungen von Ogata⁵⁾ an. Letzterer fand, daß die Bildung der Plättchen in der Weise vor sich geht, daß die Riesenzelle Ausläufer ausstreckt. Diese Fortsätze strecken sich in die Kapillaren hinein und zerfallen hier in bestimmte Abschnitte. Diese abgeschürften Protoplasmateile sind mit den Blutplättchen vollkommen identisch. Danach wären die Blutplättchen keine selbständigen morphologischen Gebilde, aber immerhin im Blute präformiert vorhanden.

Auch über die Funktion der Blutplättchen sind die Anschauungen noch keineswegs geklärt. Bekanntlich werden sie in innige Beziehung zu den Vorgängen der Thrombose und Gerinnung ge-

1) Aschoff, Pathol. Anat. II. Bd.

2) Fol. haematol. Bd. XI Zentralorgan.

3) Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft 1911.

4) Virch. Arch. Bd. 186.

5) Ziegler's Beiträge Bd. 52 Heft 1.

bracht. Bereits Bizzozero hat in seiner klassischen Arbeit den Nachweis geführt, daß der sog. weiße Thrombus durch Verklebung der Blutplättchen an der alterierten Gefäßwand zustandekommt, eine Anschauung, die auch von neueren Anatomen (Kaufmann, Aschoff) vertreten wird. Für die Beteiligung der Plättchen an dem Gerinnungsvorgang spricht die mikroskopische Beobachtung, daß sie häufig sog. Gerinnungszentren darstellen, d. h. Punkte, von denen die sich bildenden Fibrinfäden ausgehen. Außerdem ist es nach Morawitz¹⁾ sehr wahrscheinlich, daß sie bei der normalen Gerinnung des Blutes als Fermentbildner die wichtigste Rolle spielen, wenn auch ein sicherer Beweis dafür noch aussteht. Morawitz²⁾ hat sogar die Blutplättchen als die einzigen Zellen bezeichnet, in denen bisher mit Sicherheit Thrombogen nachgewiesen wurde. Die Blutplättchen gehen bei der Gerinnung zugrunde. Dabei ist es aber noch fraglich, ob dieser Untergang die Ursache der Gerinnung oder eine Folge derselben ist. Soviel ist sicher, daß die Blutplättchen bei der Gerinnung von großer Bedeutung sind. Damit haben wir aber, wie schon Bizzozero schreibt noch keine Kenntnis von der physiologischen Verrichtung der Blutplättchen gewonnen. Denn die Thrombose und Gerinnung finden nur unter abnormen Bedingungen statt, und schwerlich kann man annehmen, daß so konstante und im Blute so zahlreich vertretene Elemente, wie es die Blutplättchen sind, nur unter diesen abnormen und krankhaften Bedingungen tätig seien. Die klinischen Untersuchungen weisen denn auch unseres Erachtens darauf hin, daß die Blutplättchen noch bei anderen Vorgängen des Organismus eine Rolle spielen.

Die Zählung der Blutplättchen stößt auf gewisse Schwierigkeiten, indem sie sehr vulnerable Gebilde sind und vor allem die Tendenz zeigen, sich zu Häufchen zusammenzuballen. Außerdem treten, wie schon erwähnt, sehr leicht Degenerationsprodukte der Erythrocyten auf, die zu Verwechslungen mit Blutplättchen führen. Was die Methode der Zählung anbelangt, so versuchten wir zuerst, die Zählung im Trockenpräparat, das wir nach Giemsa oder mit Jod-Eosin nach Ehrlich färbten. Wir bekamen aber dabei, wie Kontrolluntersuchungen ergaben, stets zu niedrige Werte; das Zusammenballen der Blutplättchen läßt sich eben auf diese Weise kaum vermeiden, wodurch eine sichere Trennung der Plättchen

1) Ergebnisse der Physiologie 1905.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79.

voneinander und eine richtige Zählung nicht möglich ist. Außerdem hängt wohl auch das mehr oder weniger deutliche Hervortreten der Blutplättchen von der Geschwindigkeit ab, mit der der Ausstrich angefertigt wird. Deshalb nahmen wir in der Folge die Zählungen in der Thoma-Zeiß'schen Zählkammer vor und verdünnten das Blut in der Potain'schen Mischpipette. Als Verdünnungsflüssigkeit probierten wir die verschiedensten angegebenen Lösungen aus, 0,9% Kochsalzlösung mit oder ohne Zusatz von Methylviolett, das die Blutplättchen besonders gut konservieren soll, Natrium-Metaphosphat, Magnesiumsulfat-Lösung, verdünnte Essigsäure, Hayem'sche Flüssigkeit (s. Naegeli, Lehrb. d. Blutkrankheiten). Das Verkleben der Blutplättchen zu Häufchen ließ sich trotzdem nur schwer vermeiden, und nicht selten traten Degenerationsprodukte der Erythrocyten auf. Von der bekannten Tatsache ausgehend, daß Gelatine die Gestalt der Erythrocyten gut konserviert, setzten wir den Verdünnungsflüssigkeiten $\frac{1}{2}$ % Gelatine zu; wir waren uns dabei wohl bewußt, daß im allgemeinen Gelatine als gerinnungsbeförderndes Mittel angesehen wird. Trotzdem bekamen wir durch Zusatz von Gelatine die Blutplättchen am leichtesten noch getrennt und nicht in Häufchen zusammenliegend zur Darstellung. Am besten erwies sich uns folgende Verdünnungsflüssigkeit: 0,9% NaCl-Lösung mit Zusatz von $\frac{1}{2}$ % Gelatine, 1‰ Sublimat und geringer Menge einer verdünnten Eosinlösung. Die Blutplättchen, die das Eosin nicht aufnehmen, heben sich dadurch besser von den Erythrocyten ab. Bei allen Untersuchungen nahmen wir am Anfang Kontrollzählungen vor, und zwar benutzten wir dabei die Hayem'sche Flüssigkeit mit Zusatz von $\frac{1}{2}$ % Gelatine zur Verdünnung. Die gefundenen Werte stimmten annähernd überein; doch fanden wir mit der NaCl-Lösung im allgemeinen etwas höhere Zahlen.

Die Zählung wurde nun so vorgenommen, daß zuerst Verdünnungsflüssigkeit in die Pipette aufgezogen wurde, um zu vermeiden, daß die Blutplättchen direkt mit der Glaswand in Berührung kämen, wodurch sie bekanntlich bereits Veränderungen erleiden. Dann wurde eine geringe Menge Blut aufgesaugt, hernach wieder Verdünnungsflüssigkeit, und schließlich die Zählung der Erythrocyten und Blutplättchen in der Zählkammer vorgenommen. Auf je 100 Erythrocyten kommen durchschnittlich 5 Blutplättchen. Außerdem wurden stets die Erythrocyten getrennt gezählt und aus ihrer absoluten Zahl die der Blutplättchen berechnet.

Als Normalwert bekamen wir im Durchschnitt 230—240 000

Blutplättchen im cmm, eine Zahl, wie sie annähernd in gleicher Höhe auch von früheren Untersuchern angegeben wird. (Hayem 255 000, Affanassiew¹⁾ 230—240 000, Determann 200 000). Helber fand als Mittelwert 225 000; Werte unter 190 000 und über 260 000 betrachtet er als pathologisch. Wir glauben, daß 200 und 300 000 die physiologischen Grenzen darstellen, innerhalb deren sich die inkonstanten Tagesschwankungen bewegen. Ein Überblick über letztere gibt folgende Tabelle, welche die Werte enthält, wie sie an einem Gesunden bei fortlaufenden Untersuchungen gefunden wurden:

	Vormittags 10 Uhr	Nachmittags 3 Uhr	Abends 6 Uhr
4. XII.	242 000	—	—
5.	—	234 000	—
6.	226 000	203 000	200 000
7.	—	—	311 000
8.	238 000	—	230 000
9.	217 000	261 000	256 000
10.	219 000	—	287 000
11.	251 000	—	—
13.	253 000	262 000	—
14.	—	238 000	—
15.	—	198 000	—
19.	304 000	—	256 000
23.	201 000	—	—
12. I.	—	—	265 000
Durchschn.	239 000	231 000	258 000

Auch nach Helber zeigen sich Andeutungen von Tagesschwankungen, doch waren dieselben sehr unregelmäßig und wiesen keinen bestimmten Typus auf. Ebenso wenig ist nach unseren Untersuchungen und denen von Determann, Pratt²⁾, Helber die Nahrungsaufnahme von wesentlicher Bedeutung für die Zahl der Blutplättchen. Auch nach Hunger, Bad, Muskelbewegung hielten sich die Werte in den angegebenen physiologischen Grenzen und boten nichts Charakteristisches.

Die Zählungen bei Krankheiten mußten sich bei der doch immerhin etwas umständlichen Technik natürlich auf gewisse Gruppen beschränken; denn es ist unmöglich, alle Krankheiten

1) Deutsches Arch. Bd. 36.

2) Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakologie Bd. 49.

systematisch durchzuuntersuchen, zumal es sich ergeben hat, daß bei vielen Krankheiten eine einmalige Zählung nicht genügt, sondern wiederholte Untersuchungen nötig sind, um eine richtige Vorstellung über das Verhalten der Blutplättchen zu bekommen. Man muß die Krankheiten gewissermaßen in ihrem Verlauf verfolgen.

Wir möchten die Krankheiten hinsichtlich ihrer Blutplättchen in drei große Gruppen einteilen: 1. in die akuten Infektionskrankheiten, 2. in die Blutkrankheiten, 3. in die chronischen Krankheiten.

Die auffälligsten und konstantesten Veränderungen ließen sich bei den akuten Infektionskrankheiten erheben. Bereits Hayem und seine Schüler fanden, daß bei Pneumonie, Erysipel, Scharlach, Masern während der Fieberperiode eine Herabsetzung der Anzahl der Blutplättchen eintritt, daß dagegen während oder nach dem Abfall der Temperatur eine bedeutende fortschreitende Zunahme der Zahl der Blutplättchen stattfindet, welche in sehr akuten Fällen bisweilen nach 2—3 Tagen die Norm um das zwei- bis vierfache übersteigt. Hierauf beginnt die Anzahl der Blutplättchen sich zu verringern und kehrt innerhalb 7—8 Tagen zur Norm zurück. Hayem nennt dieses Verhalten *Crise haematoplastique*, da er, wie schon erwähnt, die Erythrocyten aus den Blutplättchen hervorgehen läßt. Affanassiew faßt die Befunde folgendermaßen zusammen: Bei allen Krankheitszuständen mit starkem konstanten Fieber nimmt die Quantität der Blutplättchen immer ab: z. B. im Typhus, Erysipel, Icterus gravis mit Fieber u. a. Eine Ausnahme in dieser Beziehung bildet die croupöse Pneumonie und Tuberkulose. Dagegen fanden — gleich Hayem — Pizzini, Helber, Determann, van Emden auch bei der croupösen Pneumonie eine Verminderung der Blutplättchen während des Fieberstadiums und Vermehrung nach der Krise. Tschistowitsch¹⁾ hat ebenfalls bei der Pneumonie, ferner bei Erysipel, Masern, phlegmonöser Angina, Pocken und Diphtherie eine Verringerung der Blutplättchen während der Fieberperiode beobachtet, an deren Stelle im Stadium der Entfieberung und der Rekonvaleszenz eine Vergrößerung der Blutplättchenzahl eintrat. Bei Erysipel ist nach Helber, Türk, van Emden die Zahl der Plättchen vermehrt; dagegen fand Determann entsprechend Tschistowitsch während des Fiebers eine Verminderung mit nachfolgender Steigerung in der fieberfreien Zeit. Bei Scharlach tritt nach Helber eine leichte Verminderung erst nach dem Abblassen des Exanthems ein, während eine Steige-

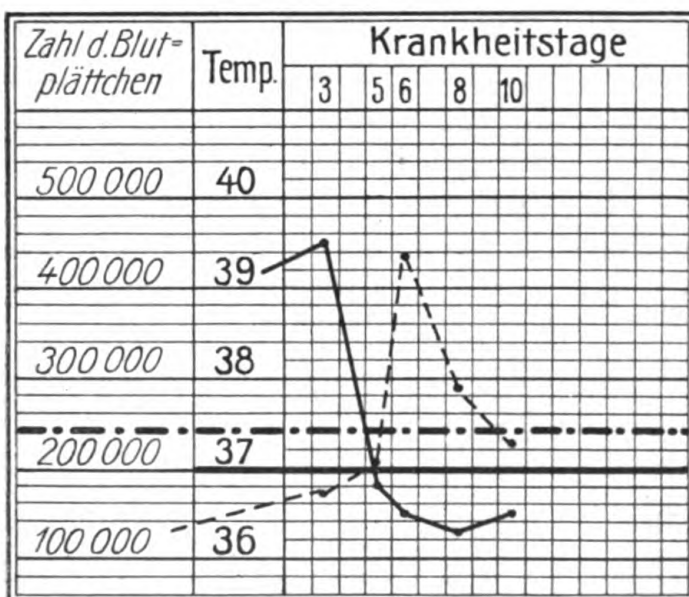
1) Fol. haematologic. IV.

zung nach dem Fieberabfall ausbleibt. Im Beginn des Exanthems sollen die Blutplättchen etwas vermehrt sein. Nach Tschistowitsch ist bei Scharlach die Periode der Verminderung der Plättchenzahl kurz und die Vermehrung sehr bedeutend. Bei Sepsis wurde, abweichend von dem sonstigen Verhalten bei den akuten Infektionskrankheiten, meist eine Vermehrung, nur selten eine Verminderung der Plättchen im Fieberstadium gefunden.

Die Hauptergebnisse unserer Untersuchungen bei akuten Infektionskrankheiten haben wir auf einigen Kurven graphisch dargestellt. Die Temperaturkurven selbst sind verkürzt wiedergegeben — bedeutet die Temperatur, - - - - die Plättchenzahl. Der - - - - - Strich bezeichnet die normale Zahl der Blutplättchen (240 000) (s. Kurve 1 und 2).

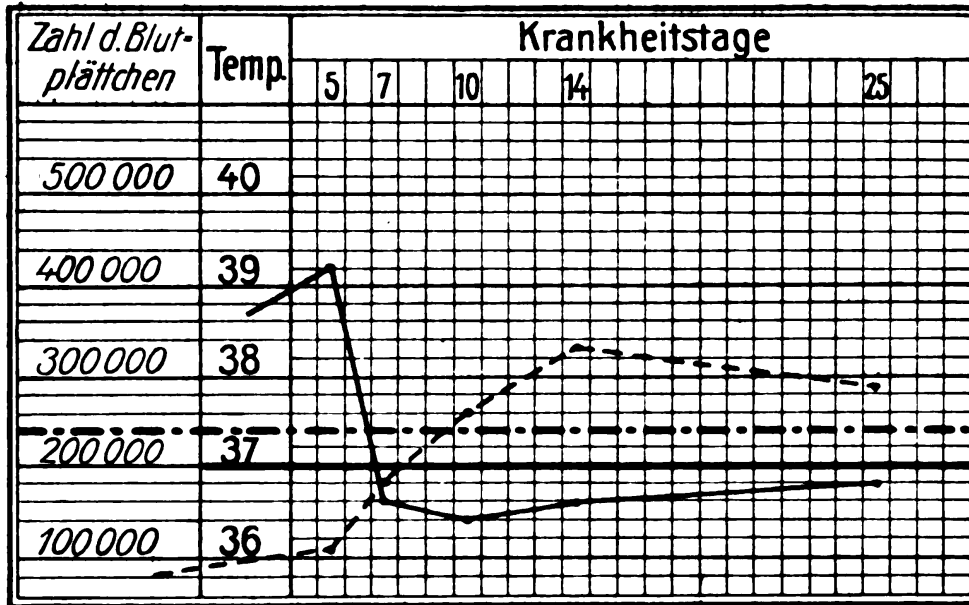
Kurve 1.

Pneumonie H.δ

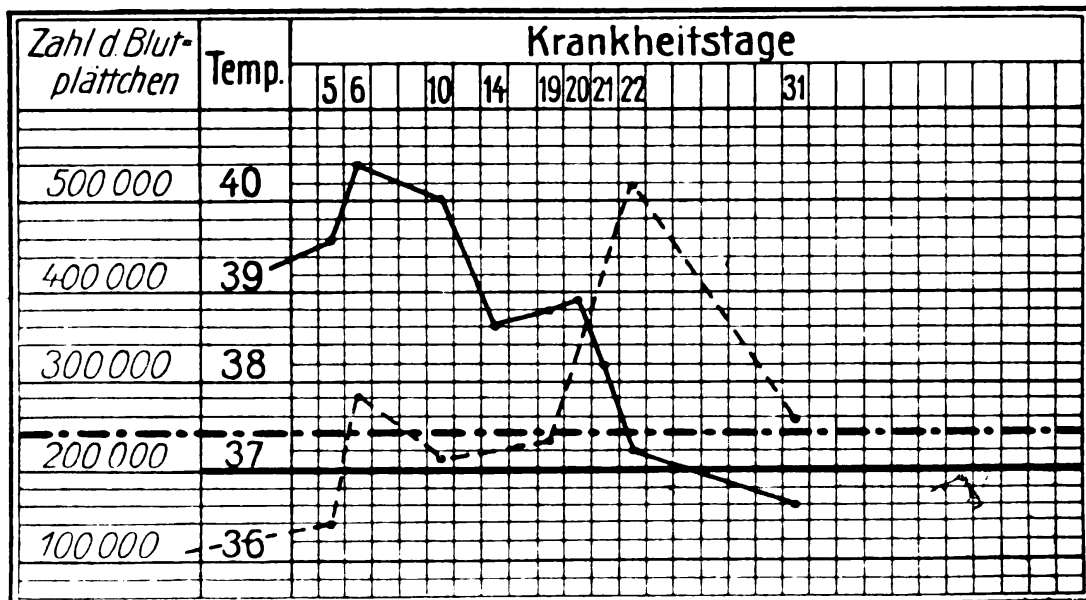


In diesen beiden Fällen von croupöser Pneumonie ist die Verminderung der Plättchenzahl während des Fiebers sehr stark ausgesprochen. Auch die reaktive Vermehrung nach der Krise tritt in Fall 1 sehr deutlich hervor, während sie in Fall 2 nicht diese Höhe erreicht. Es ist jedoch möglich, daß die stärkste Vermehrung zwischen den 10. und 14. Krankheitstag fällt, in welcher Periode eine Zählung nicht vorgenommen wurde. Im weiteren Verlaufe der Rekonvalescenz kehrt die Zahl wieder zur Norm zurück.

Kurve 2.
Pneumonie D. ♂



Kurve 3.
Erysipel + Pneumonie W. ♂

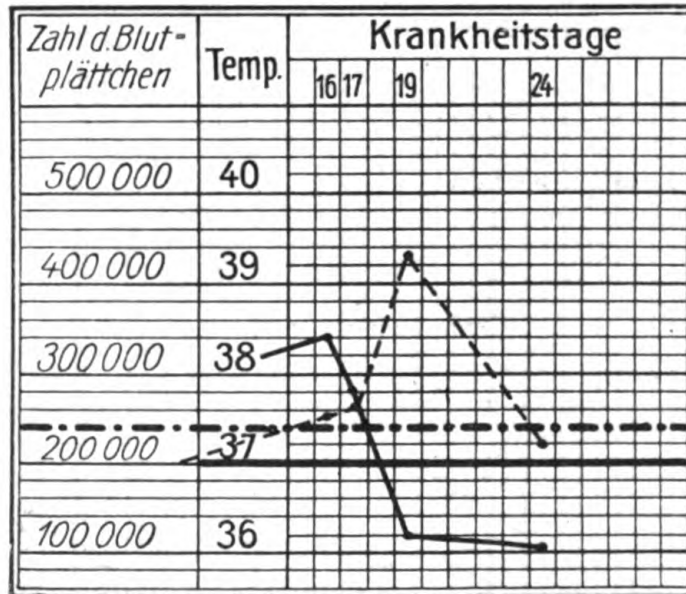


In diesem (s. Kurve 3) Falle handelte es sich um ein Erysipel des Gesichtes, das sich sehr lange hinzog und in dessen Verlauf eine Pneumonie des linken Unterlappens eintrat. Die Verminderung während

des Fiebers ist hier geringer ausgesprochen, dagegen ist die reaktive Vermehrung bei Abfall des Fiebers eine sehr erhebliche. Ein ähnliches Verhalten ergibt sich bei einem unkomplizierten Fall von Erysipel (s. Kurve 4).

Kurve 4.

Erysipel H. ð

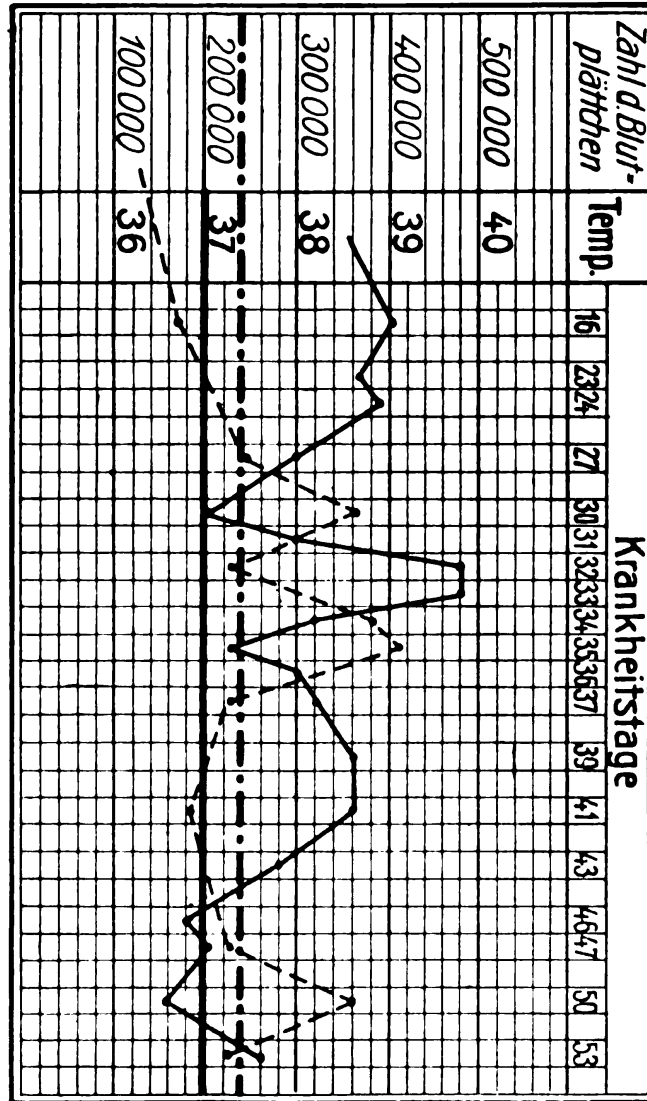


Auch hier ist die Verminderung während des Fiebers nur unbedeutend, dagegen die Erhöhung nach der Entfieberung sehr beträchtlich.

Sehr instruktiv sind die folgenden Kurven von Typhus abdominalis (s. Kurve 5 und 6).

Hier tritt während der Continua ein sehr starkes Sinken der Blutplättchenzahl ein, mit dem Abfall der Temperatur eine deutliche Steigerung. Die Kranken bekamen im weiteren Verlauf der Erkrankung mehrere Nachschübe bzw. Recidive, und gerade das Verhalten der Blutplättchen während dieser Recidive ist ein sehr charakteristisches. Mit dem neuen Ansteigen der Temperatur geht die Zahl der Plättchen herab; mit dem Sinken der Temperatur wieder in die Höhe. Es tritt auf diese Weise eine stetige Kreuzung der Temperatur- und Blutplättchenkurve ein. Am charakteristischsten kommt dieses Verhalten auf Kurve 5 zum Ausdruck. Auf Kurve 6 scheint zwischen dem 37. und 44. Krankheitstag das Ansteigen der Temperatur dem der Blutplättchen parallel zu gehen;

es muß jedoch hervorgehoben werden, daß in dieser Zeit eine Zählung der Blutplättchen nicht vorgenommen wurde, so daß der Gipfel der Blutplättchenzacke in diese Periode fallen kann und der Plättchenwert am 44. Krankheitstage sich ev. bereits auf dem absteigenden Schenkel befindet. Eine tägliche Untersuchung erscheint eben zur völligen Aufklärung dieser Verhältnisse wünschenswert.



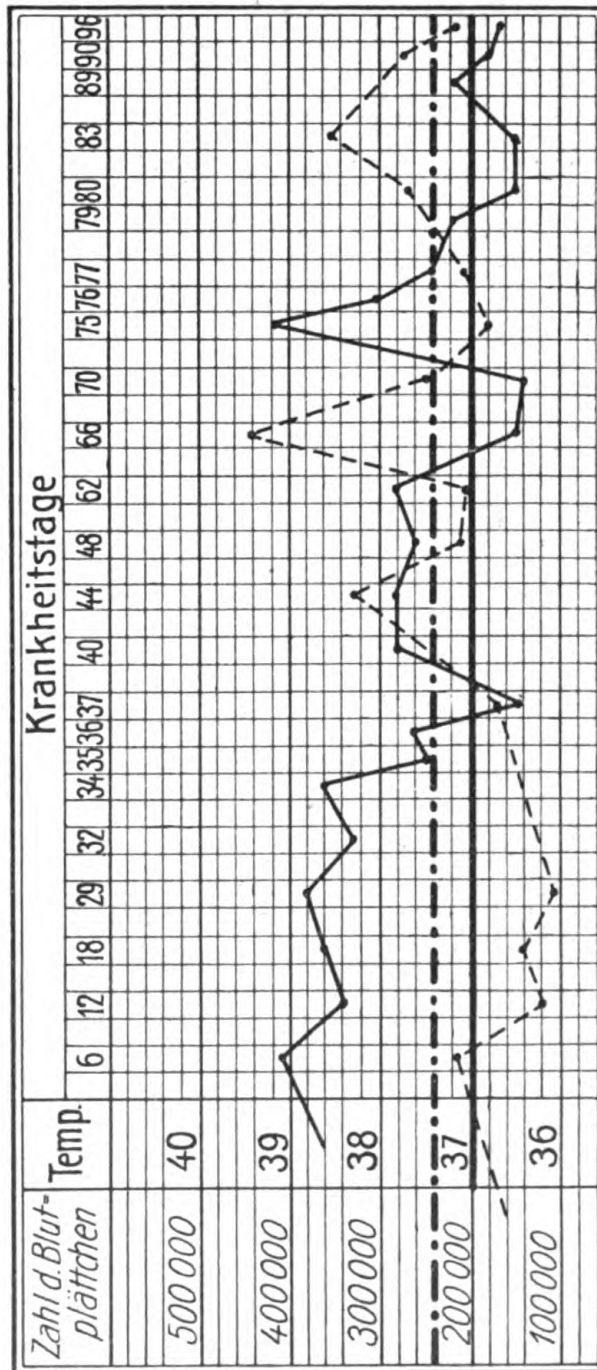
Typhus abdominalis A. B. ♀

Kurve 5.

Dieses analoge Verhalten der Blutplättchen bei der Pneumonie und dem Typhus abdominalis verdient insofern besondere Beachtung, als daraus hervorgeht, daß die Blutplättchen nicht in Abhängigkeit zu den Leukocyten gebracht werden können. Denn bei der Pneu-

monie besteht bekanntlich Leukocytose, beim Typhus abdominalis Leukopenie.

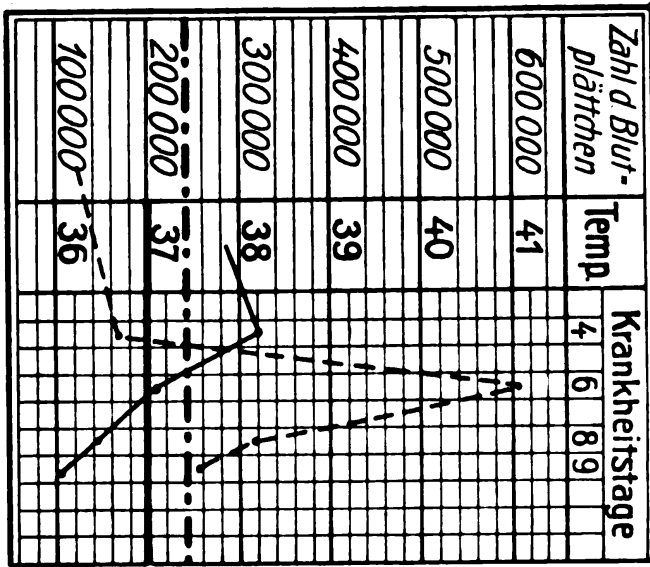
Kurve 6.
Typhus abdominalis B. ð



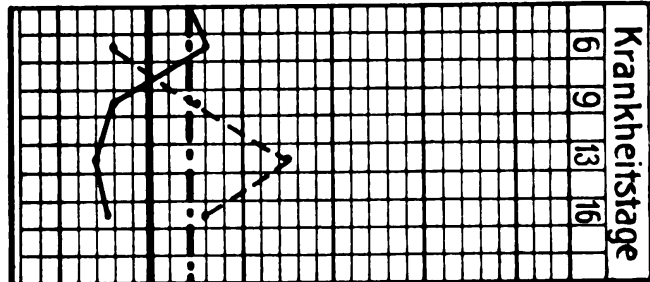
Endlich folgen noch einige Kurven von Scharlach, und zwar kamen diese Kranken in verschiedenen Stadien ihrer Erkrankung zur Untersuchung, weshalb die Kurven scheinbar ein ungesetzmäßiges Verhalten aufweisen (s. Kurve 7).

Kurve 7.

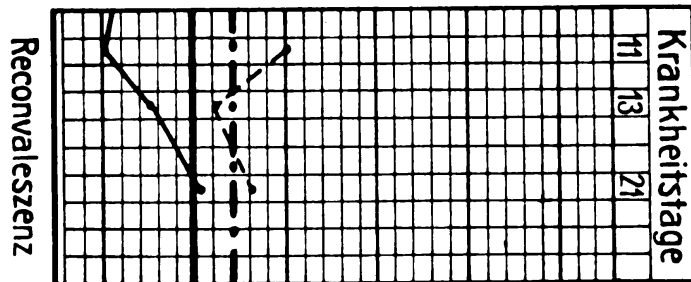
I. Fall C. ♂



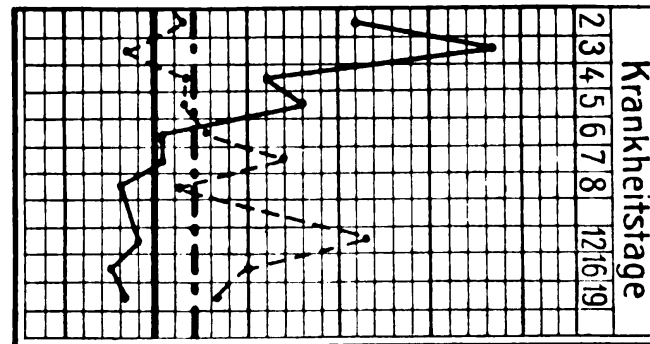
Scharlach
II. Fall E ♀



III. Fall B ♀



IV. Fall G. ♂



Aber auch hier läßt sich eine deutliche Verminderung der Blutplättchen während des Fiebers erkennen, der mit Abfall der Tem-

peratur eine Vermehrung folgt, die scheinbar nicht in allen Fällen in der gleichen Weise ausgesprochen ist. Ganz exzessiv ist sie bei Fall 1; bei Fall 2 fällt wohl die höchste Blutplättchenzahl gerade zwischen den 9. und 13. Krankheitstag, bei Fall 3 ist die reaktive Vermehrung am 11. Krankheitstage bereits im Abklingen begriffen, und bei Fall 4 wurde neben einer Vermehrung am 7. Krankheitstage nach Abfall des Fiebers eine nochmalige sehr erhebliche am 12. Krankheitstage festgestellt. Also auch hier im ganzen das typische Verhalten. Ob im weiteren Verlauf der Rekonvaleszenz die Plättchenzahl vollkommen normal blieb, wurde nicht untersucht. Nach Tschistowitsch sind Komplikationen von einer vorübergehenden Verminderung begleitet.

Aus diesen Kurven geht die Gesetzmäßigkeit der Schwankungen in der Blutplättchenzahl bei den akuten Infektionskrankheiten mit Deutlichkeit hervor. Man kann sagen, daß während des Fiebers eine mehr oder weniger starke Verminderung der Plättchenzahl besteht, die mit Abfall der Temperatur einer starken reaktiven Vermehrung Platz macht. Dieses Verhalten ist bereits, wie oben erwähnt, vornehmlich von Tschistowitsch nachgewiesen worden. Auch bei einem Fall von Sepsis, phlegmonöser Angina, sowie bei Diphtherie konnten wir eine Verminderung der Blutplättchen (115 000 bzw. 134 900, 100 000) während des Fiebers feststellen, doch haben wir in diesen Fällen keine systematischen Untersuchungen im weiteren Verlauf der Erkrankung vorgenommen, so daß wir uns über den Eintritt der reaktiven Vermehrung bei der Diphtherie z. B. nicht äußern können. Bei der Diphtherie soll nach Tschistowitsch die Verminderung der Plättchenzahl sehr bedeutend und dauernd sein.

Auch die Blutkrankheiten, namentlich die, welche mit schweren Veränderungen der hämatopoetischen Organe einhergehen, zeigen sehr konstante und auffällige Veränderungen in der Zahl der Blutplättchen. Bei der sekundären Anämie besteht nach den Untersuchungen verschiedener Autoren nur eine geringe Vermehrung der Plättchen, während bei der Chlorose normale Werte gefunden werden. Wir haben darüber selbst nur wenige Untersuchungen angestellt, die zu den gleichen Ergebnissen führten. Die perniziöse Anämie geht, wie bereits van Emden, Determann, Rieß, Helber fanden, mit einer beträchtlichen Verminderung der Blutplättchen einher; auch wir konnten bei zwei Fällen von perziöser Anämie eine deutliche Verminderung der Blutplättchenzahl nachweisen (120—140 000). Im Gegensatz hierzu war bei 3 Fällen von myeloi-

scher Leukämie entsprechend den Befunden von Pruß, Affanassiew eine z. T. sehr erhebliche Vermehrung der Blutplättchen (376 000, 540 000, 580 000) vorhanden. Nur ein Fall von myeloischer Leukämie bot normale Werte. Auch in einem Fall von Pseudo-leukämie fand sich eine Vermehrung der Blutplättchen (350 000). Nicht unerwähnt möchten wir hier lassen, daß von anderer Seite bei Fällen von Purpura haemorrhagica und Morbus maculosus eine sehr erhebliche Verminderung, ja sogar ein völliges Fehlen der Blutplättchen festgestellt wurde (Denys¹), Müller²), Helber³). Gleichzeitig bestand in diesen Fällen eine starke Herabsetzung der Gerinnbarkeit des Blutes. Es weist dieses Zusammentreffen auf die Bedeutung der Blutplättchen bei dem Gerinnungsvorgang hin.

Die chronischen Krankheiten zeigen weniger typische Befunde. Meistens war eine leichte Vermehrung der Blutplättchen bei Carcinomfällen nachweisbar. Es wurden im ganzen 6 Fälle mit folgenden Plättchenwerten untersucht: 316 000, 237 000, 313 000, 466 000, 278 000, 335 000; es handelte sich dabei stets um vorgeschrittene Fälle mit palpablem Tumor. Nicht immer war eine wesentliche sekundäre Anämie dabei vorhanden, so daß die Vermehrung nicht ohne weiteres auf diese bezogen werden kann. Wie sich die Blutplättchen bei initialen Fällen von Carcinom verhalten, namentlich, ob vielleicht diese Vermehrung diagnostisch verwertet werden kann, bedarf noch weiterer Untersuchung. Auch von van Emden, Determann, Helber ist stets eine Vermehrung der Blutplättchen bei Carcinom festgestellt worden. In einem Falle von Lungentumor (wahrscheinlich Sarkom) bestand ebenfalls eine starke Erhöhung der Plättchenzahl (510 000).

Bei Tuberkulose ist anscheinend das Verhalten der Blutplättchen kein gesetzmäßiges; leichtere Fälle zeigten keine Veränderung in der Zahl der Plättchen. Dagegen waren bei 5 vorgeschrittenen Fällen die Blutplättchen teils vermehrt, teils vermindert oder auch normal. Im ganzen überschritten die gefundenen Zahlen die Grenzwerte sowohl nach oben wie nach unten nur in geringem Maße. Helber fand in leichten Fällen von Tuberkulose der Lunge normale Zahlen; in 5 mittelschweren Fällen dagegen deutliche Vermehrungen von 270 000 bis 420 000; ebenso Determann u. a. Unsere Befunde stimmen demnach mit diesen nicht völlig überein.

- 1) Zentralbl. für pathol. Anat. IV.
- 2) Zentralbl. für pathol. Anat. VII.
- 3) l. c.

Für Nephritis wird von früheren Untersuchern meist eine Vermehrung der Plättchen (Determann) angegeben. Wir erhielten bei 4 Fällen von Nephritis (ohne Ödeme) normale Werte; auch bei 3 Fällen von Diabetes mellitus war die Plättchenzahl nicht verändert, dagegen bestand bei 2 anderen eine erhebliche Verminderung (169 000 bzw. 140 000), demnach hier anscheinend ziemliche Regellosigkeit.

Ein Fall von Arthritis chronica deformans zeigte Vermehrung (390 000); 2 Fälle von Icterus catarrhalis normale Werte. Weiter haben wir unsere Untersuchungen auf chronische Krankheiten nicht ausgedehnt. Nach Determann, Helber findet sich bei chronischen Magen- und Darmerkrankungen, Hysterie, Neurasthenie, multiple Sclerose, Morbus Basedowii keine Abweichung von den normalen Verhältnissen.

Welche Schlüsse können wir nun aus diesen klinischen Untersuchungen ziehen? Vor allem geht unseres Erachtens daraus hervor, daß die Blutplättchen weder in Abhängigkeit zu den Erythrocyten noch zu den Leukocyten gebracht werden dürfen, sondern präformierte Gebilde des Blutes darstellen, wie dies ja auch den neueren anatomischen Befunden entspricht. Determann glaubt auf Grund seiner klinischen Untersuchungen, daß die Plättchenmenge häufig nur der Ausdruck des Heruntergekommenseins der Kranken bei chronischen Krankheiten sei; sie schien ihm Hand in Hand zu gehen mit dem Grade der Anämie und der Schwere der Erkrankung: bei minderwertigen roten Blutkörperchen zahlreiche Blutplättchen. Für das Bestehen eines solchen Abhängigkeitsverhältnisses zwischen Erythrocyten und Blutplättchen können aber unseres Erachtens die bisherigen und auch unsere klinischen Untersuchungen über Blutplättchen in keiner Weise gedeutet werden. Im Gegenteil, der Verminderung der Blutplättchen bei der perniziösen Anämie steht die Vermehrung bei der sekundären Anämie und bei der myeloischen Leukämie gegenüber, mit der bekanntlich, wie auch in unseren Fällen festgestellt wurde, stets eine Herabsetzung der Erythrocytenzahl einhergeht. Ebensovig entspricht der Verminderung der Plättchen während des Fiebers z. B. bei der Pneumonie oder dem Typhus und der reaktiven Vermehrung nach dem Fieberabfall eine Veränderung der Erythrocyten hinsichtlich Quantität oder Qualität. Dagegen legt das konstante Verhalten der Blutplättchen bei den akuten Infektionskrankheiten den Gedanken nahe, daß sie bei den immunisatorischen Vorgängen des Organismus eine Rolle spielen. Diese Hypothese hat bereits

Tschistowitsch aufgestellt. Er hat die Vermutung ausgesprochen, daß die Blutplättchen Träger von Schutzstoffen seien, die bei ihrem Zugrundegehen frei werden. Man kann sich sehr gut vorstellen, daß während des Fiebers die Plättchen zerfallen und mit dem Absinken der Temperatur noch eine Überproduktion der Blutplättchen stattfindet, wodurch die starke reaktive Vermehrung nach dem Fieberabfall bzw. in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz eintritt. Eine Stütze findet diese Ansicht in den Befunden von Gruber und Futaki¹⁾, Werbitzki²⁾, daß die Blutplättchen von Kaninchen und Ratte Substanzen besitzen, welche den Milzbrandbazillen gegenüber baktericide Eigenschaften besitzen. Außerdem konnte Tschistowitsch' Schüler Sawtschenko-Matzenko³⁾ experimentell bei Kaninchen durch Injektion von Diphtherietoxin ein Sinken der Blutplättchenzahl mit nachfolgendem Ansteigen hervorrufen.

Über den Ort der Entstehung der Blutplättchen geben diese klinischen Untersuchungen nicht ohne weiteres Aufschluß. Immerhin ist es auffallend, daß gerade bei den Blutkrankheiten, die mit schweren Veränderungen der hämatopoetischen Organe einhergehen, konstante und erhebliche Abweichungen der Plättchenzahl von der Norm nachweisbar sind. Es legt diese Beobachtung den Gedanken nahe, daß zwischen den hämatopoetischen Organen und den Blutplättchen gewisse engere Beziehungen bestehen. Damit würden ja auch die Untersuchungen von Wright und Ogata übereinstimmen, nach denen die Plättchen aus den Megakaryocyten des Knochenmarks hervorgehen. Von diesen Gesichtspunkten und der Tatsache ausgehend, daß die Milz bei den akuten Infektionskrankheiten eine so hervorragende Rolle spielt, unternahmen wir Zählungen bei entmilzten Kaninchen in der Hoffnung, Aufschluß zu bekommen, ob vielleicht die Milz als Ort des Zerfalls der Blutplättchen in Betracht kommt. Wir konnten bei derartigen Tieren eine, wenn auch nur vorübergehende erhebliche Vermehrung der Blutplättchen nachweisen; allerdings sind diese Tiere bisher nicht systematisch untersucht, und die Experimente sind noch zu wenig zahlreich, als daß wir weitgehende Schlüsse aus diesen Befunden ziehen möchten. Immerhin glauben wir, daß dies einen Weg darstellt, auf dem man noch näheren Aufschluß bekommen kann über die Beziehungen zwischen den hämatopoetischen Organen und den Blutplättchen, diesem interessanten dritten morphologischen Bestandteil des Blutes.

1) Münch. med. Wochenschr. 1907 und Deutsche med. Wochenschr. 1907.

2) Zeitschr. für Hyg. Bd. 68.

3) Fol. serologica Bd. I.

Aus der ersten medizinischen Klinik der Akademie für
praktische Medizin in Köln.

(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Hochhaus.)

Über Allgemeininfektion durch *Bacterium coli commune* („Colisepsis“).

Von

Dr. Otto Brian.

(Mit 5 Fieberkurven.)

Die Frage, ob das *Bacterium coli commune* für den menschlichen Organismus pathogene Eigenschaften besitze, ist noch nicht endgültig in einheitlichem Sinne entschieden, obgleich seit über 20 Jahren Kliniker und Bakteriologen sie zu lösen versuchten. Falsch gedeutete bakteriologische Untersuchungen an Leichenblut und Leichenorganen haben manchmal zur Annahme verführt, daß Coliinfektionen beim Menschen häufig vorkämen. Die Erkenntnis, daß die aus der Leiche gezüchteten Keime meist erst nach dem Tode oder frühestens in der Agone („terminale Septikämie“) an ihre Stelle gelangt waren, veranlaßte dann die Behauptung, daß das *B. coli* für den lebensfähigen menschlichen Organismus überhaupt nicht infektiös und in seinen unveränderten Geweben nicht zu existieren fähig sei¹⁾. Diese vollkommene Ablehnung des *B. coli* als Krankheitserreger im strengen Sinne des Wortes hat heute nur noch wenige Anhänger; doch spricht immerhin ein so erfahrener Bakteriologe wie Baumgarten (3) neuerdings wieder dem *B. coli* die Fähigkeit ab, selbständig als Infektionserreger beim Menschen aufzutreten. Nach seiner Ansicht gelangt dieser Bacillus in örtlich begrenzte Krankheitsherde nur durch Sekundärinfektion, wo er dann allerdings die primären Erreger überwuchert und so eine primäre Coliinfektion vortäuschen könne. Eine Einwanderung des Colibacillus in

1) Historische Darstellung der Frage bei Escherich (1) und Kolle-Hetsch (2).

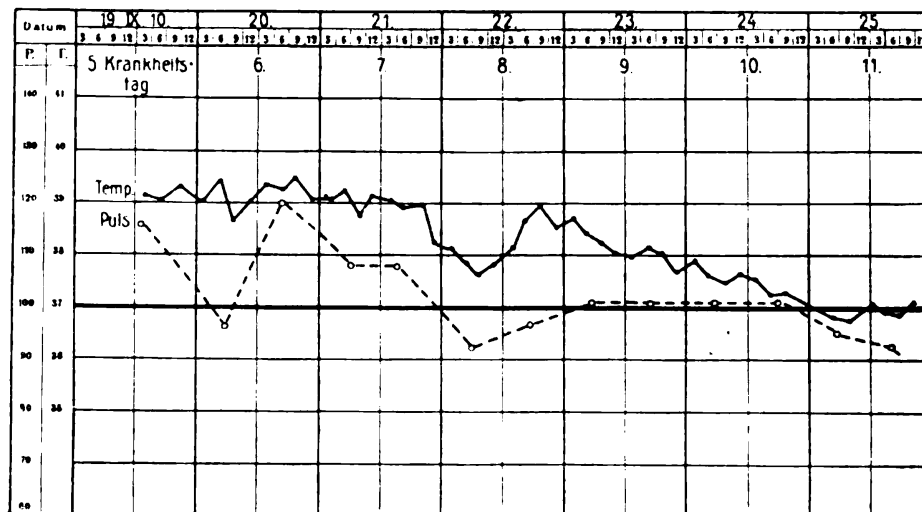
die Blutbahn finde nur bei stark herabgesetzter Vitalität des Körpers statt: entweder in der Agone, oder präagonal bei gewissen schwer konsumierenden Krankheiten, endlich im Endstadium der erwähnten, lokalen, sekundären Coliinfektionen (Cystopyelonephritis, Perforationsperitonitis). Ähnliche Anschauungen vertreten z. B. Roving (4) und Baisch (5). — Die meisten neueren Bearbeiter dieses Gebiets stehen auf dem entgegengesetzten Standpunkt, ich nenne von größeren Arbeiten hier nur Liebermeister (6), Blumenthal und Hamm (7), Jacob (8). Sie zweifeln nicht an der Pathogenität des *B. coli*, so große Bedeutung sie auch der Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit des Körpers zumessen, gerade für Coliinfektionen.

Jacob, l. c., hat sich mit der Allgemeininfektion durch *B. coli* ausgiebig beschäftigt; er zählt ein gesichertes Material von 50 Fällen, darunter nur 39 mit positivem Bazillenbefund im Blute während des Lebens, auf. Ich hoffe zur Klärung der Frage nach der Pathogenität des *B. coli* durch Mitteilung der 6 Fälle von Coliinfektion mit Bakteriämie, die wir in den letzten 2 Jahren an unserer Klinik beobachteten, beitragen zu können, sowie auch zu der weiter zu stellenden Frage: Gibt es eine „Colisepsis“?

1. Fall. H. N., 41 Jahre alte Waschfrau, aufgenommen 19. September 1910, gebessert entlassen 3. Oktober 1910 (Kurve 1).

Anamnese: Patientin leidet seit 1902, wahrscheinlich infolge einer Gonorrhöe, an Blasenbeschwerden, zu denen bald doppelseitige Schmerzen in der Nierengegend, Übelkeit, Erbrechen hinzutreten. Die Beschwerden

Kurve 1.



verschwanden sämtlich wieder, kehrten aber 1904 und 1906 angeblich stets nach Erkältung wieder. Seit dem 15. September 1910, anschließend an eine Durchnässung, stellten sich wieder Leib- und Rückenschmerzen, Fieber, Schüttelfröste, Erbrechen, Durst, Aufregung, dauernder Urindrang ein. Der Urin sei blutig und fließe tropfenweise ab. Seit dem Jahre 1909 tritt die früher regelmäßige Genitalblutung alle 14 Tage ein.

Befund: Ziemlich schlechter Ernährungszustand, Leucoderma colli, leichtes Ödem der Unterschenkel, Temperatur 39,2°, große Apathie, trockenbraune Zunge, über beiden Unterlappen der Lunge spärlich grobes Rasseln.

Herz o. B. Der Puls ist beschleunigt, fieberhaft hoch und weich, etwas dikrot. Der Bauch ist weich, aber seitlich druckempfindlich, noch mehr die Nierengegend beiderseits. Am stärksten druckempfindlich ist jedoch die Blasen- und Genitalgegend. Die Milz ist perkutorisch groß, aber nicht sicher fühlbar. Der Katheterurin enthält reichlich Albumen ($1\frac{1}{2}\%$ Esbach), viele hyaline und granulierten Zylinder, viel Leukocyten und Schleimfäden, Erythrocyten. Die äußeren Genitalien sind gerötet, der Harnröhrenwulst etwas vorgefallen, das rechte Scheidengewölbe ist sehr empfindlich und verstrichen, der Uterus nach links verdrängt und fixiert. Eine genauere Feststellung des Genitalbefundes ist wegen der Schmerzhaftigkeit nicht zu erreichen. Menses.

Bakteriologische Untersuchung: 19. September. Aus dem Katheterurin *B. coli commune* gezüchtet, ebenso aus 20 ccm Venenblut in 200 ccm Bouillon (Blutagarplatten steril!). Das Blutserum agglutiniert Colibazillen (Laboratoriumsstamm) und Paratyphusbazillen bis zur Verdünnung 1:50 makroskopisch und mikroskopisch deutlich, Typhusbazillen nicht. (Im Blut außerdem positive Wassermannreaktion.)

Klinischer Verlauf: 3tägige hohe Febris continua, am 4. Tage Remission bis auf 37,6°, Wiederanstieg auf 39°, am 5. und 6. Tage lytische Entfieberung. Der Eiweißgehalt des Urins war am 2. und 3. Tag $2\frac{1}{2}\%$, er verschwand mit der Entfieberung bis auf Spuren, ebenso das Blut und die Zylinder. Dagegen blieben Leukocyten und Schleim im Katheterurin reichlich nachweisbar. Mit dem Fieber verschwand auch die Trübung des Sensoriums, Kopfschmerz, Erbrechen, Harndrang und Inkontinenz. Die Urinentleerung vollzog sich wieder normal. Die anfängliche Genitalblutung dauerte bis zum 3. Tag einschließlich, trat aber am 5. und 6. sowie am 10. und 11. Behandlungstage vorübergehend wieder auf. Am 15. Behandlungstage wurde Patientin gegen ärztlichen Rat, aber gebessert entlassen.

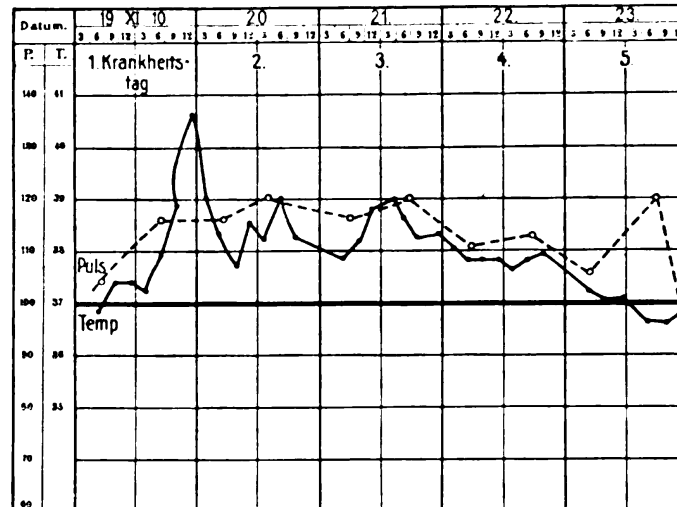
Der Infektionsweg ist hier klar erkennbar: Im Anschluß an eine Gonorrhöe entwickelte sich eine ascendierende Cystitis und Pyelitis. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen blieb eine chronische Cystitis zurück, von der aus noch 3mal aufsteigend eine Infektion des Nierenbeckens stattfand

Welche Bakterien ursprünglich die Infektion der Blase bewirkten, ist nicht festgestellt, aber für unsere Betrachtung ganz gleichgültig. (Bekanntlich sind Cystitiden nach Gonorrhöe bei Mann und Weib meist Sekundärinfektionen.) Fest steht aber, daß nach einer allgemeinen Schädigung des Organismus (Durchnässung) das schon in der Blase vorhandene *B. coli* weiter aufwärts wanderte, oder aber, daß *B. coli* bei dieser akuten Schädigung des Organismus in die chronisch erkrankte Blase einzudringen und dort zu wuchern vermochte. Von der aszendierenden Erkrankung der Harnwege aus erfolgte dann der Einbruch in den Kreislauf. Also unsicher, ob „endogene“ oder „exogene“ Infektion. Jedenfalls als wesentliche Faktoren: allgemeine Schädigung der Widerstandskraft und lokale „Disposition“.

Ganz ähnlich liegt der zweite Fall; nur sind hier mehrere Wege denkbar, auf denen der Bacillus in den Kreislauf gelangte, also zur „Sepsis“ führte.

2. Fall. H. H., 38 Jahre alte Ehefrau, aufgenommen am 29. September 1910, geheilt entlassen 2. Januar 1911 (Kurve 2).

Kurve 2.



Anamnese: Die sonst gesunde und kräftige Frau hat bis zum 17. Lebensjahr an Enuresis gelitten, sonstige Blasenbeschwerden aber nie gehabt. Patientin hat nach zwei Aborten eine Totalexstirpation der Genitalien durchgemacht und ist seit Mitte September 1910 an Typhus abdominalis erkrankt. Sie war **dieserhalb** vom 29. September 1910 bis zum 2. Januar 1911 in **unserer** Behandlung. Die Typhusinfektion war schwer; bis zum 6. November 1910 dauerte die Fieberperiode, mehrfach bestand ausgesprochene **Herz-**

schwäche, auch in der fieberfreien Rekonvaleszenzperiode noch öfters Tachykardie mit kleinem Puls und subjektiver Palpitatio cordis. Der Ernährungs- und Kräftezustand war sehr stark zurückgegangen. Nachdem vom 15. Oktober an sich ein langsames Absinken der Fieberkurve gezeigt hatte, trat am 20. Oktober wieder hohe Febris continua ein, gleichzeitig damit Schmerzen in der rechten Oberbauchgegend und eine deutlich tastbare schmerzhaft Resistentz in der Gallenblasengegend. Ikterus bestand nicht, der Stuhlgang war gefärbt, geformt. Die Leukocytenzahl nur 5600. Vom 29. Oktober bis 6. November ging das Fieber ganz langsam zur normalen Temperatur über, vom 3. November an war das Abdomen ganz weich und unempfindlich, kein Tumor mehr tastbar.

Befund am 18. November. Stark abgemagert, fieberfrei, oft Tachykardie mit kleinem Puls, Herz und Lunge sonst o. B. Abdomen ganz weich und unempfindlich, keine Resistentz im rechten Hypochondrium, Milz perkutorisch 14:7 cm, nicht palpabel, Urin eiweißfrei. Patientin hat an den letzten 2 Tagen bei subjektivem Wohlbefinden $\frac{1}{2}$ Stunde sitzend außer Bett zugebracht. Der Stuhlgang neigt zur Verstopfung, daher Ol. Ricini. Steht heute Abend 1 Stunde auf. — Am 19. November nachmittags stieg die vorher normale Temperatur rasch auf 40,5°; dabei Kopfschmerz, Unbehagen, drei Durchfälle, belegte Zunge, Brechreiz, kein Schüttelfrost. Hals-, Brust- und Bauchorgane boten keinen krankhaften Befund, die Lebergegend war unempfindlich, die Milz nicht fühlbar, perkutorisch 15:9 cm, die Leukocytenzahl 4600.

Bakteriologische Untersuchung: Aus 20 ccm Venenblut vom Morgen des 20. November in 200 ccm Bouillon wuchs *B. coli commune*. Ebenso wurden aus dem Katheterurin vom 22. November bewegliche Stäbchen gezüchtet, die als *B. coli* identifiziert werden konnten. (Am 29. September waren aus dem Venenblut mit der Bouillonkultur Typhusbazillen gezüchtet worden, die Agarmischplatten waren wie auch am 20. November steril geblieben. Das Blut agglutinierte am 30. September Typhus bis 1:100 deutlich, Paratyphus bis 1:50 schwach; am 21. November Typhusbazillen 1:50 deutlich, 1:100 kaum, Paratyphus überhaupt nicht. Agglutination auf Colibakterien wurde nicht gestellt.) Vorgreifend seien hier die weiteren bakteriologischen Ergebnisse gleich angefügt: Das Venenblut war am 25. November steril (Bouillonkultur). Der Urin enthielt vom 29. November ab (steril entnommen) nur Staphylokokken albus. Während früher in Stuhlgang und Harn nie Typhusbazillen gefunden waren, wurden solche am 28. November, 3. Dezember, 19. Dezember aus den Fäces gezüchtet, später nicht mehr; aus dem Urin niemals.

Klinischer Verlauf: Die Temperatur erreichte am 2. und 3. Tage der neuen Fieberperiode nur 38° abends; in der Nacht vom 3. auf den 4. Tag erreichte sie die Norm und blieb normal. Die subjektiven Beschwerden verschwanden am 20. November, also am Tage nach dem Beginn.

22. November subjektiv beschwerdefrei; Brustorgane ohne Befund, Bauch unempfindlich, Milz jetzt (zum erstenmal überhaupt!) deutlich

palpabel, perkutorisch 17:10 cm, Leukocytenzahl 4800. Der Urin enthält massenhaft Leukocyten und Plattenepithelien, flockige Trübung der Kochprobe, keine Urinbeschwerden. Von da trat vollkommene Genesung und langsam auch wieder Besserung des Ernährungs- und Kräftezustandes ein, der Urin war vom 2. Dezember ab eiweißfrei und enthielt nur vereinzelte Leukocyten. Der Milztumor war am 25. November noch fühlbar und verschwand dann rasch. Am 2. Januar 1911 wurde Patientin geheilt entlassen.

Es scheint mir sicher, daß die beschriebene, kurzdauernde fieberhafte Erkrankung in der Rekonvaleszenz kein Typhus-recidiv war, vielmehr mit dem Auftreten des *B. coli* im Blut und Urin in irgendeinem Zusammenhang stand. Daß Pat. einige Zeit später im Kot noch Typhusbazillen ausschied, spricht nicht gegen diese Auffassung, da wir wissen, wie lange Zeit von Typhus Genesene noch Bazillen ausscheiden können. Auf welche Weise ist nun hier die Infektion der Blutbahn mit Colibazillen erfolgt, wo war der Primärherd? — Zunächst kommt auch hier wieder als wesentlicher Faktor das allgemeine Darniederliegen des Kräftezustandes in Betracht. Gegen eine akut ascendierende Infektion der Harnwege spricht das Fehlen von Symptomen seitens der Harnorgane. Undenkbar wäre ja nicht, daß nach jahrelang bestehender Enuresis eine latente Cystitis und somit eine lokale Disposition für die Infektion zurückgeblieben wäre. Jedoch fehlt hierfür ein Beweis. Daß der Colibacillus während der Erkrankung gleichzeitig mit den Formelementen katarrhalischer Reizung im Urin auftrat, genügt nicht für die Annahme einer primären Infektion der Harnwege, denn ein im Blute kreisender Mikroorganismus kann durch die Niere ausgeschieden werden (wofür der Typhus das bekannteste Beispiel bietet). Ist vielleicht die Infektion der Blutbahn vom Darm aus erfolgt? Etwa von einem noch ungenügend vernarbten Typhusgeschwür aus, begünstigt durch das Aufstehen und das verabreichte Laxans? (Colibakteriämien dieser Art sind mehrfach beobachtet worden bei Typhus, Cholera, Darmtuberkulose, akuter Gastro-Enteritis der Kinder.) Aber hier weist kein Symptom im Krankheitsbild auf diesen Weg. Am meisten für sich hat eine dritte Möglichkeit: Pat. hatte am Ende ihres Typhus eine vorübergehende schmerzhaft Anschwellung in der Lebergegend, ohne Ikterus, ohne die gewöhnlichen heftigen Reizerscheinungen der akuten Cholecystitis. Nach den bekannten Untersuchungen der Forster'schen und Chiari'schen Schule gehört eine, klinisch meist symptomlose, Infektion

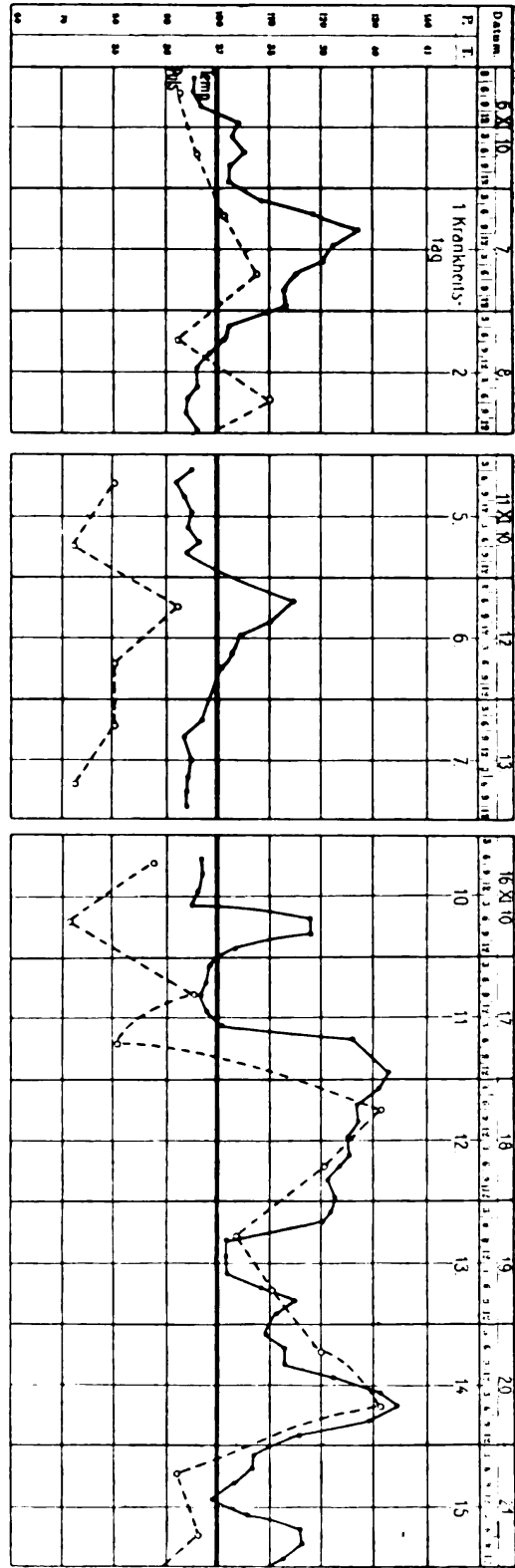
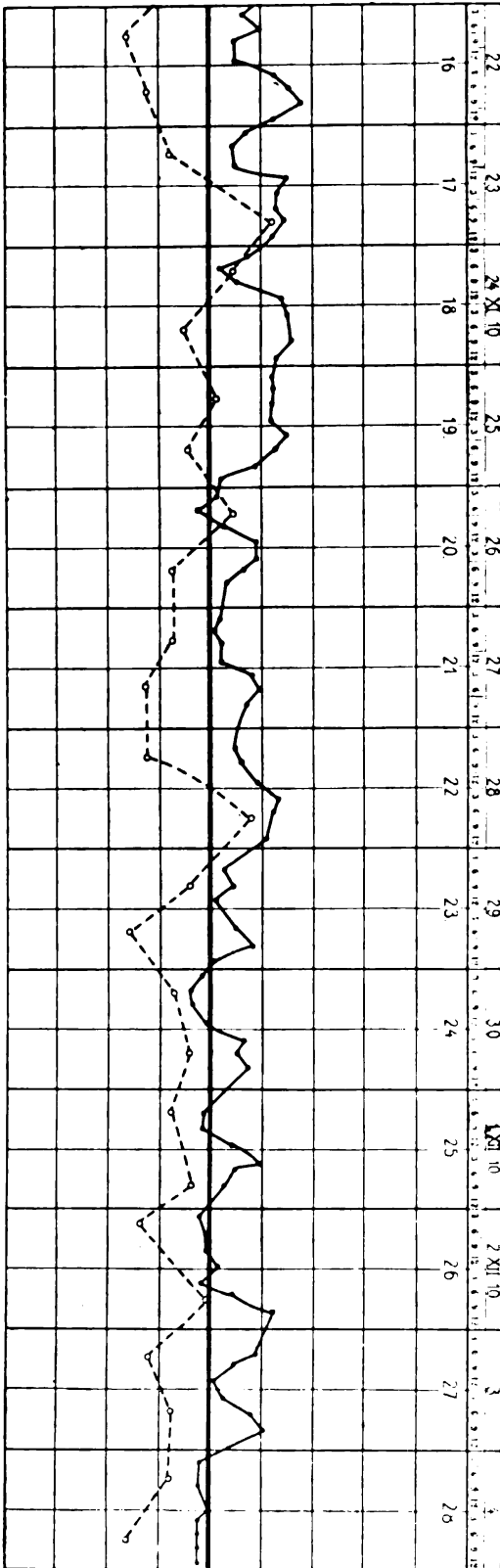
der Gallenwege zu den ganz gewöhnlichen Vorkommnissen beim Typhus, ja möglicherweise zu den regelmäßigen und wichtigen Lokalisationen des Typhusbacillus. In unserem Falle können wir nun mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Gallenwege nicht nur infiziert, sondern auch erkrankt waren. Die Annahme, daß das im Darm vorhandene *B. coli* auf diesem vorbereiteten Wege in die Gallenorgane hinaufstieg, dort erst latent wucherte, dann aber nach Aufstehen und Laxans bei dem darniederliegenden Kräftezustand von der geschwächten Stelle aus den Weg zur Blutbahn fand, liegt nicht weit ab. Also auch hier eine „endogene“ Infektion. Viel eindeutiger auf diesen Infektionsweg weist folgende Krankengeschichte:

3. Fall. Ch. Sch., 30 Jahre altes Dienstmädchen, aufgenommen 13. September 1910, geheilt entlassen 29. Dezember 1910 (Kurve 3).

Anamnese: Patientin ist früher nie ernstlich krank gewesen, nur wegen *Ulcera cruris varicosa* chirurgisch behandelt worden. Sie machte in der Zeit vom 13. September 1910 bis 21. Oktober 1910 auf unserer Abteilung einen mittelschweren Typhus ohne Komplikationen durch. Sie war dann 16 Tage fieberfrei und in langsamer Erholung bis zum 6. November. Der Kräftezustand hatte während des Typhus erheblich gelitten; noch während der fieberfreien Rekonvaleszenzperiode mußte wegen Herzschwäche Koffein gegeben werden. In der Nacht vom 6. auf den 7. November stieg ohne Schüttelfrost die Temperatur auf 39,7°. Patientin erbrach und klagte über Leibschmerzen und Übelkeit.

Befund: 7. November: Große Müdigkeit, Brustorgane ohne wesentlichen Befund, Abdomen weich, etwas druckempfindlich, ohne genaue Lokalisation, Leber nicht vergrößert, unempfindlich; Milz (während des Typhus deutlich palpabel) nicht fühlbar, perkutorisch 13:7 cm.

Klinischer Verlauf: 8. November leichter Ikterus, Temperatur normal, schwach graugelb gefärbter Stuhlgang, im Harn Eiweiß, Urobilin, Bilirubin; Leukocytenzahl 7000. 10. November Ikterus verblaßt; im Harn kein Bilirubin, kein Stuhlgang mehr. 11. November Temperatur noch normal, leichter Schmerz und Druckschmerz in der Lebergegend. 12. November früh morgens neuer (2.) steiler Temperaturanstieg auf 38,6° und sofortiger Abfall zur Norm im Lauf des Tages, neuer Ikterus, Schmerz in der Lebergegend. Von jetzt ab dauernd ikterisch, Urin aber zunächst frei von Bilirubin, nur viel Urobilin. 16. November abends 3. steiler Temperaturanstieg auf 38,8°, nachts steiler Abfall, wieder Schmerz und Druckempfindlichkeit in der Lebergegend, Bilirubin im Harn, graugelber Kot. 17. November abends 4. steiler Temperaturanstieg 40,1°, unter Schüttelfrost, große Hinfälligkeit, heftige Schmerzen im ganzen Leib, besonders in der Leber-



Kurve 3.

gend und rechts im Rücken, Erbrechen, Unruhe, Angst, Stuhlgang gut gefärbt, geformt; Urin frei von Bilirubin und Urobilin! 18. November Zustand unverändert, Urobilin und Bilirubin im Harn, Temperatur sinkt langsam auf 39,1°. 19. November. Temperatur fällt bis 37,3°, steigt abends wieder, Zustand unverändert. 20. November. Nachmittags Schüttelfrost, 5. Temperaturanstieg bis 40,6°, Erbrechen, heftigste Leberschmerzen, 9000 Leukocyten. Von da ab langsamer Rückgang des Ikterus, Besserung der subjektiven Beschwerden, intermittierendes, langsam abfallendes Fieber bis zum 4. Dezember. Am 25. November wird der Milztumor palpabel, bildet sich rasch zurück, Leukocytenzahl erreicht noch 12600. In der Lebergegend verschwindet die Druckempfindlichkeit und Muskelspannung völlig, keine Vergrößerung der Leber und kein Tumor bleibt zurück. Am 30. Dezember geheilt entlassen.

Bakteriologische Untersuchung: Auch in diesem Fall waren zur Zeit des Typhus aus Venenblut und Fäces Typhusbakterien gezüchtet worden. Das Serum agglutinierte anfänglich nicht, später Typhusbazillen in der Verdünnung 1:100, Paratyphus nicht.

Zur Zeit der steilen Temperaturkurven, nach Eintritt des Ikterus wurde aus dem Venenblut 2mal *B. coli commune* gezüchtet, zuerst am 12. November, also bei der zweiten steilen Zacke, dann am 17. November während des Schüttelfrostes der 4. steilen Temperatursteigerung. Das erstemal wuchs das *B. coli* nur in der Bouillonkultur, Agarmischplatten blieben steril; das zweitemal dagegen gaben beide Kulturverfahren positives Resultat. Dagegen war das Blut am 25. November bei remittierend-sinkender Temperatur im Bouillonkolben steril. Das Serum agglutinierte *B. coli* nicht, weder den Eigenstamm, noch Laboratoriumskulturen. Im Urin fand sich in diesem Fall kein *B. coli*. Auch wurden hier nach Ablauf des klinischen Typhus im Stuhl und Urin nie mehr Typhusbazillen gefunden.

Auch hier darf bei dem klaren bakteriologischen Befund keine Typhuserkrankung der Gallenwege angenommen werden. Ganz offenbar liegt hier eine Coliinfektion der Gallenwege und von hier aus der Blutbahn vor; in der gleichen Weise also, wie wir sie für den vorigen Fall als wahrscheinlichsten Infektionsweg annahmen; hier nur infolge der starken örtlichen Reizerscheinungen und des dadurch bedingten Ikterus klar verfolgbar. Auch hier wieder als begünstigendes Moment allgemeine Schwäche und örtlich wohl vorbereitete Eingangspforte für die Infektionskeime, im oben dargelegten Sinne. Auch hier also „endogene“ Infektion.

Durchaus in die gleiche Kategorie gehört der folgende Fall, der klinisch weniger interessant ist, auch nicht durch ein echtes *B. coli*, sondern durch ein sog. *B. paracoli* verursacht ist, d. h. durch einen Bacillus, der kulturell in einigen Eigenschaften vom

gewöhnlichen *B. coli* etwas abweicht (s. darüber Blumenthal u. Hamm (7)).

4. Fall. B. M., 19 Jahre altes Dienstmädchen, aufgenommen 27. Juni 1910, geheilt entlassen 16. Juli 1910.

Anamnese: Patientin litt öfters an Verdauungsstörungen, besonders Durchfällen. Vor 3 Wochen bekam sie wieder Übelkeit und Durchfall, danach Verstopfung. Auf Rizinusöl erfolgte wenig Stuhlgang und Erbrechen. Am 23. Juni 1910 trat Gelbfärbung der Haut ein, am 25. Juni grauer übelriechender Stuhlgang, Kopfschmerz, Übelkeit, Appetitverlust, Müdigkeit, schlechter Schlaf. Von Fieber nichts bemerkt.

Befund: 27. Juni 1910: Abendtemperatur 38,1°. Guter Kräftezustand, ausgesprochener Ikterus, Zunge rein, ganz normale Brustorgane. Bauch weich und ganz unempfindlich, Milz und Leber nicht vergrößert, im Harn Spur Eiweiß und Bilirubin.

Klinischer Verlauf: Vom 28. Juni an dauernd fieberfrei, subjektiv nur geringe Übelkeit, am 28. und 29. noch fast acholische, übelriechende Darmentleerungen, vom 30. ab normaler Stuhlgang, darin einmal ein Spulwurm, später weder Würmer nach Santonin, noch Wurmeier. An den Skleren blieb der Ikterus noch bis zur Entlassung sichtbar, die am 16. Dezember nach völliger Genesung erfolgte.

Bakteriologischer Befund: Die Blutkultur (20 ccm in Bouillon) ergab das Vorhandensein eines atypischen *B. coli* (s. o.), das vom Blutserum der Patientin in der Verdünnung 1:200 agglutiniert wurde (makroskopisch). Ebenso hoch war der Agglutinationswert des Serums für *B. paratyphi* B. *B. typhi* wurde 1:100 schwach, *B. coli commune* 1:50 agglutiniert. Das gezüchtete Bakterium des Blutes war für Paratyphus- und Typhusimmunserum auch nach langer Kultur nicht agglutinierbar. Aus dem Harn und Kot der Patientin konnte das beschriebene *B. paracoli* nicht gezüchtet werden. (Es sei mir die kurze Bemerkung gestattet, daß ich ähnliche „Paracolistämme“ bei der Kultur menschlicher Fäces, besonders solcher von Typhuspatienten früher oft isolieren konnte.)

Der Gang der Infektion liegt auch hier klar zutage: Durch eine chronische Verdauungsstörung werden an der Einmündung der Gallenwege in den Dünndarm Veränderungen erzeugt, die eine Einwanderung von Darmbakterien in die Gallenwege ermöglichen; von da aus entsteht die Bakteriämie. Also hier lediglich lokale Disposition, bei einem in der allgemeinen Widerstandsfähigkeit durchaus nicht geschwächten Individuum. Daher auch offenbar ganz leichter und rascher Verlauf. Nach der Fieberkurve kam Patientin vermutlich erst zur Zeit des spontanen Abklingens der Infektion in unsere Beobachtung.

Da für derartige Fälle von Ikterus die alte „Stauungstheorie“ heute fast allgemein verlassen, dagegen die Annahme einer

infektiösen Entzündung der Gallenwege wohl begründet ist, scheint es mir nicht uninteressant, zu untersuchen, welche Bakterien nun eigentlich am häufigsten in den entzündeten Gallenwegen sich ansiedeln. Die Frage kann allerdings nur untersucht werden an dem Material chirurgischer Eingriffe, also in der Regel an exstirpierten Gallenblasen. Offen bleibt dabei die Frage, ob die in der Gallenblase gefundenen Bakterien, besonders bei chronischem Verlauf der Entzündung und späterer Exstirpation, wirklich die primären Erreger oder schon sekundär eingewanderte Organismen sind.

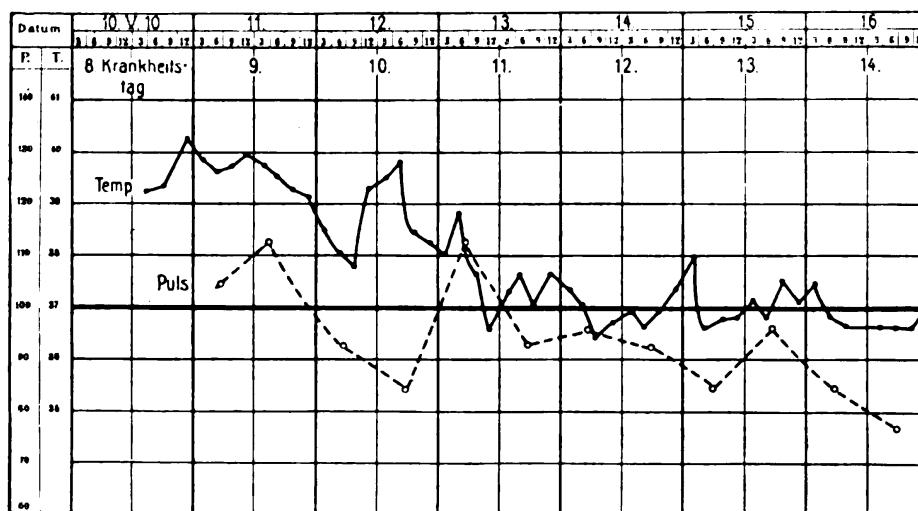
Die ältesten dahingehenden Untersuchungen (Naunyn und seine Schule (9)) wiesen dem *B. coli* für diese Erkrankungen eine besonders wichtige Rolle zu; nach Naunyn ist das *B. coli* in etwa 80% der Fälle der Erreger der Infektion der Gallenwege. Spätere Untersucher haben dies bestritten, besonders sollte, wie oben angedeutet, ein überstandener Typhus oder Paratyphus häufiger eine spezifische Infektion der Gallenwege hinterlassen haben. Statistische Nachprüfungen neuerer Zeit ergaben aber meist wieder ein erhebliches Überwiegen des *B. coli*; so fand z. B. Laubenheimer (10) unter 36 Fällen von Empyem der Gallenblase 18 mal *B. coli* im Eiter. Ich selbst verfüge über eine Statistik 120 bakteriologisch untersuchter, entzündlich veränderter Gallenblasen (z. T. eigene Untersuchungen, z. T. aus den Protokollbüchern des hygienischen Instituts Straßburg i. E., deren Benutzung mir mein damaliger Chef, der verstorbene Prof. Forster, freundlicherweise gestattete, wofür ich auch hier meinem Dank Ausdruck geben will). Darunter waren steril 53, Reininfektionen 48, Mischinfektionen 19. Typhusbazillen wurden 6 mal nachgewiesen, darunter einmal in Mischinfektion mit Streptokokken, Paratyphus A fand sich 2 mal, Paratyphus B 4 mal, merkwürdigerweise 3 mal vergesellschaftet mit *B. capsulatus* Friedländer. Dagegen wurde 26 mal *B. coli* nachgewiesen, 14 mal in Reinkultur, 12 mal mit anderen Organismen vermischt, ungerechnet 2 coliähnliche Stämme („paracoli“), ferner Staphylokokken 7 mal in Reinkultur, 8 mal mit anderen Bakterien zusammen, Streptokokken in 7 Fällen rein, in 6 Fällen in Mischinfektion. Daß nicht nur *B. coli*, sondern auch Typhusbazillen als „Sekundärinfektion“ im Sinne Baumgarten's vorkommen können, bewies einer dieser Fälle schlagend: Im Laufe eines Typhus trat eine heftige akute Cholecystitis auf. Die sofort vorgenommene Eröffnung der Gallenblase ergab Empyem, chronische Verdickung der Wand und über 100 z. T. kirschgroße Steine, im Eiter kulturell Typhusbazillen. Es ist durchaus klar, daß hier die erst einige Wochen dauernde Typhusinfektion nur die akut eiterige Entzündung verursachte, daß aber der alte steinbildende Katarrh schon lange vor Beginn des Typhus bestanden haben muß. Ein anderer dieser Fälle (chronische Cholelithiasis, akute eiterige Exacerbation) endigte trotz Exstirpation der Gallenblase an Sepsis: Im Inhalt der Gallenblase und im Venenblut wurde *B. coli commune* kulturell nachgewiesen.

Von den 4 bis jetzt beschriebenen Fällen von Colisepsis konnten 3 mit Sicherheit, einer mit hoher Wahrscheinlichkeit als endogenen Ursprungs erklärt werden, d. h. der infizierende Bacillus hatte schon vor der akuten Infektion im Darm oder in der chronisch erkrankten Blase sich aufgehalten. Die beiden letzten Fälle sind dagegen als akute exogene Infektionen anzusprechen.

5. Fall. M. Z., 33 Jahre alte Waschfrau, aufgenommen 10. Mai 1910, gebessert entlassen 19. Mai 1910. (Kurve 4.)

Anamnese: Patientin leidet seit 6 Jahren an typischen Migräneanfällen, soll aber sonst stets gesund gewesen sein, insbesondere nie an Blasenbeschwerden gelitten haben, auch weder Ausfluß noch Schmerzen im Unterleib gehabt haben. Sie erkrankte nach Durchnässung am 2. Mai 1910 plötzlich mit Abgeschlagenheit, Frieren; erholte sich vorübergehend wieder; verspürte dann am 5. Mai Schmerzen über den Leistenbeugen, Brennen beim Wasserlassen. Die Schmerzen zogen allmählich nach der Lendengegend herauf. Das Wasserlassen verursachte nun keine Schmerzen mehr. Nach und nach stellten sich Müdigkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen ein. Menses am 7. Mai rechtzeitig eingetreten.

Kurve 4.



Befund: Die große, kräftige, gut genährte Frau macht einen schwerkranken Eindruck. Haut und Schleimhäute blaß, Abendtemperatur $40,2^{\circ}$, Schweiß, dick belegte Zunge, das Sensorium ist getrübt, Schlafneigung, sehr ermüdbar, schwerfällig, abschweifend. Am Nervensystem somatisch nichts abnormes. Über den Lungen diffuse Bronchitis, links und rechts hinten unten handbreit leichte Dämpfung. Herz normal groß, Töne rein, Puls hoch, weich, regelmäßig und gleichmäßig, 110. Blasen-, Ureter- und Nierengegend, besonders rechts, deutlich druckempfindlich; keine Vergrößerung der Leber

und Milz. Die Parametrien sind druckempfindlich und anscheinend hart. Im Katheterurin Eiweißniederschlag beim Kochen, keine Diazo- und Indikanreaktion; viele Leukocyten, reichlich hyaline und granulierten Zylinder, Leukocytenzylinder, bewegliche Stäbchen. Menses.

Bakteriologische Untersuchung: Die sofort angestellte Blutkultur (20 ccm in Bouillon) ergab *B. coli commune*, ebenso die Kultur des Katheterurins. Das Blutserum agglutinierte Typhusbazillen nicht, Paratyphusbazillen 1:50, den aus dem Blut und Urin gezüchteten Bacillus 1:200 (andere Colistämme wurden nicht geprüft).

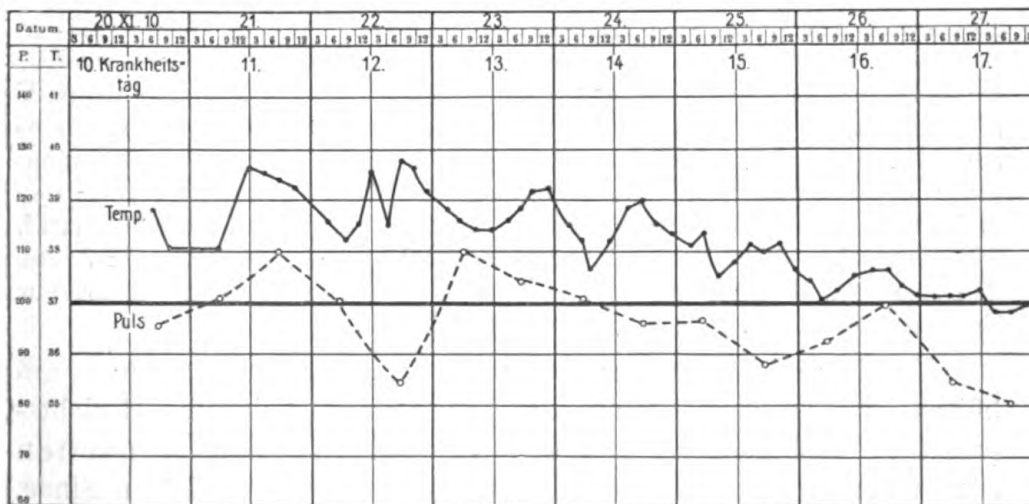
Klinischer Verlauf: 11. Mai hohe Febris continua, Schlagsucht, Kopfschmerz, Durst, keine Blasenbeschwerden.

12. Mai remittierendes Fieber, 13. Mai Temperaturabfall bis 36,6°, danach noch 2 Tage subfebril. Blase noch druckempfindlich, Lenden nur noch wenig. Sensorium freier, Appetit vorhanden. 14. Mai Urinbefund: wie am Tage der Aufnahme. Menses vorüber. Vom 16. Mai an dauernd fieberfrei, Abdomen weich und nirgends druckempfindlich, auch die Lendengegend nicht. Puls klein, weich, trög, regulär, nicht beschleunigt. Über den Lungen kein Katarrh und keine Dämpfung mehr. Keine Urinbeschwerden. 19. Mai ganz beschwerdefrei, im Katheterurin noch leichte Trübung der Kochprobe, Leukocyten weniger reichlich, Plattenepithel, bewegliche Stäbchen (Kultur *B. coli*), hyaline und granulierten Zylinder in mäßiger Menge. Diurese genügend, kein abnormer Genitalbefund. Gegen ärztlichen Rat gebessert entlassen.

Der 2. Fall von exogener Infektion ist dadurch interessanter, daß mit absoluter Sicherheit das lokale Trauma bekannt ist, das zur Invasion der Bakterien in die Harnwege Gelegenheit schuf.

6. Fall. M. M., 22 Jahre altes Dienstmädchen, aufgenommen 20. November 1910, geheilt entlassen 7. Dezember 1910 (Kurve 5).

Kurve 5.



Anamnese: Das bisher stets gesunde Mädchen erkrankte am 11. November 1910 mit heftigen Schmerzen in der rechten Lendengegend. Am Tage vorher hatte sie zum ersten Male den Coitus ausgeübt, wie sie bestimmt versichert. Am 12. November Schmerzen beim Wasserlassen, eitriger Ausfluß, Leibschmerzen, Frösteln, häufiger Urindrang, Stuhlverstopfung. Seither die gleichen Beschwerden bis zur Aufnahme.

Befund 20. November 1910: Groß, kräftig, gut genährt, frische Hautfarbe; Temperatur 38,8°. Herpes an der Oberlippe, belegte Zunge, Rachen leicht gerötet. Normaler Lungenbefund, dumpfer erster Herzton, klappende 2. Pulmonalton, normale Herzgrenzen, Puls schlecht gefüllt, weich, 100 in der Minute, regulär und äqual. Abdomen weich, Blasen- und rechte Lenden-Gegend ausgesprochen druckempfindlich.

Weicher Milztumor schon in Rückenlage 3 cm vor dem Rippenbogen fühlbar. Urin: Eiweißniederschlag der Kochprobe, mikroskopisch viele Leukocyten, Epithelien, Schleimfäden. Keine Zylinder, kein Blut. Außerdem im Katheterurin bewegliche Stäbchen. Geringer Fluor genitalis, enthält nur Stäbchen, keine Gonokokken und wenig Eiterzellen. Inneres Genitale normal, unempfindlich. Stuhl dünnbreiig.

Bakteriologische Untersuchung: 20 ccm Venenblut in Bouillon (21. November) ergaben *B. coli commune*, desgleichen die Kultur des Katheterurins. Im Stuhlgang wurde vergeblich nach Typhus- und Paratyphusbazillen gesucht. Das Blutserum agglutinierte weder Typhus noch Paratyphus, dagegen in der Verdünnung 1:100 den aus Blut gezüchteten Colistamm makroskopisch, 2 Laboratoriumsstämme von *B. coli commune* höchstens 1:50. Nach dem Fieberabfall war das Blut steril (Bouillonkultur), der Urin enthielt in der Rekonvalescenz nur Staphylokokken.

Klinischer Verlauf: 22. November keine Blasenbeschwerden mehr, Lendenschmerzen rechts gering. Hohe Temperatur mit leichten Remissionen, auffallend wenig Klagen. 24. November Temperatur remittierend, Milztumor wie anfangs fühlbar, perkutorisch 17:9 cm, nur geringe Lendenschmerzen rechts, keine Blasenbeschwerden, nur 4 Entleerungen täglich, im Urinsediment weniger Leukocyten; im Kubikmillimeter Blut 8500 Leukocyten, Neutrophile etwas mehr als normal. 25.—26. November lytischer Temperaturabfall, keinerlei subjektive Beschwerden mehr, Lendengegend nicht mehr druckempfindlich. 27. November nur Spur Eiweiß im filtrierten Urin, nur wenig Leukocytensediment, kein Ausfluß mehr. Fieberfrei. 30. November Milztumor nicht mehr fühlbar, perkutorisch 14:7 cm. 1. Dezember. Beginnt aufzustehen. Kein Urinsediment mehr, nur Spur Albumen. 7. Dezember geheilt entlassen.

Ergeben sich aus der Betrachtung unserer Fälle, unter gebührender Berücksichtigung der Literatur, gemeinsame Gesichtspunkte? Insbesondere, ist das *B. coli* für den Menschen ein primärer Krankheitserreger im eigentlichen Sinne,

nicht nur ein zufälliger Parasit oder Mischinfektionskeim? Ist man berechtigt, Fälle wie die unseren ätiologisch als „Colisepsis“ anzusprechen? vielleicht auch ein klinisches Krankheitsbild der Colisepsis als eigene, charakterisierte Form aufzustellen?

Unsere Meinung ist, daß ein Bacillus, der lokale Entzündung unterhält, in den Ausscheidungen entzündlich veränderter Organsysteme nachgewiesen wird, ferner aber aus diesen lokalen Herden in den Kreislauf gelangt und auch hier nachgewiesen werden kann —, daß ein solcher Bacillus wohl als pathogen bezeichnet werden darf. Besonders, wenn während dieser Zustände ein Krankheitsbild sich entwickelt, das durch ausgeprägte Allgemeinerscheinungen toxischer Art ausgezeichnet ist. — Diese Auffassung scheint mir berechtigt, wenn selbst der ursprüngliche örtliche Herd nicht von vornherein durch das Eindringen desjenigen Bacteriums hervorgerufen wurde, das später dort wächst, den Organismus überschwemmt und das beobachtete klinische Bild verursacht. Man könnte hier wohl von Sekundärinfektion reden, aber in manchen Fällen, so in unseren akut entstandenen 5 und 6, fehlt eben der Nachweis, daß vorher überhaupt eine andere Infektion bestand. Nicht einmal die Wahrscheinlichkeit spricht dafür. Selbst zugegeben, daß in vielen Fällen die Coliinfektion erst von einer Stelle aus erfolgt, die schon vorher durch andere Bakterien krankhaft verändert war, verliert damit doch das *B. coli* nicht seinen pathogenen Charakter. Ich erinnere nur an den in vielen Fällen ganz ähnlichen Infektionsverlauf bei anderen Sepsis- und Pyämieformen oder lokal entzündlichen Prozessen sowie bakteriellen Intoxikationen: z. B. Streptokokkenerkrankungen nach Scharlach, Diphtherie, Anginen; ferner aufsteigende Infektionen durch pyogene Kokken an Genitalien und Harnwegen nach Gonorrhöe; endlich an den Tetanus. — Daß schon vorhandene, örtliche Entzündungsherde das Eindringen eines Infektionskeimes begünstigen, ist bekannt. Damit kommen wir zur Beantwortung einer weiteren Frage: Wie kommt bei Coliinfektionen die Invasion der Blutbahn zustande?

Die meisten früheren Autoren hielten für eine wesentliche Bedingung das Darniederliegen des allgemeinen Kräftezustandes der befallenen Individuen. Das trifft für einen Teil aller beschriebenen Fälle und auch für manche der unseren wohl zu. Aus unseren Fällen und aus gleich zu besprechenden Tier-

experimenten scheint mir aber hervorzugehen, daß noch viel wichtiger als diese „allgemeine Disposition“ das Vorhandensein einer „lokalen Disposition“ ist: Einer durch lokale Entzündungsprozesse oder durch traumatische Einflüsse geschädigten Gewebestelle, von der aus die Blutbahn infiziert wird. Besondere Beweiskraft für diese Behauptung haben diejenigen Fälle, wo ohne vorausgehende, langwierige und erschöpfende andere Krankheit, unmittelbar im Anschluß an lokales Trauma, die Coliinfektion akut ausbricht und sofort zur Überschwemmung des Kreislaufs von Mikroben führt (z. B. in unserem Fall 6). Aus einem großen Teil aller anderen klinischen Beobachtungen, die in der Literatur verzeichnet sind, läßt sich die Wichtigkeit dieser „lokalen Disposition“ für die Colisepsis erkennen. Ich hebe das hervor, weil hier einmal unter Disposition wirklich bekannte und greifbare Veränderungen zu verstehen sind. Solche für das Zustandekommen der Colisepsis besonders wichtige und bekannte Veränderungen sind: instrumentelle Verletzung infizierter Harnwege, aber auch alle akuten Traumen der Harnorgane überhaupt, äußere Verletzungen (Fehling (10)), chronische Entzündung der Gallenblase und der Harnblase, puerperales Genitale, primär anders entstandene Darmgeschwüre (Typhus, Cholera, Tuberkulose, akute Enteritis, Perityphlitis).

Auch experimentelle Untersuchungen haben ergeben, wie wichtig lokale Veränderungen sind, um den Übertritt des *B. coli* in die Blutbahn und in benachbarte Organe zu bewirken:

Garnier und Simon (12) sahen nach experimenteller Schädigung der Darmschleimhaut das *B. coli* in die Pfortader eindringen. Da aber Mesenteriallymphknoten und Leber als „Bakterienfilter“ wirkten, entstehe auf diesem Wege nur selten allgemeine Bakteriämie; eine Auffassung, die Padoa (13) glaubt für die Leber experimentell bewiesen zu haben: Injektion von Bakterien in die Vena jugularis verursacht allgemeine Bakteriämie, Injektion in die Pfortader nicht. Posner und Lewin (14) erzeugten durch Darmstauung und Harnverhaltung Coliinfektion der Blase. Oker-Blom (15) fand nach experimentellem Darmverschluß Durchwanderung des *B. coli* durch die Darmwand, Posner (16) unter gleichen Bedingungen raschen Übertritt in die Blutbahn, Franke (17) durch Opiumverstopfung Infektion der mesenterialen Lymphknoten.

Nach unseren Erfahrungen halten wir also *B. coli* in seiner Einwirkung auf den menschlichen Organismus für pathogen im eigentlichen Sinne des Wortes. Da es aus lokalen Herden in die Blutbahn eindringen kann und selbst wenn es lokalisiert bleibt,

schwere toxische Krankheitsbilder verursachen kann, darf auch mit Fug und Recht von Colisepsis gesprochen werden. Der 2. Punkt, die Fähigkeit durch Toxinproduktion vom begrenzten Herd aus ohne Bakteriämie schwere septische Krankheitserscheinungen zu bewirken, scheint uns in diesem Sinne sogar wichtiger als die immerhin bei Colierkrankungen nicht so häufige Bakteriämie; denn derartige Toxinämien sind bei Coliinfektion nichts Seltenes, und auch diese Zustände werden gemeinhin unter dem Sammelbegriff der septischen Erkrankungen behandelt (vgl. Lenhartz (18)). Die Widerstandsfähigkeit des *B. coli* im kreisenden Blutstrom ist bekanntermaßen gering; aber auch diese geringe Widerstandsfähigkeit ist unter Krankheitserregern des Menschen, an deren Pathogenität niemand zweifelt, nicht ohne Beispiel. Solche Erreger bekannter Krankheiten treten nur vorübergehend in die Blutbahn über: ich erinnere an die Typhusbakteriämie im Beginn des Abdominaltyphus, an das häufige Vorkommen von Pneumokokken im Blut bei Pneumonie, ferner an rasch vorübergehende Eiterkokkeninfektionen der Blutbahn bei lokalen Entzündungsherden. Eine solche Streptokokkhämie ganz kurzer Dauer beobachteten wir z. B. kürzlich bei einer Epididymitis während akuter Gonorrhöe mit Ausgang in vollkommene Genesung, bei auffallend raschem und leichtem Verlauf der Erkrankung. Dieselbe vorübergehende Bakteriämie durch Streptokokken auch schon bei rasch ausheilender akuter Cholecystitis. Zur Erklärung dieses Verhaltens nimmt man meistens eine geringe Widerstandsfähigkeit der Bakterien gegen die natürlichen Schutzkräfte des normalen Blutes an. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß rechtzeitig und mit geeigneten Nährböden ngestellten Blutkulturen auch bei vielen anderen fieberhaften Zuständen solche rasch vorübergehende Bakteriämien ergeben würden. Als geeignetes Verfahren dazu können wir nach unseren Beobachtungen sowohl für Colierkrankungen als auch speziell für Typhus, Streptokokkenkrankheiten und Pneumonie nur die Einsaat größerer Blutmengen (10—20 ccm) in viel Bouillon (200—300 ccm) unter strengsten aseptischen Kautelen ansehen. Dieses Kulturverfahren gibt viel zahlreichere positive Resultate als Agarblutmischung und die verschiedensten Spezialnährböden. Natürlich ist nur die Gefahr der Verunreinigung des flüssigen Kulturmediums viel größer. Daß aber solche Fehler unsere Resultate nicht beeinflußt haben, lehren uns eben unsere Erfahrungen bei Typhus und Pneumonie, wo nur ein bekannter Mikro-

organismus in Betracht kommt, und wir mit der Bouillonkultur viel bessere Ergebnisse erzielten als mit Agar usw.

Daß eine frühzeitige bakteriologische Diagnose der Coliinfektion klinisch wichtig ist, muß darum betont werden, weil das Krankheitsbild selbst, wie wir glauben, keine besonderen Merkmale bietet, die eine ätiologische Diagnose auf Coliinfektion erlauben. Jacob (l. c.) erklärt, daß der Verlauf der Allgemeininfektion durch *B. coli* gewisse Eigentümlichkeiten biete, „die zwar dieser Sepsisform nicht allein zukommen, jedoch in ihrer Vereinigung ein mehr oder weniger deutlich abgrenzbares, klinisches Bild geben“. Wir können uns dem nicht anschließen und müssen vielmehr sagen, daß nach unseren Erfahrungen unter Berücksichtigung der Kasuistik die septischen Erscheinungen bei der Coliinfektion die gleichen sind, wie die jeder anderen Sepsis. Höchstens weisen die lokalen Herderscheinungen eben durch ihre Lokalisation mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß differentialdiagnostisch an Coliinfektion gedacht werden darf. Besonders wichtig ist auch die frühe bakteriologische Feststellung zur Entscheidung gegen Typhus abdominalis. Denn sehr oft besteht im Anfang der Coliinfektionen klinisch ein ausgesprochenes „Status typhosus“, andererseits haben wir gerade in letzter Zeit mehrfach bei Frauen ziemlich akuten Typhusbeginn unter dem klinischen Bild einer Cystopyelitis gesehen, so daß man differentialdiagnostisch auch an Coliinfektion denken mußte. — Bezüglich der Würdigung der einzelnen Symptome verweisen wir auf die eingehenden Ausführungen Jacobs. Nur einige Einzelheiten seien angeführt. Palpabler Milztumor trat in der Hälfte unserer Fälle auf. Besonders war auffallend, daß er bei Typhusrekoneszenten das eine Mal überhaupt erst mit dem Auftreten der Colisepsis sich zeigte, das andere Mal sich wieder entwickelte, nachdem er während der Genesung vom Typhus verschwunden war. Die Fieberkurve war bei Infektionen der Harnwege im allgemeinen eine etwas verwischte Continua, bei Gallenwegserkrankung zweimal steile Kurve, teilweise mit Schüttelfrösten. Wir finden hier eine gewisse regelmäßige Verschiedenheit je nach dem lokalen Primärsitz der Infektionen, also auch in diesem Sinne das Krankheitsbild klinisch beherrscht durch den Lokalherd, eine Erfahrung, die uns auch für die übrigen Symptome der Coliinfektion zu gelten scheint, wenigstens nach dem Ablauf der ersten

Tage der Infektion. Den staffelförmigen Verlauf der Kurven bei der Genesung (Jacob) können wir im allgemeinen bestätigen, nur zog er sich im Fall 3 sehr lange hin. Einmal trat Herpes labialis auf. Metastasenbildung sahen wir in unseren Fällen nie. (Die Häufigkeit ihres Vorkommens ist nach Jacob (8) bei Colisepsis durchschnittlich nur etwa 22,5 %, gegen 92,7 % bei Staphyloomykosis.) Die Leukocytenzahlen zeigten normale Werte oder leichte Steigerung. Ihre Höhen geben nach den Ansichten der Autoren einen Hinweis darauf, daß die Lokalherde der Erkrankung in unseren Fällen keine eigentlichen Eiterbildungen waren. — Die Verwertung der Agglutinationsverhältnisse für die ätiologische Erkennung der Coliinfektion ist nach Blumenthal und Hamm (7) nicht angängig. Wir schließen uns dieser Auffassung an, obgleich wir zweimal Agglutination des Eigenstammes bis zur Verdünnung 1:200 beobachtet haben.

Während wir im Gegensatz zu Jacob ein besonderes klinisches Bild der Colisepsis nicht anzuerkennen vermögen, befinden wir uns in Übereinstimmung mit diesem Autor, was die relativ günstige Prognose der Erkrankung anbetrifft. Nach Jacob ist die Mortalität der Colisepsis nur etwa 40 % gegen 52—88 % bei Kokkeninfektion. Unsere sämtlichen Fälle endigten mit Genesung, trotz zum Teil alarmierender Symptome im Beginn einiger Fälle. Diese günstige Prognose scheint auch uns fast ein Charakteristikum der Colisepsis zu sein. Auch sie weist darauf hin, wie wichtig es ist, rechtzeitig auf bakteriologischem Wege die Differentialdiagnose zu stellen.

Schlußsätze:

1. *B. coli* ist für den menschlichen Organismus pathogen im eigentlichen Sinne, sowohl örtlich wie allgemein (Sepsis, Bakteriämie, Pyämie).
2. Die Bakteriämie bei Coliinfektion ist verhältnismäßig selten und weder ein bedrohliches Anzeichen noch eine Begleiterscheinung der Agone; sie kommt auch in leichten Krankheitsfällen vor.
3. Neben dem allgemeinen Kräftezustand des Kranken (allgemeine Disposition) ist besonders das Vorhandensein vorbereiteter Eintrittspforten (örtliche Disposition) für das Zustandekommen der Bakteriämie wichtig.
4. Die bekannte relativ günstige Prognose der Coli-

infektionen mit Einbruch in die Blutbahn, wird durch unsere Fälle bestätigt.

5. Für die Kultur der Colibazillen aus dem Blut (und vieler anderer Bazillen) ist die Verwendung flüssiger Nährböden zu empfehlen (größere Blutmengen in viel Bouillon).

6. Ein klinisches Krankheitsbild „Colisepsis“ aufzustellen liegt keine Berechtigung vor. Der klinische Verlauf gestattet keine Differentialdiagnose gegenüber Sepsisformen durch andere Erreger. Das klinische Bild der Coliinfektion bietet die allgemeinen Anzeichen der Sepsis, wird aber wesentlich beherrscht durch die zugrunde liegende Lokalerkrankung.

7. Die ätiologische Diagnose der Colisepsis kann nur durch frühzeitige Kultur des Bacillus aus Blut und Exkreten gestellt werden.

Cöln, 15. Dezember 1911.

Literatur.

1. Kolle-Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.
2. Kolle-Hetsch, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten.
3. Baumgarten, Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen, Leipzig 1911.
4. Rovsing, Klinische u. experimentelle Untersuchungen über die infektiösen Krankheiten der Harnorgane 1898, cf. Schmidt's Jahrbücher Bd. 266 p. 192.
5. Baisch, Hegar's Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie 1904.
6. Liebermeister, Zeitschr. für klin. Med. 1906 Bd. 59 p. 472.
7. Blumenthal u. Hamm, Mitteilungen aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1908 Bd. 18 p. 643.
8. Jacob, Deutsches Arch. für klin. Med. 1909 Bd. 97 p. 303.
9. Naunyn, Cholelithiasis 1892.
10. Laubenheimer, Zeitschr. für Hygiene u. Infektionskrankheiten 1907 Bd. 58 p. 64.
11. Fehling, Münchener med. Wochenschr. 1907 Nr. 27.
12. Garnier u. Simon, Presse médicale 1909 Nr. 15.
13. Padoa, Riv. crit. di clin. med. 1904 Nr. 34—41.
14. Posner u. Levin, Berl. klin. Wochenschr. 1894 Bd. 41 p. 32.
15. Oker-Blom, Zentralbl. für Bakt. 1894 Bd. 15.
16. Posner, Berl. klin. Wochenschr. 1895 p. 85.
17. Franke, Deutsche med. Wochenschr. 1910, Vereinsbericht p. 2029.
18. Lenhartz, Die septischen Erkrankungen, in Nothnagel's spez. Path. und Therapie III, 2.

Nachtrag bei der Korrektur.

1. Da diese Arbeit schon im Dezember abgeschlossen war und seit Januar der Redaktion vorlag, war es mir leider nicht mehr möglich, die Veröffentlichung von Meyer-Betz über primäre Colipyelitis im vorigen Heft Deutsch. Arch. zu berücksichtigen.

Sie kommt in ihren Erörterungen über die Pathogenese der Coliinfektion vielfach zu ähnlichen Ergebnissen wie meine Arbeit.

2. Inzwischen haben wir an unserer Klinik einen weiteren Fall von Coliallgemeininfektion bei ascendierender Cystopyelitis beobachtet:

A. St., 31 Jahre, Waschfrau, 30. März bis 6. April 1912, gebessert.

Anamnese: Vor 10 Jahren nach Erkältung Harnbeschwerden seither nie mehr. Seit 23. März 1912, nach Sitzen auf kaltem Stein, Urinbeschwerden, Blasenschmerzen, am 29. März nach verfrühtem Aufstehen Lendenschmerzen, Kopfweg, Fieber, andauerndes Erbrechen. Menses vor 3 Wochen.

Befund: Kräftig, gut genährt, 39,9; belegte Zunge. Brustorgane o. B., kein Milztumor. Rechte Nierengegend stark, linke weniger druckempfindlich, Blase unempfindlich, keine Urinbeschwerden. Katheterurin trüb, stark sauer, Niederschlag der Eiweißkochprobe, viele Leukocyten, hyaline und granuliert Zylinder, Schleim, Plattenepithel, bewegliche Stäbchen. — Wärmeapplikation auf dem Rücken, Wildungerwasser, Eisblase auf den Kopf.

Bakteriologischer Befund: Das Bakterium des Katheterurins erweist sich als typisches *B. coli com.* Aus 10 ccm Venenblut vom 31. März Vm. in 200 ccm Bouillon typisches *B. coli com.* gezüchtet. Blutserum agglutiniert den Eigenstamm mikroskopisch bis 1:1000 deutlich, Laboratoriumstamm bis 1:200 schwach, Typhus und Paratyphus nicht.

Klin. Verlauf: Unregelmäßige Febris cont., fällt in der Nacht vom 1. zum 2. März kritisch ab. Vom 31. März keine Urinbeschwerden, keine Druckempfindlichkeit und keine Schmerzen an Blase und Nieren, Eintritt der Menses etwas verfrüht; vom 2. April ab Fieber- und Beschwerdefrei. Im Katheterurin bleibt eine Spur Albumen, viele Leukocyten, einige hyaline Cylinder, Plattenepithel, Schleim. Gegen ärztlichen Rat entlassen. Blutkultur 6. April steril. Urinkultur: kein Coli mehr, sondern unbekannter, sporenbildender, Gram-positiver Bacillus. Auch hier blieben am 31. März Agarblutplatten steril, während das gleichzeitig in Bouillon verimpfte Blut *B. coli* ergab.

Gang der Infektion: Chronisch-latente Cystitis, akute Exacerbation, akute Pyelitis, Infektion der Blutbahn vermutlich vom Nierenbecken aus.

Aus der I. medicin. Klinik in Budapest.
**Bemerkungen zur Ätiologie der rheumatischen
Facialislähmung.¹⁾**

Von

Prof. Karl v. Kétly.

Es ist allgemein bekannt, daß die meisten (ca. 75 %) peripherischen Facialislähmungen auf Einwirkung plötzlicher Temperaturveränderung, nämlich durch kalten Luftstrom, oder auf ständige Kälteeinwirkung — z. B. das längere Liegen auf feuchten Mauern oder Boden, eventl. nach einem längeren Aufhalten in der Nähe eines nicht gut schließendes Fensters usw. — entstehen. Der beste Beweis dafür ist, wenn jemand auf der Bahn reisend seinen Kopf durchs Fenster hinausstreckt und durch den übers Ohr und Gesicht herwehenden kalten Luftstrom nach einigen Stunden eine einseitige Facialisparalyse bekommt. Diese, durch Erkältung, Refrigeration entstandenen Lähmungen nennen wir „rheumatische“ Lähmungen. Natürlich sehen wir auch noch solche Fälle, wo eine vorhergegangene Erkältung nicht nachweisbar ist, und dennoch rechnen wir auch diese peripherischen Lähmungen (wenn wir keine andere Ursache, wie z. B. Trauma, Ohrenkrankheiten usw. finden) zu den rheumatischen Lähmungen.

Die Facialislähmung entsteht nach der Erkältung nur selten, unmittelbar; es vergehen zumeist 12—24 Stunden, manchmal noch mehr, bis die Lähmung zum Vorschein kommt. Die Lähmung tritt zumeist plötzlich über die ganzen Nerven auf und geht nicht successive von einem Aste auf dem anderen.

Nach Erb²⁾ führen die Kliniker das Entstehen der rheumatischen Facialislähmungen auf eine durch Kälteeinwirkung entstandene Entzündung zurück, welche in einem Anschwellen der

1) Nach einem im Budapester königl. Ärzteverein am 30. Januar 1912 gehaltenen Vortrag.

2) Erb, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. XV.

Nervenscheide oder in Bildung eines Exsudates in derselben sich präsentiert. Die Intensität der Lähmung hängt von der Lokalisation und Größe des Exsudates ab. Hübschmann hält die Facialislähmung für eine Infektionskrankheit mit Beziehung darauf, daß das einmalige Überstehen der Krankheit eine Immunität hervorruft. Dieser Beweis ist jedoch irrig, denn an einer und derselben Person sind schon öfters wiederholte Facialislähmungen konstatiert worden. Ob aber an dem Hervorrufen der Lähmung außer der Refrigeration auch Infektion teilnimmt, will ich nicht entscheiden.

Die path.-anatomischen Veränderungen sind schon darum schwer zu konstatieren, weil die akuten Lähmungen nur selten zur Autopsie gelangen. Minkowski¹⁾ berichtete über einen Fall, bei welchem eine nach Erkältung entstandene totale Facialislähmung vorhanden war. Der Kranke starb nach sieben Wochen infolge einer Vergiftung. Die Sektion zeigte an dem N. facialis, entlang des Fallopp'schen Kanals und auch weiter in der Peripherie eine hochgradige Degeneration, jedoch an der Neurilemma waren keine Spuren von einer Entzündung. Dadurch wird aber noch nicht ausgeschlossen, daß vor 7 Wochen eine Entzündung zugegen war, die die Lähmung verursachte und nachher sich gänzlich zurückbildete.

Es ist sehr schwer zu entscheiden die Frage: an welcher Stelle eigentlich die Kälteeinwirkung dem Facialis angreift? Diesbezüglich sind die Meinungen der Autoren weit auseinandergehend. Die Majorität teilt die Erb'sche Auffassung, nach welcher nämlich die durch Kälteeinwirkung hervorgerufene Entzündung sich dem Facialis an der äußeren Mündung des Fallopp'schen Kanales ansetzt und von hier aus eventl. bis zum Ganglion geniculatum weiterstreitet.

Gegen diese Auffassung jedoch sprechen mehrere Umstände. Dem Nerven, nachdem er den Fallopp'schen Kanal verlassen hat, gebietet die Haut mit dem Unterhautzell- und -Fettgewebe einen ziemlich sicheren Schutz; denn im entgegengesetzten Falle wäre der Facialis, und zwar in seinen einzelnen Ästen, öfters der durch Erkältung verursachten Lähmung ausgesetzt. Weiterhin würde eine auf beide Gesichtshälften einwirkende Abkühlung manchmal doch eine doppelseitige Lähmung hervorrufen. — Nach meinem Wissen aber haben sich solche Fälle noch kaum oder nur ausnahmsweise vorgefunden.

Auch jener Umstand, daß die rheumatische Facialislähmung

1) Minkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1891.

— wie ich schon erwähnte — nicht allmählich, gradatim, sondern plötzlich über den ganzen Nerven her auftreten pflegt, spricht gegen die Erb'sche Auffassung, nach welcher der Entzündungsprozeß von der äußeren Öffnung des Fallop'schen Kanales ausgehend, noch oben hin, selbst bis zur Ganglion geniculatum weiter-schreiten würde. Wir sehen doch am meisten, daß schon in den ersten Stunden der Lähmung die Chorda tympani und der N. stapedius gelähmt sind, was jedoch dafür sichere Zeichen sind, daß die Lähmungsursache in einem höheren Teile des Fallop'schen Kanals zugegen sei. Wenn wir annehmen, daß der Druck eines Exsudates die Lähmung verursacht (was auch sehr plausibel ist), so können wir diese Prozedur nur so vorstellen, daß die Nervenleitung im engen Kanälen durch den konzentrischen Druck aufgehoben wird; hingegen in den Weichteilen verteilt sich der Druck des Exsudates nach allen Richtungen und wäre deshalb nicht imstande die Nervenleitung gänzlich zu entheben.

Es ist höchst wahrscheinlich, daß auf Grund dieses Ideenganges auch andere Autoren nach anderen wegen der Kälteeinwirkung suchten. So hatte in neuester Zeit Stenger¹⁾ darauf hingewiesen — was ich übrigens schon vor langen Jahren angedeutet habe, — daß nämlich der N. Facialis auch für die Kälteeinwirkung am leichtesten in der Paukenhöhle zugänglich ist, wo nämlich der Nerv von der Paukenhöhle nur durch ein papierdünnes Beinplättchen getrennt ist und dazu ist dieses Plättchen öfters noch fensterig so, daß der Nerv von der Paukenhöhle her sozusagen entblößt liegt.

Stenger glaubt, daß die Kälte durch die Tuba Eustachii in die Paukenhöhle eindringt und so auf den Nerven direkt oder indirekt einwirkt. Er hat nämlich in zwei Fällen die Öffnung der Tuben auf der betreffenden Seite für sehr weit gefunden. Diese Anschauung Stenger's halte ich für ganz verfehlt, indem die kalte Luft schon in der Mundhöhle und noch mehr in den engen und langen Tuben erwärmt wird, wodurch ihre Temperatur in der Paukenhöhle einen solchen Grad erreicht, daß sie nicht mehr imstande ist eine Lähmung zu verursachen. Und auch hier können wir gegen Stenger's Auffassung die Frage stellen: warum wir nicht öfter gleichzeitige, doppelseitige rheumatische Facialis-lähmungen sehen, da wir doch zwei Tuben haben? Könnte ja doch die kalte Luft durch beide in die Paukenhöhle dringen und

1) Stenger, Deutsch. Arch. für klin. Med. 1904.

eine doppelseitige Lähmung verursachen; was aber — nach meinem Wissen — noch kaum vorgekommen ist.

Das Erwähnte vor Augen haltend, sehen wir also, daß die rheumatische Facialisparalyse stets auf der Kälteeinwirkung entsprechenden Seite zustande kommt und, daß diese Kälteeinwirkung nur einen Weg hat: der äußere Gehörgang. In diesem freien, geräumigen Kanal nämlich trifft sie nur auf einen Widerstand, und zwar auf das dünne Trommelfell, über dessen Permeabilität Schoenemann's¹⁾ interessante Experimente aufklären. Dafür spricht auch jener Umstand, daß der Herd der Lähmung fast immer schon in allem Anfange in dem Fallop'schen Kanal lokalisiert wird; und es wird uns nur auf diese Weise erklärlich, daß die rheumatischen Facialislähmungen fast immer einseitig sind.

Manchmal sehen wir bei der Facialislähmung auch Stapediuslähmung, die eine Hyperacusis (Oxyokoia) zur Folge hat, außerdem noch andere Gehörstörungen auftreten (sowie Schwerhören, sogar Taubheit, manchmal Schwindel usw.). In solchem Falle ist auch der N. acusticus in der Schädigung der Kälteeinwirkung beteiligt. Aber eine refrigeratorische Schädigung des N. acusticus kann nur durch die Paukenhöhle entstehen und so spricht dann auch dieser Umstand dafür, daß der äußere Gehörgang der Refrigerationsweg ist.

Die Facialislähmung wird öfter von einem auf die entsprechende Gesichtshälfte oder ins Ohr lokalisierten reißenden Schmerz begleitet. Zumal geht aber dieses Reißen mit einigen Tagen oder Stunden der Lähmung vor. Die Ursache dieses Schmerzes finden wir in der Kälteeinwirkung auf die im äußeren Gehörgang und in der Haut um das Ohr reichlich verlaufenden Trigeminasäste. Diese Schmerzen verschwinden zumeist in kurzer Zeit und halten nur selten an.

1) Verhandl. d. internat. Ärztekongresses in Budapest 1909. Compte Rendu. Sektion XVI (Otologie).

Besprechungen.

1.

P. Mulzer, **Praktische Anleitung zur Syphilisdiagnose auf biologischem Wege.** J. Springer, Berlin. 2. Auflage. Preis gebunden 4,80 M.

In recht kurzer Zeit hat sich bei dem praktischen Buche die zweite Auflage notwendig gezeigt, die infolgedessen auch wenig Neues enthält. Die Methodik des Spirochätennachweises durch Färbung, Tuscheverfahren und Dunkelfeldbeleuchtung ist erschöpfend geschildert, doch dürfte die ebenso brauchbare wie einfache Giemsa'sche sogenannte Schnellfärbung schon angeführt sein. Sehr lobenswert ist die scharfe Umgrenzung der Leistungsfähigkeit der Wassermann'schen Reaktion, von der von Ärzten und besonders von Laien noch immer viel zu viel verlangt wird. Vor allem ist ihre geringe Bedeutung für die Therapie entschieden betont, auf die Schwankungen im Negativwerden infolge antiluetischer Behandlung hingewiesen. Auch die Verurteilung der „Vereinfachungen“ mit ungenügenden Kontrollen ist zu begrüßen. Ein näheres Eingehen auf die so vielfach mißverständene und den Wert der Reaktion diskreditierende Erscheinung der sog. „paradoxen“ Seren (die mit einem Extrakt positive, mit dem anderen negative Reaktion geben), wäre indes sehr wünschenswert gewesen. Auffallen muß auch, daß der für ein ganz anderes Immunitätsphänomen reservierte Ausdruck Komplementablenkung so und so oft an Stelle von Komplementbindung figuriert. Aber abgesehen von solchen Kleinigkeiten ist an der praktischen Brauchbarkeit des kleinen Buches nicht zu zweifeln und insbesondere der Anfänger in den entsprechenden Laboratoriumsarbeiten wird für die kompendiöse Darstellung des Wissensgebietes dankbar sein.

(H. Kämmerer, München)

2.

J. G. Mönckeberg, **Herzmißbildungen.** Ein Atlas angeborener Herzfehler in Querschnitten mit besonderer Berücksichtigung des Atrioventrikularsystems. 114 Abbild. auf 65 Taf. und 4 Textfig. Fischer, Jena. 30 M.

Um der umfangreichen Literatur der Herzmißbildungen, die ihre glänzendste Darstellung in dem immer noch jugendfrischen Meisterwerke Rokitsansky's gefunden haben, eine weitere große Arbeit hinzuzufügen, bedurfte es eines neuen Gesichtspunktes. Dieser wurde Mönckeberg gegeben im dem bisher nicht eingehend studierten Verhalten des Reizleitungssystems. Im ganzen bringt der Verf. 15 pathologische Fälle,

darunter 8 Septumdefekte, auf silhouettenartig ausgeführten Querschnittsbildern, denen der Verlauf des Reizleitungssystems eingezeichnet ist. Diese mit der speziellen Fragestellung zusammenhängende Art der Darstellung gibt allerdings leicht verständliche Bilder, entbehrt aber doch in fühlbarem Maße der Anschaulichkeit. Als einen Mangel, der allerdings wohl in der Intention des Verfassers gelegen hat, empfindet Referent die Häufung der rein morphologischen Daten, z. T. wenig differierender Fälle, ohne daß die durch Berücksichtigung des Atrioventrikularsystems zu erwartenden neuen Verhältnisse eine zusammenfassende Würdigung erfahren, ohne daß eine Brücke zur Physiologie und Entwicklungsgeschichte geschlagen wird. Der Verf. dürfte des allgemeinen Dankes sicher sein, wenn er dem hier niedergelegten wertvollen Tatsachenmateriale, sei es auch in kurzer Form, die Verbindung mit den Ergebnissen und Problemen der verwandten Disziplinen geben würde.

(Edens, München.)

3.

Gundobin, A. P., Die Besonderheiten des Kindesalters. Grundlegende Tatsachen zur Erkenntnis der Kinderkrankheiten. Deutsche autorisierte und revidierte Ausgabe von S. Rubinstein. Mit einem Vorwort von L. Langstein. Berlin, Allgem. medicin. Verlagsanstalt, 1912. Preis 12,00 M.

Das ursprünglich in russischer Sprache erschienene Werk des 1908 verstorbenen Petersburger Pädiaters hat nach den eigenen Worten des Autors „den Zweck, das Wachstum aller Organe des Kindes in den verschiedenen Altersstufen, sowie die mikroskopischen und chemischen Besonderheiten dieser Organe zu studieren und auf die klinische Bedeutung dieser Besonderheiten hinzuweisen“. Es stellt also ein „spezielles Handbuch der Anatomie und Physiologie des kindlichen Organismus“ dar — und als solches das Lebenswerk des Autors, der in jahrelanger Arbeit und mit Unterstützung von nahezu 100 unter seiner Leitung arbeitenden Ärzten durch Zusammentragen und kritische Sichtung aller bereits publizierten Daten und durch eigene, möglichst zahlreiche und einwandfreie Untersuchungen normaler Organe und normaler Kinder die durch Wachstum und Entwicklung bedingten Besonderheiten des Kindesalters für jedes Organ und für jede Altersperiode nach Zentimeter und Gramm festzulegen und zu normieren trachtete.

So ist das Buch zu einer äußerst wertvollen Fundgrube von Zahlen und tabellarischen Übersichten geworden, — freilich aber auch mehr zu einem wichtigen Nachschlagebuch als zu einem Werke, das man Seite für Seite mit Interesse durchzulesen vermag.

Es behandelt in neun, z. T. recht umfangreichen Kapiteln die anatomischen und physiologischen Eigenheiten der einzelnen Organsysteme im Kindesalter; ein Kapitel, das erste, befaßt sich mit den allgemeineren Verhältnissen der Körperlänge und des Körpergewichts. Fast überall liegt der Hauptnachdruck auf der Darstellung der rein anatomisch-morphologischen Verhältnisse. Auf die psychischen Besonderheiten des Kindesalters wird gar nicht eingegangen, und auch die physiologischen

Gesichtspunkte und Fragestellungen treten auffallend in den Hintergrund gegenüber den nach Altersperioden angeordneten Messungen und Wägungen der verschiedenen Organe, über deren tatsächlichen Wert wahrscheinlich die Meinungen auseinander gehen werden. Denn so sehr man sich im allgemeinen mit dem Citat in Langstein's Vorwort einverstanden erklären wird, „daß eine einzige Zahl mehr wahren und bleibenden Wert hat als eine kostbare Bibliothek von Hypothesen“, so sehr wird man sich — speziell wenn kindliche Verhältnisse in Frage kommen mit ihrer Abhängigkeit von den enormen individuellen Schwankungen im Tempo der Entwicklung — vor einer zu hohen Bewertung aller sog. „Normal-“ und Durchschnittszahlen zu hüten haben. Das lehrt gerade die Lektüre dieses Werkes immer wieder, in dem übrigens der Autor selbst an ein paar Stellen auf diesen Punkt aufmerksam macht, wie er auch in dankenswerter Weise fast immer die Zahl der Einzeluntersuchungen angibt, aus denen seine Durchschnittszahlen gewonnen wurden; dagegen vermißt man meist die wohl ebenso wichtige Angabe der Maximal- und Minimalwerte, also der Grenzpunkte für die „Breite der Norm“. Wie groß die individuellen Differenzen im Kindesalter sind, zeigt besonders deutlich das erste Kapitel, wo der Verfasser schließlich fast darauf verzichtet, allgemein gültige Wachstumsregeln abzuleiten; in seinen Tabellen über die Zunahme des Körpergewichts und der Körperlänge verschimmen sogar die bekannten Wachstumsperioden der ersten und zweiten Fülle bzw. Streckung derart, daß ihrer — m. E. zu Unrecht — überhaupt nicht mehr Erwähnung getan wird.

Die Kenntnisse von den mikroskopischen und chemischen Besonderheiten der einzelnen Organe werden gebührend berücksichtigt, in manchen Stücken durch eigene Untersuchungen des Verfassers oder seiner Schüler beträchtlich erweitert. Die histologische Bearbeitung des Gehirns konzentriert sich etwas einseitig auf die Rinde, während doch der Markreifungsprozeß gewiß ebenfalls eine eingehendere Darstellung verdiente (die sich etwa auf die nicht citierte Arbeit Probst's stützen könnte).

Die allenthalben eingestreuten Rückschlüsse aus dem reichen anatomischen und physiologischen Material auf das klinische Denken und Handeln sind im ganzen etwas knapp gehalten, auch nicht immer eben zwingend.

Dagegen kann man den Wert der am Schluß jedes Kapitels sehr übersichtlich angeordneten Literaturzusammenstellungen nicht hoch genug veranschlagen. Das Literaturverzeichnis am Ende des Kapitels „Zirkulationsorgane“ nimmt z. B. mehr als 8 Seiten ein, das der „Verdauungsorgane“ umfaßt 12 volle Seiten! Es wird eine Hauptaufgabe des Herausgebers sein müssen, in künftigen Neuauflagen diese Literaturnachweise, die ohne Zweifel einen äußerst wertvollen Teil des Werkes ausmachen, noch weiter zu komplettieren und auf ihrer Höhe zu erhalten.

Das Buch ist klar und einfach geschrieben (ein paar ganz unverständliche Stellen fallen vielleicht der Übersetzung zur Last?), die Anordnung des Stoffes und die Register recht übersichtlich. Es war sicher ein überaus dankenswertes und verdienstliches Unternehmen des Herausgebers, durch seine Übersetzung dieses Werk und mit ihm die Ergebnisse

zahlreicher, nur in russischer Sprache vorliegender Dissertationen den deutschen Ärzten zugänglich gemacht zu haben. (Gött, München.)

4.

C. Binz, o. Professor und Geheim. Medizinalrat an der Universität Bonn, Grundzüge der Arzneimittellehre. Ein klinisches Lehrbuch. 14., gemäß dem „Arzneibuche für das Deutsche Reich“ von 1910 völlig umgearbeitete Auflage. Berlin 1912. Verlag von A. Hirschwald. Preis ungebunden 6 M.

Als 1866 obige Grundzüge zum ersten Male erschienen, war es ein Hauptverdienst von Binz, mit alten, unbegründeten Urteilen über Arzneiwirkungen aufzuräumen. Die kurze, knappe Darstellung der Materie machten das Buch besonders bei den Studierenden beliebt. So fand es bald große Verbreitung, die rasch aufeinanderfolgende Neuauflagen und 11 Übersetzungen in fremde Sprachen nötig machte. Die vorletzte (13.) Auflage stammt aus dem Jahre 1901.

Daß sich der Verfasser nochmals zu einer neuen Bearbeitung entschloß, war für die Mehrzahl seiner Fachgenossen eine Überraschung. Die Stoffeinteilung ist im Prinzip die alte geblieben. Hierdurch ist die Anpassung an den jetzigen Stand der Pharmakologie erschwert; das gilt besonders für die Nervenheilmittel. Das frühere Kapitel „spezifische Heilmittel“ ist in 2 Kapitel aufgeteilt: in „Antisyphilitica und Antigonorrhoeica“ und „Chinin, Salicylsäure und Verwandtes“. Daran schließt sich als neues Kapitel an: „Organpräparate“. Wenn es auch schwierig ist, die Arzneimittel zu gruppieren, gleichgültig ob man eine Einteilung nach therapeutischen oder nach chemischen Gesichtspunkten oder nach Organwirkungen wählt, so ist doch bei Binz sehr störend, daß durch das Festhalten an quantitativen Verschiedenheiten oft nahe Verwandtes räumlich getrennt ist.

Durch die nötige Aufnahme neuerer Mittel (z. B. Cocainersatzmittel, neuere Schlafmittel der Fettreihe, Bromverbindungen, Digalen, Suprarenin, Arsenpräparate usw.) hat das Buch an Umfang zugenommen; einen Ausgleich schuf Binz durch das Weglassen der den früheren Auflagen angefügten kurzen Arzneiverordnungslehre und der Tabelle über Löslichkeiten.

(A. Jodlbauer.)

5.

Augusto Murri, Über Organotherapie. Autorisierte Übersetzung von H. Simon. Würzburger Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der praktischen Medizin, Bd. 12, Heft 1, Würzburg 1911, 36 Seiten.

In einem Vortrag bespricht Murri das, was die Organotherapie für die Praxis leistet, und weist darauf hin, inwiefern sie die auf sie gesetzten Hoffnungen enttäuscht hat. Die Kritik, mit der er die praktischen Erfolge der Organotherapie und das Tatsachenmaterial der Lehre von der inneren Sekretion bespricht, ist sehr beherzigenswert. Auch in

den allgemeinen Erörterungen ist manches recht lesenswert; vieles, wie die Scheidung zwischen Organotherapie und Opothérapie, ist gut und anschaulich auseinandergesetzt. Die Ironie des Schicksals will, daß auf dem Umschlag des Heftes, das eine sehr deutliche Bemerkung über die Sperminreklame enthält, sich ein Inserat findet, in dem dasselbe Spermin Pöehl als Universalmittel empfohlen ist.

(R. Staehelin.)

6.

E. v. Behring, *Meine Blutuntersuchungen*. Heft 12 der Beiträge zur experimentellen Therapie, Berlin 1912. Verlag von August Hirschwald.

Schon im Jahre 1899 hat der Verfasser zum erstenmal eine Methode angegeben, mit Hilfe von Tetanusantitoxin die Gesamtblutmenge zu bestimmen. Wenn er jetzt nach dreizehn weiteren Jahren die in seinem Laboratorium vielfach erprobte und verbesserte Versuchsanordnung unter eingehender Schilderung der Technik der Öffentlichkeit übergibt, so haben wir allen Grund, etwas durchaus Brauchbares zu erwarten. In der Tat dürfte auch zunächst der grundlegende Nachweis geliefert sein, daß der Mäuseversuch wirklich eine ganz exakte Auswertung des Antitoxingehaltes auch in der Blutmischung ermöglicht, und daß individuelle Differenzen der Empfindlichkeit bei diesen Tieren eine geringe Rolle spielen. Auch der zweite, noch wichtigere Punkt scheint erledigt zu sein, daß das Tetanusantitoxin im Verlauf von mindestens 40 Minuten aus der Gefäßbahn nicht herausgeht, wenigstens nicht beim Normalen. Immerhin ist es mir sehr fraglich, ob wir auch unter pathologischen Verhältnissen, bei denen Alterationen der Gefäßwand verschiedenster Art vorliegen können, mit einem genügend langen Verbleiben des Antitoxins in der Blutbahn werden rechnen dürfen. Leider wird es sich auch verbieten, mit Hilfe der Methode eine Reihe wichtiger klinischer Fragen zu lösen und zwar deswegen, weil eine zweite Untersuchung nach kurzer Frist bei dem gleichen Patienten nicht möglich ist; so z. B. welchen Einfluß Wasserverluste, das Schwitzen usw. auf die Blutmenge haben. Immerhin werden die Kliniker nicht säumen dürfen, die geistvolle Methode jetzt in größerem Maßstab an Kranken zu erproben, wobei allerdings die Aufspürung etwaiger, bisher unbekannter Fehlerquellen eine wichtige Nebenaufgabe sein wird. In der Marburger Klinik sind schon eine Reihe von Mengenbestimmungen ausgeführt worden, und die Resultate in einer Tabelle dem Buch beigegeben. Auffallend sind die relativ hohen Durchschnittswerte, auch ist die große Blutmenge bei perniziöser Anämie, die kleine bei Chlorose interessant — also gerade umgekehrt wie nach den Angaben von Plesch und Kottmann, die mit der Haldane-Smith'schen Kohlenoxydmethode arbeiteten.

Für die praktische Ausführung und die ausgedehntere Verwertung dürfte auch der Umstand sehr erschwerend ins Gewicht fallen, daß die Technik eine komplizierte und subtile ist, daß nicht nur allgemeine Schulung in serologischen Laboratoriumsarbeiten, sondern auch spezielles Vertrautsein mit der Bewertung des Mäuseversuchs die notwendigen Voraussetzungen für gute Resultate sind. Wir können daher für die nächste

Zeit wohl auf ein gewisses Wirrwarr in den Ergebnissen der Mengenbestimmungen gefaßt sein.

Behring bespricht in seinem Buch weiterhin Methoden zur Bestimmung verschiedener Eigenschaften des Blutes, wie sie in seinem Laboratorium gebräuchlich sind. Gegen die Exaktheit einer rein volumetrischen Bestimmung des Plasmaeiweißgehaltes werden wohl mancherlei Bedenken geltend gemacht werden können und v. Behring selbst scheint, dem angefügten „Kursvortrag“ nach zu schließen, in der letzten Zeit selbst nicht mehr in dieser Weise vorzugehen. Über die Brauchbarkeit der Behring'schen Methode zur Bestimmung der Gerinnungsenergie des Blutes — Zusatz von fallenden CaCl_2 -Mengen, respektive von destilliertem Wasser zum Oxalatplasma — ist wohl ebenfalls noch nicht das letzte Wort gesprochen; das Calcium ist doch schließlich nur eine einzige Komponente des komplizierten Gerinnungsprozesses.

Den Schluß des an Anregungen, speziell für den Kliniker, so reichen Buches bildet die Darstellung der Römer'schen Intrakutanmethode zur Bewertung von Diphtherieantitoxin (an Meerschweinchen), die nicht nur eine beträchtliche Tierersparnis zu ermöglichen scheint, sondern offenbar auch eine Verfeinerung des quantitativen Antitoxinnachweises darstellt.

(H. Kämmerer, München.)

7.

H. Vaquez, *Les Arythmies*. Paris. Baillières fils 1911. 437 Seiten.

Eine hervorstechende Eigenschaft dieses Werkes ist seine glückliche didaktische Form. Aus Vorlesungen hervorgegangen, wird es diesen Vorzug besonders bei Lesern bewähren, die in das Gebiet der Arrhythmien eingeführt sein wollen. Nachdem einige Untersuchungsmethoden des Kreislaufs am Menschen, sowie die Grundlinien der Physiologie des Herzens besprochen sind, folgt eine Schilderung der speziellen graphischen Methodik zum Studium der Arrhythmien. In der Behandlung dieser selbst ist die Monographie durch eine umfassende Berücksichtigung der klinischen Beziehungen, Ätiologie, Prognose, subjektiven Phänomene, Therapie ausgezeichnet. Überall wird von den elementaren, physiologischen Tatsachen ausgegangen, und die experimentelle Erfahrung ist eingehend verwertet. Die somit große Vielseitigkeit der Darstellung wird ausgeglichen durch eine weise Beschränkung auf das wirklich Wesentliche. Alle Spitzfindigkeit ist weggeblieben. Sehr zu begrüßen ist die kritische Zurückhaltung in allen noch schwebenden Fragen. Vaquez' Buch ist übersichtlich, anziehend und verständlich geschrieben und geeignet, die Kenntnis des Gegenstandes auch in nicht spezialistische Kreise zu verbreiten. Eine noch reichlichere Abbildung von Kurven und eingehendere Berücksichtigung der elektrographischen Forschung würde einer künftigen Auflage nur vorteilhaft sein.

(V. Weizsäcker, Heidelberg.)

8.

E. Albrecht, Die Atmungsreaktion des Herzens und ihre Verwertbarkeit bei der klinischen Prüfung der funktionellen Leistungsfähigkeit des Herzens. Jena, 1910.

Verfasser sucht, wie der Titel zeigt, einem gewiß von jedem Arzte peinlich empfundenen Bedürfnisse abzuhelfen. Durch einfache Atmungsversuche (z. B. Atemanhalten bei tiefster In- oder Expiration) soll nur mit den einfachen Hilfsmitteln der gewöhnlichen physikalischen Untersuchung (besonders Auskultation) die Leistungsfähigkeit des Herzens beurteilt werden. So bedeutungsvoll ein derartiges Verfahren wäre, so schwierig erscheint der Versuch bei den überaus komplizierten und im Einzelfalle kaum völlig zu übersehenden Verhältnissen, die in der wechselseitigen Beziehung zwischen Atmung und Kreislauf bestehen.

Die theoretischen Grundlagen der Versuche scheinen mir nicht ganz lückenlos und eindeutig. Die sehr gründliche Besprechung der „artificialen Symptome“, der Herzpulsationen, der Geräusche, der Frequenz, des Rhythmus usw. bei gewöhnlicher Atmung und in den verschiedenen Phasen des Atemversuches, während der tiefen Inspiration, während des Atemstillstandes auf der Höhe der Inspiration und in der „Nachwirkungsperiode“ bietet gewiß sehr viel Interessantes und Anregendes. Dennoch können kaum alle Schlüsse und Deutungen als zwingend angesehen werden. Ich glaube, ein wirkliches Urteil über die vorgeschlagene Untersuchungsmethode ließe sich nur durch Bearbeitung eines großen Krankmaterials gewinnen, das zum Vergleiche mit allen sonst zur Verfügung stehenden Mitteln, auch durch längere Beobachtungszeiten möglichst geklärt wäre. Das mitgeteilte Material (44 Kranke) ist doch wohl noch zu klein; und für derartige Bestrebungen, zumal auf einem Gebiete, das theoretisch so kompliziert und unübersichtlich ist, scheint mir der rein empirische Weg der beste, möglichst frei von unsicheren Deduktionen aus theoretischen Vorstellungen, die nun einmal doch unvollkommen sind. Aber ich glaube, eine unbefangene Prüfung der Albrecht'schen Ideen wäre sehr wertvoll; sie würde vielleicht zu einem bedeutungsvollen Fortschritte in der funktionellen Beurteilung kranker Herzen führen. Jedenfalls ist es ein großes Verdienst Albrecht's, durch seine Abhandlung auf einem ungemein wichtigen Gebiete neue Wege und Möglichkeiten gewiesen zu haben.

(R. Siebeck, Heidelberg.)

Aus der medizinischen Klinik in Würzburg.
Über Partialgifte im Bakterienprotoplasma.

Von

Hermann Lüdke.

Über die Differenzierung von Partialgiften im bakteriellen Protoplasma liegen nur sehr spärliche Untersuchungen vor. Dagegen hat man eine Anzahl von Bakterienenzymen dargestellt, die in vitro proteolytische, kohlehydratspaltende, Fett und Glukosid spaltende und gärende Qualitäten entfaltet. Aus diesen Untersuchungen ging vor allem hervor, daß die Wirkungen dieser Enzyme nicht an die intakte Form der lebenden Zelle gebunden waren, daß zwischen organisiertem Ferment und Enzym keine scharfe Grenze zu ziehen ist. Es galten so seit langem die Fermente der Essiggärung und Milchsäuregärung als typische Vertreter der organisierten Fermente, bis Buchner und Meisenheimer nachwiesen, daß eine von der lebenden Zelle unabhängig wirkende Essigbakterien-Oxydase aus Essigbakterien als Pulver darstellbar war, die in einer schwachen Äthylalkohollösung Essigbildung hervorrief.

Man hat zahlreiche derartige Bakterienenzyme in derselben Bakterienzelle nachgewiesen und zu isolieren versucht. Es lag somit der Gedanke nicht fern, aus dem Bakterienprotoplasma auch eine Reihe different wirksamer Partialgifte darzustellen oder zum wenigsten die qualitativ verschiedene Wirkung dieser Komponenten des Bakterienleibs in vitro und im Tierkörper zum Ausdruck zu bringen.

Wir wissen ja bereits, daß verschiedene Gattungen von Mikroorganismen gleiche klinische und anatomische Veränderungen verursachen können und daß andererseits eine und dieselbe Keimart anatomisch und klinisch verschiedene Prozesse hervorrufen kann. So verursachen z. B. der Friedländer'sche und der Fränkel'sche Mikrokokkus die gleichen Lungenveränderungen,

obwohl beide Bakterien besondere Gattungen darstellen. Und wieder wissen wir, das Streptokokken und Diphtheriebazillen an der Schleimhaut der Mandeln und des Pharynx nicht unterscheidbare Läsionen hervorrufen können. Andererseits ist bekannt, daß derselbe pathogene Keim je nach seiner Lokalisation ganz differente anatomische und klinische Veränderungen hervorruft.

Wir beobachten auch im Tierexperiment mannigfache Phänomene nach der Einführung von Bakterien und Bakteriengiften. Injiziert man lebende oder abgetötete Bakterien oder deren filtrierte Gifte, die die totale Giftwirkung undifferenziert enthalten, so erzielt man bei der Mehrzahl der pathogenen Keime einen nach der Art des verwandten Giftes varierten Erscheinungskomplex, Temperatursteigerungen, Leukocytosen, Kachexien, anämische Zustände, Läsionen der peripheren Nerven oder des Zentralnervensystems u. a. m.

Alle diese klinischen Phänomene können in Erscheinung treten, oft das eine Symptom manifester als ein anderes.

Um diesen mannigfachen Symptomkomplex auszulösen, kommen in Betracht: Die Menge des injizierten resp. infizierenden Materials, seine Toxizität, die Disposition des Tieres, die Eintrittspforten des Giftes, die wir im Tierversuch meist als intraperitoneale, subkutane und intravenöse Injektion imitieren.

Aber auch die Art des infizierenden Erregers bedingt die verschiedenartige pathogene Wirkung. Injizieren wir zehn gesunde Kaninchen mit differenten Mengen von Typhus- oder Colibouillonfiltraten, so werden wir bei keinem Tier Paresen oder Paralysen der Extremitäten erzielen, die man stets nach Injektionen von Ruhrbouillonfiltraten erhält. Einzelne Bakterienarten, wie der Tetanus, der Lepraerreger äußern eine ausgesprochene spezifische Affinität zu Nervelementen, die zahlreichen anderen Keimen fehlt.

Wir müssen durch das Experiment zu entscheiden versuchen, worauf diese differenten Wirkungsäußerungen der pathogenen Keime, die zur Ausprägung differenter klinischer Krankheitsbilder führen, beruhen. Da man stets die gleichen klinischen Bilder nach einer Typhusinfektion, nach einer Diphtherie sah, hat man sich mit der Feststellung der Tatsache begnügt, ohne sie zu erklären.

Wir wollen zu entscheiden versuchen, ob die differente Wirksamkeit der pathogenen Keime auf einer differenten Zusammensetzung ihres Protoplasma moleküls beruht.

Toxizitätsgrad und Bakterienmenge verursachen lediglich die schärfere oder mehr verwaschene Ausprägung des speziellen Krankheitsbildes; die Überschwemmung des Organismus mit den spezifischen Keimen führt so zum Bild der Typhus- oder Pneumokokkensepsis, ohne den Charakter der eigentlichen Infektion stets ganz zu verwischen. Aus den geringeren oder größeren Widerständen, die der infizierte Organismus den Keimen entgegenstellt, setzt sich die Disposition zusammen. Schließlich bestimmt der Ort der ersten Ansiedlung, die Eintrittspforte, oft die Organwirkung: Cholera- und Typhusbazillen wirken nur vom Digestionstractus aus, während die pyogenen Kokken, die Pestbazillen an eine bestimmte Lokalisation nicht gebunden sind.

Aber alle diese Faktoren genügen nicht, um die differenten Wirkungsäußerungen der pathogenen Mikroben restlos zu erklären. Das Wesen einer bestimmten Infektion mit ihrem spezifischen Krankheitsbild macht die differente Zusammensetzung des Giftmoleküls des Erregers aus.

Die Immunitätsforschung versuchte zunächst, die Gifte der pathogenen Keime in zwei Gruppen zu klassifizieren.

Man hatte schematisch die Gifte in Endotoxine und Ectotoxine zu differenzieren gesucht, wobei man unter den Ectotoxinen die hitzeempfindlichen, immunisierenden Gifte verstand, unter den Endotoxinen die nicht immunisierenden, hitzebeständigen Gifte fassen wollte. Diese reinliche Scheidung der Bakteriengifte hat man jetzt wieder fallen gelassen, nachdem man erkannte, daß diese systematische Differenzierung nicht mit den Tatsachen übereinstimmte. Ob die Mikroben ihr Gift nach Art eines Sekretionsprozesses der lebenden Keime an das Nährsubstrat abgeben, wissen wir nicht. Wir wissen aber, daß beim Absterben der Keime Gifte frei werden können; auch gewinnen wir die Ectotoxine meist erst aus älteren Kulturen, in denen schon die Mehrzahl der Keime abgestorben ist, also die wirksamen Gifte frei geworden sind. Endlich ist sicher gestellt, daß sowohl die Gewinnungsmethoden von Endotoxinen wie die von Ectotoxinen bei der praktischen Immunisierung oft durchführbar sind, um wirksame Antisera zu erhalten.

Ich habe darauf hingewiesen, daß die Anschauung mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, die allen Bakterienzellen die Fähigkeit, Gifte während ihres Lebens abzugeben, zuspricht. Eine strenge Differenzierung zwischen Endotoxinen und Toxinen erscheint heute nicht mehr gerechtfertigt.

Aber bereits diese Giftendifferenzierung beweist uns, daß wir

verschiedene Gifte der pathogenen Bakterien unterscheiden können, von denen die eine Art hitzeempfindlich ist und sich immunisatorisch gut wirksam erweist, während die andere sich hitzebeständig zeigt und bei Immunisierungsversuchen meist zu anaphylaktischen Erscheinungen führt. Andererseits mußten die verschiedenen Immunisierungsprodukte, die Schar der different wirksamen Antikörper und Reaktionsstoffe im Serum, auf eine entsprechende Zahl differenter Antigene im Giftmolekül des Erregers hinweisen.

Die Spezifität des jeweiligen Stammes äußerte sich in den spezifisch wirksamen Reaktionsprodukten. Selbst bei den im Normalserum nachgewiesenen Komplementen konnten durch die Untersuchungen Ehrlichs und eigene Prüfungen verschiedene Partialkomplemente nachgewiesen werden, die sich durch ihre verschiedene Resistenz gegenüber erhöhten Temperaturgraden, ihre differenten Absättigungsverhältnisse und Filtrierbarkeit voneinander trennen ließen.

Die Einteilung in Ectotoxine und Endotoxine entsprach im Grunde dem Bedürfnis des Immunisators, der klinisch wirksame Heilsera zu gewinnen bestrebt war; der Kliniker versuchte eine Differenzierung in Gifte mit allgemeinen und solche mit speziellen Wirkungen beim infizierten Organismus.

Die allen Infektionserregern gemeinsamen allgemeinen Wirkungen bestehen in der Beeinflussung der Wärmeregulierung, in der Einwirkung auf die Leukocytenverteilung im strömenden Blut und in dem Einfluß auf die allgemeinen Ernährungsvorgänge. Allen pathogenen Keimen sind diese Giftwirkungen gemeinsam, und nur die Menge und der Toxizitätsgrad regulieren die Intensität dieser Einwirkungen.

Während größere Mengen der Keime und ein gesteigerter Toxizitätsgrad ein Absinken der Temperatur und eine Hypoleukocytose verursacht, so daß in den allermeisten Fällen in kürzester Frist der Tod unter diesen den Kollaps begleitenden Phänomenen erfolgt, führen kleine Bakteridosen und eine abgeschwächte Giftigkeit derselben zur vorübergehenden Temperatursteigerung und zu Leukocytosen. Dieselben klinischen Erscheinungen werden auch durch die Gifte der pathogenen Mikroben veranlaßt, seien diese nun als Proteine dargestellt oder durch Auslaugen oder andere chemische Prozeduren gewonnen.

Kollapsphänomene werden im Tierversuch nach meinen Be-

obachtungen nicht nur durch größere Quantitäten bakteriellen Materials, auch durch Witte's Pepton, vornehmlich auch durch wiederholte Injektionen jedes fremdartigen Eiweißes ausgelöst. Das körperfremde Eiweiß war, ob es sich um Serum- oder Organeiwweiß oder bakterielle Eiweißstoffe handelte, immer der Träger der Giftwirkung, die sich in diesen Fällen in den kollapsartigen Phänomenen aussprach. Neben dem Temperaturabfall und der Leukopenie wurde hierbei von mir noch als drittes klinisches Symptom eine Verarmung des Blutes an Antistoffen festgestellt.

Aber alle diese Erscheinungen können wir mit den verschiedensten Keimen, resp. ihren Giften hervorrufen. Außerdem müssen wir bei den pathogenen Mikroorganismen noch bestimmte Eigengifte annehmen, die zur Auslösung der spezifischen Krankheitssymptome führen. Diese Eigengifte, so das Diphtherie-, das Tetanus-, das Ruhrgift, das Cholera-, Typhus- und Pestgift usw., sind in ihrer Darstellung, ihre Wirkungsweise vielfach studiert worden, so daß sie nicht in den Rahmen unserer Arbeit fallen.

Wir wollen vielmehr die Frage zu entscheiden versuchen, ob in einem bestimmten pathogenen Keim, etwa dem Ruhrbazillus, oder in dessen Giftmolekül sich different wirksame, nebeneinander existierende Gifte abtrennen lassen.

In den Vorversuchen bestimmte ich in gemeinsamen Versuchen mit D. Orudschiew bei möglichst gleich gewählten Versuchsbedingungen die Wirkungsart von vier differenten Mikroben im tierischen Organismus. Es waren das *Bact. typhi*, *Bact. coli*, *Bact. dysenteriae* Shiga-Kruse und *Bact. dysent. Flexner*, also pathogene und nicht pathogene Keime der Darmflora. Injiziert wurden die 24 Stunden alte Kultur der lebenden Bakterien, Bouillonfiltrat der 6- bis 8tägigen Kultur, dasselbe auf 70° C erhitzte Bouillonfiltrat und das durch zweimalige Alkoholextraktion erhaltene Lipoid der 4 Stämme. In allen Versuchen wurden die gleichen Mengen der gleich giftig für Meerschweinchen festgestellten Stämme oder deren Gifte injiziert, die Einspritzungen bei gesunden, möglichst gleich schweren Kaninchen intravenös vorgenommen. Bestimmt wurde die Zahl der roten und der weißen Blutzellen, der Hämoglobingehalt; die Temperaturen wurden genauestens ebenso wie das Gewicht der Tiere registriert, weiter wurde auf das Eintreten von Paresen, resp. Paralysen und von

Diarrhöen geachtet. Die Untersuchungen wurden 1 Stunde nach der Injektion, 6 Stunden später und dann immer in Intervallen von 24 Stunden vorgenommen. Die Virulenz der einzelnen Erreger (bei Meerschweinchen geprüft) war, nachdem eine größere Reihe von verschiedenen Stämmen geprüft war, fast die gleiche: $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$. Öse töteten ein Meerschweinchen von 250—300 g in 1—2 Tagen.

Die Injektion von 1 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur der differenten 4 Stämme rief zunächst Gewichtsabnahmen in den nächsten Tagen nach der Injektion hervor, die ganz besonders hochgradig bei dem Ruhrstamm Shiga-Kruse ausgesprochen waren. Ich beobachtete in weiteren Versuchen, in denen Ruhrbazillen oder deren Gift Kaninchen eingeführt wurde, daß diese Gewichtsabnahmen oft $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ des früheren Körpergewichts ausmachten. Nach den geringeren Gewichtsabnahmen, die nach der Injektion der Typhus-, Coli-, Flexnerruhrbazillen eintraten, folgte eine Gewichtszunahme, die oft das ursprüngliche Körpergewicht der Tiere um 200—250 g übertraf. Ich gehe nicht fehl, wenn ich diesen stimulierenden Zellreiz der Bakterieninjektion mit den Gewichtszunahmen in Parallele setze, die wir bei der Tuberkulinisierung von Tuberkulösen zu beobachten pflegen.

Die Temperaturverhältnisse wiesen nur geringgradige Schwankungen auf; zunächst war ein Anstieg der Temperatur festzustellen, der dann in 1—2 Tagen wieder zur normalen Temperatur zurückkehrte. Nur nach den Shigabazilleninjektionen setzte regelmäßig zunächst ein Temperaturabfall ein. Der Hämoglobingehalt und entsprechend die Erythrocytenzahlen pflegten nach den Bakterieninjektionen um geringe Werte abzunehmen, stiegen dann wieder bald zur ursprünglichen Höhe an. Am stärksten war die Abnahme der Zahl der roten Blutscheiben und des Hämoglobingehalts nach den Shiga injektionen (Hämoglobinabnahme um 20 %, Erythrocytenabnahme fast 2 Mill.). Ständig kehrte nach diesen Bakterieneinspritzungen eine Leukopenie im Vergiftungsbild zunächst wieder, die nur wenige Stunden anhielt, um dann einer mäßig ausgeprägten Leukocytose für kurze Zeit Platz zu machen. Im Blutbild erwies sich besonders nach den Coliinjektionen als bemerkenswert, daß eine Ausschwemmung kernhaltiger roter Zellen für ein 1—3 Tage nach der Injektion (bis zu 10 %) festzustellen war. Paresen in den Extremitäten wurden nur nach den Injektionen der Ruhrbazillen vom Typ Shiga-Kruse gefunden; Diarrhöen und Erosionen der Darmschleimhaut fanden sich wahllos bei den Tieren in einigen Fällen.

Ähnlich wie die Injektionen lebender Bazillenkultur wirkte die Injektion von 6—8 tägigen Bouillonfiltraten der gleichen Bakterien; nur waren nach diesen Einspritzungen die vorübergehenden Anämien etwas stärker ausgeprägt. Sowohl bei den Injektionen lebender Keime wie der Filtrate mußten stets etwas geringere Quantitäten des *B. dysenteriae* Shiga eingespritzt werden, da nach Mengen von 1 ccm Bouillonkultur und 1—2 ccm Filtrat die Fortführung der Beobachtung durch zu bald eintretenden Exitus der Tiere vereitelt wurde.

Die Resultate nach den Injektionen der auf 70° C erhitzten Bouillonfiltrate der gleichen Bakterienstämme wiesen im großen und ganzen ähnliche Bilder auf wie die Ergebnisse nach den un-erhitzten Filtraten.

Etwas abweichend waren die Versuchsergebnisse aber nach den Injektionen der Alkoholextrakte der gleichen Bakterien. Diese schienen besonders die hämolysierende Quote der Bakteriengifte zu enthalten, während der neurotoxische (Paresen verursachende) Anteil verloren gegangen war.

Aus dem Ausfall dieser Versuchsreihen dürfte man einmal den Schluß ziehen, daß die Gifte im Ruhrbacillus (*Shiga*-Kruse) differente Merkmale von den Giften in den Typhus-Colibazillen aufwiesen. Auch von dem Gift der Flexnerruhrbazillen konnte das Gift der Shigabazillen unterschieden werden, so daß die Flexnerbazillen der Gruppe Typhus-Coli näher standen. Die Ruhrbazillen vom Typ Flexner lieferten keine neurotoxischen Giftkomponente und nach der Immunisation mit dem Flexnergift war von den Versuchstieren kein giftneutralisierendes Serum zu erhalten.

Diese Differenzen in der Giftwirkung beruhten nicht auf den quantitativen Unterschieden des Bakterien- resp. Giftmaterials; so wurden niemals nach Injektionen von Coli-, Flexner- oder Typhusgift neurotoxische Veränderungen festgestellt.

Zweitens konnte aus den Versuchsergebnissen entnommen werden, daß im Alkoholextrakt der Keime die hämolysierende Giftkomponente speziell enthalten war, während die neurotoxische fehlte.

Endlich war aus den Tierversuchen zu schließen, daß die toxische Komponente, die zu Temperaturveränderungen und Leukopenie führte, in allen Giften gleichmäßig vorhanden war; nur fiel nach den Injektionen kleiner und mittlerer Quantitäten von Ruhr-

gift der Shijabazillen auf, daß eine hypothermisierende Qualität festgestellt werden konnte.

Nach diesen einleitenden Versuchen wandte sich die Hauptarbeit der Aufgabe zu, einzelne Partialgifte aus den pathogenen Keimen zu gewinnen, ihre Wirkungen im Tierversuch zu bestimmen und durch verschiedene Differenzierungsmethoden die einzelnen Gifte voneinander zu trennen. Da die chemische Isolierung solcher Partialgifte gewöhnlich an der geringfügigen Menge des Giftmaterials scheitert, wurden als Differenzierungsmethoden die Einwirkung verschiedener Temperaturgrade auf die Partialgifte und vor allem die Produktion differenter Reaktionsstoffe im Serum der mit den Giften immunisierten Tiere gewählt. Die proteolytische Fähigkeit, die neurotoxischen und hämolysierenden Eigenschaften einzelner Bakteriengifte wurden zunächst in Angriff genommen.

Die proteolytische Fähigkeit pathogener Darmbakterien wurde von mir bei einem Cholera-El-Torstamm geprüft. Schon Bitter hatte 1887 nachgewiesen, daß durch halbstündiges Erwärmen auf 60° C die Choleraabakterien vernichtet wurden, aber ihnen trotzdem die Fähigkeit, Fibrin aufzulösen und Gelatine zu verflüssigen, erhalten blieb. Damit war das erste proteolytische Bakterienenzym entdeckt. Schon die Wachstumsverhältnisse einzelner Bakterien auf verschiedenen Nährsubstraten deuten darauf hin, daß verschiedene Kräfte im Bakterienprotoplasma wirksam sind. So wissen wir, daß Typhus, Coli und Dysenterie Gelatinenährboden nicht verflüssigen. *B. coli* z. B. verflüssigt Gelatine nicht, bildet somit auch kein auf Eiweiß wirkendes Ferment. Fermi konnte auch keine Peptonisation von Eiweißkörper durch *B. coli* nachweisen, so daß *B. coli* nicht zu den proteolytisch wirksamen Bakterien im gewöhnlichen Sinne zählt. Pfandler fand, daß *B. coli* aber ein Ferment produziert, das Peptone und Albumosen, nicht aber genuine Eiweißkörper zu spalten vermag und so ein dem Erepsin nahestehendes Ferment liefert.

Ich stellte das proteolytische Enzym des Cholera Stammes nach der von Claudio Fermi angegebenen Methode her:

200 ccm des Bakterienfiltrats wurden mit 200 ccm 60—70% Alkohol versetzt; nach 24 Stunden wurde durch gewöhnliche Papierfilter filtriert und das klare Filtrat mit der gleichen Menge absoluten Alkohols versetzt. Nach 24 Stunden wurde wiederum filtriert und der Niederschlag durch 24 Stunden dialysiert. Schließlich wurde der Niederschlag in 1—2 ccm Thymolwasser, das 1:250 verdünnt war, aufgenommen. Die Lösung mußte dann endlich in abgestuften Quantitäten den Gelatine-röhrchen zugesetzt werden.

In die Röhrcchen wurden stets gleiche Mengen Gelatine, 1 ccm, gefüllt. Zum Nachweis der proteolytischen Wirksamkeit wurde 5% mit Thymol versetzte Gelatine verwandt, die in 7—8 mm weite Röhrcchen in gleichen Mengen steril eingefüllt wurde. Die Gelatine wurde zum Versuch mit fallenden Mengen der Protease überschichtet. Zu beachten ist, daß die Gelatinelösung bei einer Temperatur von höchstens 70° C vorgenommen und jedes Kochen vermieden wird, da hierdurch das Erstarrungsvermögen beeinträchtigt werden kann. Die Reaktion der Gelatine war in meinen Versuchen neutral.

Um die eingetretene Verflüssigung zu messen, wurde an der Grenze der Gelatine und der überschichteten Protease eine Markierung angebracht und die Verflüssigungszone der Gelatine in Millimetern abgemessen.

Das von dem *Vibrio cholerae* enthaltene proteolytische Enzym verflüssigte die in die Röhrcchen gebrachte Gelatine nach 3—5 tägiger Wirkungsdauer bis zu 5—7 mm.

Von dem gleichen Cholerastamm wurde ferner ein Bacteriohämolysin erst durch wiederholte Alkoholextraktion gewonnen. 0,08—0,1 ccm dieses Hämolysins wirkten für Kaninchen- und Hundeblood (1 ccm 5%) noch vollständig lösend.

Zur Differenzierung dieser beiden Gifte im Cholera-vibrio wurde die Erwärmung bei verschiedenen Temperaturgraden und die Immunisation herangezogen. Die Protease des Cholera-bacillus gehörte zu den thermolabilen Substanzen; durch eine 1stündige Erhitzung des proteolytischen Ferments auf 70° wurde seine Wirksamkeit zerstört. Das Bacteriohämolysin wurde hingegen selbst nach der Erwärmung auf 100° in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigt.

Mit der Protease wurde ferner ein Kaninchen wiederholt intravenös injiziert, desgleichen erfolgte eine Immunisierung eines zweiten Tieres mit dem Hämolysin. Die beiden nach einer Immunisationsdauer von 6 Wochen erhaltenen Kaninchensera wurden dann auf ihre hemmenden Fähigkeiten gegenüber der Protease und dem Hämolysin geprüft. Ohne die Wirksamkeit der Sera in Tabellenform hier anzugeben, bemerke ich lediglich das Resultat dieser Versuche: Das antiproteolytische Serum hob in Dosen von 0,1—0,5 ccm die proteolytische Wirksamkeit auf, während das antihämolytische Serum sich gegenüber der Proteasenwirkung unwirksam erwies. Und umgekehrt hemmte das antihämolytische Serum in Dosen von 0,08—0,1 ccm die Hämololyse durch das Bacteriohämolysin, während das in größeren Dosen zugesetzte antiproteolytische Serum sich im gleichen Versuch unwirksam zeigte. Weitere Versuche über die Differenzierung dieser beiden Gifte im Cholera-

vibrio sind noch im Gange; nach dem Ausfall dieser Untersuchungen kommen wir zu dem Schluß, daß im Choleravibrio (El Tor) zwei different wirksame Partialgifte mit hämolyzierendem und proteolytischem (= Gelatine verflüssigendem) Vermögen nachweisbar sind.

Ich habe die Frage, ob die fiebererzeugende Substanz ein einheitlicher Körper in allen pathogenen Keimen, resp. deren Giftmolekül ist, oder ob differente Fiebergifte existieren und ob sich diese temperaturverändernde Komponente des Bakteriengifts von den anderen bakteriellen Partialgiften trennen läßt, einer eingehenden Prüfung unterzogen.

Centanni hatte aus den flüssigen Kulturen aller möglichen pathogenen und saprophytischen Bakterien eine pyrogene, in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche Substanz, die er Pyrotoxin nannte, gewonnen. Nach seinen Erfahrungen ist das Pyrotoxin weder ein Ptoxin, noch gibt es wie die Proteine Eiweißreaktion.

Die Untersuchungen Centanni's über das Fiebergift haben uns jedoch nicht einen Schritt weiter gebracht. Wichtiger waren die Beobachtungen von Krehl und Mathes, die zeigten, daß den Albumosen insbesondere eine ätiologische Rolle bei der Fiebergenese zukommt. Damit wurde einwandfrei festgestellt, daß das Bakterienprotoplasma wie die aus ihm hergestellten oder von ihm gewonnenen Gifte nicht allein eine spezifische Wirkung auf das Wärmezentrum besitzen. Das körperfremde Eiweiß, ob es sich nun um Serum- oder Organeiwweiß oder bakterielle Eiweißstoffe handelt, ist der Träger der Fieberwirkung.

In jüngster Zeit wurde durch die Anaphylaxieuntersuchungen die Auffassung über die Fiebergenese noch erweitert. Die frühere Annahme, daß nur durch bakterielle Gifte oder artfremde Eiweißstoffe Fieber ausgelöst werden sollte, ist nicht mehr haltbar. Alle Momente, die den Zustand der Anaphylaxie auslösen, können zur Störung der Wärmeregulation führen. Werden normale Versuchstiere zunächst mit Bakterienextrakten oder Serum vorbehandelt und wird einige Tage danach physiologische Kochsalzlösung injiziert, so tritt eine deutliche Temperatursteigerung ein.

Diese Tatsachen dürften schon gegen die Annahme eines einheitlichen Fiebergifts bei den Bakterien sprechen. Auch die klinischen Beobachtungen, daß die einzelnen pathogenen Keime ihre Wirkung in verschiedenen, aber meist immer wiederkehrenden Fieber-

kurven manifestieren, beweisen, daß die fiebererregende Substanz in den Pneumokokken, den Typhusbazillen, beim Recurrens usw. höchstwahrscheinlich nicht einheitlicher Natur ist.

Es ist mir nicht möglich gewesen, wie Centanni trotz der Verwertung der verschiedensten Verfahren ein einheitliches Fiebergift aus einzelnen Bakterien darzustellen. Injizierte ich den Versuchstieren (Kaninchen oder Meerschweinchen) lebende Bakterien in kleiner Dosis, so trat Temperatursteigerung auf; dasselbe Resultat ergaben abgetötete Bakterienleiber, ein Trockentoxin, das die Erhitzung bis 100° aushielt, erzielte im Tierversuch ebenso Temperatursteigerung. Ein durch Behandlung mit schwachen Säuren oder Alkalien gewonnenes Präparat aus Bakterien führte nach der Injektion, ebenso wie ein Alkoholextrakt der Keime, zur Wärmelerhöhung. Immer war nach der Einspritzung kleinerer Dosen ein Anstieg der Temperatur, nach großen Dosen ein mehr oder minder großer Abfall in der Temperaturkurve zu verzeichnen. Aus den Versuchen war zu schließen, daß das Gift, welches eine Störung der Wärmeregulation verursachte, jedenfalls sehr widerstandsfähiger Natur ist, und daß es sich von den anderen als Partialgiften zu bezeichnenden Giftqualitäten nicht trennen ließ, da sowohl ein hämolytisch wie ein nur neurotoxisch wirksames Gift Temperaturveränderungen verursachte.

Nur zwei Eigenschaften des Fiebergifts, die meist nicht beachtet wurden sind, müssen noch besonders hervorgehoben werden:

Die Frage, ob in einzelnen pathogenen Keimen hypothermisierende Substanzen vorkommen können, ist bisher unentschieden geblieben. Von solchen hypothermisierenden Stoffen im Bakteriengift ist die Qualität aller krankheitserregenden Keime zu trennen, die infolge der enormen Giftigkeit wie der gesteigerten Quantität des infizierenden toxischen Materials die Erscheinungen des Kollapses bedingt.

So konnte ich in den Ruhrbazillen (*B. dysenteriae* Shiga-Kruse) eine hypothermisierende Substanz charakterisieren. Bei Verwendung der gleichen Mengen und bei gleicher Giftigkeit dieser Bazillen wie bei Versuchen mit Typhus-, Proteus-, Coli- und Paratyphuserregern, die stets Hyperthermien auslösten, erzielte ich immer mit den Dysenteriebazillen Temperaturherabsetzungen.

Auch in anderen pathogenen Keimen mögen solche hypothermisierenden Gifte enthalten sein. Klinische Beobachtungen lehrten, daß schwere und mittelschwere Dysenteriefälle, Infektionen mit

Choleravibrionen meist ohne Temperatursteigerungen, oft mit tiefen Temperaturen einhergehen.

Ich führe nur ein Beispiel, das die Wirkung des hypothermisierenden Giftes in den Ruhrbazillen demonstriert, an: Typhusstamm Nr. 11, Virulenz für Meerschweinchen $\frac{1}{10}$ Öse, wird zu $\frac{1}{20}$ Öse intravenös mehreren Kaninchen injiziert. Bei allen Tieren tritt nach der Injektion (stündliche Messung) ein Temperaturanstieg um 1—2,5° C ein.

Dysenteriestamm Nepustil, Virulenz für Meerschweinchen $\frac{1}{10}$ Öse, wird 4 Kaninchen zu $\frac{1}{20}$ Öse intravenös injiziert. Bei allen Tieren nach der Injektion Temperaturabfall, der zwischen 36,5 und 34,0° C beträgt. Dieselben Ergebnisse werden mit kleinen Mengen filtrierter Bouillonkulturen des Ruhrbacillus erzielt.

Eine zweite, klinisch wichtige Qualität des Fiebergiftes ist die Produktion der spezifischen Fieberkurven. Gewiß beeinflusst die Quantität der eingedrungenen Keime, der Virulenzgrad derselben den Fieberlauf. Aber der typisch wiederkehrende Charakter der Fieberkurve bei vielen Infektionen ist das Produkt aus der spezifischen Wirksamkeit eines für jede Infektion bestimmten Fiebergiftes und der spezifischen Reaktionsfähigkeit des Organismus. Daß die Reaktionsfähigkeit des infizierten Organismus mit den Ablauf des Fiebers bedingt, ersah ich in Untersuchungen über die Pneumoniekrise, bei der von mir eine Vernichtung der Keime im strömenden Blut und zugleich eine rasch einsetzende Steigerung der baktericiden Kraft des Serums festgestellt wurde. Ähnliche Verhältnisse liegen bei der Febris recurrens vor. Die typische Fieberkurve muß aber zudem noch durch besonders spezifische Fiebergifte erzeugt werden. Die Fieberkurve des Tuberkulosekranken nimmt die charakteristische Eigentümlichkeit der Streptokokkenkurven an, sobald eine sekundäre Streptokokkeninfektion hinzutritt. Ähnliche Beispiele finden wir vielfach bei den Infektionskrankheiten. Die Bakterien an sich sind nicht die Ursachen dieser typischen Kurven; denn die intakten Keime können noch lange in den affizierten Geweben (Pneumonie), in Bakteriendepots und Blut (Typhus) persistieren, während der Patient schon fieberfrei und Rekonvalescent geworden ist.

Aus allem müssen wir folgern, daß das Fiebergift nicht, wie Centanni will, einheitlicher Natur sein kann, sondern daß je nach der Eigenheit der Infektion und des Trägers der Infektion differente Fiebergifte mit differenter Wirkungsqualität bestehen müssen.

Die von Buchner dargestellten Proteine, das von Centanni gefundene Pyrotoxin erzeugen Störungen der Wärmeregulation, ebenso wie körperfremdes Eiweiß. Aber über diesem groben Ein-

griff steht die spezifische, differenzierte Wirksamkeit biologisch-differenter Fiebergifte, die den Gang des Fiebers, das Wesen des Fiebers der einzelnen Infektion reguliert. Als besonderes Partialgift des Giftmoleküls eines pathogenen Keims ist das Fiebergift bisher nicht chemisch darstellbar gewesen — vielleicht sind es sehr labile, hoch molekulare Verbindungen, die den eingreifenden Prozessen einer Darstellungsweise nicht standhalten. Daß es sich aber biologisch um differente Fiebergifte handeln muß, geht auch aus den therapeutischen Maßnahmen bei einzelnen Infektionen hervor: Das Diphtheriegift wird neutralisiert nur durch sein spezifisches Antitoxin und damit auch die fiebererregende Ursache ausgeschaltet; der gleiche Effekt kann aber nicht durch das Tetanusantitoxin erzielt werden.

Dasselbe Gift, das im tierischen Organismus zu Störungen der Wärmeregulation führt, ruft auch entzündliche Prozesse und Verschiebungen in der Leukocytenzahl hervor. Entzündliche Vorgänge, in den ausgeprägten Fällen einer intensiveren Wirkungsweise Eiterungen, kann man mit allen Bakterienproteinen erreichen. Ebenso erhält man mit den echten „Sekretotoxinen“ wie den Endotoxinen neben der Wirkung auf die Wärmeregulation Veränderungen in den Zahlenwerten der weißen Blutzellen. Im Tierversuch ergibt sich stets direkt nach der Injektion des giftigen Materials eine Leukopenie, die zuweilen außerordentlich niedere Zahlenwerte (bis zu 120 Leukocyten im cbmm wurden gezählt) erreichen kann. An diese meistens nur wenige Stunden dauernde Leukopenie schließt sich — wenn nicht der Tod des Versuchstieres in der Phase der Leukopenie infolge der starken Giftwirkung erfolgt — eine Leukocytose immer an, die einige Stunden bis zu 4—5 Tagen bestehen bleiben kann. Und ebenso wie wir aufgesteigerte Giftdosen eine Temperaturherabsetzung konstatierten, finden wir in diesen Fällen eine intensivere und länger währende Minderung der Leukocytenzahlen und nach kleinen oder mittleren Giftdosen eine kurzdauernde Leukopenie und baldig einsetzende Leukocytose neben der Steigerung der Eigenwärme. Oftmals konnten wir im Tierversuch ein Schwanken der Wärmeregulation nach mittleren und großen Giftdosen und ein Schwanken in den Leukocytenzahlwerten feststellen, bis entweder das Tier die Intoxikation überstand und Temperatursteigerung und Leukocytose sich einstellten oder ein Kollaps mit Temperatursenkung und Leukopenie das Leben beendete. Ähnliche Ergebnisse pflegt man auch bei schwer intoxizierten Infektionskranken zu beobachten.

Das Gift, das eine spezielle Wirksamkeit auf die Wärmeregulation ausübt, muß somit das gleiche sein, das die Leukocyten beeinflusst. In den Protokollen über die Tierversuche, in denen die Wirkung lebender und abgetöteter Bakterien, frischer und erhitzter Bakterienfiltrate und der Alkohol-extrakt von Bakterien studiert wurde, erhielten wir stets dasselbe Bild. Die stärkere Giftdosis führt zur Temperaturerniedrigung und zur Leukopenie, die kleinere und mittlere Gabe zur Temperatursteigerung und Leukocytose. Und wiederum mußten wir feststellen, daß in einzelnen Bakterienarten, nach unseren Versuchen besonders im Dysenteriegift, eine die Zahl der Leukocyten wie die Temperatur herabsetzende Komponente des Giftmoleküls vorzugsweise ausgeprägt war. Die Verwendung der gleichen Mengen und bei gleicher Giftigkeit dieser Bazillen wie bei Versuchen mit Coli-, Proteus- und Typhuskeimen, die Hyperthermien und Leukocytosen hervorriefen, erzeugten Leukopenien und Herabsetzung der Temperatur.

Bakterielle Gifte mit einer spezifischen Affinität zum Nervensystem kennen wir im Tetanusgift, im Gift der Lepra-bazillen, der Lyssa. Auch im Diphtherie- und Botulismustoxin ist eine Giftkomponente anzunehmen, die eine bestimmte Affinität zu den nervösen Elementen hat. Die spezifische Affektion der Hinterstränge nach der Lues- oder einer Trypanosomeninfektion wäre ebenfalls hier einzureihen.

Neben einer solchen spezifischen Affinität zum Nervensystem, die nur wenige Gifte der pathogenen Bakterien auszeichnet, können alle Mikroben und deren Gifte im Infektionsverlauf Störungen von seiten des Nervensystems verursachen. Jedoch vermögen wir erst in einem recht geringen Teil der Fälle für diese Störungen den anatomischen Beweis der durch diese Gifte gesetzten Veränderung beizubringen.

Für mich erhob sich die Frage, können wir ein neurotoxisches Partialgift im Giftmolekül eines pathogenen Keimes isolieren. Zur Entscheidung dieser Frage versuchte ich unter den drei Darmparasiten, dem Bact. coli, dem Bact. typhi und Bact. dysenteriae eine Differenzierung des neurotoxischen Giftes vorzunehmen. Die zuvor angeführten Versuche lehrten, daß weder kleine und größere Dosen lebender Bazillen, noch die Alkohol-extrakte, noch die einfachen Bouillonfiltrate in erhitztem wie unerhitztem Zustande vom Typhus- und Colibacillus imstande waren,

manifeste nervöse Störungen bei den Versuchstieren hervorzurufen. Ich betone den Gegensatz zu anderen Autoren, die z. T. myelitische Veränderungen, z. T. Störungen in Form einer Landry'schen Paralyse noch Typhus- wie Coliinfektionen bei Tieren gesehen haben wollen (Vincent, Thoinon und Masselin). Weder wiederholte Dosen, noch massige Injektionen der differentesten Stämme und deren Gifte bei Typhus- oder Colikeimen führten nach meinen Versuchsergebnissen zur Störung in den Funktionen des Rückenmarks oder des peripheren Nervensystems.

Immer aber erhielt ich charakteristische nervöse Störungen nach der Injektion von Dysenteriebazillen oder des Giftes derselben.

Die klinischen Erscheinungen bei Kaninchen bestanden in einer immer wahrnehmbaren Schwäche der hinteren Extremitäten, die in Bälde in eine vollkommene Paralyse überging; in vielen Fällen ging die Lähmung auch auf die Vorderläufe über. Neben diesem konstanten, das Rückenmark betreffenden Symptom zeigten sich ab und zu Diarrhöen, stets Temperatursenkungen und längerwährende Leukopenien. Ab und zu trat zu den Paraplegien der Hinterläufe auch eine Lähmung der Sphinkteren: unwillkürliche Defäkationen und Harnträufeln wurde konstatiert.

Dies klinische Bild erhält man sowohl nach der Injektion von lebenden und abgetöteten Kulturen wie mit dem Bouillonfiltrat der Shiga-Krusebazillen. Je nach der Injektionsdosis währt das paralytische Stadium $\frac{1}{2}$ bis 4 Tage und endet meist mit dem Tode.

Diese Versuchsergebnisse erhält man nur mit den Dysenterieerregern vom Stamm Shiga-Kruse; Flexner-Dysenteriebazillen, Coli- und Typhuserreger gaben niemals das gleiche, charakteristische Krankheitsbild. Ich glaube daher schließen zu dürfen, daß andere Autoren (Gilbert und Lion, Mosselin und Thoinon) die angeblich mit Colikulturen ähnliche klinische Bilder erzeugt haben wollen, Ruhrerreger in den Händen gehabt haben müssen.

Der pathologische Befund, der vom Rückenmark dieser intoxicierten Tiere zu erhalten war, ergab diffus ausgebreitete sklerotische Veränderungen der grauen Substanz des Rückenmarkes (besonders des Lumbalmarkes) und der Medulla oblongata. In den schwereren Fällen kann man einen körnigen Zerfall der Ganglienzellen feststellen und oft Blutungen in der grauen Substanz der Vorderhörner. Die weiße Substanz war gewöhnlich intakt und im Gehirn ließen sich Veränderungen nicht feststellen.

Die neurotoxische Giftwirkung des Dysenteriebacillus bildet eine Komponente des bakteriellen Protoplasmas, die sich von

anderen Teilgiften des Ruhrbacillus differenzieren läßt. Durch die besondere Darstellungsweise, durch thermische Eingriffe und biologische Prüfung ließ sich die neurotoxische Komponente von anderen Partialgiften im Protoplasma des Ruhrerregers trennen.

Mindestens zehn mit dem Dysenteriestamm Shiga-Kruse beimpfte Schrägagarkulturen wurden nach 48stündigem Wachstum bei 37° C mit 20—25 ccm Alkohol. absol. abgeschwemmt, die Abschwemmung wurde 24 Stunden bei 37° unter wiederholtem Schütteln gehalten, durchfiltriert, auf dem Wasserbad langsam eingedampft, der Rückstand in etwa 20 ccm warmem absolutem Alkohol wieder gelöst, filtriert und das Filtrat wiederum eingedampft und danach in 4—5 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

Die Injektion des Filtrats wie des Rückstandes, der die lösliche Bazillenmasse enthielt, ergab mir ganz differente klinische Ergebnisse im Tierversuch: Das Filtrat wirkte nur hämolytisch und nicht neurotoxisch, während der in phys. Kochsalzlösung aufgenommene Rückstand nicht hämolytisch, aber stark neurotoxisch wirksam war. Zwei Tierversuche mögen zur Erläuterung dienen.

a) Einem kräftigen Kaninchen von 2800 g Gewicht werden 2 ccm des Alkoholfiltrats vom Dysenteriebacillus intravenös injiziert. Vor der Injektion: 5 480 000 Erythrocyten, 100 % Hämoglobin (nach Sahli immer bestimmt), 7200 Leukocyten, Blutbild normal. Nach 2 Tagen: 3 920 000 Erythrocyten, 12 800 Leukocyten, 65 % Hämoglobin, im Blutbild vereinzelte Normoblasten, Polychromatophilie. Jetzt dieselbe Dosis wieder intravenös eingeführt. Nach wiederum 2 Tagen: 3 100 000 Erythrocyten, 60 % Hämoglobin, 14 300 Leukocyten, sehr zahlreiche Normoblasten, weniger Myeloblasten im Blutbild, Vermehrung der Lymphocyten, Polychromatophilie.

Nach diesen beiden Injektionen erholt das Tier sich in etwa 10 Tagen wieder bis zur Erlangung des ursprünglichen normalen Blutbefundes; direkt nach den Injektionen war ferner zunächst eine mäßige Temperatursenkung zu konstatieren, die bald in eine erhöhte Temperatur überging. Während der ganzen Beobachtungszeit traten paretische Symptome nicht in Erscheinung. Auch bei Injektionen von 3—5 ccm Alkoholfiltrat vom Dysenteriebacillus traten nur die hämolytischen Phänomene auf, niemals Störungen von seiten des Nervensystems, die man bei der Injektion des Bouillonfiltrats lebender Bazillen, bei der Injektion einer lebenden oder abgetöteten Kultur stets beobachten kann. Hingegen wurden nach der Einspritzung des Bazillensediments bei der Alkoholextraktion paretische Symptome stets festgestellt, während eine hämolytische Wirkung nicht eintrat.

b) Kaninchen von 1900 g Gewicht mit 1,7 ccm des Alkoholfiltrats intravenös injiziert. Vor der Injektion normales Blutbild und normale Zahlen der roten und weißen Körperchen wie des Hämoglobingehaltes. Nach 2 Tagen Abnahme der roten Zellen um fast 2 1/2 Millionen, des Hämoglobingehaltes um 35 %. Polychromatophilie, einzelne Normoblasten.

Nach 3 Tagen Injektion von 2 ccm des Filtrats, danach noch stärker ausgeprägte Anämie. Außerdem wurde ein kürzer währender Temperaturabfall festgestellt; Paresen wurden nicht wahrgenommen. Nach der Injektion des in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommenen Rückstandes wurden keine Veränderungen im Blutbild, in den Zahlen des Hämoglobingehaltes und der roten Blutscheiben notiert, hingegen trat prompt eine Parese der hinteren Extremitäten in Erscheinung.

Im ganzen wurden 11 derartige Versuche mit immer den gleichen Ergebnissen angestellt, so daß ich zu dem Schluß kam, daß die neurotoxische Komponente des Dysenteriebazillus in den alkoholischen Auszug nicht übergeht, während der Alkoholextrakt nur hämolysierende Fähigkeiten *in vitro* wie im Tierkörper entfaltet.

Die gleiche Trennung des neurotoxischen Partialgiftes von der hämolytisch wirksamen Komponente erhielt man auch durch Einwirkung erhöhter Temperaturen.

Wir wissen, daß die meisten Bakterienenzyme gegen höhere Temperaturen sehr empfindlich sind und gewöhnlich durch kurze Einwirkung von Wärmegraden über 70° C dauernd geschädigt werden. Nur die als trockenes Pulver dargestellten Enzyme vertragen eine Erhitzung auf 120° C und darüber. Im Einklang mit dem letzten Befund stehen die Untersuchungen, die ergeben, daß ein Trockenpulver von Bakterien seine Antigennatur auch nach Erhitzen auf 100—120° nicht verliert.

Im allgemeinen erweist sich das Dysenteriegift gegenüber thermischen Einflüssen weit resistenter als das Tetanus- und Diphtheriegift. Eine ganz kurze Erhitzung des Bouillonfiltrats von Shiga-Kruse-Keimen auf 90—100° C hob die krankmachende Wirkung auf und zerstörte somit auch die neurotoxische Komponente. Auch schon nach länger währendem Erhitzen (10—15 Min.) auf 80° C wurde die neurotoxische Giftwirkung vernichtet, während bei 1 stündigem Erhitzen auf 65—70° nur der Tod der Versuchstiere und das Einsetzen der neurotoxischen Wirkungsäußerungen hinausgeschoben wurde.

Auch die autolytisch gewonnene Giftlösung des Shiga-Kruse-Stammes ergab ähnliche Versuchsergebnisse.

Im Gegensatz zu dieser thermolabilen neurotoxischen Komponente des Dysenteriegifts konnte ich feststellen, daß das hämolytisch wirksame Partialgift thermostabil war. Wurde ein hämolytisch wirksames Dysenteriegift in der oben beschriebenen Weise hergestellt, so konnte dies Gift 1 Stunde lang bei 95 bis 100° ohne irgendwelche Einbuße seiner hämolysierenden Fähigkeit erhitzt werden.

Zur weiteren Differenzierung dieser beiden Partialgifte wurde die einfachste Darstellungsmethode des Dysenteriegifts gewählt: Eine achttägige Bouillonkultur eines Shiga-Kruse-Stammes wurde durch eine Silberschmidtkerze filtriert. 0,5 cm dieses Filtrats töten in 16—20 Stunden ein Kaninchen von 2000 g bei intravenöser Injektion unter den beschriebenen neurotoxischen Phänomenen. Ebenso lösten 0,5—0,2 ccm dieses Gift 1 ccm 5% Hundebluts vollständig nach 2 stündiger Einwirkungsdauer bei 37° C.

Wurde das Bouillonfiltrat 1 Stunde lang bei 90° erhitzt, so war die krankmachende und neurotoxische Wirksamkeit des Gifts nicht mehr nachzuweisen; selbst 3 ccm des Filtrats übten keine entsprechende Wirkung im Tierkörper aus.

Durch die Erhitzung auf 90° C war die hämolysierende Fähigkeit des Gifts intakt geblieben; wie im Vorversuch lösten 0,5 bis 0,2 ccm des erhitzten Filtrats das Hundeblut vollständig. Ebenso entfaltete das erhitze wie das unerhitzte Filtrat des Dysenteriebacillus im tierischen Organismus (Hund und Kaninchen) die gleich intensiv anämisierende Wirkung.

In 6 Parallelversuchen wurden dieselben Resultate bei dieser Versuchsanordnung erhalten. Somit war durch die Einwirkung erhöhter Temperaturgrade wiederum erwiesen, daß im Dysenteriegift sich eine neurotoxische Komponente von einem hämolytisch wirksamen Gift differenzieren ließ.

Das gleiche Resultat wurde endlich noch durch die Einwirkung spezifischen Serums auf die beiden Partialgifte erzielt.

Zwei kräftige Kaninchen von etwa 2500—3000 g wurden mit je $\frac{1}{2}$ —1 ccm eines Alkoholextrakts von einem Dysenteriestamm (Shiga-Kruse-Typus) intravenös injiziert und zwar erhielt in einer Zeit von 6 Wochen jedes Tier 8 Injektionen. Nach der letzten Einspritzung wurde den Tieren Blut entnommen und das ausgepreßte Serum zu den folgenden Versuchen verwandt.

In vitro hob eine Serumdosis von 0,1 ccm die Hämolyse von 1 ccm 5% Hundebluts durch 1 ccm Alkoholextrakt auf. Wir bemerkten schon zuvor, daß 0,2—0,5 ccm des Alkoholextrakts 1 ccm 5% Hundebluts vollständig löste. Im Tierkörper hemmte die gleichzeitige Injektion von 1 ccm gewonnenen Immunserums mit 3 ccm des Alkoholextrakts der Ruhrbazillen die hämolytische Wirkung, die sonst nach der Einspritzung des Alkoholextrakts allein stets festzustellen war. Ebenso erwies sich auch das zweite Kaninchen-

immenserum als antihämolytisch wirksam. Diese Versuche wurden an 4 Tieren mit Alkoholextrakten von 2 differenten Ruhrstämmen, die in vitro und im Tierkörper kräftig hämolytisch wirksam waren, mit den gleichen Resultaten erhalten.

Das antihämolytisch wirksame Serum hob somit die Wirkung der hämolysierenden Komponente des Ruhrgifts auf.

Dagegen wurde die Wirkung des neurotoxischen Partialgifts des Dysenteriebacillus durch das antihämolytische Serum nicht aufgehoben. Zum Beleg bringen wir aus den Versuchsprotokollen folgendes Beispiel:

Kaninchen 31 erhält intravenös 0,5 ccm Bouillonfiltrat einer 8 tägigen Shiga-Kruse-Kultur: Nach 20 Stunden deutliche Paresen der Hinterläufe, geringer ausgeprägte Parese der vorderen Extremitäten. Nach 48 Stunden Exitus.

Kaninchen 142 erhält intravenös 0,5 ccm desselben Bouillonfiltrats und gleichzeitig $3\frac{1}{2}$ ccm antihämolytisch wirksamen Serums. Nach 24 Stunden ausgesprochene Paresen, nach 36 Stunden Exitus.

Kaninchen 60 bekommt intravenös 0,5 ccm desselben Bouillonfiltrats und zugleich 4 ccm eines Kruse'schen Dysenterieserums: Tier bleibt am Leben, zeigt keine Paresen.

In fünf ähnlich angelegten Versuchen erhielten wir die gleichen Resultate: Das antihämolytisch wirksame Serum wirkte spezifisch nur auf den hämolytischen Alkoholextrakt der Ruhrbazillen ein, nicht aber auf das neurotoxische Partialgift. Somit war auch auf biologischem Wege eine Differenzierung der beiden Giftkomponenten des Ruhrerregers gelungen.

Hämolytisch wirksame Giftkomponenten bestimmter Gifte kennen wir bereits im Cobragift, im Staphylokokkengift und im Tetanusgift. Stark hämolytisch wirksam für differente Blutkörperchenarten erwies sich das Cobragift, das nach dem Erhitzen auf 80° vollkommen zerstört wird, nach dem Erhitzen auf 75° nur noch schwach hämolytisch wirkt. Ein solches auf 75° erhitztes, also von seiner hämolytischen Komponente befreites Cobragift wirkt jedoch nach der intracerebralen Injektion neurotoxisch; es erzeugt Lähmungen und Krämpfe.

Auch beim Tetanusgift sind uns zwei Giftkomponenten bekannt, das Tetanospasmin und Tetanolysin. Nach den grundlegenden Versuchen Ehrlich's kennzeichnet sich die Verschiedenheit beider Gifte darin, daß die hämolytische Fähigkeit des Gifts sich weit schneller abschwächt als die tetanisierende sowohl spontan als bei der Erhitzung, daß jedem der beiden Gifte ein besonderes Antitoxin

28*

entspricht und die Bindungsverhältnisse der beiden Partialgifte verschieden sind.

Durch halbstündiges Erhitzen auf 56° wird endlich das Staphylo-lysin zerstört, während das Leukocidin des Staphylokokkengifts schon bei 50° inaktiviert wird. Zudem beweist die Tatsache, daß das Hämolysin durch Leukocyten nicht absorbiert wird und der Nachweis besonderer Antikörper für jedes Partialgift die Differenz beider Gifte.

Neben diesem Partialgifte beim Schlangengift, dem Tetanus- und Staphylokokkengift gelang es mir, zwei voneinander gut differenzierbare Partialgifte im Dysenterietoxin nachzuweisen.

Das durch Alkoholextraktion von Ruhrbazillen und von anderen pathogenen Keimen gewonnene, hämolysierend wirkende Gift zeichnete sich zudem noch durch die Eigenschaft vor den übrigen Partialgiften aus, daß eine Produktion von bestimmten Antistoffen, wie wir sie nach der Immunisation mit den lebenden und abgetöteten Keimen, mit Wasserextrakten sonst erhalten, nicht zu erzielen war.

Während die wiederholte Injektion des bei der Alkoholextraktion zurückbleibenden Bazillennrückstands, während die neurotoxische Giftkomponente stets die Produktion von baktericiden und agglutinierenden Reaktionskörpern auslöste, fehlten diese im Serum der Tiere, die mit dem hämolytischen Gift injiziert waren. Dagegen wies ein solches Serum, wie schon erwähnt wurde, antihämolytische Immunkörper auf.

Die in teleologischer Hinsicht wichtigste Eigenschaft der pathogenen Keime, ihre Antigennatur, ist daher an das Bakterieneiweiß gebunden, und alle Faktoren, die zur tiefgehenden Schädigung des Bakterieneiweißes führen, gehen mit einem Verlust antigener Qualitäten einher.

Von dem neurotoxischen Partialgift im Ruhrbacillus ließ sich noch ein weiteres Gift im Dysenterieprotoplasma abtrennen, das wir nach seiner Wirkungsweise im Tierkörper als Marasmus verursachendes Gift bezeichnen wollen.

Injizierte ich eine größere Menge einer abgetöteten oder lebenden Shiga-Kruse-Kultur — etwa $1_{30} - 1_{10}$ Öse — so war nach 18 bis 24 Stunden im Durchschnitt eine exquisite Parese der hinteren, dann auch oft der vorderen Extremitäten bei Kaninchen erkennbar. Dasselbe Resultat erzielte ich mit größeren Dosen eines ständigen Bouillonfiltrats desselben Stammes — etwa mit 0,5 bis 0,05 ccm Filtrat.

Neben diesem „paretischen“ Gift war noch nach Injektionen kleinerer Giftdosen eine weitere, differente Giftwirkung festzustellen. Injektionen von $\frac{1}{20}$ — $\frac{1}{60}$ Öse der lebenden Ruhrkultur oder von 0,03 bis 0,01 ccm des Bouillonfiltrats riefen keine neurotoxischen Symptome hervor; sämtliche Tiere schienen gesund zu sein, erst nach mehreren Tagen war eine deutliche Schwäche und Abmagerung bei den Tieren festzustellen. Bei Kaninchen von 1500 bis 2000 g Gewicht wurden Abnahmen von 500—200 g im Durchschnitt festgestellt. Auch konnte im Anschluß an die intravenöse Injektion öfter ein Temperaturabfall um 1° — $1,5^{\circ}$ C nachgewiesen werden.

Bei meinen Kontrolluntersuchungen, die mit Coli- und Typhusbakterien angestellt wurden, ließ sich die letztere Wirkungsweise, die wir als „marantische“ bezeichneten, ebenfalls feststellen. Mit kleineren Dosen abgetöteter oder lebender Keime, mit entsprechenden Dosen der Bouillonfiltrate ließen sich solche Wirkungen im Tierkörper wohl mit den differentesten Bakterienarten erzielen. Dagegen fehlte bei den Typhus- und Coliinjektionen stets die neurotoxische Quote der Giftwirkung.

A priori brauchte es sich nun nicht um zwei differente Giftkomponenten bei dem Dysenteriegift zu handeln; es könnte der Annahme nachgegeben werden, daß die größere Giftdosis eine akutere, neurotoxische Wirkung erzeugte, die kleinere hingegen einen chronischen Marasmus bedinge.

Es gelingt jedoch eine Trennung beider Partialgifte durch Erhitzung und durch die Erzeugung different wirksamer Antikörper herbeizuführen.

Das Marasmus erzeugende Gift ertrug eine längere Erhitzung von 90° — 100° C, ohne seine Wirksamkeit einzubüßen, während das paretische Gift nach dem einstündigen Erwärmen auf 90° C zerstört wurde.

Wir haben noch mit wenigen Worten auf die marantischen Erscheinungen nach der Injektion von Ruhrgift zurückzukommen.

Im Tierexperiment wie beim infektionskranken Menschen beobachtet man oft eine mit der Dauer des Infektionsprozesses fortschreitende Abmagerung, die im Tierversuch akuter verlaufend als eine Giftkachexie zum Ausdruck kommt. Nach der subkutanen wie intravenösen Injektion der Bouillonfiltrate von *C. coli*, *C. typhi*, von Strepto- und Staphylokokken, besonders von Dysenteriebazillen, zeigt sich eine oft sehr ausgeprägte Abmagerung der Versuchstiere, die bisweilen 30, ja 40 % des ursprünglichen Gewichts ausmachen

kann. Stärker tritt dieser Marasmus zutage, wenn ältere Kulturfiltrate verwandt werden. Wie mir meine Versuche zeigten, beruht dieser Marasmus nicht immer auf einer fortschreitenden Gewichtsabnahme der Tiere, da zwischen der Einnahme der zugeführten Nahrung und den Gewichtsverhältnissen absolut keine proportionalen Beziehungen bestanden. Dagegen war mehrfach festzustellen, daß sich eine Zerstörung der roten Blutkörperchen, eine Abnahme des Hämoglobingehalts bei den Tieren nach den Filtratinjektionen einstellte. Die akut einsetzenden Kachexien waren im Tierversuch wohl auf diese sekundären Anämien zurückzuführen, zumal prägnante pathologische Veränderungen an den inneren Organen bei den an der Kachexie zugrunde gegangenen Tieren fehlten.

Es ist danach anzunehmen, daß das Marasmus erzeugende Gift mit der hämolytischen Komponente im Bakterienprotoplasma identifiziert werden darf. Diese Annahme wird weiter noch dadurch erhärtet, daß der Kachexie hervorrufende Giftanteil und das hämolytisch wirksame Partialgift hitzebeständige Substanzen sind.

Aus der medizinischen Klinik der kaiserlichen Universität zu Kyoto.

Über die Viskosität des Blutes bei gesunden und anämischen Japanern, mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung derselben zu dem Nonnengeräusch.

Von

Dr. J. Matsuo,
Assistenten der Klinik.

Die europäischen Autoren geben verschiedene durchschnittliche Viskositätswerte bei den Gesunden an, z. B. Determann (1) 4,798 für Männer, 4,516 für Frauen, Hess (2) 4,74 für Männer, 4,40 für Frauen, Jorns (3) 5,37 für Männer, 5,08 für Frauen, W. Müller (4) 4,0—4,6 für Männer und 3,8—4,4 für Frauen.

Somit weichen die Durchschnittsziffern je nach den Autoren schon ziemlich voneinander ab. Dazu tragen verschiedene Momente bei, abgesehen von der Verschiedenheit der Technik. Wie Determann mit Recht bemerkt, übt die Art und Weise der Ernährung einen nicht unerheblichen Einfluß auf den Viskositätswert aus. Ziemlich übereinstimmend wird es von allen Seiten angenommen, daß einer, der von vorwiegend animalischer Kost sich nährt, viel höheren Wert zeigt als ein Vegetarier.

Daher mögen die Japaner, die vorwiegend von vegetabilischer Kost sich nähren, im Normalzustande schon einen anderen Viskositätswert besitzen als die Europäer.

Infolgedessen untersuchte ich zuerst den Viskositätswert, daneben den Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen bei Gesunden.

Methodik und Vorbemerkung.

1. **Untersuchungsmaterial:** Als Gesunde dienten mir Ärzte, Studenten, Pflegerinnen, Dienerinnen und sonstige Personen, welche keine krankhaften Beschwerden und Befunde darboten; als Anämische die aufgenommenen und ambulatorischen Patienten mit Anämie aus verschiedenen Ursachen.

2. Die Untersuchungen wurden zwischen 11 a. m. und 2 p. m. aus-

geführt, bei wiederholten Untersuchungen in verschiedenen Intervallen möglichst zu einer bestimmten und derselben Tageszeit, und zwar jedesmal vor dem Mittagessen. da Blunsky (5) eine Tagesschwankung der Viskositätswerte hervorhebt.

3. Da Blunsky (5) auch eine Schwankung derselben durch Körperbewegungen betont, so pflegte ich die zu Untersuchenden vor der Untersuchung ca. 30 Minuten ruhig sitzen zu lassen.

4. Das Blut wurde immer durch einen Nadelstich von der linken Ringfingerkuppe unter Vermeiden des Druckes genommen.

5. Die Untersuchungen führte ich mit dem Heß'schen Viskosimeter aus, welcher nach ihm nur zwischen 17—23° C zuverlässige Werte geben soll. Daher wählte ich womöglich die für diese Bedingung geeignete Jahreszeit für die Untersuchungen.

6. Der Hämoglobingehalt wurde durch den Gowers'schen Hämoglobinometer, die Zahl der roten Blutkörperchen durch den Thoma-Zeiß'schen Blutkörperchenzählapparat bestimmt.

I. Bei Gesunden.

Die auf diese Weise gewonnenen Zahlen habe ich je nach Geschlecht und Alter in den folgenden Übersichtstabellen zusammengestellt.

Tabelle I.

Männer.

Altersklasse	16—20	21—30	31—40	41—50	51—	Durchschnitt
Durchschnittsalter	18,4	26,4	35,3	46,8	63,7	31,66
Zahl der Untersuchten	7	20	7	5	3	
Mittlere Viskosität	4,29	4,48	4,41	4,36	4,45	4,428
Tiefster Viskositätswert	4,0	3,9	3,9	3,9	4,0	
Höchster Viskositätswert	4,6	5,1	5,2	4,8	4,85	
Durchschnittlicher Hb-Gehalt	96,3	101,4	100,7	102,2	96,6	100,16
Durchschnittliche Zahl der roten Blutkörperchen	Mill. 498,7	506,8	499,0	512,0	480,3	502,4520

Frauen.

Altersklasse	16—20	21—30	31—40	41—50	51—	Durchschnitt
Durchschnittsalter	18,9	24,5	35,1	42,7	54,5	29,86
Zahl der Untersuchten	12	7	6	3	4	
Mittlere Viskosität	4,12	4,08	3,81	3,83	4,04	4,017
Tiefster Viskositätswert	3,7	3,8	3,7	3,8	3,8	
Höchster Viskositätswert	4,7	4,3	4,0	3,9	4,3	
Durchschnittlicher Hb-Gehalt	90,7	95,1	89,8	88,3	89,2	90,19
Durchschnittliche Zahl der roten Blutkörperchen	Mill. 473,5	486,0	464,5	454,0	471,2	472,9100

Daß ein deutlicher Parallelismus zwischen der Blutviskosität und dem Hämoglobingehalt besteht, wurde schon durch Blunsky (5) gefunden und von Bachmann (6) mit „Quotient $\frac{\text{Hb-Gehalt}}{\text{Viskosität}}$ “ aus-

gedrückt. Dieser gibt als den durchschnittlichen Quotient 20 an, nach dem Resultat meiner Untersuchungen ergab sich 22,65 für Männer, 22,88 für Frauen, und zwar mit ziemlich großen individuellen Schwankungen (20,0—25,8).

Ferner fand ich auch einen gewissen Zusammenhang zwischen der Blutviskosität und der Zahl der roten Blutkörperchen; aber er ist im allgemeinen weit inkonstanter als der Quotient $\frac{\text{Hämogl.}}{\text{Visk.}}$

Was die Verschiedenheit der Blutviskosität nach Altersklassen betrifft, so konnte ich im Gegensatz zur Hess'schen Angabe (2) keine bestimmte Regelmäßigkeit bestätigen.

II. Bei mittelschweren und hochgradigen Anämien.

Hier habe ich auf eine mögliche Beziehung zwischen der Blutviskosität und dem Nonnengeräusch eine besondere Rücksicht genommen.

Zur Auskultation dieses Geräusches setzte ich das Stethoskop bei aufrechter Körperhaltung und etwas nach der entgegengesetzten Seite gedrehter Kopfhaltung des Patienten auf das rechte Dreieck zwischen den Sternal- und Chavicularportionen des Musculus sternocleidomastoideus ohne Druck auf. Nach Sahli (7) hört man am deutlichsten dieses Geräusch in dieser Körperhaltung. Neben dem Nonnengeräusch habe ich auch eine Beziehung zwischen Viskositätsgrad und anämischen Herzgeräuschen zu entdecken mich bestrebt.

Als Untersuchungsmaterial standen mir mehrere Kranke verschiedener Arten von Anämie zur Verfügung: Anämie nach akuter Blutung, Parasitenanämie, kachektische Anämie und idiopathische Anämie.

Tabelle II.

Nr.	Alter	Diagnose	Viskosität	Hämoglobingehalt	Zahl der roten Blutkörperchen in Millionen	Nonnengeräusch	Anämisches Herzgeräusch
1 ♂	57	Magenkrebs	3,5	49	208	—	—
2 ♂	61	Magenkrebs	3,35	53	327	—	—
3 ♂	34	Ulcus ventriculi	3,3	60	369	—	—
4 ♂	55	Anämie	3,3	42	301	—	—
5 ♀	45	Anämie	3,2	70	378	—	—
6 ♂	53	Anchylostomiasis	3,1	69	432	—	—
7 ♂	50	Amöbendysenterie	3,0	50	262	—	—
8 ♂	18	Anämie	3,0	50	406	+ (Spur)	—
9 ♀	25	Anämie	3,0	42	311	—	—
10 ♀	35	Morb. Basedowii	2,9	47	312,5	—	—

Nr.	Alter	Diagnose	Viskosität	Hämoglobingehalt	Zahl der roten Blutkörperchen in Millionen	Nonnengeräusch	Anämisches Herzgeräusch
11 ♂	33	Schistosom. japon.	2,8	68	378	+++	+
12 ♂	58	Anchylostomiasis	2,75	29	292	+	—
13 ♀	21	Anämie	2,7	46	304	+++	+
14 ♀	48	Anämie	2,7	40	299	+(schwach)	—
15 ♂	43	Anchylostomiasis	2,6	30	267,5	+++	+
16 ♀	37	Anchylostomiasis	2,6	26	315	+++	+(schwach)
17 ♀	32	Anämie	2,5	30	174	+++	+++
18 ♀	22	Syncytioma uteri	2,5	32	212	+(schwach)	—
19 ♀	56	Carcinoma uteri	2,5	28	264	+	—
20 ♂	30	Anchylostomiasis	2,45	25	317	+++	+
21 ♀	37	Anämie	2,4	28	297,5	+++	+
22 ♀	37	Magenkrebs	2,4	28	226	+++	—
23 ♀	37	Anämie	2,3	26	378	+++	+
24 ♂	23	Ulcus ventriculi (nach Blutung)	2,25	34	279	+++	+
25 ♂	34	Hämorrhoidalblutung	2,2	28	208	+++	+
26 ♀	33	Anämie	2,2	21	233,5	+++	+
27 ♀	61	Anchylostomiasis	2,2	39	172	+	—
28 ♂	52	Magenkrebs	2,2	25	269	—	—
29 ♀	30	Paroxysmale Hämoglobinurie	2,2	24	211	+++	+
30 ♂	62	Anchylostomiasis	2,15	25	201	++++	+
31 ♂	30	Perniziöse Anämie	2,0	18	132	+++	+
32 ♀	34	Anchylostomiasis	1,95	20	216	++++	+++
33 ♂	40	Bothricephalusanämie?	1,9	20	115,5	++++	+++
34 ♀	26	Duodenalgeschwür	1,85	12	192	++++	+++

NB. Nr. 18 und 28 in liegender Lage untersucht, da die beiden Kranken damals in hohem Grade geschwächt waren.

Betrachtet man die Tabellen, so findet man auch einen gewissen Parallelismus zwischen der Viskosität und dem Hämoglobingehalt. Der Quotient $\frac{\text{Hämogl.}}{\text{Visk.}}$ ist aber weit tiefer als bei Gesunden (durchschnittlich 13,58 im Gegensatz von 22,75 bei Gesunden).

Wie aus der Tabelle II ersichtlich ist, steht es fest, daß tatsächlich eine unzweideutige, zahlenmäßig ausdrückbare Beziehung zwischen der Blutviskosität und dem Nonnengeräusch besteht. Erst wenn die Viskosität unter 2,8 sinkt, kann man nämlich das Nonnengeräusch auskultieren (mit einigen unbedeutenden Ausnahmen). Und dieses Geräusch verstärkt sich im allgemeinen umgekehrt proportional dem Viskositätswerte.

III. Wiederholte Untersuchungen bei denselben Kranken.

In der Hoffnung, diese Beziehung zwischen Viskosität und Nonnengeräusch noch deutlicher und systematischer verfolgen zu können, habe ich 5 anämische Patienten mit heilbaren Grundkrankheiten je entsprechende Kuren durchmachen lassen und dann den ganzen Verlauf hindurch sorgfältig darauf geachtet, in welchem Stadium der Wiederherstellung das Geräusch zu verschwinden beginnt.

Table III.

Fall I. S. T., ♂ 23. Kurz nach der Blutung durch Ulcus ventriculi.

Datum	Viskosität	Hämo- globin- gehalt	Zahl der roten Blut- körperchen in Millionen	Nonnen- geräusch	Anämisches Herz- geräusch
13. Mai 1910	2,25	34	187	Absolute Bettruhe auf Rückenlage. Nonnenge- räusch nicht untersucht	
21. Mai	2,8	51	354		
24. Mai	2,6	46	331	+++	+
30. Mai	2,5	38	316	+++	+
9. Juni	2,5	40	317	+++	+
17. Juni	2,7	40	335	+	+
23. Juni	2,7	45	337	+	—
29. Juni	2,8	47	365,5	+(schwach)	—
10. Juli	3,1	58	401	—	—

Bemerk. Seit 3. Mai Blässe, Mattigkeit. Am 8. Mai blutiger Stuhlgang. Am 10. Mai Hämatemesis. Am 15. Mai blutiger Stuhlgang. Seit 26. Mai Stuhlgang wieder blutig. Seit 31. Mai Kot normal gefärbt. Am 28. Juli entlassen.

Fall II. V. C., ♀ 34. Anchylostomiasis.

Datum	Viskosität	Hämo- globin- gehalt	Zahl der roten Blut- körperchen in Millionen	Nonnen- geräusch	Anämisches Herz- geräusch
29. Juni 1910	1,95	20	216	+++	+++
7. Juli	2,2	27	268	+++	+
21. März 1911	4,0	88	448	—	—

Bemerk. Durch 4 malige Kuren 130 Anchylostoma abgegangen. Am 7. Juli entlassen.

Fall III. V. I., ♂ 62. Anchylostomiasis.

Datum	Viskosität	Hämoglobin- gehalt	Zahl der roten Blut- körperchen in Millionen	Nonnen- geräusch	Anämisches Herzgeräusch
9. Juni 1910	2,15	25	201	+++	+
14. Juni	2,3	28	226,5	++	+
20. Juni	2,5	32	269	++	+
5. Juli	2,8	40	301	+	—
20. März 1911	3,4	68	407	—	—

Bemerk. Am 11. Juni 315 Anchylostoma abgetrieben. Am 20. Juli entlassen. Keine Eier im Kot.

Fall IV. N. T., ♂ 37. Anchylostomiasis.

Datum	Viskosität	Hämoglobin- gehalt	Zahl der roten Blut- körperchen in Millionen	Nonnen- geräusch	Anämisches Herzgeräusch
9. Februar 1911	2,6	26	315	++	+(schwach)
9. März	3,0	31	411	—	—
15. März	3,25	56	442	—	—
20. März	3,55	69	457	—	—

Bemerk. Am 25. Februar 230 Anchylostoma abgetrieben. Am 2. und 5. März 55 Anchylostoma, 45 Tricocephalus abgetrieben. Am 15. März keine Anchylostoma-eier im Kot. Am 20. März entlassen.

Fall V. F. K., ♂ 49. Anchylostomiasis.

Datum	Viskosität	Hämoglobin- gehalt	Zahl der roten Blut- körperchen in Millionen	Nonnen- geräusch	Anämisches Herzgeräusch
16. Mai 1911	2,6	34	254	+	—
25. Mai	2,8	44	291	+	—
3. Juni	2,8	46	302	+(schwach)	—
15. Juni	2,9	45	314	+(Spur)	—
24. Juni	3,0	50	308	+?	—
3. Juli	3,1	62	450,5	—	—
20. Juli	3,4	63	441,5	—	—

Bemerk. Am 24. Mai erste Kur, Zahl der abgegangenen Parasiten unsicher. Am 28. Mai zweite Kur, 92 Anchylostoma abgetrieben. Am 15. Juni Eier sehr spärlich im Kot nachweisbar. Am 24. Juni keine Eier mehr. Am 3. Juli entlassen.

In diesen Fällen verhalten sich die Viskosität, der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen ziemlich parallel. Ferner sieht man, daß mit Zunahme der Blutviskosität Abnahme

der Intensität des Nonnengeräusches Hand in Hand geht. Wenn der Viskositätswert auf 2,8—2,9 steigt, so wird das Nonnengeräusch sehr schwach und dann bei 3,0—3,1 verschwindet es vollständig.

Aus der Tabelle II und III glaube ich die folgenden Schlußfolgerungen ziehen zu können.

1. Bei anämischen Kranken, einerlei aus welchen Ursachen, hört man das Nonnengeräusch überhaupt erst, wenn der Viskositätswert unter 2,8 sinkt.

2. Bei einem und demselben Kranken, welcher vorher ein deutliches Nonnengeräusch besaß, hört man dieses nicht mehr, wenn der Viskositätswert auf 3,0—3,1 steigt.

3. Die Stärke des Nonnengeräusches ist ungefähr umgekehrt proportional dem Viskositätswerte.

Über die Entstehung des Nonnengeräusches herrschen jetzt zwei einander gegenüberstehende Ansichten. Ein Teil der Autoren beschuldigt die Volumenabnahme des Blutes bei dem Zustandekommen des Geräusches.

Infolge einer verminderten Blutmenge soll die Jugularvene kollabieren, während ihr Bulbus durch Anheftungen der Halsfascie ausgespannt erhalten werde; so entsteht nach ihnen eine abnorm starke Lumenveränderung zwischen der Vene und dem Bulbus und deshalb das Geräusch.

Dagegen äußert sich Sahli (7) folgendermaßen in seinem Lehrbuch. „Diese Erklärung ist sicher unrichtig, weil einerseits gerade bei denjenigen Anämien, bei welchen das Nonnengeräusch am häufigsten ist, nämlich den Chlorosen, die Annahme einer verminderten Blutmenge vollkommen in der Luft schwebt, und weil man sich außerdem gerade bei Chlorosen davon überzeugen kann, daß hier die Jugularvenen meist sehr gut, oft sogar abnorm stark gefüllt sind. Da somit kein Grund vorliegt, bei dem Anämien eine ungewöhnliche Lumenveränderung der Strombahn an der Auskultationsstelle der Jugularis anzunehmen, so müssen wir die Erklärung auf den zweiten der oben erwähnten Faktoren, auf die Geschwindigkeit beziehen.“ Dann erinnert er „an die Experimente, welche mittels direkter Beobachtung des Mesenteriums künstlich hydrämisch gemachter Tiere angestellt wurden und welche zeigten, daß das hydrämische Blut in der Tat, offenbar infolge seiner verminderten Viskosität, rascher fließt als das normale“. So schließt dieser Verfasser, daß Zunahme der Stromgeschwindigkeit, nämlich Abnahme der Viskosität die Ursache des Nonnengeräusches ist.

Daß bei den Anämischen die Blutviskosität niedrig zu sein pflegt, wurde schon von mehreren Autoren behauptet (Determann (1), Rotky (8), Kottmann (9) usw.). Aber die Beobachtungen über die Beziehung derselben zu dem Nonnengeräusch und den accidentellen Herzgeräuschen sind sehr spärlich. Ich konnte in der Literatur (soweit mir zugänglich) nur eine einzige diesbezügliche Angabe ausfindig machen, nämlich die von Kottmann (9). Er sagt: „Mit Zunahme der Viskositätswerte konnte ich in verschiedenen Fällen eine Abnahme der accidentellen Geräusche beobachten, besonders schön beim I. Fall.“ Das Resultat meiner Untersuchungen stimmt vollständig mit seiner Angabe überein. Ich konnte sogar mit einem geeigneten Material noch weiter gehen und bin imstande den Grenzpunkt des Eintretens und des Verschwindens des Nonnengeräusches numerisch angeben zu können (2,8–3,1). Somit glaube ich zugleich die Sahli'sche Ansicht wesentlich bekräftigen zu können.

Das anämische Herzgeräusch geht ziemlich parallel mit dem Nonnengeräusch, ist aber etwas unregelmäßiger als dieses, und infolgedessen ist ein scharfer Grenzpunkt wie beim Nonnengeräusch kaum zu bestimmen.

Schlußfolgerungen.

1. Bei gesunden Japanern beträgt die Blutviskosität durchschnittlich für Männer 4,428, für Frauen 4,017; Hämoglobingehalt für Männer 100,16 %, für Frauen 90,19 %; Zahl der roten Blutkörperchen für Männer 5024520, für Frauen 4729100. Eine Differenz der Viskosität in bezug auf verschiedene Altersstufen konnte ich nicht nachweisen.

2. Die Blutviskosität der Japaner ist durchschnittlich niedriger als die der Europäer. Die wahre Ursache dafür kann ich nicht angeben; möglich ist es wohl, daß die relativ einseitige vegetabilische Nahrung der Japaner zum Teil dazu beiträgt.

3. Auch bei Japanern ist die Blutviskosität, der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen der Männer größer als die der Frauen.

4. Bei Gesunden und Anämischen findet man einen gewissen Parallelismus zwischen der Viskosität und dem Hämoglobingehalt, resp. der Zahl der roten Blutkörperchen. Besonders regelmäßig ist er bei den Gesunden ausgeprägt, und zwar die Beziehung zwischen der Viskosität und dem Hämoglobingehalt. Der Quotient $\frac{\text{Hämogl.}}{\text{Visk.}}$

ist nach meinen Untersuchungen durchschnittlich 22,75 für die Gesunden, 13,58 für die Anämischen.

5. Bei den meisten Anämischen ist die Stärke des Nonnengeräusches umgekehrt proportional dem Viskositätswerte ihres Blutes. Man kann fast immer Nonnengeräusch auskultieren, wenn der Viskositätswert unter 2,8 herabsinkt, und bei demselben Anämischen, bei welchem man vorher dieses Geräusch deutlich gehört hat, hört man es nicht mehr, wenn der Wert auf 3,0 bis 3,1 steigt.

6. Meiner Ansicht nach sprechen diese Tatsachen sehr zugunsten der Sahli'schen Annahme in bezug auf Entstehung des Nonnengeräusches bei Anämien.

Literatur.

1. Determann, Klinische Untersuchungen der Viskosität des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59, 1906.
2. Heß, Die Viskosität des Blutes bei Gesunden. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 94, 1908.
3. Jorns, Studien zur Viskosität des Blutes beim Gesunden und Kranken. Med. Klinik Nr. 28, 1909.
4. W. Müller, Die Viskosität des menschlichen Blutes, mit besonderer Berücksichtigung ihres Verhaltens bei chirurgischen Krankheiten. Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurgie. Bd. 3, 1910.
5. Blunschy, Beiträge zur Lehre der Viskosität des Blutes. Dissertation Zürich, 1908.
6. Bachmann, Die klinische Verwertung der Viskositätsbestimmung. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 94, 1908.
7. Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 1909. S. 380.
8. Rotky, Beiträge zur Viskosität des menschlichen Blutes. Ref. aus d. Münch. Med. Wochenschr. Nr. 16, 1907.
9. Kottmann, Über die Viskosität des Blutes. Correspondenz-Blatt f. Schweizer Ärzte. Nr. 4 u. 5, 1907.

Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses
zu Augsburg (Oberarzt: Dr. L. R. Müller).

**Klinische Untersuchungen über das Auftreten der
Cutis anserina.**

Von

Dr. Harry Koenigsfeld und Dr. Fritz Zierl.

(Mit 1 Abbildung.)

Ὅρθαι δὲ τοίχης ἕσταν ἐνὶ γυάμπτοιαι μίλεσσι.

Homer. Ilias, XXIV, 359.

Obstipni, steteruntque comae.

Vergil, Aeneis III, 4.

Es ist eine allgemein bekannte Erscheinung, daß viele Tiere auf bestimmte Sinneseindrücke hin ihre Haare sträuben. Auch beim Menschen sind analoge Vorgänge bekannt. Unter Einwirkung von Kälte und bei gewissen psychischen Erregungen tritt eine mehr oder weniger ausgedehnte Erhebung der Haarpapillen, die sog. Gänsehaut, Cutis anserina, auf. Hieher gehört die bekannte Tatsache, daß bei geschlechtlicher Erregung eine Erektion der Brustwarze und unter Einwirkung von Kälte eine Runzelung der Scrotalhaut auftritt.

Diese Vorgänge beruhen auf der Wirkung glatter Muskeln in der Haut. Abgesehen von den glatten Muskelfasern in der Haut des Brustwarzenhofes, in der Tunica dartos, in der Haut des Penis, sind die wichtigsten glatten Hautmuskeln die Mm. arrectores pilorum. Sie sollen nach Unna und Bonnet dazu dienen, die Haut zu komprimieren, hiedurch Blut und Lymphe aus der Oberfläche in die tieferen Schichten zu drängen und damit die Blut- und Lymphzirkulation, die Drüsensekretion und die Hautperspiration zu regeln; ihre am meisten in die Augen springende, wenn auch beim Menschen nebensächliche Funktion (Solger) besteht jedoch darin, den Haarbalg zu heben und die schräg in der Haut steckenden Haare senkrecht zu stellen, so daß es zu einer Art

Papillenbildung der Hautoberfläche, der oben erwähnten Cutis anserina, kommt.

Die Bedingungen, unter denen diese unwillkürlichen Muskeln sich kontrahieren, sind wenig bekannt und kaum in systematischer Weise untersucht.

Bevor wir auf unsere klinischen Untersuchungen eingehen, sei kurz die bisherige einschlägige Literatur besprochen.

Tierversuche.

Im Jahre 1860 wies H. Müller an der Hand von Beobachtungen, die er bei Reizung des Halssympathicus an der Katze gemacht hatte, darauf hin, daß die Haarmuskeln vom „Sympathicus“ versorgt werden. — Schiff zeigte 1870, daß bei Katzen durch Reizung des Rückenmarkes eine Arrektion der Schwanzhaare hervorgebracht werden kann, daß dieser Effekt aber nach Durchschneidung des Lumbalsympathicus ausbleibt. — Langley und seine Mitarbeiter haben in einer Reihe größerer Arbeiten den Grund zu der Lehre von dem anatomischen Verlauf der von ihnen sog. „Pilomotoren“ gelegt. Sie reizten Hals- und Lumbalsympathicus, sowie auch Teile des cerebros spinalen Systems und beobachteten dabei die pilomotorischen Erscheinungen; diese waren meist einseitig, die Mittellinie wurde nur in geringem Maße überschritten; auch gelang es den englischen Autoren, durch mechanische Hautreize an entfernten Stellen Piloarrektion zu erzeugen. Mittels der Nikotinmethode studierten sie dann unter Zugrundelegung der pilomotorischen Erscheinungen den feineren Aufbau des sympathischen Grenzstranges. — Jegorow konnte durch Reizung des Halssympathicus beim Truthahn eine Bewegung der Federn am Kopfe hervorrufen. — Kahn gelang es bei seinen Versuchen an Ziesel (Spermophilus), die Schwanzhaare von einer Hautstelle und von dem zentralen Stumpf des durchschnittenen Ischiadicus aus aufzurichten; diese Arrektion blieb aus, wenn das Rückenmark in gewisser Höhe durchschnitten war. Kahn konnte auch von der Medulla oblongata aus ein Sträuben der Schwanzhaare erzielen. — Weber vermochte bei den verschiedensten Tieren, besonders bei Vögeln, von einer bestimmten Stelle des Occipitallappens aus, die Federn bzw. die Haare in Bewegung zu setzen. — Lieben hat von derselben Stelle aus beim Ziesel eine Piloarrektion hervorrufen können.

Klinische Beobachtungen.

Abgesehen von kurzen Bemerkungen in einzelnen neurologischen Büchern (Oppenheim, Cimbäl) und einigen medizinischen Nachschlagewerken (Ehrmann, Kratter, Villaret, Josef) finden sich ziemlich viel Einzelbeobachtungen und Andeutungen über das Auftreten der Gänsehaut am lebenden Menschen in der Literatur zerstreut; verhältnismäßig gering ist die Zahl der genaueren klinischen Beobachtungen und systematischen Untersuchungen. — Mackenzie hat im Jahre 1893 eine größere Arbeit über das Auftreten der Gänsehaut vor allem nach mechanischen Reizen veröffentlicht. Er sah bei umschriebener mechanischer Reizung

der Haut entweder eine lokale oder weitergehende *Cutis anserina* auftreten. Diese oft über weite Strecken des Körpers sich „wellenförmig“ ausbreitende Gänsehaut ist scharf halbseitig und nach oben durch eine Linie unterhalb des Schlüsselbeins abgegrenzt. Mackenzie glaubte annehmen zu dürfen, daß sich der „Gänsehautreflex“ hauptsächlich in Gebieten von Nerven ausbreite, die zentral eng mit den gereizten Nerven verknüpft sind, sowie in hyperästhetischen Zonen. Auf die große Anzahl von Einzelbeobachtungen näher einzugehen, würde zu weit führen. — Külbs hat in systematischer Weise mit mechanischen Reizen die Haut auf ihre pilomotorischen Eigenschaften untersucht, und dabei vor allem das differente Verhalten verschiedener Hautstellen berücksichtigt und zu erklären versucht. — Von klinischen Einzelbeobachtungen sei Pinkus erwähnt, der in 3 Fällen bei Einführen des Fingers in den Mastdarm an umschriebenen Stellen Gänsehaut auftreten sah. — Ein anfallsweises Auftreten der *Cutis anserina* beobachtete Féré bei Migräneanfällen und Flimmerskotom und Neumann bei einem Falle von *Tabes dorsalis* („Trichopilarmuskelkrisen“). — Trotter und Davies beobachteten an sich selbst das Verhalten der Pilomotorenreflexe bei durchschnittenen Hautnerven. Sie fanden, daß die lokale Erregbarkeit bestehen blieb, während die Reflexerscheinungen ausblieben¹⁾.

Eigene Beobachtungen.

Auch wir haben uns mit der Untersuchung der Bedingungen beschäftigt, unter welchen beim Menschen eine Kontraktion der Haarbalgmuskeln zustande kommt.

1) Längst nachdem unsere Versuche abgeschlossen waren und die vorliegende Arbeit schon bei der Redaktion dieser Zeitschrift eingelaufen war, fanden wir die umfangreiche Veröffentlichung von Sobotka: „Zur Physiologie der pilomotorischen und der ihnen verwandten Erscheinungen beim Menschen.“ (Archiv f. Dermat. u. Syph. Bd. CV, 1911.) Wir bedauern es lebhaft, diese ausführliche Arbeit bei der Besprechung unserer Versuche nicht in gebührender Weise würdigen zu können. Sobotka hat die Haut mechanisch, thermisch und elektrisch gereizt und die pilomotorischen Erscheinungen beobachtet. Er kam dabei im wesentlichen zu den gleichen Resultaten, die in der vorliegenden Arbeit niedergelegt sind. Auch hat er bereits die Erregung der Pilomotoren vom „Nackenfelde“ aus entdeckt, die ja wohl ähnlich wie die von uns gefundene Reizung vom Halse aus zu beurteilen ist. Auf Grund einer Fülle von eigenen Beobachtungen und einer sorgfältig gesammelten Literatur stellt auch er in seinen theoretischen Erörterungen fest, daß es sich bei der Fernreaktion um einen echten Reflex handelt, und bespricht in ausführlicher Weise den Verlauf der Reflexbahnen. Mit allen seinen Ausführungen können wir uns im wesentlichen einverstanden erklären. Sobotka beachtete bei seinen Versuchen auch andere glattmuskelige Organe der Haut, wie Brustwarze und *Tunica dartos*. An der Hand eines sehr fleißig zusammengestellten Materials bespricht er das Verhalten der pilomotorischen Erscheinungen unter pathologischen Verhältnissen. Seine diesbezüglichen Beobachtungen bestätigen in schöner Weise am lebenden Menschen die Richtigkeit der anatomischen Grundlagen, die von Langley und seinen Mitarbeitern auf Grund Nervenversuchen aufgestellt worden waren.

Wir stellten unsere Untersuchungen bei etwa 50 wegen der verschiedensten Erkrankungen in das Spital aufgenommenen Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts an.

Versuchsordnung.

Im einzelnen gestaltete sich die Versuchsordnung folgendermaßen:

Um den Einfluß kalter Aussenluft auszuschalten, wurden alle Untersuchungen in einem gleichmäßig erwärmten Raum bei einer Temperatur von 21—23° C vorgenommen. — Die untersuchten Patienten waren alle fieberfrei; durch äußere Verhältnisse waren wir leider gezwungen, auf eine systematische Prüfung bei Fiebernden zu verzichten. Doch scheint uns nach einer Reihe von Einzelbeobachtungen am Krankenbett im Gegensatz zu Külbs die Körpertemperatur ohne wesentlichen Einfluß auf die pilomotorischen Reaktionen zu sein.

Die Patienten mußten sich vollständig entkleiden, oder wenigstens beengende Kleidungsstücke, wie Unterröcke, Gürtel usw. lösen, so daß der Einfluß mechanischer Irritationen so gut wie ausgeschlossen war. Einige Male beobachteten wir nach dem Entkleiden eine mehr oder weniger rasch vorübergehende Gänsehaut über dem ganzen Körper, die wohl auf plötzliche Abkühlung zurückzuführen war. Es wurde natürlich vor Anstellung der Versuche immer gewartet, bis sich diese spontane Piloarreaktion wieder behoben hatte. — Doch hatten wir bei fast allen Untersuchten Gelegenheit, an gewissen Körperstellen eine Dauerkontraktion der Piloarrektoren zu beobachten. Die bevorzugten Stellen hierfür sind Hals, Schultern, Kreuzbeingegend und oberer Teil der Nates. Diese Dauerkontraktion dürfte darauf zurückzuführen sein, daß an diesen Körperstellen, wie Külbs betont, die Haut dauernden mechanischen Insulten ausgesetzt ist. — Während der Experimente mußten die Patienten sich möglichst ruhig verhalten, da durch leichte Bewegungen eine mehr oder weniger ausgebreitete Gänsehaut auftreten kann.

Viel Beachtung muß man bei pilomotorischen Versuchen der Beleuchtung schenken, da wie Neumann mit Recht ausdrücklich hervorhebt, die Cutis anserina nur bei rein seitlichem Licht einwandfrei beobachtet werden kann.

Wir beschränkten unsere Untersuchungen auf den Rumpf, und zwar untersuchten wir getrennt Brust, Bauch, Rücken und Lendengegend. Die angewandten Reize waren mechanische, thermische und elektrische.

Mechanische Reizung der Haut.

Als mechanischen Reiz benutzten wir das Streichen mit der Spitze einer Nadel und mit dem stumpfen Stiel eines Perkussionshammers unter mäßigem Druck. Letzterer Reiz dürfte dem von Külbs durchweg verwendeten entsprechen.

Auf spitze Reizung fanden wir meistens kein Anspringen der

Papillen, einige Male eine lokale Reaktion (Piloarrektion innerhalb des Striches, höchstens bis zu $\frac{1}{2}$ cm Breite); nur einmal, bei einem Falle von *Tabes dorsalis*, trat auf einer Seite halbseitig, genau bis zur Mittellinie reichend, eine Papillenbildung auf, während auf der anderen Seite die Reaktion nur lokal war. — Auf stumpfe Reizung trat in einigen Fällen keine, meistens eine lokale Reaktion auf. Einige Male war der Reaktionsbezirk größer als die gereizte Stelle und manchmal kam es zu einer halbseitigen Reaktion, wobei die Arrektion an der Applikationsstelle des Reizes selbst länger anhielt. Die halbseitige Reaktion trat am häufigsten auf der Brust, einige Male auf Brust und Rücken auf.

Thermische Reizung der Haut.

Als thermischen Reiz wandten wir das Bestreichen der Haut mit einem mit heißem Wasser gefüllten Reagenzglas an. Hierbei sahen wir niemals eine Reaktion. Doch mag hier die Beobachtung erwähnt werden, daß bei einem Patienten, der mehrere Tage einen Thermophor auf dem Leibe liegen hatte, neben der gewöhnlich zu beobachtenden Röte genau soweit, wie der Thermophor eingewirkt hatte, eine Piloarrektion zu sehen war. In ähnlicher Weise fiel uns an uns selbst mehrmals in einem heißen Vollbade auf, daß kurz nach dem Hereinsteigen in das Bad eine Piloarrektion, soweit sich der Körper im Wasser befand, eintrat.

Zum Kältereiz benutzten wir möglichst glatte Eisstückchen, mit denen wir die Haut öfter hintereinander an derselben Stelle bestrichen. Dabei fanden wir fast stets entweder eine lokale oder sogar halbseitige Reaktion, und zwar trat letztere hier häufiger auf, als bei stumpfer mechanischer Reizung. In einzelnen Fällen sahen wir eine sehr deutliche lokale Reaktion und einige Sekunden später, oft nur für einen Augenblick aufflammend, eine halbseitige Reaktion. Diese letztere konnte auch noch beobachtet werden, nachdem der Reiz schon aufgehört hatte. Bei dem Auftreten der halbseitigen Reaktion schien hier im Gegensatz zur mechanischen Reizung keine Bevorzugung der Brust bzw. der vorderen Körperseite vorzuliegen. — Die lokale Reaktion war auf stumpfen Strich eine mindestens ebenso starke, oft sogar stärkere als auf Kältereiz. In zwei Fällen (Bleivergiftung mit Neurasthenie; chronischer Alkoholismus) wurde auf einseitige Reizung eine über den ganzen Körper ausgebreitete Papillenbildung sichtbar. In diesen beiden Fällen war diese starke Reaktion auch hervorzurufen durch ganz kurzdauernde Berührung des Oberarmes mit einem Eisstückchen. — Hier sei auch darauf hingewiesen, daß man sehr häufig in dem Hautbezirke, auf welchem eine Eisblase gelegen hatte, umschriebene Gänsehautbildung sehen kann.

Elektrische Reizung der Haut.

Zur elektrischen Reizung diente uns sowohl der faradische als auch der galvanische Strom. Wenn wir bei Anwendung des faradischen Stromes die Elektrode an derselben Stelle kürzere oder längere Zeit aufsetzten, zeigte sich nur selten ein Erfolg. Strichen wir dagegen mit der Elektrode einige Male hin und her, so erhielten wir fast stets mindestens eine lokale, oft eine halbseitige Reaktion, und zwar ist der faradische Strom der-

jenige Reiz, auf den wir überhaupt am häufigsten eine halbseitige Papillenbildung auftreten sahen. Hierbei wurde anscheinend die hintere Körperhälfte bevorzugt. Wir fanden fast nie einen Unterschied in der Wirkung verschiedener Stromstärken; doch durfte immerhin nicht unter ein gewisses Minimum herabgegangen werden. An welcher Stelle die andere Elektrode einwirkte, war gleichgültig. Wir setzten sie gewöhnlich auf der Lendenwirbelsäule oder auf dem Sternum auf. — Zur Entkräftung des etwaigen Einwandes, beim Streichen mit der Elektrode werde durch den mechanischen Reiz die Reaktion ausgelöst, bestrichen wir die Haut mit der gleichen Elektrode nach Ausschalten des Stromes, erhielten aber dabei keine Kontraktion der Arrektoren.

Durch kurze einmalige Einwirkung des galvanischen Stromes war kein Erfolg zu erzielen, ebensowenig durch wiederholte Öffnung und durch den konstanten Strom. Dagegen erhielten wir immer eine lokale oder auch etwas weiter gehende Papillenbildung mit unterbrochenem starken Strom, mit einem unterbrochenen allmählich ansteigenden und mit einem konstanten, allmählich ansteigenden Strom. Einen Unterschied in der Wirksamkeit von Anode und Kathode konnten wir nicht feststellen.

In den schon oben erwähnten 2 Fällen von Intoxicatio saturnina und Alkoholismus chronicus trat bei galvanischer Reizung eine uni- oder bilaterale Piloarrektion auf.

Das Auftreten der Reaktion schien meistens zusammenzufallen mit dem Augenblick, in dem der Strom als Schmerz empfunden wurde, ohne daß wir hier einen ursächlichen Zusammenhang mit der Schmerzempfindung annehmen möchten. —

Für alle angewandten Reize gelten einige gemeinsame Beobachtungen.

Die lokale Reaktion trat gewöhnlich unmittelbar nach der Reizung, höchstens 1—2 Sekunden später auf. In Fällen, in denen sich eine halbseitige Reaktion einstellte, war meistens zu beobachten, daß erst eine lokale Piloarrektion erschien, die sich nach einigen weiteren Sekunden auf die ganze betreffende Körperhälfte ausdehnte. Oft war die halbseitige Reaktion schwächer und von kürzerer Dauer als die lokale, manchmal jedoch war kein quantitativer Unterschied zwischen beiden Reaktionsarten zu erkennen.

Wirkte auf die Haut öfter hintereinander ein Reiz, gleichgültig welcher Art, so konnten wir ein allmähliches Schwächerwerden der Reaktion feststellen, bis sie schließlich ganz ausblieb. Erst nach einer Ruhepause von einigen Minuten konnte von neuem die Reaktion ausgelöst werden. Diese „Ermüdung“ wurde auch von Langley und Külbs beobachtet. Bei einigen Fällen, in denen diese Ermüdung zutage trat, konnte durch Reizung an einer anderen Stelle auf derselben Seite des Körpers, dicht neben der zuerst gereizten Stelle sofort wieder eine starke, halbseitige Piloarrektion ausgelöst werden.

Individuelle Unterschiede in der Beschaffenheit der Haut, sowie das verschiedene Verhalten einzelner Körperstellen variieren das Bild, das die Haut im Zustande der Arrektion darbietet, in beträchtlichem Maße. Wir sahen bei Männern und bei älteren Individuen im allgemeinen ein stärkeres Anspringen der Papillen. Daneben sind die konstant sich findenden

Unterschiede in der Dichtigkeit der Haarfollikel an den einzelnen Körperstellen von großer Bedeutung für das Bild der Gänsehaut. Külbs hat das Verdienst, hiefür durch genaue Messungen bestimmte Zahlenwerte aufgestellt zu haben.

Die halbseitige Reaktion überschritt oft bis zu $1\frac{1}{2}$ cm in einer Art Wellenlinie die Mediane. Immer war jedoch die Grenze der halbseitigen Reaktion ganz scharf zu sehen, niemals war ein allmählicher Übergang zu der glatten, nicht gereizten Seite festzustellen. Dasselbe war der Fall, wenn die Reaktion bei bilateralem Auftreten auf der nicht gereizten Seite eher verschwand. Im Gegensatz dazu war die lokale Reaktion nicht scharf begrenzt. — Einige Male sahen wir auch am Rücken ein scharfes horizontales Abschneiden der halbseitigen Reaktion, und zwar ungefähr in der Höhe des zwölften Brustwirbels.

Wir konnten stets beobachten, daß bei Potatoren die Reaktion stärker und öfter halbseitig auftrat, als bei anderen Personen; ebenso war die Reaktion stärker bei Patienten mit labilem Nervensystem (Neurasthenie und Hysterie) sowie bei organischen Erkrankungen des Nervensystems (Tabes dorsalis, Atrophia musculorum progressiva). Bei einem Fall von akuter Alkoholvergiftung sahen wir keine Steigerung der pilomotorischen Erregbarkeit.

Das Anspringen der Follikel geht nicht mit dem subjektiven Gefühl eines Kälteschauers einher. Ebenso hängt die Reaktion nicht mit der Schmerzerregung zusammen, was schon daraus hervorgeht, daß auf den Reiz hin, der am meisten Schmerz verursacht, nämlich auf den Strich mit der spitzen Nadel, immer die geringste Reaktion erfolgte.

Die Piloarrektion ist nicht unbedingt an das Vorhandensein einer Anämie der Haut gebunden, wie manche Autoren (Hughes, Heß und Königstein) zu glauben scheinen. Wir konnten an Hautflächen, auf die längere Zeit ein thermischer Reiz (Thermophor, Eisblase) eingewirkt hatte, gleichzeitig starke Rötung und eine ausgesprochene Gänsehaut beobachten; auch hatten wir Gelegenheit bei einem Jungen mit einem intensiven Scharlachexanthem eine spontan auftretende, über den ganzen Körper ausgebreitete, starke Cutis anserina zu sehen.

Bei der Beurteilung unserer Versuchsergebnisse hat man das Auftreten einer lokalen und einer halbseitigen Reaktion scharf zu unterscheiden.

Die lokale Reaktion fassen wir als eine direkte Reizung der glatten Hautmuskeln selbst auf. Diese Ansicht beweisen sehr schön — wenigstens für den galvanischen Reiz — die Versuche, die Kölliker schon im Jahre 1851 an ausgeschnittenen Hautstückchen einer frischen menschlichen Leiche anstellte. Er reizte dieselben mit dem galvanischen Strom und sah dabei eine sehr starke zirkumskripte Gänsehaut im Bereich eines kreisförmigen Hautbezirkes auftreten, der einen Durchmesser von ca. 1 Zoll hatte. Genau dasselbe Resultat sahen ja auch wir bei der galvanischen Reizung der Haut am Lebenden. — Eine lokale Reaktion nehmen

wir im Gegensatz zu Külbs auch in jenen Fällen an, in welchen die Reaktion etwas über die Stelle der Reizeinwirkung hinausging, was nur bei mechanischer und galvanischer Reizung der Fall war. Das Übergreifen der Piloarrektion auf die nächste Umgebung wird nach unserer Ansicht durch mechanische Zerrung, resp. durch Stromschleifen in der Nähe der Elektrode hervorgerufen.

Unsere Beobachtungen über das Auftreten der lokalen Reaktion fügen sich gut in die Gesetze, die wir aus der Physiologie der Erregung der glatten Muskeln kennen.

Gegen mechanische Reize scheint ja die glatte Muskulatur un-
gemein empfindlich zu sein. Nach Nagel vermögen selbst leise Be-
rührungen, wie Bestreichen mit einem Pinsel an glatter Muskulatur Kon-
traktionen und unter Umständen sogar fortlaufende peristaltische Be-
wegungen auszulösen. Auch eine kurze, nicht zu starke Dehnung wirkt
als mechanischer Reiz.

Auch gegen thermische Reize sind glatte Muskeln sehr empfind-
lich; Muskelpräparate reagieren noch auf Temperaturreize, wenn sie gegen
elektrische schon unempfindlich geworden sind. Nach älteren Angaben
ist bald die Abkühlung, bald die Erwärmung der kontraktionserregende
Reiz. Sertoli fand am Retractor penis des Hundes, daß die Tempe-
raturänderung den Reiz bildet. Daß wir, abgesehen von den Beob-
achtungen im heißen Bade, nur auf Kälte-, niemals auf Wärmereiz eine
Reaktion gefunden haben, beruht vielleicht darauf, daß wir aus nahe-
liegenden Gründen nur verhältnismäßig geringe Wärmegrade anwenden
konnten. Sowohl bei mechanischer wie bei thermischer Reizung soll
eine Erregung der nervösen Endapparate in den Muskelfasern die Ur-
sache der Kontraktion sein.

Die physiologischen Gesetze für die elektrische Reizung glatter
Muskelpräparate gelten nach unseren Untersuchungen im allgemeinen auch
für die elektrische Reizung der glatten Hautmuskeln. Für die sich träge
kontrahierenden glatten Muskeln müssen die Reize mehr den Charakter von
Dauerreizen haben. Einmalige Induktionsschläge oder Kondensator-
entladungen sind wenig wirksam; man braucht verhältnismäßig sehr große
Stromintensitäten, um mit solchen die glatte Muskulatur erregen zu können.
So ist es wohl auch zu erklären, daß wir auf Einzelschläge keinen
Effekt sahen.

Ebensowenig bildet die Durchströmung mit dem konstanten Strom
an sich einen Reiz. Nur Änderungen in der Stromdichte wirken er-
regend. So mußten in unseren Untersuchungen der unterbrochene oder
der allmählich ansteigende konstante Strom reaktionsauslösend wirken.
Auch für Summation von Reizen sind die glatten Muskeln entsprechend
ihrer großen Trägheit besonders geeignete Objekte. Dies konnten wir
durch Beobachtungen am wiederholt unterbrochenen Strom bestätigen.

Ganz anders muß das Auftreten einer halbseitigen Reak-
tion beurteilt werden. Es ist von vornherein klar, daß es sich
hier, wie bei anderen analogen Vorgängen (z. B. der Hemihyper-

hydrosis) um die Erregung eines nervösen Zentralorgans (in unserem Falle des sympathischen Grenzstranges) handelt; somit ist das Auftreten einer halbseitigen Gänsehaut nach sensibler Reizung als ein echter, über Rückenmark und sympathischen Grenzstrang ziehender Reflex anzusprechen.

Unsere Beobachtungen bei dem Auftreten des halbseitigen Gänsehautreflexes lassen sich mit den allgemeinen Reflexgesetzen gut in Einklang bringen.

Es ist aus physiologischen Untersuchungen der Reflexreize bekannt, daß von den thermischen Hautreizen am sichersten Kälte reflexauslösend wirkt, während Wärmereize nur dann Reflexe auszulösen vermögen, wenn sie als schmerzhaft empfunden werden.

Auch mit den Pflüger'schen Reflexgesetzen, deren Verallgemeinerung jedoch heute allerdings nicht mehr unbedingt zulässig ist, stimmen unsere Beobachtungen überein. — Wenn auf lokale Reizung Piloarreaktion nur auf einer Körperhälfte erfolgte, so war es ausnahmslos diejenige, der auch der gereizte sensible Nerv angehörte („Gesetz der gleichseitigen Leitung für einseitige Reflexe“). — Trat bei einseitiger Reizung bilaterale Reaktion auf, so wurden auf der gegenüberliegenden Seite nur solche Pilomotoren erregt, die bereits auf der primär affizierten Seite ergriffen waren („Gesetz der Reflexsymmetrie“). — Dehnte sich die Reaktion auch auf die andere Seite aus und war ein Unterschied in der Stärke der Reaktion auf beiden Seiten festzustellen, so war die stärkere Erregung immer auf der direkt gereizten Seite wahrzunehmen („Gesetz des ungleich intensiven Auftretens bei doppelseitigen Reflexen“).

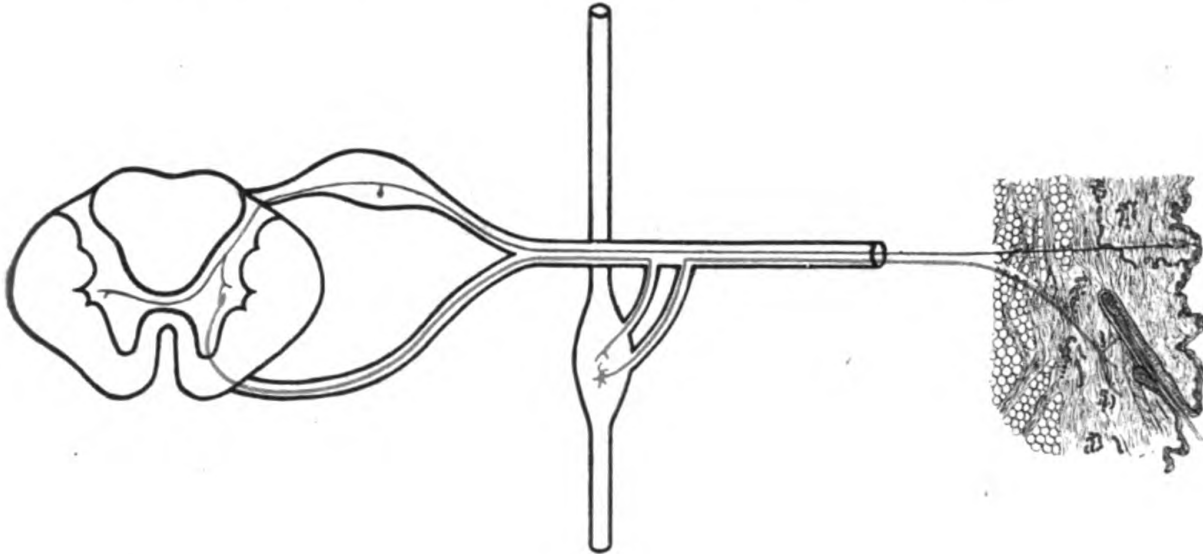
Nach Nagel ist es nicht unwahrscheinlich, daß alle Hautreize ähnlich, wie man es aus Untersuchungen bei Fröschen kennt, Reflexbewegungen von tetanischem oder tetanoidem Charakter erzeugen. Wir haben ja bei der halbseitigen Reaktion sehr oft sekundenlange Piloarreaktion gesehen, die oft auch noch anhielt, nachdem der Hautreiz schon ausgesetzt hatte. Dieses Verhalten entspricht den sog. „tonischen Reflexen“ der Physiologen.

Hin und wieder fanden wir ein Refraktärstadium beim Auftreten des Reflexes; doch ergaben sich hier keine Gesetzmäßigkeiten.

Für die hier in Betracht kommenden Reflexbahnen verdanken wir die anatomische Grundlage hauptsächlich den Tierexperimenten Langley's und seiner Mitarbeiter, die mittels der Nikotinmethode an Katzen die zentralen Ursprünge und die peripherischen Ausbreitungsbezirke der vertebrealen Sympathicusganglien speziell für die Pilomotoren geklärt haben. Auf die genaueren Resultate ihrer Untersuchungen näher einzugehen, würde uns zu weit führen. Das beigefügte Schema soll zeigen, wie man sich im Anschluß an die Versuche Langley's und im Anschluß an die histologischen Untersuchungen beim Menschen von L. R. Müller den Verlauf der Reflexbahnen vorzustellen hat.

Zur Erläuterung des Schemas möge folgendes dienen:

Von einem sensiblen Endkörperchen in der Haut geht ein Reiz durch den zugehörigen sensiblen Nerven zum Nervus spinalis und zum Ganglion



intervertebrale, von dort durch die hintere Wurzel in die graue Substanz des Rückenmarks, wo sie nach allgemeiner, doch nicht sicher bewiesener Ansicht in einer Ganglienzellengruppe des Seitenhorns endigt. Von diesen Ganglien entspringen markhaltige Fasern, die in der vorderen Wurzel zum N. spinalis und von da durch den Ramus communicans albus in das nächst gelegene sympathische Ganglion eintreten, wo sie nur teilweise endigen und durch den Grenzstrang weiterverlaufend noch eine Reihe anderer Ganglien erreichen. Die sympathischen Ganglien senden dann durch den Ramus griseus marklose Fasern zum N. spinalis, von wo sie zur Haut ziehen und hier als Pilomotoren die Mm. arrectores pilorum versorgen.

Versuch einer Erregung der Pilomotoren vom Nerven aus.

Nun war es ein naheliegender Gedanke, zu untersuchen, ob es gelingen würde, auch vom Nerven aus die Haarmuskeln zur Kontraktion zu bringen. Wir benutzten als Reiz mechanischen Druck und den elektrischen Strom.

Wir reizten auf diese Weise einige oberflächlich liegende Cerebrospinalnerven, nämlich den N. medianus, ulnaris und ischiadicus. Doch war dies stets ohne pilomotorischen Effekt. Nur in einem Fall von Ischias erhielten wir durch Druck auf die bekannten Druckpunkte des Ischiadicus eine starke, lange anhaltende Piloarrektion des betreffenden Beines, die auf der Streckseite bis zur

Inguinalfalte, auf der Beugeseite bis zu den Nates reichte. In einem weiteren Fall von Ischias konnten wir dieses Phänomen nicht auslösen.

Nun versuchten wir, ob durch direkte Reizung des Hals-sympathicus analog den Tierexperimenten ein pilomotorischer Effekt an Kopf und Hals zu erzielen war. Wir setzten die Reizelektrode etwas unterhalb des Winkels, in dem der M. sternocleidomastoideus und der M. trapezius zusammenstoßen, auf.

Dabei sahen wir eine starke, scharf begrenzte, halbseitige Piloarrektion, die sich auf Rumpf und Extremitäten erstreckte.

Wir untersuchten dieses Phänomen nun systematisch sowohl mit dem faradischen wie auch z. T. dem galvanischen Strom an ca. 150 Männern und Frauen, die wegen verschiedener Beschwerden ins Krankenhaus gekommen waren.

Unsere Versuchsanordnung war folgende: Wir setzten die eine Elektrode auf die oben beschriebene Stelle des Halses, die andere an den verschiedensten Körperstellen auf. Auch wenn letztere auf die entgegengesetzte Seite, sei es des Rumpfes, sei es einer Extremität gebracht wurde, trat doch die Piloarrektion nur auf der Seite auf, auf der die Reizung am Hals erfolgte.

Wir benutzten starke und schwache faradische Ströme, sowie den konstanten, allmählich ansteigenden und den unterbrochenen galvanischen Strom. Wir sahen niemals einen Unterschied in der Wirkung zwischen schwachen und starken faradischen Strömen, und auch mit geringster Stromstärke ließ sich eine maximale Reaktion hervorrufen. Beim galvanischen Strom trat die Reaktion bei derselben Person immer bei ungefähr gleicher Stromstärke auf und zwar fiel der Moment des Beginns der Reaktion ungefähr mit dem Augenblick zusammen, in dem der Strom als schmerzhaft empfunden wurde. Es war gleichgültig, ob mit der Kathode oder der Anode gereizt wurde.

Sowohl beim faradischen wie beim galvanischen Strom fanden wir bei allen untersuchten Personen — mit Ausnahme von zwei unten näher besprochenen Fällen — eine starke, scharfbegrenzte, halbseitige Piloarrektion, die sich auf Rumpf, die obere und untere Extremität der betreffenden Seite erstreckte. Einige Male war der Effekt mit faradischer Reizung stärker als mit galvanischer.

Im allgemeinen waren nur geringe, individuelle Unterschiede zu verzeichnen. Hervorheben möchten wir, daß auch bei solchen Personen, bei denen durch die oben besprochenen, direkten Haut-

reize am Rumpf nur eine minimale, oder gar keine Reaktion hervorzurufen war, bei Reizung vom Hals aus die Reaktion stark positiv ausfiel. In den Fällen, bei denen schon auf Hautreize eine halbseitige Reaktion auftrat, war diese quantitativ und zeitlich größer bei Reizung vom Hals aus und erstreckte sich auch im Gegensatz zu ersterer auf Rumpf und Extremitäten.

In mehreren Fällen trat eine Piloarrektion des ganzen Körpers auf; doch war sie auf der gereizten Seite stärker und von längerer Dauer. Wir haben auch in solchen Fällen eine doppelseitige Reaktion beobachtet, bei denen auf Hautreizung nur lokale Reaktion aufgetreten war.

Wurde öfter hintereinander auf derselben Halsseite gereizt, so wurde die Reaktion sichtlich schwächer.

Soweit man bei dem schnellen Auftreten der Reaktion es beobachten konnte, trat die Piloarrektion erst am Rücken, dann an der Brust, dann am Arm und zuletzt am Bein auf. Die Dauer der ganzen Reaktion war individuell verschieden und betrug bis zu einer Minute, an einzelnen Körperstellen noch länger.

Die Reaktion trat immer ca. 2—3 Sekunden nach Beginn der faradischen Reizung auf, auch wenn der Reiz nur momentan einwirkte. Bei galvanischer Reizung war die Stärke des wirksamen Stromes individuell sehr verschieden, so daß wir die Zeit zwischen dem Erreichen der erforderlichen Stromstärke und dem Beginn der Reaktion nicht feststellen konnten.

Einige Male ging dem Anspringen der Follikel eine feinste Fältelung der Haut voraus.

Soweit wir unser Augenmerk auf das Skrotum richteten, sahen wir immer ca. 10 Sekunden nach Auftreten der Piloarrektion eine langsame wurmförmige Kontraktion der Tunica dartos der gereizten Seite, die dann oft auch auf die andere Seite übergriff.

Von den oben erwähnten Ausnahmefällen war der eine eine Hemiplegie; bei diesem Falle waren die Gänsehautreflexe bei Hautreizen auf der nicht gelähmten Seite bedeutend stärker; ebenso konnte nur auf dieser Seite vom Hals aus eine halbseitige Cutis anserina ausgelöst werden. — Dann bot sich uns Gelegenheit, während eines starken typisch epileptischen Anfalles die Reizung vom Halse aus zu versuchen. Wir bekamen dabei beiderseits keine Reaktion. Etwa 20 Stunden später war eine schwache aber deutliche Reaktion vom Halse auslösbar. Dagegen konnten wir bei einem jungen Mädchen während eines schweren hysterischen Anfalles eine sehr schöne halbseitige Piloarrektion vom Halse aus erzielen.

Die Frage nach dem Wesen der Pilomotorenreizung vom Halse aus ist schwierig zu beantworten. Wir suchten zunächst dadurch

der Lösung näher zu kommen, daß wir in einer Anzahl von Fällen die physiologischen Gesetze der Reizung eines Nervenstammes auf die Reaktion anzuwenden suchten.

Wir prüften zunächst das Gesetz der polaren Erregung und fanden in den meisten der daraufhin untersuchten Fälle folgendes Verhalten: Wurde bei einer gewissen Stromstärke die Anode auf eine beliebige Stelle des Körpers gesetzt und dann durch Aufsetzen der Kathode auf die oben bezeichnete Halsstelle der Strom geschlossen, so trat Piloarrektion auf. Dasselbe war der Fall, wenn erst die Kathode aufgesetzt und durch Hinzukommen der Anode — an beliebiger Stelle — der Strom geschlossen wurde. Dagegen erschien keine Reaktion, wenn erst die Kathode an eine beliebige Stelle gebracht und durch Ansetzen der Anode am Hals der Strom geschlossen wurde. Wurde aber jetzt die Kathode entfernt, so trat eine Reaktion auf. Wurde erst die Anode auf den Hals gesetzt und dann die Kathode an irgendeine Stelle des Körpers gebracht, so kam es zu keiner Reaktion. Wurde jetzt plötzlich die Stromrichtung geändert, so trat die Reaktion auf. Immer fanden wir, daß Kathodenschließungen und Anodenöffnungen stärkere Reaktionen hervorriefen, als Kathodenöffnungen und Anodenschließungen. Es geht also die Erregung bei der Schließung von der Kathode und bei der Öffnung von der Anode aus, d. h. wir sahen das Gesetz der polaren Erregung auch für die Reizung der Pilomotoren vom Hals her bestätigt.

Außerdem ließ sich mit dem langsam ansteigenden galvanischen Strom erst bei sehr hohen Stromstärken eine Reaktion erzielen, ein Zeichen, daß bis zu einem gewissen Grade ein „Einschleichen“ möglich ist. Wurden an sich unwirksame Einzelreize öfter hintereinander wiederholt, so trat eine Reaktion ein (Summation der Reize).

Wenn auch diese Versuche es wahrscheinlich machen, daß bei der Erregung der Pilomotoren vom Halse aus die direkte Reizung eines oberflächlich gelegenen Nervenstammes die halbseitige Piloarrektion hervorruft, so ist natürlich damit die Frage noch nicht eindeutig gelöst. Die Annahme, daß der Reiz den Halssympathicus selbst trifft, können wir nicht aufrecht erhalten, da, abgesehen von anderen Gründen (tiefe Lage, Fehlen von anderen Reizsymptomen, schwere Erregbarkeit der marklosen Nervenfasern), die physiologische Reizleitung im Halssympathicus nicht caudal-, sondern cranialwärts erfolgt. Außerdem könnte man sich nicht gut eine so rasche Ausbreitung über den ganzen Grenzstrang bei dem ausgesprochen segmentären Aufbau dieses Organs erklären. — So ist denn zu vermuten, daß der Reiz von einem oberflächlich gelegenen Nerven (wahrscheinlich dem Plexus brachialis) aufgenommen, zentralwärts geleitet wird, und dann durch die Pilomotorenbahnen des Rückenmarks (Tierversuche von Schiff, Langley, Kahn, Weber, Lieben) und die Vertebralganglien des Sympathicus nach der

Peripherie geleitet wird, daß somit der ganze Vorgang einen echten Reflex darstellt. Über den Ort des Reflexzentrums können wir nur vage Vermutungen anstellen; die Tierversuche von Kahn, Weber und Lieben geben uns über diesen Punkt keine befriedigende Auskunft.

In der neuesten Zeit haben Karplus und Kreidl durch eine Reihe von Tierexperimenten ein „Sympathicusreflexzentrum“ im Hypothalamus festgestellt, in welchem nach ihren Versuchen die Schmerzreaktion der Pupillen zustande kommt. Leider haben die Autoren bei ihren Versuchen die pilomotorischen Erscheinungen ganz außer acht gelassen.

Pharmakologisches Verhalten der Piloarrektoren.

Durch sehr zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre wurde festgestellt, daß im vegetativen Nervensystem die Gesamtheit der kranial-sakral-autonomen Fasern und der sympathischen Fasern nicht bloß ihrer Funktion, sondern auch ihrem pharmakologischen Verhalten nach als streng geschiedene Einheiten aufzufassen sind. Während das Adrenalin ausschließlich auf die Endigungen der sympathischen Fasern einwirkt, beeinflußt die Atropin-Muscaringruppe fast ausnahmslos die autonomen Fasern. — Die Pilmotoren werden nach unseren anatomisch-physiologischen Kenntnissen ausschließlich vom Sympathicus geliefert. Es ist deshalb von vornherein wahrscheinlich, daß das Adrenalin auf dieselben einen erregenden Einfluß haben muß.

Tatsächlich fanden verschiedene Autoren (Lewandowski, Elliot, Kahn, Baum, Trotter und Davies) bei lokaler Applikation von Adrenalin eine sehr starke zirkumskripte Gänsehaut, die in Hautgebieten mit durchschnittenen Hautnerven stärker auftrat (Elliot, Trotter und Davies). Ebenso konnten diese Autoren bei intravenöser Adrenalininjektion eine allgemeine starke Erregung der Pilmotoren beobachten. Auch wir sahen in mehreren Fällen nach subkutaner Injektion von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mg Adrenalin in einem taler- bis handtellergrößen Bezirk, soweit die durch die Einspritzung hervorgerufene Anämie reichte, eine scharf begrenzte, mehrere Stunden anhaltende Piloarrektion, die 2—10 Minuten nach der Injektion auftrat. Nach ca. $\frac{3}{4}$ Stunden gingen von dem anämischen Gebiet radiär weiße Streifen aus, in denen ebenfalls Piloarrektion zu sehen war. Vielleicht handelt es sich dabei um einen Weitertransport des Adrenalins auf dem Lymphwege. Eine allgemeine Steigerung der Pilmotorenerregbarkeit konnte bei diesen kleinen Dosen nicht festgestellt werden.

Die Stoffe, die ihren Angriffspunkt an den Endapparaten des autonomen Systems haben, sind einerseits das lähmende Atropin und andererseits die Alkaloide der Muscaringruppe (Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin). Wir konnten nach Einspritzung von $\frac{1}{2}$ mg Atropin keine Veränderung der pilomotorischen Erscheinungen feststellen. Dagegen sahen Jaquet und Vignolo-Lutati bei Pilocarpinvergiftungen starkes Sträuben der Haare. Diese Wirkung konnte durch Atropin ganz oder z. T. aufgehoben werden.

Nach diesen Experimenten verhalten sich also die Piloarrektoren, obwohl sie durch die Adrenalinwirkung ihre Zugehörigkeit zum sympathischen System dokumentieren, genau so wie glattmuskelige Organe, die vom autonomen System versorgt werden.

Ein ähnliches Verhalten zeigen die Drüsen, die nach anatomischen Forschungen nur vom Sympathicus innerviert werden, die aber pharmakologisch wie autonom versorgte Organe reagieren (Meyer u. Gottlieb).

Wir haben nunmehr auf einige pilomotorische Erscheinungen einzugehen, die bei gewissen Zuständen des Körpers zur Beobachtung kommen.

Die Tatsache, daß beim Schüttelfrost fast regelmäßig eine starke Erhebung der Haarpapillen eintritt, fand bisher in der Literatur nur wenig Berücksichtigung (Ehrmann, Villaret). Wir konnten während des Schüttelfrostes jedesmal eine über den ganzen Körper ausgebreitete Gänsehaut beobachten, die abwechselnd verschwand und sich neuerdings bildete. Es ist bemerkenswert, daß die unter normalen Verhältnissen hauptsächlich nur bei Abkühlung der Körperoberfläche auftretende Gänsehaut auch beim Schüttelfrost sich einstellt, obwohl die Haut sich hier sehr warm anfühlt. —

Wie die quergestreifte Skelettmuskulatur sind auch die glatten Muskeln der Erscheinung der Totenstarre unterworfen. Dieselbe bewirkt an der Haut der Leiche abgesehen von einer starken Anämie eine besonders an der Streckseite der beiden Oberschenkel stark ausgeprägte Gänsehaut.

Diese Leichenerscheinung fand schon sehr früh besonders von Seite der gerichtlichen Mediziner Beachtung. Lange Zeit galt sie als charakteristisch für den Ertrinkungstod. Doch wiesen einige Autoren wie Kölliker und Dittrich nach, daß eine postmortale Cutis anserina nicht bloß durch kaltes Wasser, sondern durch Kälte überhaupt und auch durch andere Hauptreize, wie z. B. Elektrizität, zustande kommen kann. Schon vor 60 Jahren betonte Maschka, daß die Gänsehaut der Leichen eine ganz allgemeine Erscheinung sei; schon damals brachte er sie z. T. mit der Totenstarre in Zusammenhang, teils führte er sie auf die Verdunstung der in der Haut enthaltenen Flüssigkeitsbestandteile zurück.

Robin beobachtete im Jahre 1869 bei einem Enthaupteten 4 Stunden nach der Hinrichtung gleichzeitig mit dem Eintritt der allgemeinen Totenstarre das Auftreten einer starken Gänsehaut. Hieher einschlägige Beobachtungen und Untersuchungen machte auch Lewandowski, der zu der Ansicht gelangte, daß die Arrectores der Stacheln des Igels zweifellos die Erscheinung der Totenstarre zeigen, was er auch an ausgeschnittenen Hautstückchen nachweisen konnte. Heutzutage wird in der pathologischen Anatomie allgemein angenommen, daß die Gänsehaut der Leichen auf die Totenstarre der Haarbalgmuskeln zurückzuführen ist (Ziegler, Aschoff).

Auch wir beobachteten in allen Fällen, die wir daraufhin untersuchten, unmittelbar p. m. keine Papillenbildung der Haut, während einige Stunden später, auf dem Sektionstisch, eine solche zu sehen war. Sie trat meist 3—4 Stunden nach dem Tode ein, hatte ihr Maximum ca. 12 Stunden p. m. erreicht und blieb durchschnittlich bis 24 Stunden, in einzelnen Fällen bis zu 36 Stunden p. m. bestehen.

Psychische Beeinflussung der Mm. arrectores pilorum.

Wie schon lange Zeit bekannt und in den letzten Jahren besonders von L. R. Müller immer wieder betont wurde, reagieren alle vom vegetativen System innervierten Organe unter Umständen auf psychische Vorgänge, insbesondere auf solche emotioneller Art. Die Abhängigkeit der Pilomotoren von der Psyche ist eine jedermann geläufige Tatsache. Freilich entzieht sich diese Ausdrucksbewegung im Gegensatz zu anderen verwandten Vorgängen, wie gewissen vasomotorischen und respiratorischen Affektsymptomen, der genaueren Beobachtung und Messung durch die Methoden der experimentellen Psychologie.

Charles Darwin hat in seinem bekannten Buche über den Ausdruck der Gemütsbewegungen eine große Fülle von Beobachtungen über die psychisch bedingte Piloarreaktion bei den verschiedenen Tierklassen mitgeteilt und der psychologischen Analyse unterworfen. Sodann führt er einige Fälle von Sträuben der Kopfhaare bei Geisteskranken an, erwähnt aber fast gar nichts von der eigentlichen Gänsehaut als Ausdruck psychischer Vorgänge. Diese tritt vor allem bei intensiven Gemütsbewegungen auf. In Momenten, in denen wir Großes erleben, im Theater, im Konzertsaal, bei großen politischen Versammlungen oder imposanten patriotischen Kundgebungen, kurzum bei allen Gelegenheiten, wo übermächtige Eindrücke eine maximale Steigerung der Affekte bewirken, die wir Begeisterung oder Ekstase nennen, haben wir das Gefühl des Schauerns, das mit dem Auftreten der Gänsehaut verknüpft ist. Darwin und Solger erwähnen, daß schon das Anhören einer angenehmen Musik bei manchen Personen Kälteschauer hervorrufen kann. Doch auch die auf starken Unlustgefühlen basierenden Affekte, die vor allem bei Tieren das Sträuben der Haare bewirken, wie Zorn, Haß, Wut, Ärger, Schreck, können auch beim Menschen bekanntlich Gänsehaut hervorrufen.

Von diesen rein psychischen Ursachen der *Cutis anserina* ist zu trennen die ebenso bekannte wie eigenartige Tatsache, daß bei gewissen unangenehmen Sinnesempfindungen regelmäßig Kälteschauer und Gänsehaut auftritt. Hier sind vor allem bestimmte Gehörsempfindungen zu nennen, wie sie beim Kratzen auf einer Schiefertafel, beim Spitzen eines Griffels, beim Zähneknirschen, Zuckerschneiden usw. zustande kommen. Auch auf dem Gebiete des Tastsinnes gibt es Empfindungen mit der gleichen Wirkung, so z. B. das unangenehme Gefühl, das man hat, wenn die Finger über Sammt gegen die Richtung der Haare streichen.

Auch die Erinnerung an all diese psychischen Emotionen, die Vorstellung von Kälte, besonders aber die Erinnerung an die oben erwähnten Empfindungen kann, sei sie auch noch so flüchtig, starke pilomotorische Wirkungen im Gefolge haben.

Eine willkürliche Beeinflussung der Pilomotoren ist bis jetzt in zwei Fällen beschrieben worden (Chalmers, Maxwell). Auch wir hatten Gelegenheit einen derartigen Fall zu beobachten.

Zu Beginn unserer Untersuchungen, Anfang September 1911, stellte sich uns ein Mann vor, der wegen verschiedener Kunststücke, wie willkürlicher Herzverlagerung usw., von Krankenhaus zu Krankenhaus zog und sich produzierte. Seine neueste Errungenschaft, weshalb er einige Tage vorher von J. Müller in Nürnberg demonstriert worden war, war die Fähigkeit, willkürlich die Piloarrektoren einer Körperhälfte in Tätigkeit zu setzen. Er brachte dies augenscheinlich fertig durch eigene psychische Beeinflussung, indem er sich mit großer Lebhaftigkeit vorstellte, daß er mit der einen Körperhälfte in einen Schneehaufen gefallen sei und mit der anderen in der Nähe eines glühenden Ofens sich befinde.

Die Möglichkeit einer psychischen Beeinflussung der Pilomotoren ist individuell sehr verschieden, und tritt bei manchen Menschen gegenüber dem adäquaten Reiz, der Kälte, ganz zurück.

Sehr hübsch wird diese Erfahrungstatsache durch ein Grimm'sches Märchen illustriert, das von einem erzählt, der ausging, das Gruseln zu lernen. Trotz aller möglichen Spukgeschichten war er nicht zum Gruseln zu bringen; erst ein Guß kalten Wassers lehrte ihn, was Gruseln heißt. —

Aus unseren Versuchen, mit denen wir zunächst nur neue Gesichtspunkte für die Untersuchung des vegetativen Nervensystems bringen wollten, ergeben sich manche interessanten Fragen für die Physiologie und Pathologie des gesamten Nervensystems. Die Nachprüfung am Krankenbett, die hoffentlich von recht zahlreichen Seiten erfolgen wird, wird darüber entscheiden, ob die pilomotorischen Reaktionen, besonders die Reizung der Pilomotoren vom Halse aus, brauchbare Hilfsmittel für die neurologische Diagnostik darstellen.

Zusammenfassung:

1. Auf direkte mechanische, thermische und elektrische Reizung der Haut tritt eine lokale oder halbseitige Piloarrektion auf.
2. Die lokale Reaktion ist als direkte Reizung der entsprechenden Mm. arr. pil. aufzufassen.
3. Die halbseitige Reaktion ist als echter Reflex anzusprechen, der über Rückenmark und sympathischen Grenzstrang geht.
4. Die Reaktion ist öfter stärker und halbseitig bei Männern und älteren Individuen, sowie bei Potatoren und Personen mit labilem Nervensystem. Besonders lebhaft ist sie in manchen Fällen von Tabes dorsalis zu sehen.
5. Durch elektrische Reizung einer bestimmten Stelle am Hals kann stets eine einseitige auf den ganzen Körper sich erstreckende Piloarrektion ausgelöst werden.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff, Pathologische Anatomie. 2. Aufl. Jena 1911 1. Bd. p. 352.
Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiol. 1903 Bd. 2.
Baum, Zur Wirkung und Verwendung der Nebennierenpräparate, insbesondere in der Dermatologie. Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. LXXIV, 1905.
Bonnet, Über die glatte Muskulatur der Haut und der Knäueldrüsen. Münch. ärztl. Intell.-Bl. 1885 p. 30.
Chalmers, Voluntary contraction of the arrectores pilorum. Journ. of Physiol. XXII, 6 p. 61.
Cimbal, Taschenbuch zur Untersuchung nervöser und psychischer Krankheiten und krankheitsverdächtiger Zustände. Berlin 1909 p. 67.
Dale, Journ. of Physiol. 1906 Bd. 34 p. 163.
Darwin, Der Ausdruck der Gemütsbewegungen bei dem Menschen und den Tieren. Deutsch von Carus. 5. Auflage. Stuttgart 1901.
Dittrich, Anatomische Beobachtungen und physiologische Versuche an den Leichen von zwei Hingerichteten. Vierteljahrsschrift für prakt. Heilkunde 1851, 3, p. 73.
Donath, Wiener klin. Wochenschr. 1898, 16.
Ehrmann, „Cutis anserina.“ Diagnost. Lexikon für prakt. Ärzte. Herausgeb. von Bum u. Schnirer, 1. Bd. Wien u. Leipzig 1892 p. 662.
Elliott, The action of Adrenalin. Journ. of Physiol. XXXII, 1905 p. 401. Ref. im Zentralbl. f. Phys. XIX, 1905 p. 552.
Féré, Horripilation unilaterale paroxystique. Compt. rend. 1904, I p. 546.
Heß und Königstein, Über Neurosen der Hautgefäße. 1. Mitteilung. Wiener klin. Wochenschr. XXIV, 1911 p. 1460.
Hofmann-Kolisko, Lehrbuch der gerichtlichen Medizin 9. Aufl.
Hughes, Die Mimik des Menschen. Frankfurt 1900.
Jegorow, Über das Verhältnis des Sympathicus zur Kopfverzierung der Vögel. Arch. f. Physiol. 1890 Suppl.
Jaquet, Action de la pilocarpine sur les muscles lisses de la peau et l'excretion sudorale. Annal. de dermat. et syph. ligr. 1899.
Josef, „Gänsehaut.“ Reallexikon der med. Propädeutik, herausgegeben von Gad. Wien und Leipzig 1895.
Kahn, Ein Beitrag zur Lehre von den Pilomotoren. Arch. f. Anat. u. Physiol., physiol. Abt. 1903 p. 239.

- Karplus u. Kreidl, Gehirn und Sympathicus. 1. Mitteilung. Arch. f. die ges. Physiol. CXXIX, 1909 p. 138.
- Dies., Gehirn und Sympathicus. 2. Mitteilung. Ein sympathisches Zentrum im Zwischenhirn. Arch. f. d. ges. Physiol. CXXXV. 1910 p. 401.
- Dies., Gehirn und Sympathicus. 3. Mitteilung. Sympathicusleitung in Gehirn und Rückenmark. Arch. f. d. ges. Phys. CXLIII, 1911 p. 109.
- Kockel, Die gewaltsamen Todesarten. Handbuch der gerichtlichen Medizin von Casper-Liman, 9. Aufl. 1. Bd. p. 664.
- Kölliker, Der feinere Bau und die Funktionen des sympath. Nervensystems. Sitzungsber. der med.-phys. Ges. Würzburg 1894 Nr. 7.
- Ders., Über einige an der Leiche eines Hingerichteten angestellte Versuche. Zeitschr. für wiss. Zoologie 1851 p. 37.
- Kratter, „Gänsehaut.“ Realencyklopädie der ges. Heilkunde. Herausgeb. von Eulenburg. Berlin und Wien 1908 5. Bd. p. 273.
- Ders., Leichenerscheinungen. Bibliothek der ges. med. Wissensch. Wien und Leipzig 1899 p. 544.
- Külbs, Über lokale Hautreize und Hautreaktionen. Berliner klin. Wochenschr. 1909 Nr. 9 p. 342.
- Langley u. Sherrington, On pilo-motor nerves. Journ. of Physiol. Vol. 12 1891 p. 278.
- Dies., Brit. med. Journ. March. 1891.
- Langley, Preliminary Account of the Arrangement of the Sympathet. Nervous System, based chiefly on observations upon Pilo-motor Nerves, Proc. Royal Soc. Vol. 42 p. 547, 1893.
- Ders., The Arrangement of the Sympathet. Nervous System, based chiefly on observations upon Pilo-motor Nerves. Journ. of Physiol. Vol. 15 p. 176, 1893.
- Langley u. Anderson, On Reflex Action from Sympathet. Ganglia. Journ. of Physiol. Vol. 16 p. 410, 1894.
- Langley, Journ. of Physiol. Vol. 23 p. 240, 1898.
- Ders., On connecting fibres between Sympathet. Ganglia. and on Reflexes in the Sympath. System. Cinquantenaire de la Soc. de Biol. 1899 p. 22.
- Ders., Pseudo-reflex Action in the Upper Part of the Sympathetic. Ricerche di Fisiologia e science affini, dedicate al Prof. L. Luciani 1900.
- Lewandowski, Wirkung des Nebennierenextraktes auf die glatten Muskeln der Haut. Zentralbl. f. Physiologie XIV Nr. 17.
- Lieben, Zur Lehre von den Beziehungen der Großhirnrinde zu den Pilo-motoren. Zentralbl. f. Phys. XX, 1906 Nr. 15.
- Ders., Zur Physiologie der Tunica dartos. Arch. f. d. ges. Phys. Bd. CXXIV, 1908.
- Mackenzie The pilo-motor or goose-skin reflex. Brain. Winter-Part. 1893.
- Maschka, Handbuch der ger. Med. Tübingen 1881 Bd. I.
- Maxwell, A case of voluntary erection of the human hair and the production of cutis anserina. Amer. Journ. of Physiol. VII, 4 p. 369.
- Meyer u. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. Berlin u. Wien 1910.
- Müller, Heinrich, Med.-phys. Ges. Würzburg, Sitzung vom 15. Dezember 1860.
- Müller, Joh., Med. Klinik 1911 Nr. 37 p. 1442.
- Müller, L. R., Über die Beziehungen von seelischen Empfindungen zu Herzstörungen. Münchener med. Wochenschr. 1906 Nr. 1.
- Ders., Klinische Beiträge zur Physiologie des sympath. Nervensystems. Deutsches Arch. f. klin. Med. 89. Bd.
- Ders., Studien über die Anatomie und Histologie des symp. Grenzstrangs, insbes. über seine Beziehungen zum spinalen Nervensystem. 26. Kongreß für innere Medizin zu Wiesbaden 1909.
- Ders., Beiträge zur Anatomie, Histologie und Physiologie des N. vagus, zugleich ein Beitrag zur Neurologie des Herzens, der Bronchien und des Magens. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911 p. 421.
- Ders., Allgemeine Bemerkungen zur Physiologie des vegetativen Nervensystems. Deutsche med. Wochenschr. 1911 Nr. 3.
- Ders., Die Darminnervation. Deutsches Arch. f. klin. Med. 105. Bd., 1911.

- Ders. u. Dahl, Die Beteiligung des sympathischen Nervensystems an der Kopfinnervation. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900.
- Nagel, Handbuch der Physiologie des Menschen. Braunschweig 1906.
- Neumann, Über Trichopilarmuskelkrisen bei Tabes dorsalis. Wiener klin. Wochenschr. 1911 Nr. 31.
- Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. Berlin 1905 p. 68.
- Pinkus, Circumscripte Cutis anserina. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Bd. 81.
- Rauber-Kopsch, Lehrbuch der Anatomie des Menschen. 8. Aufl. 1909 6. Abt. p. 72.
- Robin, Journal de l'anatomie et physiologie 1869.
- Schäfer, Textbook of Physiol. 1900 Bd. 2.
- Schiff, Sull' Autonomia del Simpatico. L'imparziale A. 10 1870.
- Schmauß, Grundriß der pathol. Anatomie. Wiesbaden 1907.
- Sertoli, Contributions à la physiologie generale des muscles lisses. Arch. ital. de biol. 3 p. 16.
- Solger, Das Phänomen der Gänsehaut und seine Erklärung. Dermatol. Ztrbl., 1904 Nr. 12.
- Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 2. Aufl. Leipzig.
- Trotter u. Davies, Experimental studies in the innervation of the skin. Journ. of Physiol. XXXVII, 1909 p. 134. Ref. in Ztrbl. f. Phys. XXIV, 1911 p. 193.
- Unna, Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Haut. Ziemssens Handbuch der spez. Path. und Ther. Leipzig 1883.
- Vignolo-Lutati, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der glatten Muskulatur der Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LVII, 1901 p. 23.
- Villaret, Handwörterbuch der gesamten Medizin. Stuttgart 1888 Bd. 1 p. 664.
- Weber, Über ein Zentrum auf der Großhirnrinde bei Vögeln für die glatten Muskeln der Federn. Ztrbl. f. Phys. XX, 1906 Nr. 8.
- Ders., Über Beziehungen der Großhirnrinde zur unwillkürlichen Bewegung der Stacheln des Igels und Schwanzhaare von Katze, Eichhorn, Marder. Ztrbl. f. Phys. XX, 1906 Nr. 11.
- Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und path. Anatomie. Jena 1905 p. 179.

Klinische und anatomische Beiträge über Adams-Stokes'sche Krankheit und Vagusbradykardie.

Von

Prof. D. Gerhardt, Würzburg.

(Mit 7 Kurven und 3 Abbildungen.)

1.

Unter den zahlreichen Fällen von Überleitungsstörungen, welche in den letzten Jahren publiziert wurden, befinden sich relativ wenige, bei denen vollständige Dissoziation sich wieder auf die Dauer zurückgebildet hat, und Sektionsbefunde solcher Fälle sind recht rar.

Fälle von völliger Rückbildung der — früher totalen — Überleitungsstörung werden mitgeteilt von Earnshaw¹⁾, Ashley, Mackintosh und Falconer²⁾, Gossage³⁾, Volhard⁴⁾ (Fall 9 u. 12), A. Hoffmann⁵⁾ (Fall 1). Einige weitere habe ich in einer früheren Mitteilung⁶⁾ angeführt und 3 eigene Fälle zugefügt, darunter einen mit anatomischer Untersuchung.

Rückbildung der totalen Dissoziation aber Persistieren einer (mäßigen) Verlängerung der Überleitungszeit beschreibt W. W. Herrick⁷⁾. Magnus Alsleben⁸⁾ berichtet über einen Fall (Fall 1), wo eine partielle Dissoziation zu schweren Adams-Stokes'schen Anfällen führte, sich aber bald auf die Dauer zurückbildete.

Der folgende Fall gab Gelegenheit, das Verhalten des Reizleitsystems einige Monate nach der Rückbildung schwerer Adams-Stokes'scher Anfälle zu untersuchen.

- 1) Amer. Journ. of med. sc. 1910, ref. Arch. mal. cœur 1911 p. 46.
- 2) Heart, vol. II.
- 3) Heart, vol. I.
- 4) Arch. f. klin. Med. 97.
- 5) Ebendas. 100.
- 6) Ebendas. 93.
- 7) Amer. Journ. of med. sc. 1910, ref. Arch. mal. cœur 1911.
- 8) Zeitschr. f. klin. Med. 69.

Fall 1 (Basler Klinik). Ein 59jähriger Zimmermann, der seit 13 Jahren häufig an Magenkrämpfen leidet, hatte schon wiederholt starke Magenblutungen und mehrfach im Anschluß an diese Blutverluste „Herzkrämpfe“. Die letzten 5—6 Jahre war er frei von diesen Beschwerden, er arbeitete als Zimmermann und konnte alles essen.

Am 20. Dezember 1910 plötzlich Übelkeit, starkes Blutbrechen, auf dem Heimweg vorübergehende Ohnmacht. Abends plötzlich neue Ohnmacht, Verdrehen der Augen, Bohren des Kopfes in die Kissen, Haut blaß und kalt; während der Nacht noch ca. 6 solche Anfälle, jeder von einer Minute Dauer. Am nächsten Morgen Erbrechen von kürzlich getrunkenen Flüssigkeit, ohne Blut. Bald danach Transport ins Spital.

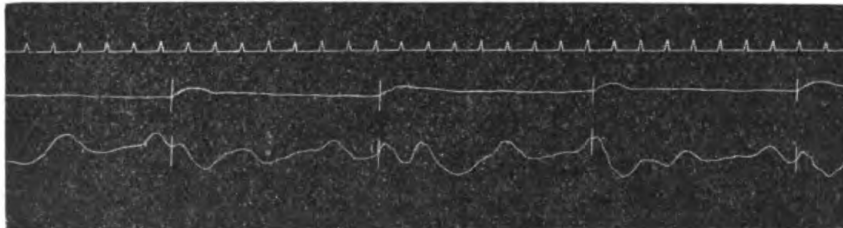
Patient matt, aber bei Bewußtsein, cyanotisch; Puls 30, regelmäßig; Herz stark von Lunge überlagert, Töne leise, rein, Aortenton klingend. An den Halsvenen deutliche Pulsationen, ca. 3 mal so rasch als an den Arterien.

Abdomen weich, im Epigastrium intensiv druckempfindlich. Leber ein Finger unter dem Rippenbogen, nicht fühlbar.

Bald nach dem Eintritt mehrere Anfälle: Patient wird cyanotisch, dann blaß, atmet laut, keuchend, bohrt den Kopf rückwärts in die Kissen, dreht die Arme krampfartig nach oben. Pupillen maximal weit. Der Puls wird vor dem Anfall zunehmend langsamer, bald nach Aussetzen des Pulses Beginn des Anfalls. Dauer 1—2 Minuten.

In der Zwischenzeit Puls langsam, regelmäßig, die Aufzeichnung ergibt totale Dissoziation (s. Kurve 1), das Elektrokardiogramm¹⁾ eigenartige Form der Ventrikelkurve, die an linksseitige Extrasystolen erinnern.

Kurve 1. 20. Dezember völlige Dissoziation.



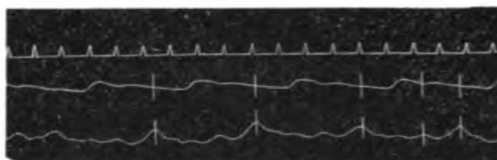
Am Abend und am nächsten Tag noch ca. 8 Anfälle, von denen 2 genau beobachtet wurden: Vor dem Anfall Pulszahl in 10 Sekunden erst 6, dann 5, dann 4, dann Aussetzen des Pulses; 12 Sekunden darauf beginnt der Anfall, der unter denselben Symptomen, wie gestern, verläuft.

Puls bald wieder fühlbar, 11—12 in 10“, fällt dann langsam wieder auf 6—5, bleibt so 10—15 Minuten, dann neuer Anfall.

Abends gegen 6 Uhr wird der Puls plötzlich ganz regelmäßig, 86; Herztöne rein, 2. Ton an der Spitze gespalten; Aortenton verstärkt, klingend. Die Aufzeichnung zeigt regelmäßige Folge von Vorhof- und Kammerpulsen, aber noch beträchtliche Verlängerung des A—C-Intervalls (s. Kurve 2).

1) cf. v. Wyß, Arch. f. klin. Med. 103 p. 514.

Kurve 2. 22. Dezember a—c = 0,32".



Abends zwischen 8 und 10¹/₂ Uhr in rascher Folge 5 Anfälle, zwischen denen der Puls 24—37 betrug. Nach dem letzten Anfall Puls 82, regelmäßig. Seitdem keine Anfälle mehr.

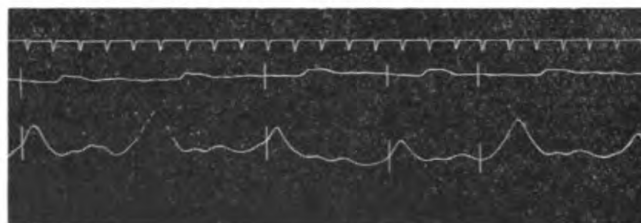
In den nächsten 4 Tagen 3 mal reichliche Stuhlentleerung mit starkem Blutgehalt.

Vom 3. Tag an diätetische Behandlung nach dem Lenhartz'schen Schema.

Epigastrium bleibt noch 8 Tage etwas druckempfindlich. Ab und zu auch spontan Magenschmerzen, besonders vormittags.

Der Puls blieb regelmäßig, das A—C-Intervall, das in den ersten Tagen noch deutlich verlängert war (s. Kurve 3), wies vom ca. 10. Tage an die normale Distanz auf.

Kurve 3. 27. Dezember a—c = 0,32".



Vom 6. Januar 1911 an klagte Patient wiederholt über nächtliche Anfälle von Atemnot und Beklemmung, die meist dann einsetzten, wenn sich eben der erste Schlaf einstellte. Der Puls blieb bei diesen Anfällen durchaus regelmäßig.

Unter Digitalis- und Morphin-Skopolamin besserten sich diese Zustände. Das Körpergewicht nahm gut zu; Anfang Februar stand Patient auf und war beschwerdefrei.

Ende Februar bekam er Schüttelfrost, Seitenstechen, blutiges Sputum, geringe Dämpfung und feines Reiben hinten unten rechts, offenbar Symptome einer Lungenembolie von den Schenkelvenen her.

Nach 10 Tagen konnte er wieder aufstehen, und am 17. März verließ er beschwerdefrei das Spital.

Bei der Entlassung war die Herzdämpfung nach beiden Seiten um ca. 1 Finger verbreitert, Herztöne rein, Puls regelmäßig, ca. 80, Leber 1¹/₂ Finger unter dem Rippenbogen, nirgends Druckempfindlichkeit.

Das Körpergewicht, das am 27. Dezember 62,8 kg betragen hatte, sank bis 23. Januar auf 58,5 kg und hob sich dann gradatim bis zu 70,3 kg am 16. März.

Zu Hause befand er sich nur 3—4 Tage gut, dann kamen wieder

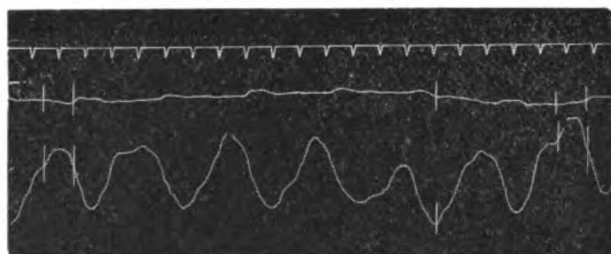
leichte Magenschmerzen und wieder Anfälle von Druck auf der Brust, die sich rasch steigerten.

Bei dem Wiedereintritt ins Spital, am 24. März, war die Leber etwas vergrößert, $2\frac{1}{2}$ Finger unter dem Rippenbogen; Puls 80—90, Blutdruck systolisch 135, diastolisch 80 cm aq.

Unter Nitroglyzerin und Digitalis langsame Besserung, Ende April war Patient wieder beschwerdefrei und konnte stundenweise aufstehen; dann kamen wieder neue Beschwerden, und am 18. Mai erlag der Patient einem schweren Anginaanfall.

Der objektive Befund hatte sich kaum geändert; das Herz erwies sich in den letzten Wochen noch etwas weiter nach links vergrößert, und es trat ein lautes systolisches Geräusch über der Herzspitze auf; der Blutdruck blieb 130 cm aq., Venen- und Arterienpuls zeigten nichts Besonderes (vgl. Kurve 4).

Kurve 4. 14. März. a—c = 0,2."



Die Sektion ergab als wesentlichen Befund ein altes callöses Magengeschwür und deutliche Vergrößerung, Hypertrophie und Dilatation (Gewicht 550 g) des Herzens. Die Klappen zeigten nur leichte Verdickung der Ränder; das Endokard in den Vorhöfen und im linken Ventrikel, namentlich im Conus aorticus, stark verdickt; an der Aorta ascendens ist die Wand 3—4 mm dick, die Intima von vereinzelt kleinen trüben Herden durchsetzt. Die linke Kranzarterie ist $\frac{1}{2}$ cm vom Ursprung in ein starres, fast undurchgängiges Kalkrohr umgewandelt, ähnlich ihr Ramus descendens; geringere Veränderungen an der rechten Kranzarterie.

Herr Kollege Hedinger war so freundlich, die Gegend des Überleitungsbündels auf Serienschnitten zu untersuchen. Ich entnehme seinem Bericht die folgenden Daten.

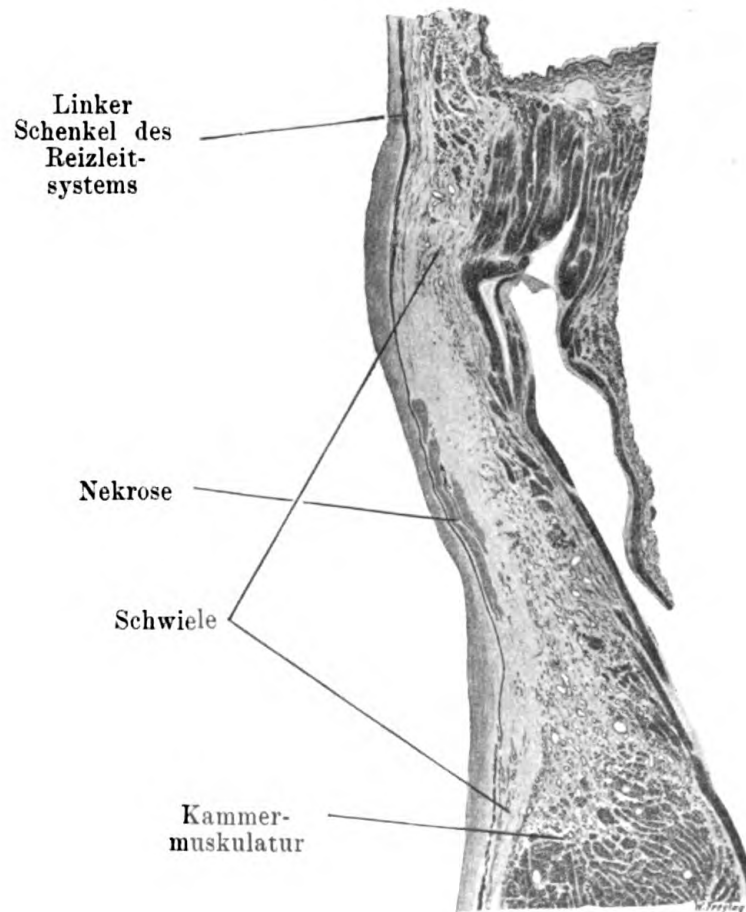
Fast auf der ganzen Serie findet man unmittelbar unterhalb der Teilungsstelle des His'schen Bündels in seine zwei Schenkel eine mäßig gefäßreiche Schwiele, die zum größten Teil aus fibrillärem Bindegewebe besteht. Dieses Gewebe schiebt sich gegen das Septum ventriculorum, aber auch gegen das His'sche Bündel, namentlich dessen linken Schenkel vor, so daß stellenweise deutliche Unterbrechungen desselben vorkommen.

An einzelnen Stellen ist dieser Schenkel verdünnt und teilweise durch hyalines Bindegewebe ersetzt.

Ca. $\frac{1}{2}$ cm unterhalb der Teilung des Bündels findet sich ferner ein 7—8 mm langer, 1—2 mm dicker nekrotischer Herd, der auf etwa der Hälfte der Serie zu verfolgen ist.

Er liegt (vgl. Abbildung 1) zum Teil unmittelbar unter dem linken Schenkel des Bündels, und greift an einzelnen Stellen direkt auf denselben über, so daß derselbe hochgradig verdünnt erscheint. Mikroskopisch besteht dieser Herd aus nekrotischen Muskelfasern, die an ganz vereinzelt Stellen Kalkeinlagerung zeigen. In der unmittelbaren Umgebung dieses Herdes sieht man etwas reichlicher braunes scholliges Pigment.

Abbild. 1.



In den weiter abwärts gelegenen Teilen der Muskulatur des Septum ventriculorum reichliche kleinere bindegewebige Schwielen und kleine Kalkherde.

Das Interessante des Falles liegt darin, daß die mikroskopische Untersuchung einen sehr starken Degenerationsherd in der unmittelbaren Nachbarschaft des Reizleitsystems aufwies, der zum Teil den einen Tawara'schen Schenkel mit in seinen Bereich zog, und daß die schweren klinischen Erscheinungen nur für die Dauer weniger Tage auftraten, um dann dauernd zu verschwinden.

Diese Überleitungsstörungen fielen zeitlich zusammen mit einer schweren Magenblutung.

Der Zusammenhang beider Erscheinungen kann wohl in zweierlei Weise gedeutet werden. Die eine Möglichkeit ist die, daß sich unter dem Einfluß des starken Blutverlustes in dem atheromatös verengten Kranzarteriensystem Thrombosen und in ihrem Versorgungsgebiet Nekrosen entwickelt haben, daß also der Degenerationsherd indirekt durch die Blutung veranlaßt wurde.

Dann könnte wohl auch der starke Blutverlust an sich ausreichen, einen infolge anatomischer Erkrankung nur notdürftig funktionierenden Teil vorübergehend ganz außer Funktion zu setzen.

Eine dritte, von v. Wyss berührte Möglichkeit liegt vielleicht darin, daß reflektorische Einflüsse des Digestionstractus auf das Reizleitsystem sich zu der anatomischen Schädigung addieren und dadurch die Funktion aufheben.

In jedem Fall bietet die Geschichte des Patienten ein gutes Beispiel dafür, daß sich trotz schwerer anatomischer Erkrankung, die zum Auftreten bedrohlicher Anfälle von Kammerstillstand geführt hat, die Funktion des Reizleitsystems wiederherstellen und späterhin trotz neuer schädigender Momente (häufige Anfälle von Angina pectoris) erhalten bleiben kann. Der Fall reiht sich in dieser Hinsicht gut an einen früher (l. c.) mitgeteilten an.

2.

Ein Gegenstück zu diesen Fällen, wo die Adams-Stokes'schen Symptome sich zurückbildeten trotz manifester anatomischer Veränderung, bildet die folgende Beobachtung, bei welcher ein anscheinend ganz chronisch destruierender Prozeß plötzlich zu zahlreichen Anfällen von Kammerstillstand Anlaß gab und nach vorübergehender Besserung in einem solchen Anfall den Tod herbeiführte.

Fall 2. (Basler Klinik). 78jährige Haushälterin, früher immer gesund, bekommt seit 14 Tagen häufige Anfälle von Schwindel; bei den letzten Anfällen wurde sie auch bewußtlos, soll die Augen verdreht und mit den Armen um sich geschlagen haben. In der letzten Nacht kamen vier solche Anfälle. In der Zwischenzeit keine Klagen.

Blasser Hautfarbe; Herz einen Finger nach links vergrößert; Puls 40, regelmäßig, ca. doppelt so rascher Venenpuls. Am Herzen neben reinen Tönen (später oft ein systolisches Geräusch an der Spitze) oft leise, dumpfe Vorhoftöne hörbar.

Sonst keine Abnormität der inneren Organe; Urin, Blut ohne Veränderung.

In der ersten Zeit täglich 2—8 typische Anfälle von Kammerstill-



Kurve 7. Ventrikelstillstand unmittelbar nach normaler Schlagfolge.



Kurve 6. Völlige Dissoziation (vom selben Tage wie Kurve 5).



Kurve 5. Rhythmus 2 : 1.

stand, der Puls wird noch langsamer, bleibt dann ganz weg; Patientin fühlt den Anfall nahen, ruft „jetzt kommt es wieder!“, wird dann blaß, bald bewußtlos, bekommt häufig leichte Zuckungen. Mit der Wiederkehr des Pulses erst lebhaft Röte des Gesichts, dann normale Farbe. Patientin fühlt sich wenige Augenblicke nach dem Ende des Anfalls wieder ganz wohl.

Die Pulsaufzeichnungen ergaben große Schwankungen: anfangs zumeist partiellen Block mit 2 : 1- oder 3 : 1 - Rhythmus, dazwischen regelmäßigen Puls von ca. 80 mit normalem Intervall; nach einigen Tagen mitunter völlige, häufiger partielle Dissoziation, späterhin dauernd totaler Block (s. Kurve 5 u. 6).

Die Anfälle schienen einige Male inmitten totalen Blocks, häufiger bei partiellem Block einzusetzen; leider gelang es nicht, diese Übergänge aufzuzeichnen.

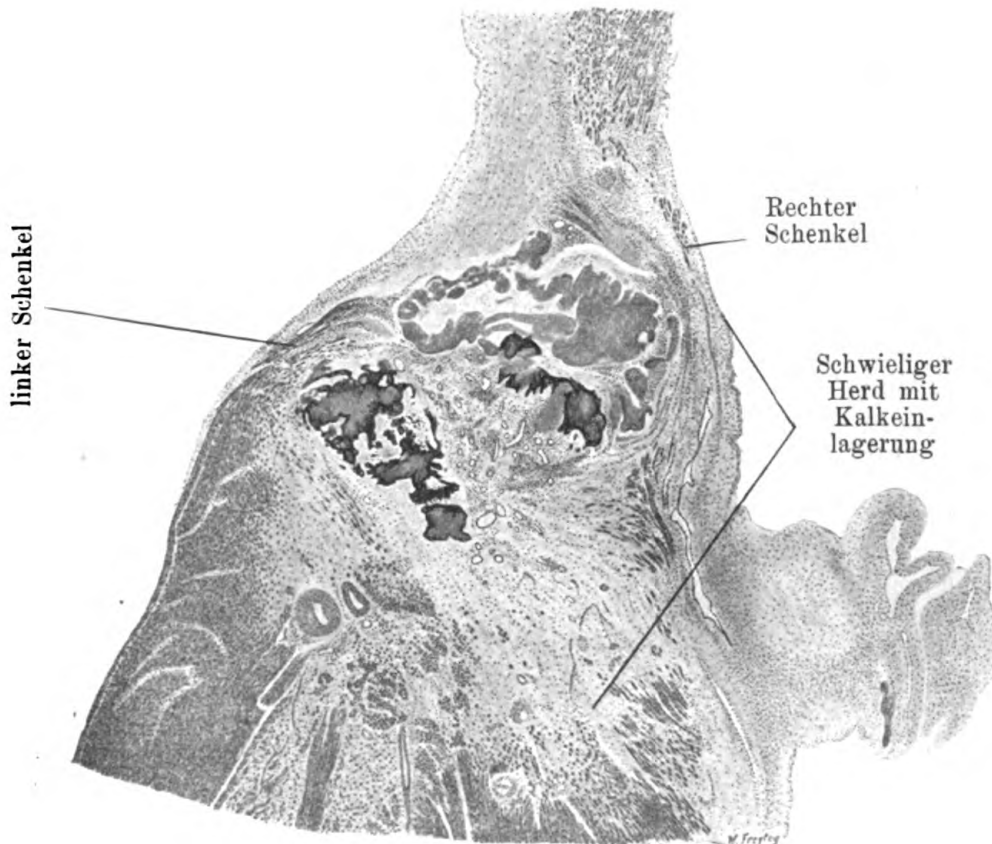
Dagegen scheint bemerkenswert, daß kürzere Pausen in der Ventrikeltätigkeit einige Male ohne vorangehende Leitungsverzögerung eine durchaus regelmäßige Schlagfolge unterbrachen (s. Kurve 7). Das spricht gegen die Auffassung, wonach die Adams-Stokers'schen Anfälle durch den Übergang von partiellem zu totalem Block bedingt seien.

In der ersten Zeit wurde Atropin teils subkutan, teils per os versucht ohne sichtlichen Erfolg, vom 23. Juni an wurde Adrenalin (3×20 Tr. der 1‰ Lösung) per os gegeben, vom 3. Tag an blieben die Anfälle aus. Am 31. Juni Aussetzen des Adrenalins; nächsten Tag schwerer Anfall. Von da ab täglich 2 Spritzen Adrenalin bis 20. VII. Ende Juli Wohlbefinden, stets vollständige Dissoziation.

3. und 5. August wieder schwere Anfälle, vom 3. August bis 10. September ab wieder täglich 3 Spritzen Adrenalin.

In den letzten Tagen dieser Periode mehrfach Schwindelanfälle (ohne Dissoziation), deshalb Adrenalin ausgesetzt, dafür Digitalis und Diuretin; 8. bis 14. September vereinzelt Adams-Stokes'sche Anfälle, dann Wohlbefinden (bei dauernd totalem Block) bis 20. September. Nach einigen ganz leichten Anfällen erfolgte am 22. September der Tod in einer schweren Attacke.

Abbild. 2.



Die anatomische Diagnose lautet: Endocarditis retrahens callosa valv. aortae. Braune Herzatrophie. Arteriosklerose der Kranz- und Gehirnarterien. Schrumpfnieren. Atrophie von Milz, Leber, Gehirn.

Das Herz war nicht vergrößert, die Aortenklappen verdickt, mit höckerigen verkalkten Auflagerungen ventrikelwärts. Endokard des linken Ventrikels leicht weißlich, gegen die Aortenklappen zu ein 4 mm breiter Saum, etwas stärker verdickt. Kranzarterien eng, mit stark ausgesprochenem Atherom.

Die mikroskopische Untersuchung, die ich wiederum Herrn Kollegen Hedinger verdanke, ergab auf einer Reihe von Schnitten in den obersten Partien des Septum ventr., z. T. noch auf das Vorhofseptum übergreifend, einen großen Kalkherd, der beide Schenkel des Bündels, namentlich aber den linken, trifft und mehr oder weniger unterbricht (vgl. Abbild. 2, die der Mitte dieser Schnittserie entstammt).

Es handelt sich somit um einen ganz chronischen Prozeß, der erst 3 Monate vor dem Tod als erste Erscheinung leichte Schwindelanfälle, bald aber ernste typische Adams-Stokes'sche Anfälle hervorrief und in der Folgezeit häufigen Wechsel zwischen normalem Herzschlag, partiellem und totalem Herzblock bedingte; die Anfälle von Ventrikelstillstand erfolgten anscheinend unabhängig vom jeweiligen Rhythmus.

Beachtenswert erscheint das Zurücktreten der Anfälle während der Adrenalinapplikation; allerdings bestand während dieser Zeit völlige Dissoziation (was zur Theorie der Adrenalinwirkung nicht recht stimmt).

3.

Ob Dissoziation auch durch Vaguswirkung zustande kommen kann, ist noch zweifelhaft.

Einige Fälle, bei welchen die mikroskopische Untersuchung keine Veränderung am Reizleitsystem ergab¹⁾, scheinen sich richtiger auf Myokarderkrankung mit mangelhaftem Anspruchsvermögen der Ventrikel zurückführen zu lassen.

Dauernde (nicht paroxysmale) Bradykardie in einem Fall, wo der eine Vagus in ein Drüsenpaket eingeschlossen war, berichtet Danielopolu²⁾.

Unsicher in der Deutung (es war nur der Ventrikel, nicht der Vorhof verlangsamt) erscheint ein von Mollard, Dumas und Rebatter³⁾

1) Fälle von Nagayo, Zeitschr. f. klin. Med. 67, Pribram-Kahn, Prager med. Wochenschr. 1910, ref. Ztrbl. f. Herzkrankh. 1910 p. 392, wahrscheinlich auch ein Fall von Krumbhaar, Arch. of int. med. Vol. 5.

2) Sem. méd. 1908 p. 287.

3) Arch. mal. coeur 1911 p. 298.

beschriebener Fall dauernder Bradykardie bei Periaortitis und schwieriger Verwachsung des linken Vagus, der von den Autoren auf gleichzeitige Vagus- und Acceleranzläsion bezogen wird.

Fälle, in denen Vagusreiz eine dauernde paroxysmale Bradykardie mit Ohnmachtsanfällen erzeugte, sind jedenfalls selten. Volhard¹⁾ weist darauf hin, daß mancher Fall, der wohl früher dieser Gruppe zugerechnet worden wäre, sich bei genauer Analyse auf Erkrankung des Reizleitsystems zurückführen läßt, und zeigt dies an zwei seiner eigenen Beobachtungen, wo typische Dissoziation gefunden wurde bei Patienten, die vorher an Adams-Stokes'schen Anfällen gelitten hatten, und deren Anamnese, im einen Fall eine Apoplexie, im anderen ein Unfall, leicht an cerebrale Ursache der Bradykardie hätte denken lassen.

Volhard erblickt hier im Nachweis der Dissoziation den Beweis dafür, daß die Störung nicht durch den Vagus bedingt war; denn Vagusreizung bewirkt zwar im Experiment auch Verzögerung, aber nicht vollständige Hemmung der Überleitung.

A. Hoffmann²⁾ rechnet seinen Fall 1 zu der rein nervös bedingten Form von Bradykardie ohne Dissoziation; die reproduzierte Venenkurve läßt allerdings wohl auch eine andere Deutung zu. Bei Fall 2 nimmt er eine Läsion des His'schen Bündels an, außerdem aber noch Vaguseinfluß (langsamer Puls nach Wiederherstellung der Assoziation, der durch Atropin zum Schwinden gebracht werden konnte).

In ähnlicher Weise supponieren Herxheimer und Kohl³⁾ für ihren Fall Kombination von Störung des Reizleitsystems und Reizwirkung des Vagus; ihre Deutung gründet sich allerdings nur auf die Konstatierung, daß während eines Anfalls die Venen im selben Tempo pulsierten wie die Ventrikel, und es scheint nicht ausgeschlossen, daß dies nur Folge von Vorhofstillstand gewesen sei.

In den erwähnten Fällen wurde eine Mitwirkung des Vagus sowohl während der Dauer der Bradykardie, als auch bei der Auslösung der einzelnen Anfälle angenommen.

Bestimmte auslösende Ursachen werden bei den Adams-Stokes'schen Anfällen im allgemeinen nicht angegeben. Manchmal wirken Körperanstrengungen ein, meistens kommen die Anfälle scheinbar ganz spontan.

- 1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 97 p. 368. ✓
- 2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 100.
- 3) Ebenda 98.

Der folgende, freilich nur wenig ausführlich beobachtete Fall, den ich zusammen mit Herrn Dr. Dielmann in Schweinfurt untersuchen konnte, macht es mindestens sehr wahrscheinlich, daß bei bestehender anatomischer Läsion des Reizleitsystems die Anfälle von Ventrikelstillstand durch Nerveneinflüsse, vermutlich auf der Bahn des Vagus, ausgelöst werden können.

Fall 3. 58jährige Frau, die seit Jahren viel Kummer und Aufregungen durchzumachen hatte. Vor 2 Jahren leichter Cholelithiasisanfall.

Seit $\frac{1}{2}$ Jahr Anfälle plötzlicher Bewußtlosigkeit von $\frac{1}{2}$ —2 Minuten Dauer. Patientin wird leichenblaß, sinkt kraftlos zurück; gegen Ende des Anfalls Verdrehen der Augen, leichte krampfartige Zuckungen, Stöhnen und Seufzen. Der erste Anfall kam auf Reisen in der Nacht. Seitdem traten ähnliche Anfälle auf, anfänglich in Abständen von einigen Wochen, dann immer häufiger und seit 3 Wochen mehrmals täglich. Manchmal setzen sie ein unmittelbar nach leichten Körperbewegungen, so häufig nachts beim Aufstehen zum Stuhl- oder Urinlassen; besonders aber werden sie neuerdings provoziert durch psychische Erregungen. So löst seit 2 Wochen das Hereintreten des Arztes jedesmal einen Anfall aus. Patientin fühlt den drohenden Anfall und kann ihn manchmal dadurch unterdrücken, daß sie bewußt die Aufmerksamkeit ablenkt, mit den Händen auf die Bettdecke klopft; auch durch psychische Beruhigung kann manchmal der Anfall koupiert werden, z. B. wenn der Arzt ihr zuruft, er sei es ja nur.

Als ich die Patientin besuchte, trat sofort nach meinem Eintritt der vorausgesagte Anfall prompt ein: der Puls wird langsam, unregelmäßig, setzt dann für ca. 1 Minute ganz aus, Patientin wird leichenblaß, liegt erst ruhig, dreht sich stöhnend im Bett etwas umher, mit der Wiederkehr des Pulses wird das Gesicht plötzlich lebhaft rot und das Bewußtsein kehrt rasch wieder. Der Puls war nun zuerst rasch, ca. 100 und durch gehäufte Extrasystolen ganz unregelmäßig; nach 1—2 Minuten wurde er sehr langsam (40) und bis auf vereinzelte eingestreute Extrasystolen regelmäßig.

Am Hals lebhafter Venenpuls, ca. 2—3 mal rascher als der Herzschlag, am Herzen neben den Tönen leise dumpfe Schallerscheinungen, deutlich in unregelmäßigem Abstand; 1. Herztönen manchmal abnorm laut.

Herz beiderseits 1—2 Finger verbreitert, Leber 2 Finger unter dem Rippenbogen, Milz 3 Finger vor dem Rippenbogen deutlich fühlbar (schon seit Jahren konstatiert). Mäßig intensiver Ikterus.

Ein so deutlicher und regelmäßiger Einfluß psychischer Erregung auf das Ausbrechen der Anfälle ist jedenfalls nichts Häufiges. His, Volhard u. a. beobachteten auch den Zusammenhang von Anfällen mit nervöser Erregung, aber doch nur vereinzelt, und zurücktretend hinter den Einfluß von Muskeltätigkeit.

Bei dem Alter der Patientin, der Herzvergrößerung und der totalen Dissoziation nach dem Anfall ist kaum zu zweifeln, daß

eine anatomische Läsion des Reizleitsystems besteht; nur die Provokation der Anfälle erfolgt offenbar leicht unter dem Einfluß des Nervensystems, und es liegt nahe, hierbei speziell an den leitungshemmenden Einfluß des Vagus zu denken.

Wenn es auch noch zweifelhaft ist, ob echte auf Dissoziation beruhende Adams-Stokes'sche Anfälle durch Vaguseinfluß ausgelöst werden können, so existieren doch einige Beobachtungen, die zeigen, daß durch Vagusreiz Anfälle bedingt werden können, die in den groben klinischen Erscheinungen den Adams-Stokes'schen Anfällen durchaus gleichen.

Der mehrfach zitierte Fall von B. Lewy¹⁾ ist nur klinisch beobachtet. Bei Lépines²⁾ Pat. scheinen tatsächlich Veränderungen in der Medulla oblongata Bradykardie und zeitweisen Ventrikelstillstand bewirkt zu haben.

Einen recht bezeichnenden Fall berichten Heineke, Müller und v. Hößlin³⁾. Bei einem 79jährigen Patienten mit unregelmäßigem, langsamem Puls setzte, während der Aufnahmetrichter gegen die Carotis gedrückt wurde, der Puls plötzlich ganz aus, der Patient wurde bleich und ohnmächtig, und erst nach ca. 6 Sekunden kehrten einzelne langsame Pulse und damit das Bewußtsein zurück. Hier hat offenbar mechanischer Druck auf den Vagus den Anfall von Herzstillstand ausgelöst.

Die Verfasser zitieren z. T. ältere Beobachtungen von Heine, Zurhelle, Stackler, Sperler, wo Kompression oder Zerrung des Vagus durch Entzündung oder Tumoren solche Anfälle von Herzstillstand ausgelöst hatten. Zur selben Kategorie gehört wohl der von v. Thanhofer⁴⁾ beschriebene einen gesunden Studenten betreffende Fall; in einer von Thayer und Peabody⁵⁾ kurz mitgeteilten Beobachtung scheint durch Druck auf den Vagus wirkliche Überleitungsstörung bewirkt worden zu sein.

Ich möchte hier einen ähnlichen Fall berichten, den ich in Basel in Gemeinschaft mit Herrn Kollegen C. Hägler auf dessen Privatklinik beobachten konnte.

Fall 4. Ein 68jähriger kräftiger Mann litt seit 3—4 Monaten an einer Schwellung in der Gegend der linken Parotis mit heftigen Neuralgien

-
- 1) Zeitschr. f. klin. Med. 47. ✓
 - 2) Sem. méd. 1907. ✓
 - 3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 93. p. 477. ✓
 - 4) Zentralbl. für d. med. Wiss. 1875. ✓
 - 5) Johns Hopkin's hosp. bull. 1910 p. 192. ✓

im unteren Trigemiusgebiet. Der Tumor erwies sich als inoperables Carcinom; es sollte versucht werden, ihn durch Röntgenstrahlen zur Verkleinerung zu bringen.

Bei der ersten Bestrahlung wurde der Patient plötzlich blaß, pulslos, ohnmächtig, erholte sich aber nach einigen Minuten. Ähnliche Anfälle traten in der übernächsten Nacht und am darauffolgenden Morgen auf und wiederholten sich in der folgenden Nacht. Jedesmal beginnt der Anfall mit heftigem Schmerz im Tumor, dann bleibt der Puls aus, Patient wird leichenblaß, ohnmächtig; nach einer oder einigen Minuten kehrt erst langsam der Puls, dann Atmung und Bewußtsein wieder. Patient weiß vom Anfall nichts. In der Zwischenzeit ist Patient ganz klar, klagt nur über mäßige Schmerzen im Tumor.

Die Untersuchung am Tage nach den Anfällen ergibt an den Kreislauforganen: stark überlagertes Herz, lauter Aortenton, Puls ca. 90, etwas gespannt, von regelmäßiger, aber oft durch Extrasystolen unterbrochener Schlagfolge; Leber 1 Finger unter dem Rippenrand, Gesicht blaurot, große Halsvenen wenig vortretend, nicht deutlich pulsierend.

Patient erhielt in der Folgezeit abends außer dem bisher verabreichten Morphium noch Atropin 0,0015 und es wurde darauf geachtet, daß er nicht mit rückwärts über gebeugtem Kopf im Bett lag.

Seitdem traten die bedrohlichen Anfälle nicht mehr auf, der Puls blieb regelmäßig, die Extrasystolen verschwanden vom nächsten Tage ab.

In den folgenden Tagen trat Fieber auf, es entwickelte sich eine Pneumonie, welcher der Patient nach 5 Tagen erlag.

Die Sektion und die mikroskopische Bearbeitung des Falles wurde von Herrn Kollegen Hedinger vorgenommen. Es ergab sich ein Cancroid, das von der Zungenbasis, und zwar von der Vallecula epiglottica sin. ausging und die Gegend der linken Submaxillaris- und Parotisgegend metastatisch infiltriert hatte; die V. jugul. int. sin. war vom Tumor durchwachsen, ihr Lumen durch Tumormassen verschlossen. Der linke Vagus in der Höhe der Teilungsstelle der Carotis communis ganz in Geschwulstgewebe eingebettet.

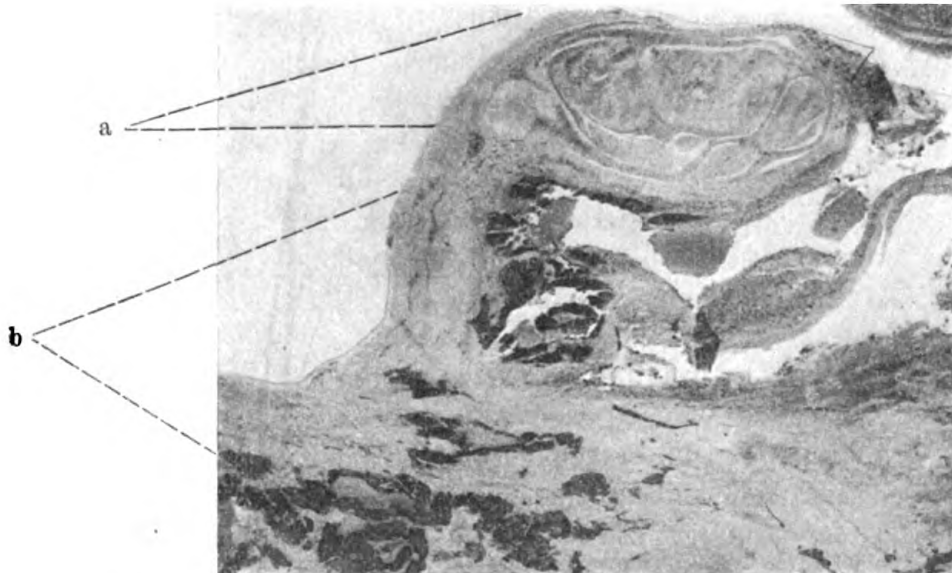
Die Aorta ascend. und thorac. sowie die Artt. coronariae cordis zeigen mäßig starkes Atherom; das Herz von entsprechender Größe, etwas verminderter Konsistenz, an Endokard und Herzmuskel makroskopisch nichts Abnormes.

Beiderseitige lobuläre Pneumonie.

Zu mikroskopischer Untersuchung wurde die Stelle, wo der Vagus von der Geschwulst umwachsen war, eingebettet und auf zahlreichen Stufenschnitten untersucht. Es zeigte sich dabei, daß an manchen Stellen das Krebsgewebe, das aus ziemlich breiten soliden Zellsträngen besteht, die aus mittelgroßen polyedrischen Zellen zusammengesetzt sind, bis dicht an den linken Vagus herangeht (s. Abbildung 3). Auf manchen Schnitten findet man um den Vagus herum ziemlich ausgedehnte Blutungen und Nekrosen. Der Vagus selbst ist gut erhalten, nirgends von Tumorgewebe durchwachsen oder zerstört. Auch ober- und unterhalb der Verwachsungsstelle zeigt der Nervenquerschnitt nichts Pathologisches, ebensowenig das

Kerngebiet des Vagus in der Medulla obl. sowie der Stamm des rechten Vagus.

Abbild. 3.



a N. vagus.

b Derbes Carcinomgewebe, in der unmittelbaren Nachbarschaft des Vagus weicher und beim Präparieren eingerissen.

Die Gegend des His'schen Bündels wurde auch hier auf Serienschritten untersucht. Es ergab sich als einzige Veränderung ein kleiner sklerotischer Herd ungefähr der Basis der Aortenklappe entsprechend und dann zwischen dem linken Schenkel des His'schen Bündels und der Septummuskulatur zwei kleine unregelmäßige Verkalkungsherde. Die beiden Herde sind so klein und so gelagert, daß von einer Beeinflussung des Reizleitungssystems keine Rede sein kann, ebensowenig wie bei dem anderen Herd an der Basis der Aortenklappe.

Diese kleinen Kalkherde entsprechen offenbar denen, die sich bei älteren Leuten in der Umgebung des Atrioventrikulärbündels nach den Angaben von Monrad-Krohn¹⁾ fast konstant finden, und welche für die Funktion des Bündels ohne Bedeutung sind.

Somit ergab Sektion und histologische Untersuchung als einzige Ursache für die Attacken von Herzstillstand mit Blässe und Ohnmachtsanfällen die enge Verwachsung des Vagus mit der Geschwulst. Da der Vagus selbst intakt blieb, liegt es sehr nahe, anzunehmen, daß es sich um Reizwirkung auf den Nerven gehandelt habe.

Die Anfälle traten offenbar immer dann auf, wenn durch Rückwärtsbiegen des Kopfes der Nerv gedrückt oder gezerzt

1) Arch. des mal. du cœur 1911 p. 352.

Deutsches Archiv f. klin. Medizin. 106. Bd.

wurde. So erklärt sich der erste Anfall, der einsetzte, wie zum Zweck der Röntgenbestrahlung der Kopf möglichst nach hinten und nach der anderen Seite gedreht wurde; und die nächtlichen Anfälle hängen sehr wahrscheinlich mit der vom Patienten bevorzugten flachen Lage des Kopfes zusammen. Bezeichnend ist, daß den Anfällen jedesmal heftige Schmerzparoxysmen im Tumor vorangingen.

Über die näheren Vorgänge bei den Anfällen ließ sich nur folgendes feststellen: Der Anfall begann mit (auch auskultatorisch festgestelltem) Herzstillstand oder extrem langsamem Puls; bald danach kamen tiefe Ohnmacht und leichenblasses Aussehen; nach 1—2 Minuten erschienen einige vereinzelte Pulsschläge, dann kam es rasch wieder zur gewöhnlichen Pulszahl; es blieb jedesmal noch ca. $\frac{1}{2}$ Tag lang die Neigung zu Extrasystolen mit kompensatorischer Pause.

Graphische Pulsuntersuchung ließ sich leider nicht ausführen; die Inspektion ließ keine deutliche Venenpulse erkennen, und auch während der Anfälle wurde von dem beobachtenden Chirurgen nichts von Venenpulsationen am Hals bemerkt.

Es bleibt somit leider unentschieden, ob die Anfälle von Ventrikelstillstand auf Überleitungsstörung oder auf absolutem Herzstillstand beruhten. Die Neigung zu Extrasystolen in den nächstfolgenden Stunden erinnert an ähnliche Beziehungen bei Dissoziation, würde aber natürlich auch im Anschluß an einfachen Herzstillstand vorkommen können.

Da bisher noch keine sicheren Fälle von Dissoziation durch Vagusreiz vorliegen, ist es von vornherein wahrscheinlicher, daß es sich um totalen Herzstillstand handelte; und hiermit verträgt sich jedenfalls am besten die Tatsache, daß außerhalb der Anfälle keinerlei Zeichen von partieller Dissoziation wahrgenommen wurden.

Fälle, wo Anfälle von totaler Dissoziation unmittelbar nach normaler Schlagfolge einsetzten, sind in geringer Anzahl beschrieben von Hay¹⁾, Wenckebach²⁾, Ashley, Mackintosh und Falconer³⁾, Gossage⁴⁾; sie wurden von den Autoren mit gewisser Wahrscheinlichkeit nicht auf Störung der Reizleitung, sondern des Anspruchvermögens der Kammermuskulatur bezogen.

Auch bei diesen Fällen kam außer den Paroxysmen von extremer Bradykardie doch noch zeitweise Ventrikelausfall vor, der in meinem Fall, wie berichtet, durchaus fehlte.

-
- 1) Lancet 1906, I.
 - 2) Dubois' Arch. 1906.
 - 3) Heart vol. 2.
 - 4) Heart vol I.

Es handelt sich in der mitgeteilten Beobachtung um einen Fall, wo extreme Bradykardie mit temporärem Herzstillstand, Blässe und Ohnmacht augenscheinlich durch Reizung des l. Vagus bewirkt wurde. Er hat viel Analogie mit dem von von Heinike, Müller und v. Hößlin¹⁾, v. Thanhoffer¹⁾ und Thayer und Peabody¹⁾ beschriebenen Fällen, unterscheidet sich aber dadurch, daß dort mechanischer Druck von außen, hier Kompression der Nerven durch die Geschwulst und Druck oder Zerrung bei Rückwärtsbeugung des Kopfes den Anfall auslöste. Auch in dem Münchener Fall ließ sich nicht entscheiden, ob einfache Bradykardie oder Überleitungsstörung vorlag, in dem der amerikanischen Autoren scheint Überleitungsstörung bestanden zu haben.

Bemerkenswert erscheint, daß die Anfälle nicht wiederkehrten, seitdem Atropin verabreicht wurde.

1) l. c.

Aus der medicin. Poliklinik in Freiburg i. B.

I.
Über die Durchblutung nicht atmender Lungengebiete.

Von

Dr. R. Hess.

(Mit 2 Abbildungen.)

Es gibt zahlreiche Erkrankungen der Lungen, bei denen die einzelnen Alveolen nicht wie normalerweise gleichmäßig mit Luft versorgt werden und sich gleichmäßig an dem Gasaustausch beteiligen. Dazu gehören z. B. chronische Bronchitiden verschiedener Art, exsudative Pleuritiden, der Pneumothorax, pneumonische Prozesse. Alle diese Krankheiten schädigen das Lungengewebe in der Weise, daß gewisse Partien der Lunge außer Funktion gesetzt werden oder doch wenigstens in ihrer funktionellen Betätigung Not leiden, während andere gar nicht oder wenig betroffen sind. Die normale, gleichmäßige Verteilung der Luft auf die gesamte atmende Oberfläche ist gestört.

Nun ist die Durchblutung der Lunge unter normalen Verhältnissen in allen Teilen dieses Organes wahrscheinlich nicht wesentlich verschieden. Alle Partien der Lunge bekommen, wie man wohl annehmen darf, ungefähr gleich viel Blut. Das entspricht ja auch ihrer funktionellen Gleichwertigkeit. Auch sind im kleinen Kreislaufe stärkere vasomotorische Änderungen der Blutversorgung einzelner Lungenabschnitte nicht bekannt. Sie wären auch, solange normale Verhältnisse vorliegen, bedeutungslos, infolge der funktionellen Gleichwertigkeit der verschiedenen Lungenpartien. Die Frage, ob den Lungengefäßen überhaupt vasomotorische Nerven zukommen, gehört ja zu den noch immer umstrittenen Problemen der Physiologie. Ich verweise auf die Ausführungen von Tigerstedt.¹⁾ Allerdings neigt man gerade in neuester Zeit wieder

1) R. Tigerstedt, Der kleine Kreislauf. Ergebnisse der Physiol. II, 2.

mehr dazu, die Existenz der oft bezweifelten Vasomotoren der Lungengefäße zuzugeben. Außerdem scheinen die Untersuchungen von E. Weber¹⁾ darauf hinzuweisen, daß Änderungen der Blutfülle gewisser Lungenabschnitte vorkommen. Sie lassen sich mit der Methode der Lungenplethysmographie nachweisen. Auf verschiedene reflektorisch wirkende Reize hin erhielt Weber Änderungen der Gefäßweite, die sich durch sekundäre Momente nicht erklären lassen, besonders nicht durch Änderungen vom großen Kreislaufe aus.

Wenn man also die Existenz von Lungenvasomotoren auf Grund dieser neuen Beobachtungen, besonders auch der Befunde von Maar²⁾, zugeben möchte, so unterliegt es wohl keinem Zweifel, daß ihre Funktion auch nicht entfernt in dem Grade sinnfällig vor Augen tritt, wie das im großen Kreislaufe — mit alleiniger Ausnahme des Gehirns — der Fall ist. Die Lungengefäße besitzen ja, wie man seit den bekannten Untersuchungen Lichtheim's³⁾ weiß, nur einen sehr geringen Tonus.

Für die Erklärung der Dyspnoe, die man bei den oben erwähnten pathologischen Zuständen der Lunge so ungemein häufig findet, ist die Frage, wie sich in einer partiell ungenügend atmenden Lunge die Blutverteilung gestaltet, von fundamentaler Bedeutung. Denn es kann wohl heute keinem Zweifel unterliegen, daß die meisten Formen der Dyspnoe durch eine Erregung des Atemzentrums vom Blutwege aus zustande kommen. Damit soll freilich nicht geleugnet werden, daß es gewisse Arten der Dyspnoe gibt, die wohl zweifellos reflektorisch durch Reizung peripherer Nerven entstehen.

Sind in der Lunge keine Vorrichtungen gegeben, die es ermöglichen, daß schlecht atmende oder ganz von der Atmung ausgeschaltete Lungenpartien sich gegen den Blutzufuß sperren, so wird folgendes entstehen: Falls die erkrankten Abschnitte von einigermaßen großer Ausdehnung sind, kann das Blut der Arteria pulmonalis in der Lunge nicht mehr völlig arterialisiert werden, wie das normalerweise der Fall ist.

Bekanntlich (vgl. A. Loewy in Oppenheimer's Handbuch der Physiol. Bd. IV) geht ja die O₂-Aufnahme des Blutes in der Lunge schon bei gewöhnlicher, ruhiger Atmung fast bis an die Grenze

1) Weber, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1910.

2) Maar, Skandin. Arch. f. Physiol. 1902.

3) Lichtheim, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 10.

der maximalen Sättigung heran. Es fehlen nur wenige Prozente bis zur Grenze der maximalen Sauerstoffaufnahme-fähigkeit des Hämoglobins. Sind nun gewisse Lungenpartien von der Atmung ausgeschaltet, und werden sie trotzdem durchblutet, so wird das arterielle Blut im großen Kreislauf mehr CO_2 und weniger O_2 enthalten müssen, und es können durch die Beimischung dieses ungenügend arterialisierten Blutes eine Reizung des Atemzentrums und dadurch dyspnoische Erscheinungen zustande kommen. Denn sowohl O_2 -Mangel und die in dessen Gefolge auftretende Bildung saurer, unvollständig oxydierter Substanzen¹⁾, als auch Erhöhung der Kohlensäurespannung selbst können zur Entstehung dyspnoischer Symptome führen. Umgekehrt: wenn schlecht atmende Partien nicht oder nur wenig durchblutet werden, muß das arterielle Blut des großen Kreislaufs seinen normalen Gasgehalt in viel höherem Grade bewahren können. Natürlich wäre das für den Organismus nach einer Richtung hin außerordentlich günstig. Die Zusammensetzung der Blutgase würde nahezu normal bleiben, während die unvermeidliche Einengung des Lungenkreislaufes, wie man durch Lichtheim²⁾ weiß, sehr gut vertragen und mit Leichtigkeit durch eine Erweiterung der noch durchbluteten Lungengefäße ausgeglichen wird, so daß, wenn nicht ganz extreme Verhältnisse vorliegen, es nicht einmal zu einer nennenswerten Steigerung des Druckes in der Arteria pulmonalis und im rechten Herzen zu kommen braucht.

Diese Fragen sind am Menschen selbst einer Untersuchung kaum zugänglich. Denn hierüber dürfte in erster Linie der Gasgehalt des arteriellen Blutes von dyspnoischen Kranken Auskunft geben. Derartige Bestimmungen verbieten sich aber von selbst. Daher erscheinen Untersuchungen am Tier notwendig. Man muß dabei bestrebt sein, nach Möglichkeit die Verhältnisse nachzuahmen, die bei den oben erwähnten krankhaften Zuständen bestehen. Von besonderem Interesse erscheint die Frage nach der Durchblutung der Lunge beim Pneumothorax, die in letzter Zeit von Bruns³⁾ studiert wurde. Bruns setzte beim Tier einen künstlichen Pneumothorax und bestimmte die Blutmenge beider Lungen, indem er nach längerer Dauer des Versuchs jede Lunge für sich auswusch und aus dem Hämoglobingehalt die auf jeder Seite vorhandene Blut-

1) Geppert u. Zuntz, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 42.

2) Lichtheim, Arch. f. exper. Pathol. 10.

3) Bruns, Brauer's Beiträge, XII. Ber. d. Naturf. Ärztekongr. Karlsruhe 1911.

menge berechnete. Er kam dabei zu dem Schluß, daß in der kollabierten Lunge weniger Blut vorhanden ist, als in der atmenden. Von Sackur¹⁾ liegen ältere Untersuchungen über den Pneumothorax vor, die ergaben, daß nach Eröffnung der Pleura der O₂-Gehalt im arteriellen Blute erheblich sinkt.

Fast noch größeres Interesse weckt die Frage, wie sich die Durchblutung von Lungenabschnitten gestaltet, deren Bronchus total oder partiell verlegt ist.

Darüber, in welcher Weise die Teilnahme der Lunge an der Atmung den Blutdurchlauf beeinflußt, scheinen gewisse Meinungsverschiedenheiten zu herrschen. Denn entgegen den oben erwähnten Befunden von Bruns kommt Cloetta²⁾ zu einer ganz anderen Ansicht. Er findet nämlich in der kollabierten Lunge mehr Blut als zuvor. Seine Untersuchungen sind an einem im Onkometer liegenden Lungenlappen gemacht. Er betont, daß der Verschuß des Bronchus sofort nach dem Exspirium vorzunehmen ist, ein Moment, das von Bruns nicht erwähnt wird, daß dann die Volumkurve deutlich steigt und diese Vermehrung auf Vergrößerung der Blutmenge in den Gefäßen zu beziehen sei. Es dürfte immerhin möglich sein, daß nach Verschuß eine gewisse Stauung in den abführenden Gefäßen eintritt und diese in der Kurve mitspielt.

Diese Unstimmigkeiten lassen es aussichtsvoll erscheinen, an die Frage der Durchblutung nichtatmender Lungenabschnitte mit einer anderen Methode heranzugehen.

Die Methodik beruht auf folgender Überlegung: Wenn die Hälfte des respirierenden Lungenparenchyms durch Verlegung des Hauptbronchus von der Atmung ausgeschaltet wird, so kann man folgende Veränderungen im arteriellen Blut des großen Kreislaufs erwarten: Entweder ändert sich der O₂-Gehalt des arteriellen Blutes nicht wesentlich; das dürfte dann der Fall sein, wenn die größte Menge Blut durch die gesunde, atmende Lunge strömt, und wenn sich die ausgeschaltete gegen den Zustrom des Blutes sperrt. Oder der O₂-Gehalt des Blutes sinkt beträchtlich; das muß dann eintreten, wenn die abgesperrte Lunge in normaler oder annähernd normaler Weise durchblutet wird. Man darf natürlich nicht ein Herabgehen des O₂-Gehalts auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes erwarten. Denn man weiß ja zur Genüge, daß auch das

2) Sackur, Zeitschr. f. klin. Med. 29.

3) Cloetta, Arch. f. exp. Pharmakol. 1911 Bd. 66.

venöse Blut des rechten Herzens beträchtliche Mengen O_2 enthält, unter normalen Verhältnissen nur etwa $\frac{1}{3}$ weniger als das arterielle Blut.¹⁾

Die oben gemachte Überlegung wird auf diesen Punkt bei der Berechnung Rücksicht zu nehmen haben. Da nun der O_2 -Gehalt des venösen Blutes großen Schwankungen unterliegt, und da man niemals imstande ist, mit einiger Sicherheit vorauszusagen, wieviel Sauerstoff sich im Blute des rechten Herzens finden wird, so muß in jedem einzelnen Falle der Gasgehalt des venösen Blutes aus dem rechten Herzen ermittelt werden. Diese Daten geben uns die Möglichkeit, die Durchblutung nichtatmender Lungenabschnitte quantitativ zu berechnen. Weiß man nämlich, ein wie großer Teil des Lungenparenchyms von der Atmung ausgeschaltet ist, kennt man ferner den normalen O_2 -Gehalt des arteriellen Blutes, so kann man aus der nach der Absperrung eingetretenen Abnahme des O_2 -Gehalts sowie aus der Zusammensetzung des venösen Blutes genau berechnen, ein wie großer Prozentsatz Blut durch die nichtatmende Lunge fließt. Denn bei der normalen, gewöhnlichen Atmung ist die O_2 -Sättigung praktisch eine Maximale; daher wird eine verstärkte Atmung der gesunden Lunge keine wesentliche Zunahme an Sauerstoff in dem durchströmenden Blut bewirken können. Andererseits wird sich schon in kurzer Zeit zwischen der Luft in den abgesperrten Alveolen und dem sie umspülenden Blute der Art. pulmonalis Spannungsgleichgewicht einstellen. Ein nennenswerter Gasaustausch findet dann nicht mehr statt. Man kann also praktisch sagen, daß das Blut der Arteria pulmonalis, die Durchströmung der abgesperrten Lungenpartien vorausgesetzt, in demselben Zustande den Lungenvenen und damit dem großen Kreislauf zufließt, in dem es in die Arteria pulmonalis eingetreten ist.

Die Ausführung der Versuche gestaltet sich folgendermaßen:

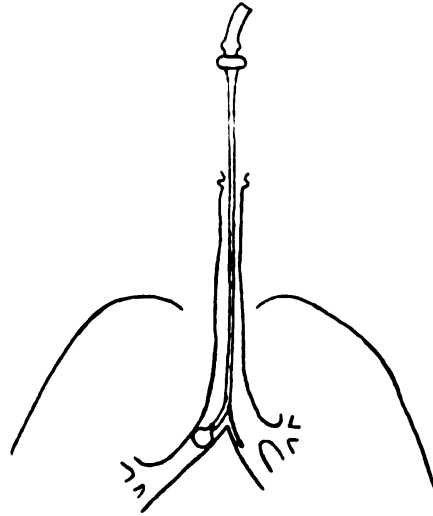
Der Abschluß einer Lunge ohne größeren Eingriff in das Thoraxinnere läßt sich nur von der Luftröhre aus erreichen. Nach verschiedenen Versuchen kamen wir zur Konstruktion des hier abgebildeten Instruments, einer Tamponkanüle, deren unteres Ende leicht abgebogen ist und einen seitlichen Sporn trägt, so daß die Form einer 2zinkigen Gabel ähnelt. An dem Kanülenende befindet sich ein dünner Gummiballon aus Kondomgummi (mit Seide luftdicht

1) Loewy u. v. Schrötter, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. I, 1905. Plesch, Hämodyn. Studien, ebendort VI p. 492.

aufgebunden), der sich vom oberen Ende her mit einer Spritze (mit Wasser) aufblähen läßt.

Der Gang unserer Untersuchung ist jetzt folgender: Am leicht mit Urethan narkotisierten Tier, das in Rückenlage aufgebunden ist, wird zunächst aus der Carotis Blut entnommen. Das geschieht mit einer 5 ccm haltenden Rekordspritze, die bis zum Teilstrich 1,0 mit 2% Natriumoxalatlösung zur Verhütung der Gerinnung gefüllt ist und eine Glasperle enthält. Die Verbindung mit der Carotiskanüle erfolgt mittels eines kurzen Schlauchstücks unter Vermeidung jeglichen Luftzutritts. Die Carotisklemme wird geöffnet und bis zur Marke 5,0 Blut angesaugt; nach Schluß der Klemme und Abnehmen der Spritze verschließt man letztere mit dem Finger und schüttelt um.

Fig. 1.



Zur Bestimmung des Sauerstoffgehaltes wurde durchweg die Ferricyanidmethode nach Barcroft und Haldane angewandt, wobei die für ungesättigtes Blut geltenden Vorschriften zu berücksichtigen waren. Bei Berechnung der Resultate hat man natürlich die Tatsache zu beachten, daß der Versuch mit Blut ausgeführt wurde, das in 5 Teilen 1 Teil Oxalatlösung enthält. Mithin ist der gefundene Wert mit $\frac{5}{4}$ zu multiplizieren.

Nachdem die erste Blutprobe entnommen ist, wird die eine Lunge von der Atmung abgeschlossen: Man schiebt die oben beschriebene Kanüle durch einen queren Trachealschnitt vorsichtig so weit in die Trachea hinein, bis die Gabel auf der Bifurkation reitet, was sich leicht aus dem Gefühl des Festsitzens beurteilen läßt; zudem sieht man bei weiterem leichten Vorschieben die Trachea sich in der Druckrichtung bewegen. Jetzt setzt man eine 1 ccm haltende Spritze vermittels des Schlauches an das obere Ende der Kanüle an, schiebt den Stempel um eine vorher bestimmte Anzahl von Teilstrichen vor und klemmt den Schlauch ab.

Aus dem Festsitzen des Instrumentes und aus dem veränderten

1) Barcroft u. Haldane, Journal of Physiol. Bd. 28.

Atemtypus läßt sich das Gelingen des Eingriffs ersehen. Es treten einige heftige dyspnoische Bewegungen auf, nach und nach stellt sich eine vertiefte Respiration ein, die abgesperrte Seite schleppt etwas nach. Doch ist dieses Nachschleppen nicht immer deutlich ausgeprägt. Zur Absperrung wählte ich nur die linke Seite, da sich herausstellte, daß der Verschluß des rechten Bronchus nicht immer sicher gelingt. Hier geht nämlich ziemlich nahe der Bifurkation schon ein größerer Bronchus ab und es ist zum mindesten unsicher, ob dieser unter den sperrenden Ballon zu liegen kommt.

Daß auf die beschriebene Weise ein sicherer Abschluß erzielt werden kann, ergab die in vielen Fällen sofort ausgeführte Sektion: Der Ballon saß stets an der richtigen Stelle und sperrte völlig ab, die betreffende Lunge war etwas kleiner und meist blasser als die intakte. Von der Trachea aus ließ sie sich nicht mit Luft füllen, wenn das Instrument unberührt blieb. Eine Kompression der dem Bronchus benachbarten Lungengefäße findet nicht statt, denn die Knorpelringe des Bronchus verhindern eine stärkere Ausdehnung des schwachen Kondomgummis. Außerdem sprechen auch meine Befunde gegen die Möglichkeit einer stattgehabten Kompression der Lungenvenen.

Nachdem das Tier ca. 5—10 Minuten mit Verschluß der linken Seite geatmet hat, entnimmt man der Carotis eine 2. Blutprobe zur Sauerstoffbestimmung. Unmittelbar darauf wird dem Tier aus dem rechten Herzen Blut entnommen: Eine lange stumpfe Kanüle mit Schlauch und Klemme wird in die gestaute Vena jugularis eingeführt. Über Vene und Kanüle wird eine nicht zu feste Ligatur gelegt, die zentrale Stauung (Klemme) aufgehoben, und nun dringt man langsam ins rechte Herz vor, was nach einiger Übung stets gelingt. An das Schlauchstückchen wird wieder wie oben eine 5 ccm Spritze angesetzt und angesaugt. Die sichere Lage der Kanüle im rechten Herzen ist leicht an den intensiven, der Herz-tätigkeit synchronen Bewegungen zu erkennen,

Als Beispiel der Versuche sei hier eine Bestimmung näher mitgeteilt (3):

1. im arteriellen Blut findet sich ein O_2 -Gehalt von 15,1 %,
 2. nach Absperrung der linken Lunge beträgt er 11,5 %,
 3. im venösen Blut des rechten Herzens erhält man 2,6 %;
- aus 1 und 3 berechnet sich der zu erwartende O_2 -Gehalt mit Rücksicht auf die um $\frac{1}{3}$ kleinere linke Lunge¹⁾ ($3 \times 15,1$)

1) Das Volumen der linken Lunge ist um $\frac{1}{3}$ kleiner als das der rechten. Krause, Anat. des Kaninchens. Leipzig 1886.

$(3 \times 15 + 2 \times 2,6) : 5 = 10\%$, gefunden $11,5\%$. Die übrigen Versuche ergeben ganz ähnliche Resultate, man erhält nahezu den berechneten Wert.

Tabelle I.

Sauerstoffgehalt des Blutes in Volumen-Prozenten.

Versuch	Im arteriellen Blute (Carotis) vor Absperrung des Bronchus	Im arteriellen Blute (Carotis) nach Absperrung des Bronchus	Im rechten Vorhofe nach Absperrung des Bronchus	Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes nach Absperrung berechnet (aus Stab I u. Stab III)
1	13,5	10,3	1,75 (?)	8,8
2	19,9	13,3	5,3	14,4
3	15,1	11,5	2,6	10,1
4	15,8	12,0	3,75	10,9
5	14,15	12,1	5,15	10,6
6	12,25	8,8	5,2	9,4
7	12,25	10,8	3,4	8,7
8	12,2	8,9	5,9	9,6

Vergegenwärtigen wir uns nochmals die oben gemachte Überlegung, daß sich bei Fortdauer der Zirkulation in einer abgesperrten Lunge, deren Blut dem vollarterialisirten der atmenden Seite beimischt und dessen Sauerstoffgehalt um einen bestimmten Betrag herabsetzt, so lehren uns die Zahlen der Tabelle zweifellos: Bei Verschuß des Hauptbronchus einer Lunge findet in deren Gefäßen eine Zirkulation statt und zwar fließt annähernd soviel Blut durch sie, wie unter normalen Bedingungen.

Eine nähere Betrachtung der Werte — ich verweise auf die Tabelle — läßt nun allerdings erkennen, daß in der Mehrzahl der Versuche etwas mehr Sauerstoff gefunden wird, als der Berechnung entspricht. Die Abweichungen sind aber nie sehr beträchtlich und an der oben festgestellten Tatsache der nahezu gleichmäßigen Verteilung des Blutes auf die atmenden und nicht atmenden Lungenpartien wird hierdurch nicht viel geändert. Eine Lunge, deren Bronchus verschlossen ist, die keine Atembewegung ausführt, wird also nicht oder jedenfalls nicht wesentlich schlechter durchströmt, als die atmende. Immerhin kann in meinen Versuchen von einer besseren Durchblutung der ausgeschalteten Lunge, wie sie Cloetta fand, nicht die Rede sein. Doch ist dabei zu bedenken, daß sowohl in der Methode der Absperrung des Bronchus (Cloetta klemmt von außen ab) als in der Anordnung der Technik ein bedeutender Unterschied liegt. Cloetta arbeitete mit kollabierten Lungen am offenen Thorax und registriert längere Zeit hindurch.

In meinen Versuchen, die nur relativ kurze Zeit dauerten, wurde die abgeschlossene Lunge bei der Autopsie zwar in der Regel etwas kleiner als die atmende befunden, sie war aber keineswegs völlig kollabiert.

Eine bessere Durchblutung scheint also *intra vitam* nicht gut annehmbar, um so weniger, als bei gleichzeitiger Eröffnung vom Zwerchfell her die abgeschlossene Lunge blässer aussah als die atmende; man müßte aber mit Rücksicht auf das nähere Zusammenliegen der kleinen Gefäße beim Kollaps eine dunklere Farbe erwarten, falls mehr Blut in der nicht atmenden Seite geflossen wäre.

Tabelle II.

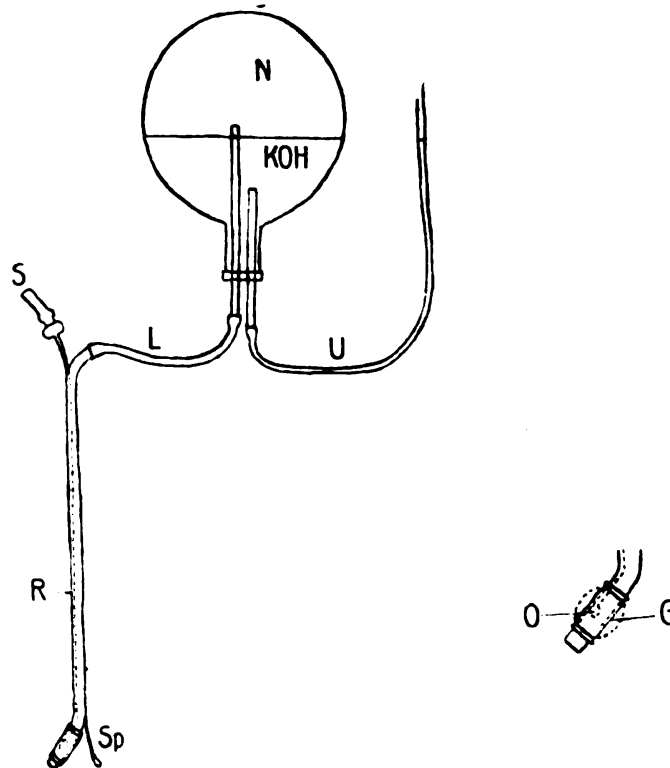
Sauerstoffgehalt des Blutes in Volumen-Prozenten.

Versuch	Im arteriellen Blute (Carotis) vor Absperrung des Bronchus	Im arteriellen Blute nach Absperrung des Bronchus	Bemerkungen
1	15,2	11,8 12,0 11,3	Sofort nach Absperrung 5' nach Absperrung 10' nach Absperrung
2	13,6	12,8 11,2 11,6	Sofort nach Absperrung 10' nach Absperrung Nach weiteren 10' und Stickstoffatmung
3	20,8	15,4 ¹⁾ 15,7 ²⁾	¹⁾ Nach 10' Stickstoffatmung ²⁾ Nach weiteren 10' völliger Absperrung der l. Lunge
4	18,3	13,9 ¹⁾ 15,3 ²⁾	
5	16,4	10,4 ¹⁾ 11,3 ²⁾	

Immerhin schien es von Interesse zu untersuchen, ob das Moment des Kollapses der abgesperrten Lunge durch Resorption der Luft eine nennenswerte Rolle spielt. Es stehen hier zwei Wege offen: Entweder man vermeidet überhaupt jeden Kollaps, indem man die eine Lunge nicht völlig abschließt, sondern ein indifferentes Gas, etwa Stickstoff, atmen läßt. Ich führte mehrere Versuche in der Weise aus, daß ich durch eine geeignete Tamponkanüle die linke Lunge Stickstoff atmen ließ, während die rechte in freier Verbindung mit der Luft stand. Die von der linken Lunge ausgeschiedene Kohlensäure wurde in Kalilauge absorbiert. Die Tabelle II unterrichtet über das Resultat dieser Versuche. Man ersieht aus den dort zusammengestellten Werten, daß durch die N atmende

Lunge sicher nicht weniger Blut fließt, als durch die andere. Die kleinen Differenzen halten sich innerhalb der Fehlergrenzen. Die untenstehende Figur 2 unterrichtet über die Anordnung der Versuche mit Stickstoffatmung.

Fig. 2.



S Ansatz für die Rekordspritze.

R Feine Röhre zur Öffnung O unter dem Gummischlauch G, von S aus wird der beiderseits luftdicht aufgebundene ganz dünnwandige Schlauch G aufgeblasen.

L Leitung durch das Kathederlumen zum Stickstoff.

U Druckausgleich.

Ein zweiter Weg diese Frage zu untersuchen ist darin gegeben, daß man sofort nach der Absperrung — es handelt sich bis zur Blutentnahme um ca. 30 Sek., nach Verschuß des Bronchus — Blut aus der Carotis entnimmt. Man führt nach weiteren 5 bis 10 Minuten gleiche Bestimmungen aus und vergleicht die einzelnen Proben miteinander. Dabei ergibt sich aus den Werten der Tabelle, daß ein wesentlicher Unterschied nicht besteht. Die Bedingungen für die Durchblutung müssen also in dem Lungengefäßsystem sehr bald nach der Absperrung die gleichen sein wie nach mehreren Minuten. Der anatomisch beobachtete Kollaps spielt demnach für

ein Mehr oder Weniger der Durchströmung keine sehr große Rolle. Man muß daher wohl annehmen, daß durch die atmende Lunge etwas mehr Blut fließt, wenn die andere ausgeschaltet ist. Für die Schildkröte ist von Maar¹⁾ nachgewiesen, daß bei besserer Durchblutung auch mehr O₂ aufgenommen wird. Nehmen wir wie Tigerstedt²⁾ an, daß die Durchblutung in der Inspiration bzw. im Blähungszustand relativ besser ist, so läßt sich aus der kompensatorischen stärkeren Durchblutung der atmenden Seite das gefundene Plus an Sauerstoff erklären.

Im großen ganzen scheint also aus diesen Befunden hervorzugehen, daß am intakten Tier der unvollkommene Kollaps nicht zu einer besseren Durchblutung führt, und daß man eher geneigt sein könnte, den Ansichten Tigerstedt's und Brun's³⁾ beizutreten, nach denen wie oben erwähnt, die kollabierte Lunge etwas weniger Blut enthält.

Als Ergebnis aller Versuche läßt sich folgendes sagen: Nicht-atmende Lungenteile, deren Bronchus abgeschlossen ist, werden gut durchblutet, wahrscheinlich nahezu ebensogut, wie normal atmende Lungenpartien. Eine wesentliche Änderung der Verteilung des Blutes im kleinen Kreislaufe tritt nach Abschluß des Bronchus nicht ein. Hiermit sind die Vorbedingungen für ein unvollständige Arterialisierung des Blutes der Pulmonalarterie gegeben, die ihrerseits wiederum die Entwicklung einer Dyspnoe veranlaßt. Wieweit diese experimentellen Beobachtungen zur Erklärung der Atemstörungen bei den verschiedenen partiellen Lungenerkrankungen des Menschen herangezogen werden dürfen, bleibt natürlich unsicher. Denn dort liegen die Verhältnisse ja selten so einfach und unkompliziert, wie in meinen Versuchen: Pneumonische Exsudate füllen die Alveolen und üben vielleicht einen Druck auf die umgebenden Lungenkapillaren, oder ein pleuritisches Exsudat komprimiert von außen her Alveolen und Gefäße. Für solche Fälle mögen andere Gesetze gelten und die Verteilung des Blutstromes mag sich anders gestalten.

Bei einem einfachen Verschuß größerer oder kleinerer Bronchien aber, wie er uns bei machen Bronchitiden entgegentritt, werden aber die Dinge vermutlich auch in der menschlichen Pathologie, wenigstens in der ersten Zeit der Erkrankung, ähnlich liegen wie im Tierexperiment.

1) Maar, Skand. Arch. f. Physiol. 1902.

2) Tigerstedt, Ergebnisse der Physiologie, II, 2.

3) Bruns, Brauer's Beiträge z. Klinik der Tuberkulose Bd. XII.

Aus der medicin. Poliklinik in Freiburg i. B.

II.

Die Wirkung der Kälte auf den kleinen Kreislauf.

Von

Dr. R. Hess.

In der vorhergehenden Mitteilung habe ich ein Verfahren beschrieben, daß es gestattet, quantitative Vorstellungen über die Durchblutung nicht atmender Lungenpartien zu gewinnen.

Die Versuchsanordnung ist kurz gesagt folgende: Durch einen kleinen aufblasbaren Gummiballon, der an einem Katheter befestigt ist, wird der Bronchus einer Lunge vollständig abgesperrt. Sie beteiligt sich nicht mehr an der Atmung. Der gesamte Gasaustausch wird durch die andere Seite geleistet. Die ruhig gestellte Lunge wird aber noch durchblutet und zwar annähernd ebensogut, wie die atmende. Das beweisen gasanalytische Untersuchungen. Kennt man nämlich den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes vor und nach der Absperrung der Lunge, weiß man ferner, wie groß der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes im rechten Herzen ist, so läßt sich, falls die Größe des abgeschlossenen Lungenbezirkes bekannt ist, leicht berechnen, ob die Durchblutung dieser Lungenpartie der Norm entspricht oder ob sie bedeutender oder geringer ist. Dabei ist man bei dieser Anordnung völlig unabhängig von etwaigen Änderungen der Herztätigkeit, resp. von Änderungen des Schlagvolumens. Es kommt ja gar nicht darauf an und ist für unsere Methode gleichgültig, wieviel Blut in der Zeiteinheit überhaupt durch den kleinen Kreislauf geht. Nur das Verhältnis zwischen arterialisiertem und nicht arterialisiertem Blute wird ja bestimmt. Ebenso ist man ganz unabhängig von Druckänderungen im großen oder kleinen Kreislaufe. Insofern ist das Verfahren der sonst zur Lösung ähnlicher Fragen vielfach angewandten onkometrischen Methode überlegen.

Es lag nun nahe, die Methode auch auf einige für den Arzt

wichtige Fragestellungen auszudehnen. Besonders aussichtsvoll erschien es mir, mit Hilfe dieses Verfahrens die Wirkung äußerlicher Kaltapplikationen auf den kleinen Kreislauf zu untersuchen.

Die Wirkung differenter Temperaturen auf das Gefäßsystem ist eine doppelte. Man muß die direkte Kältewirkung streng von der reflektorischen unterscheiden. Darüber, wie die Lungengefäße auf Kälteapplikationen reagieren, ist nichts bekannt (Matthes).¹⁾ Wohl aber weiß man, daß äußere Kälteapplikationen, besonders am Thorax, eine erhebliche Tiefenwirkung besitzen. So konnten Schlikoff und Winternitz²⁾ durch 1 stündige Applikation des Eisbeutels auf den Thorax die Temperatur im Innern des Pleuraraumes bei einem Empyemkranken um 3° herabsetzen. Ähnliche Beobachtungen liegen auch sonst in größerer Zahl vor. An anderen Organen, besonders an kompakten Geweben mit reicher Blutversorgung, ist die Tiefenwirkung der Kälte scheinbar nicht sehr bedeutend, wie das Trendelenburg³⁾ auf thermoelektrischem Wege für das Gehirn feststellen konnte. Die Kälte drang dort nicht mehr als $\frac{1}{2}$ cm in die Hirnsubstanz ein. Immerhin sind die Bedingungen für die Abkühlung tief und geschützt gelegener Teile günstiger als für deren Erwärmung durch äußere Warmapplikationen. Denn für die Fortleitung der Temperatur ist die Blutversorgung ausschlaggebend. Differente Temperaturen dringen um so weniger in die Tiefe, je reicher die Blutzirkulation in dem betreffenden Organ ist, je mehr der Kreislauf für einen Ausgleich der Temperaturen sorgt. Das konnte Klapp⁴⁾ an der unteren Extremität deutlich zeigen. Wenn er nämlich zwischen Tibia und Achillessehne ein Thermometer einlegte und zentral mit der Es-march'schen Binde die Zirkulation aufhob, so sah er schon nach 5 Minuten ein Absinken der Temperatur um über 2° C. Mit diesen Verhältnissen hängt auch der Unterschied zwischen der Tiefenwirkung von Wärme und Kälte zusammen. Die Kälte erzeugt zunächst — wie man schon aus dem Erblassen der Haut und außerdem aus Versuchen an isolierten Gefäßen und Gefäßstreifen weiß⁵⁾ — eine Verengung der Gefäßlumina; dadurch wird die Blutversorgung eine schlechtere und infolgedessen muß

- 1) Matthes, Klinische Hydrotherapie. 3. Aufl. Jena, Fischer.
- 2) Schlikoff, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 18 1876 p. 576.
- 3) Trendelenburg, Pflüger's Arch. Bd. 133 u. 135.
- 4) Klapp, Mitteil. aus den Grenzgeb. der Medizin u. Chir. 1902.
- 5) Vgl. F. B. Hofmann in Nagel's Handb. d. Physiol. Bd. I, 1, p. 327.

der Ausgleich zwischen der örtlichen Kälte und der Temperatur des Blutes ungünstig beeinflusst werden. Wärme erweitert die Gefäße und erleichtert damit den Austausch mit dem Blut. Es erhellt hieraus, daß die Kälte eine viel intensivere Lokalwirkung auf die Gewebe haben muß.

Die Bedingungen für eine direkte Tiefenwirkung der Kälte sind nach den oben aufgeführten Untersuchungen gerade am Thorax besonders günstige. Auf etwaige reflektorische Einflüsse auf die Zirkulation des kleinen Kreislaufes möchte ich nicht eingehen. Weiß man doch noch so wenig Sicheres über die Vasomotoren der Lungen, deren Existenz ja noch immer — wenigstens für die höheren Tiere — von manchen Autoren, z. B. von Brodie und Dixon¹⁾ nicht als gesichert angesehen wird. Ich verweise auf die kritische Übersicht von Tigerstedt²⁾ und auf die Ausführungen von F. B. Hofmann im Nagel'schen Handbuche

Wenn man also am Thorax Kaltapplikationen anwendet, so denkt man dabei wohl in erster Linie an eine direkte Beeinflussung des Gefäßsystems von Pleura und Lungen durch Tiefenwirkung der Kälte, weniger an reflektorische Vorgänge.

Man will durch äußere Kältewirkung eine veränderte Blutverteilung in der Lunge herstellen. Den abgekühlten Pleura- und Lungenpartien soll weniger Blut zufließen. Damit sollen entzündliche Prozesse gemildert, Schmerzen durch Verminderung der Hyperämie herabgesetzt, besonders aber auch Blutungen aus kleineren Lungengefäßen zum Stillstande gebracht werden. Ist das nun in der Tat möglich? Darüber weiß man nichts. Wenn schon die direkte Wirkung von Kälte und Wärme auf Gefäße des großen Kreislaufes noch keineswegs völlig geklärt ist, so ist vollends über die Lungengefäße nichts bekannt. Durchströmungsversuche an herausgeschnittenen Lungen sind nur wenig geeignet, Auskunft zu geben. Die große Unsicherheit auf diesem Gebiete macht es verständlich, daß manche Ärzte die Bedeutung der Eisblase, die man z. B. bei Hämoptysen anwendet, weniger in der Tiefenwirkung der Kälte sehen, als vielmehr darin, daß die betreffende Seite durch das Gewicht der Eisblase ruhiggestellt wird. Dementsprechend verwenden sie vielfach statt der Eisblase Sandsäcke oder Heftpflasterverbände. Durch die oben erwähnten experimentellen Untersuchungen ist nun zwar bewiesen, daß Abkühlung von der

1) Brodie u. Dixon, Journ. of Physiol. Bd. 30 p. 476, 1904.

2) Tigerstedt, Ergebnisse der Physiol. Bd. II, 2.

Außenseite des Thorax her ziemlich weit in die Tiefe zu dringen vermag. Die Vorbedingungen für eine Kontraktion der Lungengefäße wären wohl gegeben. Aber alle diese Untersuchungen sagen nichts darüber, ob und wie weit man praktisch imstande ist, den Blutzustrom zu den erkrankten Partien zu vermindern. Denn einmal weiß man überhaupt noch nichts Sicheres darüber, wie die Lungengefäße auf Kältereize reagieren — auch die Ansichten über die Beeinflussung isolierter Gefäße des großen Kreislaufs gehen, beiläufig bemerkt, noch auseinander (die einen sahen auf Kälte Verengung, die anderen Erweiterung oder gar keinen Erfolg)¹⁾ und es scheint, daß die Versuchstechnik bei diesen Untersuchungen nicht ganz einfache und eindeutige Resultate zuläßt. Dann aber fehlen auch alle quantitativen Vorstellungen über das Maß dessen, was man überhaupt durch Kälteapplikation im günstigsten Falle erreichen kann. Man wird sich also fragen müssen, ob man durch Kältewirkung von außen her imstande ist, den Zustrom des Blutes zu einer Lunge zu vermindern, und wenn diese Möglichkeit sich ergibt, wie groß dann die Wirkungen sind, die günstigenfalls erzielt werden können. Denn darüber kann ja kein Zweifel sein, daß die Stillung einer Hämorrhagie aus einem Aste der Arteria pulmonalis um so eher und besser gelingen muß, je mehr man den Zustrom von Blut zu dem erkrankten Gefäßgebiete zu verkleinern vermag.

Nun glaube ich im folgenden eine Methode mitteilen zu können, die es gestattet, einen Einblick in die Durchströmungsverhältnisse der Lungen bei Kälteapplikation von außen zu gewinnen. Die Frage ist folgendermaßen zu präzisieren: Wieviel Blut fließt durch eine Lunge, die längere Zeit abgekühlt worden ist, verglichen mit der Blutmenge, die durch dieselbe Lunge vor Beginn der Abkühlung hindurchströmte. Man kann natürlich im Versuch am Tier nicht einzelne Lungenpartien der Kühlung aussetzen; dazu sind die Verhältnisse am Kaninchen zu klein. Außerdem ergibt die Methode die Notwendigkeit, eine ganze Lunge abzukühlen. Meine Versuchsanordnung knüpft an die vorhergehende Mitteilung an: Schaltet man eine Lunge, beispielsweise die linke, durch Verschuß des Hauptbronchus von der Atmung aus, so sinkt zunächst der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes im großen Kreislauf um einen bestimmten Wert (s. vorhergehende Mitteilung). Dieser wird weiterhin gleichbleiben,

1) Literatur s. F. B. Hofmann, l. c.

wenn sich im Lungenkreislaufe nichts ändert. Es stellt sich der Gleichgewichtszustand, wie aus der vorhergehenden Mitteilung sich ergibt, schon sehr schnell ein, bereits nach etwa 10 Minuten, und bleibt konstant. Der Sauerstoffgehalt des Blutes im linken Herzen muß sich aber sofort ändern, wenn die Blutverteilung auf beide Lungen, die atmende und die abgesperrte, eine Verschiebung erfährt. Wenn z. B. durch die rechte, atmende Lunge weniger Blut fließt, als vorher, die linke, deren Bronchus verschlossen ist, (in der das Blut also nicht arterialisiert werden kann), aber mehr erhält, wird der Sauerstoffgehalt im Blute der Carotis oder des linken Herzens heruntergehen und zwar um so mehr, je mehr Blut durch die nicht-atmende Seite fließt. Wir gewinnen also auf diesem Wege ein quantitatives Maß für eine Einschränkung oder Erweiterung des Stromgebietes einer Lunge.

Nehmen wir an, daß die Kapillaren der atmenden rechten Lunge durch Kälte, die, wie oben gezeigt, ziemlich weit in die Tiefe dringt, verengert wurden, so muß dadurch die Blutmenge, die durch die rechte Lunge fließt, und so der O_2 -Gehalt im großen Kreislauf abnehmen. Wir haben unter diesen Voraussetzungen also in der Abnahme des O_2 -Gehaltes (nach Absperrung der linken Seite) ein Maß dafür, ob das Lungengefäßgebiet eingeschränkt wird und die Menge des durchfließenden Blutes sich verkleinert.

Es bliebe zunächst nur zu erörtern, ob die Gefäße der Lunge einer Änderung ihres Volumens auch zugänglich sind. Wenn auch der direkte Temperatureinfluß auf Gefäße des großen Kreislaufs durch eine größere Zahl von Untersuchern¹⁾ dahin entschieden zu sein scheint, daß mäßige Temperaturschwankungen bei Abkühlung das Gefäßlumen verengen, bei Erwärmung erweitern, so liegen derartige Beobachtungen für die Lungengefäße nicht vor. Auch die Beeinflussung von seiten des vasomotorischen Zentrums ist nur für den großen Kreislauf studiert, freilich nicht übereinstimmend beantwortet; doch sprechen auch hier die neueren Untersuchungen von Kahn²⁾ für eine Erweiterung der Gefäße bei Erhöhung der Temperatur des Carotidenblutes und Erwärmung des vasomotorischen Zentrums.

Daß aber für die Lungengefäße eine Änderung ihres Volumens möglich ist, dafür sind neuerdings Beweise von Weber³⁾ erbracht

1) Vgl. Lewaschew, Pflüg. Arch. Bd. 26 p. 60, 1881. Mc. William, Proc. Royal. Soc. Bd. 70 p. 117, 1902.

2) Kahn, Arch. f. (Anat u.) Physiol. Suppl. p. 81.

3) Weber, E., ebendort. 1910.

worden. Er ließ von einem im Onkometer liegenden Lungenlappen eine Kurve aufzeichnen und beobachtete die Änderung des onkometrischen Ausschlags. Auf pharmakologische und auf Temperaturreize bekam er eine deutliche Vermehrung der Pulsschwankungen des Plethysmogramms. Von seinen Untersuchungen interessiert hier besonders, daß auf Erwärmung der Lunge durch Begießen mit warmem Wasser ein deutliches Ansteigen der Kurve, also eine Gefäßerweiterung eintrat. Die übrigen Versuche, die zum Teil auf reflektorische Reaktionen hindeuten, lassen gleichfalls erkennen, daß die Lungengefäße zweifellos ihr Volum variieren können. Änderungen in der Weite der Lungengefäße sind also prinzipiell möglich.

Von Durchblutungsversuchen der herausgenommenen Lunge mit verschieden temperierter physiol. NaCl-Lösung und Messung der in bestimmter Zeit ausströmenden Menge sind wir nach wenigen orientierenden Versuchen wieder abgekommen, obwohl sie einige Anhaltspunkte ergaben. Aber mit Recht weist Cloetta¹⁾ darauf hin, daß „derartige Versuche post mortem an einem so subtilen Organ mit so großem Kapillarnetz doch nur sehr fragwürdige Resultate ergeben müssen“.

Dagegen gelang es auf einem anderen Wege einwandfreie Resultate zu gewinnen.

Die Versuche, zu denen ausschließlich Kaninchen verwendet wurden, gestalteten sich folgendermaßen: Am leicht mit Urethan narkotisierten Tier wurde die rechte Thoraxseite rasiert, um den schützenden Einfluß des Haarkleides auszuschalten. Aus einer in die Carotis eingebundenen Kanüle erfolgte die erste Blutentnahme, genau in der Weise, wie es in der vorhergehenden Mitteilung dargelegt ist.

Nun wurde der Tampon in den linken Hauptbronchus eingeführt und 5—10 Minuten nach Abschluß der linken Lunge eine Blutprobe entnommen. Danach kühlten wir die rechte Thoraxhälfte mit verschiedenen Methoden ab.

Zuerst kam ein Eisbeutel aus Billrothbattist zur Verwendung, in dem sich Eis und Salz befanden und der an einem Stativ aufgehängt war, um möglichst jede Atembehinderung durch Druck auszuschalten. Wie die Versuchsprotokolle lehren, erzielt man mit dieser Methode eine Abnahme des O₂-Gehaltes im Carotisblut nach der Kühlung und zwar beträgt die Verminderung 8—25 % des O₂-Gehaltes nach Ausschaltung der linken Lunge. Da die Sauerstoff-

1) Cloetta, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 66, 1911.

sättigung des Blutes in der Lunge unter normalen Verhältnissen eine maximale ist, so muß diese Zahl direkt einen Maßstab für die Durchblutung der rechten Lunge abgeben, und wir können somit sagen, daß durch den Eisbeutel tatsächlich die strömende Blutmenge in der gekühlten Lunge verringert wird. Gleichzeitig gewinnen wir einen Anhaltspunkt, wie groß diese Verringerung unter optimalen Verhältnissen ist ¹⁾)

Tabelle.

Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes in Volumen-Prozenten.

Versuch	Vor der Ab-sperrung	Nach Ab-sperrung der l. Lunge	Nach Kühlung der r. Lunge	Prozentische Änderung der Blutver-teilung durch die Kühlung	Bemerkungen	
1	8,8	6,95	6,5	— 6,2 %	Die Kühlung erfolgte mit einer Eisblase, die eine Mischung von Eis und Salz enthielt. Dauer der Kühlung 10'. Tier in Urethannarkose. Atmung nach Ab-sperrung der l. Lunge vertieft und angestrengt.	
2	13,5	10,3	9,2	— 10,6 %		
3	19,9	13,1	10,6	— 19 %		
4	15,1	11,5	10,9	— 5 %		
5	12,6	10,0	7,65	— 23,2 %		
6	15,8	12,0	9,0	— 25 %		
7	14,15	12,1	9,7	— 19 %		
8	17,4	12,75	10,15	— 20,4 %		
9	14,5	10,8	8,8	— 18,5 %		
10	13,0	11,0	10,5	— 4,5 %		
11	13,6	12,9	9,6	— 25,5 %		
12	14,3	10,1	7,1	— 29,6 %		} Leichte Kühlung mit Ätherspray.
13	12,25	8,8	7,1	— 19 %		
14	18,2	13,9	13,1	— 3,5 %		} Starke Kühlung mit Ätherspray.
15	16,2	13,2	14,0	+ 6,0 %		
16	13,9	7,5	8,0	+ 6,6 %		
17	13,1	10,3	10,3	—		} Kühlung der angefeuchteten Thoraxseite mit Kohlensäure.
18	14,4	12,4	12,2	— 1,6 %		
19	13,9	9,4	10,5	+ 10 %		
20	13,25	10,9	11,6	+ 6 %		

Es galt jetzt, auch mit anderen Kühlmethoden die gleiche Frage zu prüfen und dafür kamen Ätherspray und Kohlensäure (aus der Bombe) in Betracht.

Bei der Kühlung mit Äther kam auf den rasierten Thorax eine ganz dünne Lage nasser Watte zu liegen, die aus der äther-

1) Die Abnahme der Zirkulationsgröße in der gekühlten Lunge beträgt nun allerdings nicht 8—25 %, sondern sie ist erheblich größer. Denn das Blut gelangt ja nicht ganz sauerstofffrei in die Lunge, sondern enthält wechselnde, oft sehr bedeutende Mengen Sauerstoff, wie sich ja auch aus der vorstehenden Mitteilung ergibt. Man darf also sagen, daß durch äußere Kaltapplikationen der Zustrom von Blut zu der abgekühlten Lunge um $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$, wahrscheinlich sogar noch etwas mehr, im günstigsten Falle vermindert werden kann.

gefüllten Sprayflasche mit Gummigebläse leicht bis zur oberflächlichen Schnee- oder Schneebildung oder intensiv, bis die ganze Watterschicht gefroren war, gekühlt wurde. Es war dabei zu beachten, daß durch einen vorgesetzten Schirm der Ätherdampf von der Trachealwunde ferngehalten wurde, um Störungen der Atmung zu vermeiden.

Mit der Kohlensäure wurde so verfahren, daß sie direkt aus dem Druckschlauch der Bombe auf die angefeuchtete Thoraxwand aufströmte und diese mit einer ganz dünnen Schneeschicht überzog. Die Abkühlung imponierte dem berührenden Finger als ganz bedeutend.

Die Resultate ergeben für die Kühlung mäßigen Grades mit Ätherspray ähnliche Ausschläge, wie mit der Eisblase, nämlich eine Abnahme des O_2 -Gehalts. Dagegen wirkt starke Kühlung mit Äther oder mit Kohlensäure niemals im Sinne einer Abnahme des Sauerstoffgehalts, eher findet sich bei wenigen Versuchen eine kleine Zunahme nach der Kühlung, in der Hauptsache tritt keine nennenswerte Verschiebung ein.

Es erscheint nun auf Grund der gemachten Voraussetzungen ganz einleuchtend, daß auf die Kältewirkung hin das Volum der Gefäße sich verengt und damit weniger Blut durch die betreffende Lunge fließt. Das muß auch dann der Fall sein, wenn das Herz mehr Blut fördert; denn damit bekommt auch die andere, nicht abgekühlte Lunge mehr. Der Anteil beider Lungen wird durch die Herztätigkeit nicht verschoben.

Die Versuche mit intensiver Abkühlung im Gegensatz zu denen mit Eisblasenkühlung ergeben mehrfach nur eine ganz geringe Abnahme des Sauerstoffgehaltes. (In 2 Vers.) Die Mehrzahl zeigt sogar ein Gleichbleiben oder eine mäßige Zunahme der Werte. Diese Erscheinung mag zunächst befremden. Die Erklärung hierfür ergibt sich wahrscheinlich aus dem Verhalten der Gefäße auf intensive Kaltreize. Diese sind imstande, sowohl die Reaktionsfähigkeit der Gefäßmuskulatur zu lähmen, als auch den Tonus herabzusetzen. In dem ersten Falle bleibt das Gefäßvolum gleich, die durchströmende Blutmenge ändert sich gleichfalls nicht. Im anderen strömt mehr Blut durch die Lungenkapillaren, und die Sauerstoffaufnahme wird entsprechend größer.¹⁾

Die von mir beobachteten Ausschläge sind vermutlich als direkte Kältewirkungen aufzufassen. Wenigstens fehlen alle An-

1) Vgl. hierzu Maar, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 15, 16.

haltspunkte für die Annahme reflektorischer Wirkungen. Daß die Kälte in der Tat unter den von mir gewählten Bedingungen sehr wohl in die Tiefe dringen kann, konnte ich in folgender Weise zeigen:

In dem Pleuraraum wurde ein Thermometer eingestoßen und von außen der Thorax gut gekühlt. Gleichzeitig wurde die Rectaltemperatur gemessen. Dabei ergab sich in ca. $\frac{1}{2}$ Stunde ein allmähliches Absinken der Temperatur im Pleuraraum von 38 auf 30°, während die Temperatur im Rectum gleich blieb, ein Zeichen dafür, daß eine allgemeine Abkühlung des Tieres nicht erfolgt war.

Es läßt sich auf Grund der vorstehenden Betrachtungen soviel feststellen: Im Tierversuch ist es möglich, eine Lunge von der Hautoberfläche so abzukühlen, daß eine deutliche Beeinflussung ihrer Zirkulation eintritt. Und zwar fließt bei mäßiger Kältewirkung weniger Blut durch ihre Gefäße als bei gewöhnlicher Temperatur. Die Einschränkung des Lungenkreislaufes auf der abgekühlten Seite kann wahrscheinlich mehr als 30% betragen. Intensive Abkühlung ändert die durchströmende Blutmenge nicht oder nur wenig.

Für die Frage, ob die Lungengefäße einer Volumänderung fähig sind, ergibt sich die Folgerung, daß sie sich auf Kälte verengern.

Mit der Vorsicht, die bei Parallelen zwischen dem Tierversuch und der menschlichen Pathologie immer geboten ist, läßt sich soviel sagen: Wir sind imstande durch lokale Kälteapplikationen den Zustrom von Blut zu erkrankten Lungenpartien zu vermindern und wir handeln durchaus zweckmäßig, wenn wir durch Anwendung der Eisblase bei Gefäßzerreißen in der Lunge die Blutung zu stillen bemüht sind.

Es sei mir gestattet, Herrn Professor Morawitz für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und seine freundliche Unterstützung aufrichtigen Dank zu sagen.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Erlangen.
(Geheimrat Prof. Dr. Penzoldt.)
Ambulatorium: Prof. Dr. A. Schittenhelm.

**Über die Bedeutung der freien HCl für die Pepsin-
verdauung und über die psychische und chemische
Beeinflussung der Magensekretion, nebst Bemerkungen
über die Indikatorenmethode zur HCl-Bestimmung.**

Von

Gottfried Ewald.

I. Die Bedeutung der freien HCl für die Pepsinverdauung.

Schon seit geraumer Zeit hat man mit gutem Erfolg den Versuch gemacht, den in seiner Motilität gestörten Magendarmkanal durch diätetische Maßnahmen therapeutisch zu beeinflussen. In den Arbeiten von Leube (1) und Penzoldt (2) ist uns ein allgemein anerkanntes und weit verbreitetes Schema der diätetischen Vorschriften gegeben, das, der Therapie bei Motilitätsstörungen des Magendarmtraktes zugrunde gelegt, zu befriedigenden Ergebnissen führt. Neueren Datums sind die Bestrebungen, auch auf die sekretorische Seite der Magenfunktion durch eine geeignete Diät einen günstigen Einfluß auszuüben. Im vergangenen Jahre hat Bickel (3) für die Sekretionsstörungen des Magens ein Diätschema ausgearbeitet, das dem Arzt die Möglichkeit verschaffen soll, die Sekretion der Salzsäure im Magen — denn um diese und viel weniger um Beeinflussung der Magenfermente kann es sich handeln, da deren Versiegen nur bei schweren degenerativen Veränderungen der Magenschleimhaut zu beobachten ist — in die erforderlichen Bahnen zu leiten. Ob wirklich eben wie bei den Motilitätsstörungen auch bei pathologischen Sekretionsverhältnissen die Diät das zu erreichen vermag, was Bickel in seiner Arbeit verspricht, darüber sind die Akten wohl noch nicht geschlossen. Bevor man aber darangeht, sich mit der therapeutischen Beeinflussung der Salzsäuresekretion zu befassen, muß man sich in erster Linie ein-

mal darüber klar werden, welche Rolle der Salzsäure unter pathologischen Verhältnissen zukommt, ganz besonders aber, welche Aufgaben ihr unter normalen physiologischen Umständen zufallen.

Heute noch stehen sich die verschiedenen Ansichten über die Bedeutung der Salzsäure bei normaler Magenverdauung fast diametral einander gegenüber. Strittig ist natürlich nur die Bedeutung der freien Salzsäure, denn über die der gebundenen besteht kein Zweifel. Die Magensalzsäure wirkt antiseptisch und antizymotisch, wirkt aktivierend auf die Magenprofermente und regulatorisch auf die Peristaltik, speziell auf Öffnung bzw. Schluß des Pylorus. Die Frage ist nun, ob diesen Aufgaben schon allein durch die gebundene Salzsäure Genüge geleistet wird oder ob und wieviel freie Salzsäure hierbei erforderlich ist.

Martius (4) ist der Ansicht, daß die gebundene Salzsäure für eine optimale Verdauung vollkommen ausreicht und daß das Auftreten von freier HCl nur ein Zeichen sei dafür, daß die Salzsäure ihre Rolle ausgespielt habe. In direktem Gegensatz zu dieser Auffassung steht die Ansicht, die Boas (5) vertritt. Er meint, daß zwar auch ohne freie Salzsäure eine Verdauung stattfinden könne, daß aber für eine ausgiebige Verwertung der Enzyme die normalerweise im Magensaft sich vorfindende Menge freier HCl unerläßlich sei. Sahli (6) sucht zu vermitteln. Für ihn ist das Vorhandensein von freier Salzsäure ein Kriterium für die gesunde Funktion der Magenschleimhaut, und wichtig erscheint sie ihm als Reservematerial für später eventuell noch hinzukommende Nahrung. In diesem Falle wird nach Martius eine neue Sekretion von Salzsäure einsetzen. Immerhin sollte man denken, daß sich der Magen im Laufe der Zeiten dann so eingestellt haben würde, daß mit dem Auftreten von freier Salzsäure die Sekretion von selbst versiegt, da doch eine solche Hypersekretion außerordentlich unzuweckmäßig und überflüssig erscheinen muß. Eine so bedeutende Menge von HCl kann nicht ohne jeden Grund ausgeschieden werden.

Aus dieser Überlegung heraus scheint die Ansicht von Boas zunächst am plausibelsten. Eine neue Stütze erhielt diese Auffassung durch die Resultate von Untersuchungen, die Michaëlis und Davidsohn (7) auf physikalisch-chemischem Wege anstellten.

Ihre Theorie besagt in kurzem folgendes: Die Fermente besitzen ebenso wie andere Eiweißkörper, Toxine und amphotere Elektrolyte eine isoelektrische Reaktion, d. h. bei einem bestimmten

Grade von Acidität oder Alkalescens (also nicht bei neutraler Reaktion) findet sich ein Minimum von elektrisch aktiven Ionen, so daß eine einsinnige Wanderung nach der Kathode bzw. Anode nicht feststellbar ist. Dieses Minimum liegt für Pepsin bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 0,005 g Wasserstoffionen im Liter. Ist die Pepsinlösung weniger sauer, enthält also weniger als 0,005 g Wasserstoffionen, so werden die negativen Pepsinionen in Wirkung treten, ist sie aber saurer und enthält mehr als 0,005 g Wasserstoffionen, so treten die positiven Pepsinionen in kraft. Da nun die optimale Wirksamkeit des Pepsins, wie Michaëlis und Davidsohn experimentell nachzuweisen suchen, bei einer Acidität von $\frac{1}{60}$ n HCl, d. i. bei einer Wasserstoffionenkonzentration von 0,0125 liegt, so folgern die beiden Autoren, daß nur den positiven Pepsinionen, also den in saurer Lösung wirkenden, eine verdauende Fähigkeit zuzuerkennen ist, daß also die freie Salzsäure des Magens die Aufgabe hat, „das Pepsin in die Form von wirksamen positiven Ionen zu bringen“.

Also freie Salzsäure ist erforderlich für eine ersprießliche Verdauung, man fragt weiter nach der Menge. Auch in dieser Richtung haben Michaëlis und Davidsohn experimentiert und finden als optimale Acidität eine solche von $\frac{n}{60}$ HCl. Aber auch ihre Experimente dürfen keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit erheben. Ihre Versuchsanordnung war die folgende: 4 g Kasein wurden in 200 ccm $\frac{n}{10}$ Natronlauge gelöst, mit 200 ccm $\frac{n}{10}$ Salzsäure neutralisiert und der geringe Niederschlag abfiltriert. Die Lösung enthält eine große Menge Kasein, das man durch Zusetzen von wenigen Tropfen Natriumacetat (2 Teile 10 % NaOH + 7 — 10 Teile konzentrierter Essigsäure) fällen kann. Von dieser Lösung wurden 8,0 ccm mit je 1 ccm einer 1 % igen Pepsinlösung und 1 ccm Salzsäure von verschiedener Konzentration versetzt und beobachtet, bei welcher Konzentration am schnellsten völlige Verdauung des Kaseins bei einer Temperatur von 37° C eintrat. Nun ist es mir bei Anwendung einer 1 % igen Pepsinlösung und der von Michaëlis und Davidsohn angegebenen optimalen Acidität von $\frac{n}{60}$ HCl nicht gelungen, völlige Verdauung des Kaseins unter einer halben Stunde zu erzielen, während Michaëlis und Davidsohn schon nach 12 Minuten völlige Verdauung gesehen haben. Das läßt sich wohl damit erklären, daß bei Herstellung der neutralen Kaseinlösung der bei der Neutralisation entstehende und abzufiltrierende Niederschlag bei meinen Versuchen ein geringerer und infolgedessen die

Lösung eine konzentriertere gewesen ist. Das würde das Experiment nicht entwerten, da der Konzentration der Eiweißlösung nur eine untergeordnete Bedeutung in diesem Falle beizumessen ist. Ferner, und dies ist von Wichtigkeit, ist es mir niemals geglückt, eine Kaseinlösung von $\frac{n}{240}$ HCl herzustellen, da bei diesem Aciditätsgrade stets eine bedeutende Menge Kasein in dicken Flocken ausfiel. Selbst bei einem Aciditätsgrade von $\frac{n}{120}$ HCl war eine deutliche Ausscheidung von Kasein zu verzeichnen und es werden auf diese Weise ungleiche Versuchsbedingungen geschaffen. Bei stärkerer Ansäuerung von $\frac{n}{60}$, $\frac{n}{30}$ und $\frac{n}{15}$ HCl findet eine Kaseinfällung nicht mehr statt. Es wird also durch diese Experimente einwandfrei nur das bewiesen, daß bei einer $\frac{n}{60}$ HCl die Pepsinverdauung besser vor sich geht als bei einer $\frac{n}{30}$ oder gar $\frac{n}{15}$ Salzsäure.

Um diese Fehlerquellen zu vermeiden, wählte ich für meine Versuche einen Eiweißkörper, der in Säuren löslich ist, das Edestin. Mißlich ist nur, daß weder mit Aqua dest. noch auf sonst eine Weise sich eine neutrale Lösung von diesem Eiweiß herstellen läßt. Ich versetzte daher zuerst das Edestin mit wenig Wasser, zerrieb es darin so fein als möglich und füllte dann die geforderte Menge Aqua dest. auf. Dabei erhält man eine sehr feine Aufschwemmung des Eiweißes, das sich auf Zusatz der gewünschten, auch der geringsten Säuremenge sofort löst. Die Ansäuerung geschah in der Weise, daß man zu den Röhren, die sämtlich 8 ccm Edestinlösung enthielten, 1 ccm von $\frac{1}{1.5}$, $\frac{1}{3}$, $\frac{1}{6}$, $\frac{1}{12}$ und $\frac{1}{24}$ n HCl zusetzte, so daß hieraus eine Mischung resultierte, die eine Acidität von $\frac{1}{15}$, $\frac{1}{30}$ usw. n HCl besaß. Die angesäuerten Röhren wurden im Wasserbad von 37° ca. 10 Minuten vorgewärmt und darauf die Pepsinlösung zugesetzt, deren Konzentration die in den Tabellen angegebene war. Sodann wurde alle 5—10 Minuten eine Probe von 1 ccm aus den Röhren entnommen und das noch nicht verdaute Edestin mit der gleichen Menge konzentrierter Kochsalz-lösung gefällt. Es wurde das Merck'sche Pepsin. puriss. in lamellis angewandt.

Hierbei kam ich zu folgenden auffallenden Resultaten (s. Tab. I p. 502).

Woran konnte diese merkwürdige Erscheinung liegen, daß das Pepsin bei einer Acidität der Mischung von $\frac{n}{240}$ HCl am besten wirksam war? Zunächst war es ja nicht ausgeschlossen, daß das Pepsinpräparat durch das lange Liegen mangelhaft geworden war, oder es konnte ein Fehler speziell dieser sonst am besten

Tabelle I.

		Die Mischung hat einen Säuregehalt von				
		$\frac{1}{15}$ n HCl	$\frac{1}{30}$ n HCl	$\frac{1}{60}$ n HCl	$\frac{1}{120}$ n HCl	$\frac{1}{240}$ n HCl
Versuch I: 8 ccm 1‰ Edestin, 1 ccm HCl, 1 ccm Pepsin 1 : 100	Nach					
	5 Min.	trüb	trüb	trüb	trüb	trüb
	10 Min.	trüb	trüb	trüb	trüb	trüb
	15 Min.	trüb	trüb	wenig geklärt	wenig geklärt	fast klar
	18 Min.	trüb	trüb	wenig geklärt	fast klar	klar
Versuch II: 8 ccm 1‰ Edestin, 1 ccm HCl, 1 ccm Pepsin 1 : 300	Nach					
	15 Min.	trüb	trüb	trüb	trüb	trüb
	30 Min.	trüb	trüb	trüb	trüb	trüb
	45 Min.	trüb	trüb	wenig geklärt	wenig geklärt	fast klar
	55 Min.	trüb	trüb	wenig geklärt	fast klar	klar
Versuch III: 8 ccm 1‰ Edestin, 1 ccm HCl, 1 ccm Pepsin 1 : 100	Nach					
	5 Min.	trüb	trüb	trüb	trüb	trüb
	17 Min.	wenig geklärt	wenig geklärt	wenig geklärt	fast klar	klar

renommierten Marke vorliegen. Um dies festzustellen, setzte ich den gleichen Versuch mit einem ganz frischen Präparat dieser Pepsinmarke an und gleichzeitig mit 2 anderen als gut erfundenen Marken, dem ebenfalls bei Merck erhältlichen Pepsin. pur. granul. solubr. und dem Pepsin. puriss. sicc. hygroscopic. von Grübler (Dresden). Wie die 2. Tabelle lehrt, ergaben sämtliche Marken das gleiche Resultat:

Tabelle II.

		Die Mischung hat einen Säuregehalt von				
		$\frac{1}{15}$ n HCl	$\frac{1}{30}$ n HCl	$\frac{1}{60}$ n HCl	$\frac{1}{120}$ n HCl	$\frac{1}{240}$ n HCl
Versuch IV: 8 ccm 2‰ Edestin, 1 ccm HCl, 1 ccm Peps. puriss. sicc. hygroscop. (1 : 200) [Grübler]	Nach					
	5 Min.	trüb	trüb	trüb	trüb	trüb
	12 Min.	deutlich geklärt	deutlich geklärt	deutlich geklärt	deutlich geklärt	fast klar
	15 Min.	deutlich geklärt	deutlich geklärt	deutlich geklärt	deutlich geklärt	klar
Versuch V: 8 ccm 2‰ Edestin, 1 ccm HCl, 1 ccm Peps. pur. in lam. (1 : 200) [Merck]	Nach					
	5 Min.	wenig geklärt	wenig geklärt	deutlich geklärt	deutlich geklärt	fast klar
	10 Min.	deutlich geklärt	deutlich geklärt	fast klar	fast klar	klar
Versuch VI: 8 ccm 2‰ Edestin, 1 ccm HCl, 1 ccm Peps. pur. granul. solubr. (1 : 200) [Merck]	Nach					
	5 Min.	trüb	trüb	wenig geklärt	wenig geklärt	wenig geklärt
	10 Min.	wenig geklärt	wenig geklärt	deutlich geklärt	deutlich geklärt	deutlich geklärt
	15 Min.	deutlich geklärt	deutlich geklärt	deutlich geklärt	fast klar	klar

Wollte man also nicht die Ansicht aufgeben, daß für die optimale Wirksamkeit des Pepsins ein ziemlich hoher Gehalt an freier Salzsäure erforderlich sei, so mußte man nach einer anderen Erklärung suchen. Und ein Einwand konnte ja auch gegen die obigen Versuche erhoben werden: Die Resultate waren mit künstlich dargestellten Pepsinpräparaten gewonnen worden und nicht mit natürlichem Magensaft. Die Unzulänglichkeit dieser Präparate erhellt schon daraus, daß bei einer 1% Auflösung von Pepsin. pur. in lam. bereits eine Gesamtacidität von 22 gegen $\frac{n}{10}$ NaOH mit Phenolphthalein titriert wurde, die möglicherweise zum Teil aus gebundener Salzsäure bestehen konnte, und daß das künstliche Pepsin durch Peptone bis zu einem gewissen Grade verunreinigt ist, ist ja bekannt. Diese Mängel konnten sehr leicht fehlerhafte Beobachtungen veranlaßt haben und es dürfte sich wohl empfehlen, bei derartigen Experimenten nie mit künstlichen Präparaten zu arbeiten, sondern sich stets nach Möglichkeit an die natürlichen Bedingungen zu halten.

Um möglichst natürliche Verhältnisse zu schaffen, wurde der Versuch gemacht, einem Hund mit einer Magenfistel die nötige Menge reinen Magensaftes abzugewinnen. Nachdem der Hund 24 Stunden gehungert hatte und ihm darauf der Magen noch gründlich ausgespült war, wurde ihm seine Nahrung vorgehalten und so auf psychischem Wege ein ziemlich starker Saftfluß erzielt. Allein schon nach kurzer Zeit setzte ein energischer Gallenrückfluß ein, der eine Verwendung des Saftes unmöglich machte. Diese unangenehme Störung läßt vielleicht folgende Erklärung zu: Zugleich mit der auf psychischem Wege erzeugten zentralen Erregung der Magendrüsen trat ein gleichfalls durch zentrale Erregung bedingter starker Gallenausfluß in den Darm ein. Da nun, wie Pawlow (8) zeigte, die spontanen peristaltischen Bewegungen des leeren Magens bei der Scheinfütterung sistieren und da beim ruhenden Magen der Pylorus in geöffneter Stellung verharret, so mußte ziemlich bald ein Rückfluß von Galle aus dem Duodenum die Folge sein, da ja das saure Magensekret durch die Fistel abfloß und nicht, wie unter normalen Verhältnissen, in den Darm übertrat, um auf diese Weise vermittels des Säurereflexes den Pylorus zu schließen. Eine andere Möglichkeit wäre auch, daß durch die zwecklos sezernierte Säuremenge eine rückläufige Kontraktionswelle im Duodenum (das Bestehen solcher Bewegungen wird neuerdings freilich bestritten) ausgelöst wurde, um die schäd-

liche Säure durch die alkalische Galle zu neutralisieren. Doch mag dies sein, wie es will, in praxi handelte es sich darum, entweder die Galle zum Versiegen oder den Pylorus zu vollständigem Schluß zu zwingen. Dies letztere wurde dadurch erreicht, daß an den Hund kleine Knochenstückchen verfüttert wurden, die bei ihrem kurzen Verweilen im Magen von den Fermenten nicht angegriffen werden konnten. Verließen sie auch fast momentan den Magen durch die Fistel, so reichte doch der durch ihre Anwesenheit bedingte Reiz völlig aus, eine feste Kontraktion des Antrum pylori auszulösen. Auf solche Weise gelang es einen fast absolut reinen und gallefreien Magensaft zu erhalten, der eine Gesamtacidität von 122 besaß, worunter 113 freier Salzsäure angehörten. Um schließlich auch noch die letzten Reste von Verunreinigungen ausschalten zu können, erhielt ich durch Güte des Herrn Professor Schittenhelm einen Magensaft zur Verfügung gestellt, der dem Nebemagen eines am Pawlow'schen Institut operierten Hundes entstammte. Daß sich der Saft seine fermentativen Fähigkeiten ungeschwächt erhalten hatte, zeigte sich dadurch, daß er eine Fibrinflocke in weniger als 15 Minuten auflöste.

Es wurde dieser Magensaft mit einer konzentrierten Lösung von NaHCO_3 neutralisiert, wobei für 5 ccm 13 Tropfen NaHCO_3 genügten. Die ganz geringe Menge NaCl , die hierbei entstand, war lange nicht hinreichend, um auch nur die minimalste Fällung von Edestin zu erzeugen. Der neutralisierte Magensaft wurde in der nämlichen Weise den Röhren zugesetzt, wie in den oben beschriebenen Versuchsreihen die Pepsinlösungen. Die nunmehr erhaltenen Resultate sind aus der Tabelle III ersichtlich.

Tabelle III.

		Die Mischung hat einen Säuregehalt von				
		$\frac{1}{15}$ n HCl	$\frac{1}{30}$ n HCl	$\frac{1}{60}$ n HCl	$\frac{1}{120}$ n HCl	$\frac{1}{240}$ n HCl
Versuch VII: 8 ccm 2‰ Edestin, 1 ccm HCl, 1 ccm neutralisierter Hundemagensaft (Erlangen)	Nach 20 Min.	trüb wenig geklärt	trüb fast klar	trüb klar	trüb fast klar	trüb wenig geklärt
	35 Min.					
Versuch VIII: 8 ccm 2‰ Edestin, 1 ccm HCl, 1 ccm neutralisierter Petersburger Hundemagensaft	Nach 5 Min.	trüb wenig geklärt	wenig geklärt fast klar	wenig geklärt klar	wenig geklärt fast klar	trüb wenig geklärt
	17 Min.					

		Die Mischung hat einen Säuregehalt von				
		$\frac{1}{15}$ n HCl	$\frac{1}{30}$ n HCl	$\frac{1}{60}$ n HCl	$\frac{1}{120}$ n HCl	$\frac{1}{240}$ n HCl
Versuch IX: 8½ ccm 2‰ Edest., 1 ccm HCl, ½ ccm neutralisierter Petersburger Hundemagensaft	Nach					
	5 Min.	trüb	trüb	trüb	trüb	trüb
	10 Min.	trüb	wenig geklärt	wenig geklärt	wenig geklärt	trüb
	15 Min.	trüb	wenig geklärt	deutlich geklärt	wenig geklärt	trüb
	20 Min.	wenig geklärt	deutlich geklärt	fast klar	deutlich geklärt	wenig geklärt
	25 Min.	deutlich geklärt	deutlich geklärt	fast klar	deutlich geklärt	wenig geklärt
Versuch X: 17 ccm 2‰ Edest., 2 ccm HCl, 1 ccm neutralisierter Petersburger Hundemagensaft	30 Min.	deutlich geklärt	fast klar	fast klar	fast klar	wenig geklärt
	35 Min.	deutlich geklärt	fast klar	ganz klar klar	fast klar	wenig geklärt
	Nach					
	10 Min.	trüb	trüb	trüb	trüb	trüb
20 Min.	wenig geklärt	wenig geklärt	deutlich geklärt	wenig geklärt	trüb	
30 Min.	deutlich geklärt	fast klar	fast klar	deutlich geklärt	wenig geklärt	
40 Min.	fast klar	fast klar	klar	fast klar	deutlich geklärt	

Leider war es nicht möglich einen einwandfreien menschlichen Magensaft zu bekommen, so daß die Versuche auch in dieser Richtung vervollständigt worden wären. Man darf aber wohl unbedenklich die am Hundemagen gewonnenen Resultate auf menschliche Verhältnisse übertragen. Es haben diese Untersuchungen zu einem befriedigenden Ergebnis geführt, indem sie unzweideutig dartun, daß zu einer optimalen Verdauung eine beträchtliche Menge freier Salzsäure erforderlich ist. Auch Groß (9) berührte in seiner Abhandlung über das Salzsäuredefizit auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden (1911) die Frage nach der Notwendigkeit der freien HCl für die ausreichende Pepsinverdauung und kam zu der Überzeugung, daß das Vorhandensein einer solchen unerläßlich sei. Eine Acidität von $\frac{1}{60}$ HCl glaubten Michaelis und Davidsohn für eine optimale Verdauung verlangen zu müssen. Die gleiche Quantität scheinen obige Versuche zu fordern, doch entspricht dies nicht ganz den Tatsachen. Denn die Gemische in den verschiedenen Röhren enthalten nicht genau die angegebene Acidität, da ein Teil der zugesetzten Salzsäure durch die Eiweißlösung gebunden wird. Mit Kongo- und Vanillin-Phloroglucin auf Natronlauge titriert müßte man bei einer $\frac{1}{60}$ HCl die Zahl 16,6 erhalten, unser Gemisch aber hat einen geringeren

freien Säuregehalt, nämlich 11, was einer Acidität von $\frac{1}{90}$ HCl entsprechen würde. Dies steht nun wieder scheinbar im Widerspruch damit, daß man im ganz gesunden Magen normalerweise eine Acidität von 20—30 freier Salzsäure findet. Es ist aber doch zu bedenken, daß während der Verdauung noch eine ganz beträchtliche Menge freier HCl gebraucht wird zur Bindung der Eiweißzerfallsprodukte, der Albumosen und Peptone und daß die Gesamtmenge der freien Säure nur nicht unter das zu fordernde Minimum von 11 herabgehen darf, wenn die Wirkung des Pepsins nicht gestört werden soll. Ja, es kann außerordentlich leicht der Fall eintreten, daß ein Magensaft von einer Acidität von 11 freier Salzsäure, von dem man eine optimale Verwertung der Nahrung nach den Experimenten erwarten dürfte, sich praktisch als insufficient erweist. Es ist dies eine relative Insufficienz des Magens, insofern als es ihm bei starker Nahrungsaufnahme nicht gelingt, sich die für die ausreichende Nutznießung notwendige Menge freier HCl von 11 zu erhalten. Doch spielen diese Fälle bereits ins Pathologische.

Die Ergebnisse der Untersuchung wären also dahin zusammenzufassen, daß die optimale Wirksamkeit des Pepsins bei einem Gehalt an freier Salzsäure von ca. 11 ($= \frac{1}{90}$ n HCl) liegt. Das Mehr, welches man im gesunden Magen findet, dient als Reservematerial für die Abbauprodukte der eingeführten Nahrung und wird eine merkliche Störung der Verdauung nicht hervorrufen, während ein geringerer Gehalt an freier HCl zu Störungen führt; die obere Grenze dürfte, wie bisher, bei einem Gehalt von 30—35 freier Säure zu suchen sein. Wir müssen also den früheren Anschauungen gegenüber vermitteln zwischen Boas und Sahli; denn nicht alle freie Säure dient als Reserve, namentlich nicht nur für noch neu hinzukommende Nahrung, sondern ein Teil derselben ist für eine gedeihliche Ausnutzung absolut erforderlich. Jedenfalls ist in der Überproduktion der Salzsäure eine Zweckmäßigkeitserrscheinung zu erblicken.

II. Die psychische und chemische Beeinflussung der Magensekretion.

Wie eingangs erwähnt, hat man in neuerer Zeit es unternommen die Sekretionsstörungen des Magens durch diätetische Maßnahmen therapeutisch zu beeinflussen. Zu diesem

Zwecke hat Bickel⁽¹⁾ in seinem Diätschema die verschiedenen Nahrungsmittel zusammengestellt, die nach seinen Untersuchungen fördernd oder hemmend auf die Säureabscheidung einwirken. Es ist anzunehmen, daß es sich bei dieser Zusammenstellung um Resultate handelt, die am Pawlow'schen Fistelhund gewonnen worden sind, jedenfalls am gesunden und nicht am kranken Magen. Es ist aber noch sehr die Frage, ob der kranke Magen sich in ebenso leichter Weise beeinflussen läßt, wie der gesunde. Daß natürlich gastrische Störungen leichten Grades einer diätetischen Behandlung außerordentlich gut zugänglich sind, ist nichts Neues. Bei schwereren Magenleiden aber wird es wohl kaum möglich sein, ohne spezifische, medikamentöse Behandlung auszukommen. Nehmen wir beispielsweise die Hyperaciditäten höheren Grades (Ulcus ventriculi, Reichmann'sche Krankheit). Man führt dieselben bekanntlich auf eine abnorme Reizbarkeit der Magennerven zurück. Es werden auch durch die am wenigsten reizenden Mittel, wie z. B. Tee, der ja angeblich sogar sekretionshemmend wirkt, schon solche Mengen Magensaft sezerniert, daß ohne direkte Beeinflussung der Magendrüsennerven, wie es z. B. durch Atropin geschieht, eine erfolgreiche Therapie kaum erzielt werden dürfte.

Unter die sekretionshemmenden Substanzen sind nach Bickel auch die fettreichen Speisen zu rechnen und er will sie im Falle der Übersekretion reichen. Nun kommen aber zu den sekretorischen Störungen meist auch solche der Motilität, insofern als mit Subaciditäten eine beschleunigte, mit Hypersekretion aber eine langsame Entleerung des Magens verbunden ist. Gibt man nun an Hypersekretion leidenden Patienten fetthaltige Substanzen, so wird bei der übergroßen Reizbarkeit der Magennerven nicht nur die Sekretion nicht gehemmt, sondern überdies die Peristaltik noch gelähmt. Auf dem letzten Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden (1911) hat nun zwar v. Tabora⁽¹⁰⁾ Beobachtungen veröffentlicht, die er am Röntgenbild gewonnen hat und die auf den ersten Blick die Ansicht vom schädlichen Einfluß des Fettes zu widerlegen scheinen. Er gab den an Hypersekretion leidenden Patienten, bei denen der Säurereflex den Pylorus streng geschlossen hielt, während der übrige Magen vergebens arbeitete, um diese krampfartige Kontraktion zu überwinden, nur 20—30 ccm Öl. Darauf hörten in kurzem die wohl recht schmerzhaften Zusammenziehungen auf und der Pylorus erschlaffte vollständig. Bei rechter Seitenlage sah er dann das Öl ohne Widerstand in den Darm abfließen. In den oben besprochenen Fällen handelt es sich aber nicht um das absolut

beruhigende Öl, sondern nur um fettreiche Speisen. Es tritt dabei das mechanische Moment des Pylorusreflexes weit mehr in den Vordergrund und eine so leichte Entleerung, wie bei dem Öl, tritt auch bei Einnahme der rechten Seitenlage nicht ein. Im Gegenteil, es wird voraussichtlich eine schmerzhaftige Stauung und Dehnung des Magens sich einstellen. Ein anderer Verlauf müßte zum mindesten erst durch das Röntgenbild einwandfrei dargetan werden. Mit meiner Ansicht stimmt auch gut überein, daß solche Patienten aus eigener Erfahrung recht wohl wissen, daß auf Genuß von fettreichen Speisen bei ihnen außerordentlich heftige Schmerzen auftreten. Daß durch systematische Behandlung mit Öl bei *Ulcus ventriculi* sich gute Resultate erzielen lassen, soll nicht im mindesten bestritten werden; nur daß die allgemeine Fettdiät großen Erfolg haben wird, scheint mir sehr unwahrscheinlich und man wird wohl gut tun, den Erfahrungen der Patienten nicht direkt entgegen zu handeln, zumal wenn man auch an das psychische Moment bei der Therapie denkt. Immerhin mag bei leichteren gastrischen Störungen das Bickel'sche Schema manchen beachtenswerten Fingerzeig geben.

Seitdem Pawlow (11) durch seine grundlegenden Untersuchungen nachgewiesen hat, welcher außerordentlich großen Einfluß die Psyche auf die Sekretion des Magensaftes ausübt, ist man von klinischer Seite bemüht gewesen, mehr Rücksicht auf den psychischen Zustand bei Behandlung der Patienten zu nehmen. Dies hat neuerdings eine Anzahl von Autoren veranlaßt auch bei den diagnostischen Untersuchungen diesem Gesichtspunkt größere Aufmerksamkeit zu schenken. In früherer Zeit hat man zu diagnostischen Zwecken allgemein das von Ewald angegebene Probefrühstück angewandt, ist im klinischen Betrieb dann übergegangen zu der Probemahlzeit und dem Probeabendessen und fast alle Fortschritte, die wir in der Erkennung der Magenkrankheiten bis heute gemacht haben, verdanken wir diesen einfachen und bewährten Methoden. Das sollte doch nicht übersehen werden. Auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden (1911) hat nun Curschmann (12) über eine Reihe von Erfolgen berichtet, die er von seiner „Appetitmahlzeit“ gesehen hat. Er konnte bei seinen Untersuchungen durch die üblichen Probemahlzeiten keine oder nur geringe Säureabscheidung erzielen, dagegen gelang ihm dies in hohem Maße bei Verabreichung der von dem Patienten selbst gewünschten Mahlzeit. Es handelt sich aber bei ihm größtenteils um Erkrankungen nervöser Individuen, um nervöse Dyspep-

sien. Daß bei labilem Nervensystem die Psyche — und der Appetit ist ja weiter nichts als ein psychophysischer Vorgang — einen großen Einfluß auf die Saftsekretion haben wird, leuchtet ein. Daß auch bei intaktem Nervensystem diese hochgradig abhängig ist von dem psychischen Zustande des Patienten, hat Grandauer (13) an einer großen Anzahl von Versuchen in schöner Weise dargetan, indem er zeigte, daß Patienten einen viel saureren Saft absonderten, wenn sie von der bevorstehenden Ausheberung keine Ahnung hatten, daß dagegen die Sekretion deutlich herabgesetzt war, wenn sie mit großer Angst der vorzunehmenden Prozedur entgegenstehen. Daß eine nicht ganz geringe Anzahl von Fällen ein gegenteiliges Resultat zeitigte, mag vielleicht an einer nicht ganz einwandfreien Methodik liegen, die Grandauer anwandte, um den Patienten ihre Angst zu nehmen, und die weiter unten noch mit einigen Worten besprochen werden soll.

Wie man es unternommen hat, durch Ausschaltung störender Affekte und durch möglichst energische Anregung des Appetites ein klares, von dem Einfluß der Psyche nicht entstelltes Bild der Sekretionstüchtigkeit des Magens zu erhalten, ebenso hat man sich auch bemüht, dies Bild durch direkte Reizung der Magenschleimhaut auf chemischem Wege sich zu vervollständigen. Was Bickel in der oben beschriebenen Weise für die Therapie fordert, sucht man als diagnostisches Hilfsmittel zu verwerten. Zu diesem Zwecke kann man die verschiedensten Arten von Probefrühstücken sich zusammenstellen, die nach Möglichkeit aus sekretionsfördernden Substanzen bestehen müssen. Es erscheint ganz begreiflich, daß man auf solche Weise ein besseres Bild von der Leistungsfähigkeit des Magens bekommen kann.

Bei den Versuchen, die ich in dieser Richtung anstellte, verwendete ich statt des Tees eine Tasse Bouillon, die ich aus den bekannten Maggi-, resp. Liebigwürfeln herstellen ließ; statt des Weißbrotes wurde eine Schnitte Schwarzbrot gereicht. Bei der Aufstellung einer solchen Statistik stößt man nun auf mancherlei Schwierigkeiten. Hervorgehoben sei hier nur der eine Mißstand, daß viele Patienten vor der wiederholten Expression eine derartige Angst empfinden, daß hierdurch, wie Grandauer nachgewiesen hat, außerordentlich leicht eine ungünstige Beeinflussung der Saftsekretion hervorgerufen wird. Grandauer versucht diese Fehlerquelle dadurch zu umgehen, daß er bei Verabreichung des 2. Frühstückes dem Patienten verspricht, ihn nicht anzubeuern, dann die Operation aber doch vornimmt. Inwieweit die Patienten dem Arzte

dabei Glauben schenken, und inwieweit sie durch die sie quälende Ungewißheit dennoch ungünstig beeinflußt werden, möge dahingestellt bleiben. Wahrscheinlich aber ist ein Teil der nicht zutreffenden Versuche Grandauer's auf Rechnung dieses unterdrückten Zweifels zu setzen. Mir erschien es nicht ratsam, in einer kleinen Stadt, wie Erlangen, derartig vorzugehen, wenn ich nicht einen großen Teil meiner Patienten verlieren wollte.

Ein anderer Weg erschien mir zum wenigsten geradeso gangbar: Es wurde einer Anzahl von Patienten zum erstenmal, wenn sie also von dem Aushebern noch nichts wußten, das gewöhnliche Ewald'sche Probefrühstück verabfolgt, zum zweiten Male aber das mit Maggi- oder Liebig-Bouillon angerichtete, welches sodann mit mehr oder weniger Aufregung genossen wurde. Später erhielt eine andere Anzahl von Patienten erst das neue und als zweites das Ewald'sche Probefrühstück. Unter diesen Umständen durfte man erwarten, daß, gesetzt den Fall, das neue Frühstück wirke anregender als das Ewald'sche, bei der ersteren Reihe von Patienten durchschnittlich ein wenig erhöhter oder gerade so großer Saftzufluß bei Vergleichung konstatiert würde, bei der letzteren Reihe aber müßte eine energische Erhöhung der durch das neue Frühstück gewonnenen Werte zu verzeichnen sein.

Nimmt man bei den Untersuchungen Rücksicht auf die psychische Erregung des Patienten, so darf man auch ein anderes Moment nicht vergessen, den Appetit, da mancher sich die eine oder andere Kost bei weitem vorzog. In nicht wenigen Fällen erklärten die Patienten von der Bouillon, daß sie „so etwas“ noch nie getrunken hätten, während sie ihren Tee mit viel Behagen genossen.

In dieser Hinsicht beansprucht folgender Fall besonderes Interesse: Es handelt sich um ein Fräulein von 50 Jahren mit allen Anzeichen einer nervösen Erkrankung. Patientin gab an, unmöglich Bouillon und Schwarzbrot vertragen zu können und nahm dieses Frühstück nur mit außerordentlicher Überwindung, fürchtete sich auch sehr heftig vor dem „Auspumpen“, von dem sie sich schon viel hatte erzählen lassen. Das nächste Mal bekam sie das gewöhnliche Ewald'sche Probefrühstück, sie hatte zwar ziemlich starke Angst vor dem Aushebern, aber das Bewußtsein, ihren gewohnten Tee und nur Weißbrot genossen zu haben, beruhigte sie so sehr, daß die Gesamtsäure gegenüber der ersten Untersuchung von 52 auf 68, die freie Salzsäure von Spuren bis auf 34 stieg. In den meisten Fällen allerdings verzehrten die Patienten die ihnen gebotenen Speisen mit dem gleichen großen

oder geringen Appetit. Zum Schluß wäre noch zu überlegen, ob man als Maßstab für die Güte des Frühstücks die Gesamtaacidität oder die Werte für freie Salzsäure nehmen soll. Man wird sich wohl für erstere entscheiden müssen, da das an bindungsfähigen Substanzen reichere Bouillonfrühstück mehr Salzsäure bindet als das Teefrühstück und somit für den Vergleich die freie Säure ungeeignet erscheint. Vernachlässigen darf man den Gehalt an freier HCl allerdings nicht, da eine bestimmte Menge, wie im Anfang nachgewiesen, zwecks ausgiebiger Verdauung vorhanden sein muß. In allerneuester Zeit ist aus dem Slowtzow'schen Institut in Saratow eine Arbeit von Mintz (14) erschienen, die von einem neuen Probefrühstück handelt. Mintz gibt 450 ccm Liebigbouillon. Neu ist daran nur die alleinige Verabreichung der Bouillon, die „Homogenität“ des Frühstücks; denn Bouillon zusammen mit anderen safttreibenden Substanzen ist schon mehrfach verabreicht worden. Ferner will der Autor auf diese Weise den Magen derartig anregen können, daß das psychische Moment dabei in Wegfall kommt, offenbar in der Voraussetzung, daß die Bouillon von jedermann gern genommen wird. Daß dies wenigstens für unsere Patienten nicht zutrifft, wurde oben schon betont. Auch hätte man in den vorliegenden Untersuchungen dann stets bei Darreichung des Bouillonfrühstücks ein Mehr der Säureausscheidung verzeichnen müssen und ein Resultat, wie z. B. in dem eben beschriebenen Fall, wäre ausgeschlossen gewesen. Mag die Homogenität des Frühstücks manches für sich haben, unbewiesen bleibt schließlich doch, ob durch ein gemischtes Frühstück nicht ein größerer Reiz auf den Magen ausgeübt werden kann. Die Art und Weise, wie der Säuregehalt des Magensaftes und nicht des Mageninhaltes von Mintz bestimmt wird, ist sicherlich recht interessant. Praktisch wichtiger ist aber gewiß die Acidität des Mageninhaltes; denn nur in seltenen pathologischen Fällen wird der Magensaft allein für sich die Magenwand bspülen, für gewöhnlich verursacht der Mageninhalt die den Patienten belästigenden Symptome.

Unter Berücksichtigung aller der oben angeführten Umstände führten unsere Untersuchungen zu folgendem **Endergebnis**: Am meisten von allen Störungen der Magensekretion sind die bei nervösen Erkrankungen auftretenden Unregelmäßigkeiten einer diätetischen Beeinflussung zugänglich. Zur Diagnose dieser pathologischen Zustände ist es unbedingt erforderlich ein Appetitfrühstück zu reichen, um über die Funktionstüchtigkeit des Magens den nötigen Aufschluß zu erhalten. Es gibt aber auch bei anderen Erkrankungen Fälle, und das sind besonders solche, die auf Hyper-

acidität anamnestisch verdächtig sind, bei denen das gewöhnliche Ewald'sche Probefrühstück nicht ausreicht.

Bei einer Reihe von Fällen gelang die Deutung der Krankheitserscheinungen erst auf Darreichung des Bouillonfrühstücks, indem die Acidität beispielsweise von 60 auf 78 oder von 55 auf 80 stieg, und die von Erfolg begleitete Therapie bezeugte die Richtigkeit der auf diese Weise gewonnenen Diagnose. Etwas anders liegt die Sache bei den Anaciditäten. Es gelang in keinem Fall, bei dem die freie Salzsäure nach dem Ewald'schen Frühstück gefehlt hatte, durch das neue Vorgehen ein Auftreten freier HCl zu provozieren. Man hatte schon gehofft durch Darreichung dieser die Sekretion anregenden Frühstücke ein Mittel zu haben, um die Diagnose auf Carcinom sicherer stellen zu können. So ist von W. Günther (15) eine Abhandlung veröffentlicht, in der er nachzuweisen versucht, daß man in der Carcinomdiagnose vorwärts komme, wenn man dem Ewald'schen Probefrühstück ca. 1 g Orexinum tannicum zusetzt. Die Resultate, welche er erhält, scheinen mir aber nur zu beweisen, daß das Orexinfrühstück keine schlechteren Erfolge zeitigt, als das Ewald'sche. Ich habe selbst einige Versuche mit Orexin gemacht, bin aber ebensowenig zu einem positiven Ergebnis gekommen. Jedenfalls erhielt man nach dem Bouillonfrühstück meist höhere Säurewerte als nach Orexin. Daß man nicht hoffen darf, bei einem Carcinom durch solche Methode freie Salzsäure zu erzielen, leuchtet sofort ein, wenn man an das Salzsäuredefizit denkt. Eine solche Erhöhung der HCl-Ausscheidung, die dieses decken würde, kann man nicht erzwingen. Die Salzsäure wird ja in sehr vielen Fällen von Ca. ventriculi, wie Cahn und v. Mehring (16) nachgewiesen haben, in fast unveränderter Menge sezerniert. Emerson (17) zeigte dann, daß sie durch eine fermentartige Substanz, die aus der Geschwulst stammt, in ähnlicher Weise gebunden ist, wie Eiweiß und Peptone. Man könnte deshalb versuchen 2 Probefrühstücke zu geben, von absolut gleich geringem Eiweißgehalt, von denen aber eines bedeutend stärker reizend wirkt, wie das andere, und müßte sehen, ob man bei dem zweiten nicht eine deutliche Vermehrung der Gesamtacidität findet, wobei dann die größere Menge der sezernierten Salzsäure an eine größere Menge des „Geschwulstfermentes“ gebunden wäre und mit titriert werden könnte. Doch wird man Gewißheit auch kaum bekommen.

In kurzen Worten läßt sich das Resultat der Untersuchungen folgendermaßen zusammenfassen: In 54 % der beobachteten Fälle wurde auf Darreichung des Bouillonfrühstücks hin eine vermehrte

Saftabscheidung konstatiert, 13 % verhielten sich vollkommen indifferent. Die übrigen 33 % reagierten auf das Ewald'sche Probe-frühstück besser als auf die Bouillon.

In manchen Fällen von Magenerkrankungen ist also mit Darreichung des bisherigen Probefrühstückes dasselbe, wenn nicht gar ein besseres Resultat zu verzeichnen, wie bei dem neuen. Es ist daher nicht zulässig von vornherein die bisherige Methode der Diagnostik völlig zu verlassen. Allerdings sind wir in recht vielen Fällen — und dabei wäre besonders an die auf Hypersekretion verdächtigen zu denken — gezwungen zu individualisieren, um auf Grund einer erweiterten Methodik die Möglichkeit einer Sicherstellung der Diagnose zu gewinnen.

Es wurde auch in einer Anzahl von Fällen dem Verhalten von Pepsin und Lab Beachtung geschenkt. Leider waren die Beobachtungen, soweit sie das Pepsin betreffen, nicht verwertbar, da sich die von Groß angegebene Methode für die quantitative Bestimmung des Pepsingehaltes im Verlaufe der Arbeit als unzureichend herausstellte. Die Labsekretion schien, soweit sich dies feststellen ließ, der Pepsinabscheidung parallel zu laufen. Bei Anwendung der von Blum und Fuld angegebenen Methode wurde in einem Fall von chronischer Gastritis (Fall 11) die Labsekretion beträchtlich herabgesetzt gefunden, der Magensaft labte nur noch in $\frac{1}{40}$ Verdünnung, während man sonst noch bei einer Verdünnung von 1 : 200 bis 1 : 500 starke Labung erhielt. In 2 Fällen von Carcinom sah ich eine Herabsetzung des Labvermögens bis auf $\frac{1}{20}$, ja bis auf ein $\frac{1}{4}$ Verdünnung. Ganz labfreie Magensäfte wurden niemals beobachtet. Im allgemeinen schwankte die Labsekretion nur in geringen Grenzen, und eine deutliche Beeinflussung durch die Anwendung des Bouillonfrühstücks konnte nicht festgestellt werden.

III. Die Indikatorenmethode zur HCl-Bestimmung.

Bei der Bedeutung, welche der freien Salzsäure für die Verdauung zukommt, ist es natürlich erwünscht, daß auch der Medicus practicus ein Mittel in die Hand bekommt, mit dem er sich über den Gehalt des Magensaftes an solcher ohne größeren Zeitverlust orientieren kann. Die gebräuchlichste und die praktischste Methode war bisher die Titration mit Dimethylamidoazobenzol oder

mit Kongo kombiniert mit der Günzburg'schen Reaktion, welche auch in obigen Untersuchungen angewandt wurde. Immerhin ist diese Art des Arbeitens noch reichlich zeitraubend und, wenn nicht ganz sorgfältig ausgeführt, leicht ungenau, außerdem besitzt sie den Fehler aller Titriermethoden, daß sich während der Titration die Acidität beständig verschiebt, indem bei dem Zusammenbringen mit der starken Lauge ständig locker gebundene Salzsäure frei wird und so zu ungenauen Resultaten führt. Dem Bestreben, unsere Untersuchungsmethoden auch wissenschaftlich möglichst einwandfrei zu gestalten, verdankt wohl die neue Methode ihre Entstehung, die von Michaëlis und Davidsohn (7) ausgearbeitet wurde. Es sei mir zum Schluß noch gestattet mit wenigen Worten auf dieselbe einzugehen.

Auf physikalisch-chemischem Wege wurde von den oben genannten Autoren mittels Konzentrationsketten der Gehalt an Wasserstoffionen bei einer Anzahl von Magensäften festgestellt, da lediglich durch die Wasserstoffionenkonzentration der Aciditätsgrad einer Flüssigkeit bedingt ist. Dann wurde eine Reihe von Farbstofflösungen den verschiedenen sauren Säften zugesetzt und die Farbnuancen bei einer gewissen Acidität bezeichnet und in eine Tabelle eingetragen. Es gelang auf diese Weise ein Schema zu entwerfen, aus dem jederzeit der H-Ionengehalt und damit die wirksame freie Säure leicht abgelesen werden kann.

Es müßte dann bei Vergleich mit der Titriermethode einer Wasserstoffionenkonzentration von 0,0033 g H-Ionen titrimetrisch 3,3 ccm n_{10} Natronlauge entsprechen. Das tut es nun tatsächlich nicht, sondern man erhält eben wegen jener Verschiebung der Reaktion titrimetrisch einen scheinbar beträchtlich höheren Wert für freie Salzsäure. Die beiden Autoren stellen in ihrer Arbeit den Zahlen der Wasserstoffionenkonzentration die titrimetrisch gewonnenen Werte für die Gesamtacidität und nicht für die freie Salzsäure einander gegenüber. Diese Werte lassen sich aber gar nicht miteinander vergleichen. Es wurden daher in dieser Arbeit den durch Titration mit Kongo für freie HCl gewonnenen Zahlen die durch die Indikatorenmethode erhaltenen Resultate zur Seite gestellt. Dabei stellte sich dann heraus, daß die beiden Werte zwar stets beträchtlich untereinander differieren, aber doch ließ sich ein deutlicher Parallelismus nicht verkennen:

War die Günzburg'sche Reaktion negativ, so ergab die Indikatorenmethode Werte unter 0,001, titrimetrischen Werten von Spuren freier Salzsäure bis zu 15 ccm n_{10} NaOH entsprachen Fär-

bungen zwischen 0,001 und 0,0033, solchen von 15—25 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH-Färbungen zwischen 0,0033 und 0,01, von 25—40 ccm solche zwischen 0,01 und 0,033; höhere Aciditäten hatten Farbennuancen von 0,033 an aufwärts.

Dieser Parallelismus beweist auch, daß den anwesenden organischen Säuren, die bei der Indikatorenmethode ja doch mit gemessen werden, eine praktische Bedeutung nicht zukommt, was bei der außerordentlich geringen Dissoziation derselben auch natürlich ist. Recht unangenehm ist, daß es bei der neuen Methode zwischen den Wasserstoffionenkonzentrationen von 0,01—0,033, also von 10 bis 33 g H-Ionen im Liter keine verschiedenen Färbungen mehr gibt und daß von 0,033—0,1 aufwärts ebenfalls ein Unterschied der Farben nicht vorhanden ist. Es ist der Sprung von 10—33 und erst von 33—100 H-Ionen doch etwas sehr groß. Man kann ja versuchen durch geeignete Verdünnungen eine größere Schärfe der Reaktion zu erzielen, aber das führt infolge der stärkeren Dissoziation sofort zu Ungenauigkeiten und beraubt die Probe ihres größten Vorzuges, der Handlichkeit. Bei Arbeiten, in denen es darauf ankommt feinere Aciditätsunterschiede zu verzeichnen, wie es auch in dieser Arbeit der Fall war, wird man stets wieder auf die Titriermethode zurückgreifen müssen. Liefert diese vielleicht auch nicht absolut einwandfreie Resultate, so ist sie doch als vergleichende Methode den Indikatoren bei weitem vorzuziehen. Auf eine größere Genauigkeit kann die Indikatorenmethode schon wegen der großen Sprünge von einer Farbennuance zur nächst höheren gerade bei den am meisten interessierenden Aciditätsgraden keinen Anspruch machen. Für die hohen Säurewerte, um die es sich bei Magensäften zu handeln pflegt, sind die Indikatoren eben nicht geschaffen. Braucht man aber eine wissenschaftlich genaue Angabe der Ionenkonzentration, so sind die Konzentrationsketten das souveräne Mittel. Immerhin hat die Indikatorenmethode für den klinischen Betrieb und auch wohl für den praktischen Arzt die Bedeutung, daß sie in sehr dringenden Fällen eine Möglichkeit bietet, sich bei einiger Übung mit wenigen Handgriffen ein annäherndes Bild von dem Gehalt einer Flüssigkeit an freier, wirksamer Säure zu machen. Das ist aber wohl der einzige Vorzug, den man ihr unbestritten zuerkennen muß.

Literatur.

1. Leube, Zeitschr. für klin. Med. Bd. VI.
2. Penzoldt, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 51 p. 545 ff.
3. Bickel, Medizin. Klinik, VI. Jahrgang Nr. 12 p. 451 ff.
4. Martius u. Lüttke, Die Magensäure des Menschen. Enke, 1892.
5. Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. T. I p. 172, 1903.
6. Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden 4. Aufl. p. 410, 1905.
7. Michaëlis, L., u. Davidsohn H., Zeitschr. für experimentelle Pathologie und Therapie VIII. Bd. p. 398 ff. 1911.
8. Pawlow, Das Experiment als zeitgemäße und einheitliche Methode medizinischer Forschung p. 19, 1900.
9. Groß, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin in Wiesbaden 1911 (Pfeiffer) p. 383.
10. v. Tabora, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin in Wiesbaden, 1911 (Pfeiffer) p. 378.
11. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden, 1898.
12. Curschmann, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin in Wiesbaden, 1910 (Pfeiffer) p. 323.
13. Grandauer, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 101, 1911 p. 302.
14. Mintz, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 104 Heft 5 u. 6. 1911 p. 481.
15. Günther, Die Orexinprobe zur Feststellung der Salzsäuresekretion des Magens. Inauguraldiss. Jena 1910.
16. Cahn u. v. Mehring, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 39 p. 233.
17. Emerson, Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 72 p. 415 u. 426.

Aus der kgl. medicin. Klinik zu Kiel: Direktor Prof. Dr. Lüt hje.
**Fermentuntersuchungen an einer isolierten menschlichen
Dünndarmschlinge und deren Bedeutung für einige neuere
Pankreasfunktionsproben.**

Von

H. Schlecht und G. Wittmund.

Die folgenden Untersuchungen wurden an einer Patientin an-
gestellt der von Herrn Professor Stöckel¹⁾ eine künstliche
Vagina aus einer isolierten unteren Dünndarmschlinge angelegt
worden war. Wir hatten durch das liebenswürdige Entgegenkommen
von Herrn Professor Stöckel die Gelegenheit, die Patientin un-
serer Klinik einige Tage zu beobachten, wofür wir auch an dieser
Stelle unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

Die Untersuchungen wurden angestellt, nicht weil wir er-
warteten, besondere neue physiologische Tatsachen zu finden,
sondern:

1. Zu dem Zwecke, festzustellen, welche Fermente z. Z.
nachweisbar waren, um später nach Ablauf gewisser Zeit Aufschluß
über eine Änderung im fermentativen Verhalten der isolierten
Schlinge zu erhalten.

2. In der Absicht, die neueren Pankreasfunktions-
proben — soweit sie sich auf Nachweis von Pankreasferment im
Darminhalt stützen — hinsichtlich der Fehlerquellen zu prüfen,
welche durch andere den Pankreasfermenten ähnliche bzw. in
in ihrer Wirkung identische Fermente der Darmschleimhaut hervor-
gerufen werden könnten. Da auf Grund dieser angeblichen Fehler-
quellen von verschiedenen Seiten²⁾ einer Reihe von Pankreas-

1) Über die Bildung einer künstlichen Vagina. Zentralbl. für Gynäkol.
1912 Nr. 1.

2) Wir können hier nicht auf die gesamte Literatur über die Pankreas-
funktionsprüfung eingehen und verweisen daher auf die Arbeiten von Gläßner,
Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. VI. Albu, Beitr. z. Diagnostik d. inn.

funktionsproben der Vorwurf gemacht wird, daß sie nicht genügend die physiologischen Tatsachen berücksichtigen, war uns die kritische Nachprüfung um so erwünschter, als Fermentuntersuchungen mit einem menschlichen Darmsaft, der aus einer gänzlich dem Zufluß des Pankreassaftes entzogenen Dünndarmschlinge stammte, nur wenige¹⁾ vorliegen.

Es entsprach die Operation einer Thiryfistel am Hunde.

Wir geben im folgenden einen kurzen Auszug einer der Veröffentlichung von Stöckel entnommenen Schilderung der Operation:

Status: Hymen angelegt, völlig geschlossen; Scheide fehlt ganz. Urethra nicht bedeutend erweitert; per Rectum weder Uterus, noch Ovarien, noch Tumoren zu fühlen.

Operation: Querer Schnitt über das Hymen. Nach Durchtrennung des muskulösen Beckenbodens durch Auseinanderdrängen des lockeren Gewebes des Septum vesico-rectale wird eine geräumige Bindegewebshöhle geschaffen. Sodann Laparotomie (medianer Längsschnitt). Das Cöcum wird aufgesucht und von hier aus das Ileum nach aufwärts verfolgt. Sein Mesenterium ist ca. 30 cm vom Cöcum entfernt, recht lang. An dieser Stelle doppelte Unterbindung und Durchtrennung des Darmes. 25 cm weiter oberhalb nochmals doppelte Unterbindung und Durchtrennung. Die beiden abgebundenen Enden des ausgeschalteten Ileumstückes werden durch Tabaksbeutelnaht eingestülpt und gedeckt; ebenso die beiden abgebundenen Darmenden aufwärts und abwärts von dem ausgeschalteten Darmstück, die sodann in isoperistaltischer Richtung nebeneinander gebracht und durch breite, laterale Enteroanastomose miteinander vereinigt werden. Dazu werden die beiden Darmenden über das Mesenterium des ausgeschalteten Darmstückes herüber gezogen, so daß letzteres unterhalb der Vereinigungsstelle liegt. Die den vereinigten Darmstücken zugehörigen Segmente des Mesenteriums liegen nach vollendeter Darmnaht lückenlos und in der Nähe der Naht gekreuzt aneinander bzw. übereinander. Jetzt wird genau in der Mitte der ausgeschalteten Darmschlinge gegenüber ihrem Mesenteriumansatz ein Seidenfadenzügel durch die äußere Darmwand gelegt. In die Bindegewebshöhle zwischen Rectum und Blase wird eine Kornzange eingeführt, die nach oben durch das Peritoneum hindurchgestoßen wird. Erweiterung des Loches, Herableiten des ausgeschalteten Darmstückes aus der peritonealen Höhle in die für die Vagina bestimmte Bindegewebshöhle hinein, in welche das Darmstück in zwei parallel nebeneinander und dicht aneinander gedrängte Schenkel zu liegen kommt. Das ausgeschaltete Darmstück wird soweit herabgezogen, daß seine Kuppe die äußere Haut überragt. Die beiden parallelliegenden Darmschenkel werden vorn und hinten mit einigen Nähten aneinander geheftet. Eröffnung der Darmkuppe durch Inzision und Vernähen des

u. chir. Pankreaserkrank. Halle 1911. Frank u. Schittenhelm, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. VIII, 1911.

1) s. Literatur bei Cohnheim, Die Physiologie der Verdauung und Ernährung 1908 p. 88.

Darmwundrandes mit dem Wundrande der äußeren Haut bzw. des Hymens. Von dem so hergestellten „Introitus vaginae“ führen demnach 2 über 10 cm lange Kanäle — die beiden aneinander liegenden Darmschenkel — nach oben, so daß also eine Vagina duplex vorhanden ist.

Am 3. November 1911 wurde die Patientin in unsere Klinik aufgenommen. Sie erhielt in den ersten Tagen eine gemischte Diät und später abwechselnd eine eiweißreiche, kohlehydratreiche und fettreiche Diät. Leider konnte die Untersuchung nicht auf über 2 bis 3 Tage bei jeder Diätform ausgedehnt werden, da Patientin nicht zu längerem Bleiben zu bewegen war.

Die eiweißreiche Diät bestand aus: 400 g Hackfleisch, 25 g Weißbrot, 2 Eier, 200 ccm Milch, 100 g Kartoffelbrei.

Die kohlehydratreiche Diät aus: 300 g Erbsen mit 15 Butter, 300 g Maizenabrei, 50 g Zucker, 80 ccm Himbeersaft, 5 g Zwieback.

Die fettreiche Diät aus: 200 g Bohnen mit 100 g Speck, 300 g Bouillon, 100 g Butter, 100 g Brot, 50 g Kartoffeln.

Die Mahlzeiten wurden innerhalb 1—1½^h eingenommen und unmittelbar nach der ersten Mahlzeit in die Darmvagina ein Drainrohr eingeführt, das gut abgeschlossen und isoliert in eine Aufnahmeflasche führte. Die Patientin blieb in ruhiger Rückenlage liegen, nach 8 Stunden wurde die Aufnahmeflasche abgenommen, der abgeflossene Darmsaft wurde sofort energisch zentrifugiert (3 × 5 Minuten in einer elektrischen Zentrifuge), die Mengen gemessen und die Proben sofort angesetzt. Die Reaktion des Saftes war stets schwach alkalisch.

I.

a) Die Mengen des aufgefangenen Darmsaftes waren folgende:

	Eiweißdiät	Kohlehydrat	Fettdiät
I.	6,3	6,1	3,8
II.	7,5	2,0	2,5
III.	5,0	3,0	—
Durchschnitt	6,2	3,7	3,1 ccm

Die Sekretion war also am ergiebigsten nach eiweißreicher Diät.

b) Von Fermenten suchten wir nachzuweisen:

1. Trypsin: Zum Nachweis des Trypsins bedienten wir uns des Mett'schen Röhrchens, das nach Untersuchungen von Frank und Schittenhelm sicher nur vom Trypsin angedaut wird, der Serumplatte nach Müller-Schlecht und der Fibrinflocke. Mit diesen Methoden konnte Trypsin nicht nachgewiesen werden. Da die Anwesenheit von tryptischem und gleichzeitig auch von proteolytischem Leukocytenferment dadurch ausgeschlossen werden konnte, daß genuines Eiweiß (Serumplatte, Mett'sches Röhrchen, Fibrinflocke) nicht angedaut wurden, haben wir

2. Erepsin mit Glycyltryptophan nachgewiesen. In allen mit Glycyltryptophan angesetzten Proben wurde durch Bromwasserzusatz freies Tryptophan nach 24stündiger Einwirkung des Darmsaftes nachweisbar. Die Kontrollprobe ohne Darmsaft war stets negativ. Die Anwesenheit von Erepsin ergab sich auch daraus, daß eine 1‰ Kaseinlösung von dem Darmsaft deutlich unverdaut wurde.

3. Diastase wurde nach der Methode von Wohlgemuth¹⁾, wenn auch in geringen Mengen, in allen Darmsäften vorgefunden. Die Mengen der nachweisbaren Diastase betragen nach der Formel von Wohlgemuth berechnet bei

$$\begin{array}{ll} \text{Eiweißdiät} & D \frac{37^{\circ}}{24^{\text{h}}} = 10-80 \\ \text{Kohlehydratdiät} & = 20-80 \\ \text{Fettdiät} & = 20-160 \text{ Einheiten.} \end{array}$$

Wesentliche Differenzen bei verschiedener Ernährung traten also nicht zutage. Die Zahlen stimmen auffallend gut mit denjenigen überein, die Wakabayashi und Wohlgemuth²⁾ an Hunden mit Thyrifisteln gefunden haben. ($D \frac{38^{\circ}}{24^{\text{h}}} = 20-156 \text{ E.}$) Wenn man nach Wohlgemuth³⁾ für den reinen Hundepankreassaft Werte zwischen 4000 und 16000 findet, so wird man zugeben müssen, daß die Schwankungen zwischen 20—160 E. nicht von quantitativer Bedeutung sein können. Es bestätigt unser Resultat den Befund von Nagano⁴⁾, der in einem ähnlichen Fall von Thyrifistel am Menschen geringe Mengen Diastase fand.

4. war eine Lipase nachweisbar, und zwar in der Weise, daß nach dem Vorgange von Hanriot und Camus⁵⁾, Boldireff⁶⁾ und Wohlgemuth und Wakabayashi die Bildung freier Fettsäuren aus einer 1‰ Monobutyrlösung bestimmt wurde. Auch hier waren von der Ernährung abhängige Schwankungen nicht festzustellen. Die Mengen verbrauchter $\frac{1}{10}$ NaOH betragen bei 24 stündiger

1) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. 1908 Bd. 9. Berliner klin. Wochenschrift 1910 Nr. 3.

2) Wakabayashi u. Wohlgemuth, Intern. Beitr. zur Pathol. und Therapie der Ernährungsstörungen usw. 1911 Bd. 2.

3) Wohlgemuth, l. c.

4) Nagano, Mitteil. aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1902 Nr. 9.

5) Hanriot u. Camus, Compt. rend. de l'acad. des scienc. 1897 Bd. CXXIV p. 233.

6) Boldireff, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 50, 1907.

Einwirkung von 1 ccm Darmsaft auf 5 ccm Monobutyrlösung 0,25 bis 0,45 ccm.

Die Untersuchungen bestätigen also für den Menschen die von Boldireff¹⁾, Wakabayashi und Wohlgemuth für den Hund gefundene Tatsache, daß der Darmsaft in geringem Grade lipolytisch wirkt. Gläbner²⁾ behauptet dagegen, daß Lipase nur im Pankreassaft vorhanden sei. Nagano hat auch in dem oben erwähnten Fall keine Lipase nachweisen können.

5. Konnte mittels einer 5% Blutkörperchenaufschwemmung ein Hämolysin im Darmsaft nachgewiesen werden.

Darmsaft	Blutkörper	3 Std. Brutschrank	24 Std. Eisschrank
1,0	2 ccm		+
0,5	"		+
0,25	"	schwach	+
0,125	"	"	+
Kontrolle	"		0

Es ist also auch im reinen menschlichen Darmsaft ein Hämolysin vorhanden, wie es von Bloch³⁾, in den Fäces, von Wohlgemuth⁴⁾ für den menschlichen Pankreassaft, von Neuberg und Reicher⁵⁾ für Hundepankreassaft, von Wakabayashi und Wohlgemuth⁶⁾ für Hundedarmsaft nachgewiesen wurde.

II.

Ein Teil der neueren Funktionsprüfungen des Pankreas sucht bekanntlich die Diagnose einer gestörten Pankreasfunktion dadurch zu erbringen, daß eine Abnahme, resp. ein Fehlen des spezifischen vom Pankreas gelieferten äußeren Sekretes bzw. der in diesem enthaltenen Fermenten nachgewiesen wird; sei es, daß die Fäces auf diese Fermente untersucht werden, sei es, daß man Kapseln, resp. chemische Verbindungen per os eingibt, durch deren Lösung oder Spaltung ein Reaktionskörper frei wird, der im Urin nachgewiesen werden kann. Man hat dieses Ziel sowohl durch Bestimmung des proteolytischen und lipolytischen Fermentes wie auch der Diastase und Nuclease zu erreichen versucht. Alle auf dem Prinzip des Fermentnachweises im Darm-

1) l. c.

2) Gläbner, Med. Klinik 1911 Nr. 29.

3) Bloch, Biochem. Zeitschr. Bd. V p. 79.

4) Wohlgemuth, Ebend. Bd. IV p. 271.

5) Neuberg u. Reicher, Biochem. Zeitschr. Bd. IV p. 281.

6) Wakabayashi u. Wohlgemuth, l. c.

inhalt basierenden Pankreasfunktionsproben haben nur mit dem Umstand zu rechnen, daß auch im reinen Darmsaft eiweiß-, fett- und kohlehydratspaltende Fermente vorhanden sind. Eines der wichtigsten Kriterien für die Brauchbarkeit einer Pankreasprobe ist also in der Forderung begründet, daß die Probe mit Sicherheit den störenden Einfluß dieser Darmfermente auszuschalten vermag. Wir haben deshalb eine Reihe von neueren Pankreasfunktionsproben mit dem reinen menschlichen Darmsaft untersucht, um zu entscheiden, inwieweit die einzelnen Proben dieser Grundbedingung für ihre Brauchbarkeit gerecht werden. Auf die jeweiligen sonstigen Vorteile resp. Nachteile der einzelnen Proben soll dabei an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Wir kamen zu folgenden Resultaten:

1. Die Groß'sche Kaseinmethode¹⁾: Die Proben wurden genau nach den Angaben von Groß angesetzt, in Verdünnungen von 1 bis 0,1 ccm Darmsaft zu 10 ccm 1‰ Kaseinlösung. Mit allen gewonnenen Darmsäften ließ sich eine Verdauung des Kaseins (vereinzelt selbst in einer Verdünnung von 0,1:10) feststellen. Es entspricht dies der Angabe Cohnheims, daß das Erepsin auch das Kasein anzugreifen vermag und bestätigt die Befunde von Frank und Schittenhelm²⁾. Allerdings war in unseren Versuchen die Kaseinverdauung eine verhältnismäßig geringe, denn selbst in der schwächsten Verdünnung, also bei stärkstem Fermentgehalt, war nie ein vollkommenes Klarbleiben auf 1%, Essigsäurezusatz d. h. vollständige Verdauung erfolgt.

2. Die Serumplatte nach Müller-Schlecht³⁾: Eine Dellenbildung auf der Serumplatte trat nicht auf bei Anwendung des reinen Darmsaftes, wenn er unter allen Kautelen gewonnen war. Wir müssen besonders auf die von London⁴⁾ beschriebene Schwierigkeit hinweisen, aus Thiryfisteln absolut reinen Darmsaft ohne Beimengungen von Leukocyten und damit proteolytischer Fermente zu erhalten. Das gilt auch für unsere Versuche. In solchen Säften, die Beimengungen fester Partikel oder reichlich Schleim enthielten, konnten wir in den abzentrifugierten Beimengungen mit der Serumplatte geringste Spuren von Proteolyse

1) Groß, Deutsche med. Wochenschr. 1909 Nr. 35.

2) Frank u. Schittenhelm, l. c.

3) Schlecht, Münch. med. Wochenschr. 1908 Nr. 14. Zentralbl. f. inn. Med. 1909 Nr. 6. Müller u. Schlecht, Med. Klinik 1909 Nr. 16 u. 17.

4) In Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden, herausgegeben von Abderhalden 1910 Bd. III. p. 113.

nachweisen. Mikroskopisch erwies es sich dann stets, daß solche Partikel Leukocyten enthielten. Mit reinem Darmsaft war eine Dellenbildung auf der Serumplatte nicht nachweisbar. Wir können also die Einwendungen von Frank und Schittenhelm nicht bestätigen, welche eine geringe Dellenbildung auch bei Fehlen des Trypsins gefunden haben, die, wie die Autoren sagen, allerdings nur so gering war, daß sie praktisch kaum in Frage kommen kann.

Wir haben auch mit Erepsin, das wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Cohnheim verdanken, keine Dellenbildung auf der Serumplatte nachweisen können, worauf an anderer Stelle näher eingegangen werden wird.

3. und 4. Die Sahli'sche Glutoidkapsel ging ebensowenig wie die von Schlecht¹⁾ zum Trypsinnachweis in den Fäces angegebene Geloduratkapsel, innerhalb 48 Stunden dem Darmsaft zugesetzt, in Lösung über. Beide Kapseln blieben auch in dem reinen Erepsin ungelöst.

5. Die Wohlgemuth'sche Diastase-Probe: Nach dem oben I. sub 3 ausgeführten ist stets Diastase in dem Darmsaft nachweisbar, aber die Menge ist außerordentlich gering im Verhältnis zur Diastase des Pankreassaftes, 20 bis 160 E im Darmsaft: 400 bis 16 000 E im Pankreassaft, so daß ein wesentlicher Fehler praktisch gemacht kaum werden kann, wenn man die Fehlergrenze genau kennt.

6. Die Schmidt'sche Kernprobe: In einem 24 Stunden im Darmsaft gehaltenen und nach Schmidt'scher²⁾ Vorschrift gehärteten Fleischwürfelchen fanden wir die Kerne alle gut erhalten. Nuclease scheint also wenigstens nicht in einer die Schmidt'sche Kernprobe störenden Weise im Darmsaft vorzukommen.

7. Die Winternitz'sche³⁾ Pankreasprobe: Das Pankreasdiagnostikum Winternitz wurde im Verhältnis 1:1 zum Darmsaft zugesetzt. Ohne Anwesenheit von Galle trat keine Abspaltung von freiem Jod ein. Nach Zusatz von einem Tropfen reiner Galle war eine deutliche Jodabspaltung nachweisbar. Es scheint demnach, daß doch auch reiner menschlicher Darmsaft Abspaltung des Jods aus dem jodierten Fettsäureäthylester (Mono-

1) Schlecht, Zentralbl. f. inn. Med. 1909 Nr. 6.

2) Schmidt, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 87 p. 456.

3) Winternitz, Verhandl. d. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911.

jodbehensäureäthylester) hervorrufen kann, eine Fehlerquelle, die bei Anwendung der Probe zu berücksichtigen ist.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß die für die Brauchbarkeit einer Pankreasfunktionsprobe (soweit sie sich auf Fermentnachweis in dem Darminhalt stützt) notwendige Forderung der vollständigen Ausschließung etwaiger Fehlerquellen durch andere Darmfermente, die das Vorhandensein von Pankreasfermenten fälschlich vortäuschen könnten, am ehesten erfüllt wird durch die folgenden: Fibrinflocke, Mettsches Röhrchen, Serumplatte, Glutoid- und Geloduratkapsel, Schmidt'sche Kernprobe. Denn bei diesen Proben findet eine störende Verdauung durch reinen menschlichen Darmsaft, resp. die in diesen enthaltenen Fermente nicht statt.

Die übrigen Proben wie die Kaseinprobe nach Groß, die Diastaseprobe von Wohlgemuth und das Pankreasdiagnostikum Winternitz sind physiologisch anfechtbar, da eine mäßige Einwirkung durch reinen menschlichen Darmsaft bei ihnen erfolgt. Doch dürfte bei dem geringen Grade dieser störenden Einwirkung und bei Kenntnis der Fehlerquellen durch den Fermentgehalt des Darmsaftes die praktische Verwendbarkeit wenigstens der ersteren beiden nicht wesentlich beeinflußt werden.

Aus der medizinischen Klinik zu Gießen (Prof. Dr. Voit).
Über die Saponinresistenz der roten Blutkörperchen des Menschen bei verschiedenen Krankheiten.¹⁾

Von

Dr. J. Heuberger, und **Dr. W. Stepp,**
Assistent. Privatdozent und Assistent.

Unter den verschiedenen hämolytischen Substanzen nimmt das Saponin insofern eine besondere Stellung ein, als sich zwischen ihm und gewissen Bestandteilen der Blutkörperchenstromata bestimmte Beziehungen nachweisen lassen. Ransom²⁾ fand in seinen bekannten Versuchen, daß das Blutserum die Erythrocyten gegenüber der hämolytischen Kraft des Saponins wirksam zu schützen vermag und konnte weiterhin zeigen, daß das Serum diese Schutzkraft dem in ihm stets vorhandenen Cholesterin verdankt. Da nun andererseits das Cholesterin gleichzeitig ein nie fehlender Baustein der Blutkörperchenhülle ist, so erklärte Ransom die Saponinhämolyse mit der Vorstellung, daß das Cholesterin, im Serum gelöst, die Blutkörperchen vor der Hämolyse schützt, während es als Bestandteil der Blutkörperchen selbst die giftige Einwirkung des Saponins ermöglicht.

Pascucci³⁾, der auf Veranlassung Hofmeister's den Mechanismus der Hämolyse an sogenannten „künstlichen Blutkörperchen“, d. h. an Lecithin-Cholesterin-Seidenstoffmembranen studierte, fand solche Membranen gegenüber dem Saponin um so widerstandsfähiger, je größer ihr Gehalt an Cholesterin im Vergleich zum Lecithin war.

In guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen Pascucci's an „künstlichen Blutkörperchen“ stehen die Befunde von

1) Die Veröffentlichung dieser schon im Mai 1911 fertiggestellten Arbeit verzögerte sich aus äußeren Gründen.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1901 Nr. 13.

3) Hofmeister's Beiträge Bd. VI, 1905 p. 543 u. 552.

Kurt Meyer¹⁾, der an lebenden roten Blutkörperchen die Beziehungen zwischen dem Gehalt der Blutkörperchen an Lecithin und Cholesterin und ihrer Resistenz gegen Saponin verfolgte. Da nämlich durch die Analysen Abderhalden's²⁾ festgestellt war, daß die Blutkörperchen verschiedener Tierarten sehr große Unterschiede im Lecithin- und Cholesteringehalt aufweisen, schien es denkbar, daß dieses Verhalten auch in der Resistenz der Blutkörperchen gegen Saponin zum Ausdruck käme, ähnlich wie bei den künstlichen Blutkörperchen Pascucci's. In der Tat konnte Kurt Meyer bei seinen Hämolyseversuchen an den roten Blutkörperchen verschiedener Tierarten bestimmte Beziehungen zwischen dem Quotienten Lecithin:Cholesterin und ihrer Resistenz gegen Saponin nachweisen. Zum Vergleich ordnete er die untersuchten Blutarten nach ihrer Resistenz gegen Saponin in einer Reihe und stellte dieser Reihe die gleichen Blutarten nach dem Quotienten Lecithin:Cholesterin geordnet gegenüber. Ein Vergleich beider Reihen zeigte eine fast vollkommene Proportionalität zwischen Resistenz und Cholesteringehalt.

Nun konnten sich zwar andere Untersucher (Rywosch³⁾, Port⁴⁾) von einem so strengen Parallelgehen zwischen Saponinresistenz und dem Quotienten Lecithin:Cholesterin nicht überzeugen. Immerhin sprechen auch sie dem Cholesteringehalt der Erythrocyten eine große Bedeutung für die Resistenz gegen Saponin zu.

Schien es auch nach den vorliegenden Untersuchungen somit nicht möglich, mit Hilfe der Saponin-Resistenzbestimmung vergleichende Aufschlüsse über den Cholesteringehalt der Erythrocyten mit absoluter Exaktheit zu bekommen, da offenbar noch andere Verhältnisse mitsprechen, so konnte sich vielleicht doch ein gewisser Einblick in die Lipoidstruktur der Blutkörperchenhülle auf diesem Wege gewinnen lassen, besonders da es zunächst aus quantitativen Gründen kaum möglich sein dürfte, beim Menschen die einzelnen Substanzen der Blutkörperchenstromata direkt zu analysieren.

Da nach den Forschungen der letzten Jahre das Verhalten der Blutkörperchenlipoide ein besonderes Interesse beansprucht, so haben wir es uns zur Aufgabe gemacht, systematisch die Re-

1) Hofmeister's Beiträge Bd. XI, 1908 p. 357.

2) Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 25, 1898, p. 67.

3) Pflüger's Arch. Bd. 116, 1907 p. 229.

4) Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 99, 1910 p. 259.

sistenz der gewaschenen Erythrocyten gegen Saponin bei verschiedenen Krankheiten zu prüfen.

Es schien ja nach den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen von Morawitz¹⁾ und Itami und Pratt²⁾, sowie Sattler³⁾ denkbar, daß hier Unterschiede sich nachweisen ließen, die dann mit aller Vorsicht gewisse Rückschlüsse auf die Lipidstruktur der Erythrocyten erlauben würden.

Unsere Versuchsanordnung war folgende: Das mittels Aderlaßnadel aus der gestauten Armvene entnommene Blut wurde in einem Bechergläschen aufgefangen. Davon wurde sofort 1 ccm mit einer Pipette aufgesaugt und in ein graduiertes Zentrifugierglas von 10 ccm Inhalt gegeben, das, um die Gerinnung zu verhindern, mit 1,5 % Natriumcitratlösung gefüllt war. Die Pipette selbst wurde dann mit Natriumcitratlösung sorgfältig ausgespült, um die an den Wänden der Pipette klebenden Blutscheiben nicht zu verlieren. Die so gewonnene Blutkörperchenemulsion wurde sofort scharf zentrifugiert, die Blutkörperchen mit 0,85 % Kochsalzlösung 3—4 mal ausgewaschen, schließlich wurde bis zur Marke 10 des Zentrifugiergläschens mit 0,85 % Kochsalzlösung aufgefüllt, so daß eine 10 % Blutkörperchenemulsion resultierte.

Wir benutzten in unseren Versuchen das Merck'sche Saponinpräparat, von dem wir uns eine Stammlösung hergestellt hatten. Davon wurden vor jedem Versuch die nötigen Verdünnungen frisch bereitet.

Die Hämolyseversuche wurden in einem Gesamtvolumen von 0,5 ccm mit einer 5 % Blutkörperchenemulsion vorgenommen. Die Ablesung erfolgte nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank, und zwar wurde immer das Gläschen mit + bezeichnet, in dem noch komplette Hämolyse aufgetreten war. Nur wenn in einem Gläschen noch eine Spur Trübung zu konstatieren war, wurde dafür die Bezeichnung f. k. = fast komplett eingetragen.

In der Tabelle I sind die untersuchten Fälle in der Reihenfolge, wie sie zur Untersuchung kamen, eingetragen.

Die Tabelle zeigt, wie ein einfacher Blick lehrt, erhebliche Schwankungen der Resistenzbreite und zwar in dem Sinne, daß die geringste Resistenz in Fällen von Anämie, die stärkste Resistenz bei einem Fall von Hyperglobulie vorhanden war. Da die Resistenzunterschiede vielleicht auf die Differenzen in der Zahl der Erythrocyten in der Volumeneinheit zu beziehen waren, so haben wir in einer weiteren Versuchsreihe neben der Resistenzbestimmung gleichzeitig Zählungen der Erythrocyten vorgenommen und die erhaltenen Resultate in der folgenden Tabelle geordnet und zwar

- 1) Münchener med. Wochenschr. 1908 Nr. 35.
- 2) Biochem. Zeitschr. Bd. 18, 1909 p. 302.
- 3) Folia Hämatologica Bd. IX, 1910 p. 216.

in absteigender Reihe nach der Zahl der Blutkörperchen in der Volumeneinheit (s. Tab. II).

Tabelle I.

5% Blutkörperchenemulsion in 0,5 ccm Gesamtvolumen.

Lfd. Nr.	Diagnose	Alter in Jahren	In 0,5 ccm Gesamtvolumen sind gelöst mg Saponin														
			0,1	0,06	0,05	0,045	0,040	0,035	0,030	0,025	0,020	0,015	0,010	0,005			
1	CO ₂ -Vergiftung	30	+	+	+	+	+										
2	Asthma bronchiale	27	+	+	+	+	f. k.										
3	Lues cerebri	38	+	+	+	+	f. k.										
4	Ischias	31	+	+	+	+	+										
5	Lues spinalis	54	+	+	+	+	+										
6	Lues (Kachexie)	29	+	+	+	+	+	+									
7	Perniziöse Anämie	30	+	+	+	+	+	+	+								
8	Nephritis	23	+	+	+	+	+	+	+	+				+			
9	Neurasthenie	22	+	+	+	+	f. k.										
10	Pneumonie	23	+	+	+	+	+	+	f. k.								
11	Hyperglobulie	56	+														
12	Rauchvergiftung	35	+	+	+	+	+	+									
13	Nephritis	28	+	+	+	+	+	+									
14	Nephritis	43	+	+	+	+	+	+									
15	Epilepsie	29	+	+	+	+	f. k.										
16	Nephritis	47	+	+	+	+	+	f. k.									
17	Blutendes Magenulcus	19	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
18	Chronische Darmblutung	57	+	+	+	+	+	+	+								
19	Typhus	26	+	+	+	+	f. k.										
20	Carcinoma ventr.	72	+	+	+	+	+										
21	Carcinoma ventr.	42	+	+	+	+	+	f. k.									
22	Tabes dorsalis	35	+	+	+	+	+										
23	Sublimatvergiftg.	32	+	+	+	+	+	+	f. k.								
24	Perniziöse Anämie	39	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	f. k.	
25	Hypacidität	37	+	+	+	+	f. k.										
26	Lungentuberkulose	26	+	+	+	+	+										
27	Neurasthenie	38	+	+	+	+	+										
28	Perniziöse Anämie	39	+	+	+	+	+	+	+	+							
29	Paratyphus	28	+	+	+	+	+	f. k.									
30	Nephritis chron.	28	+	+	+	+	+	+	+	f. k.							
31	Colitis	26	+	+	+	+	+	f. k.									
32	Anämie (sek.)	20	+	+	+	+	+	f. k.									
33	Emphysem	40	+	+	+	+	+										
34	Pachymeningitis luet.	38	+	+	+	+	+	f. k.									
35	Typhus	26	+	+	+	+	+	f. k.									

Aus der Tabelle II geht in der Tat hervor, daß die Resistenzschwankungen wohl ausschließlich abhängig sind von der Zahl der Erythrocyten in der Volumeneinheit, so daß die Resistenz des einzelnen Blutkörperchens gegen Saponin in allen untersuchten Krankheitsfällen ziemlich genau die gleiche ist.

Tabelle II.
5% Blutkörperchenemulsion in 0,5 ccm Gesamtvolumen.

Lfd. Nr.	Diagnose	Alter in Jahren	Blutkörperchenzahl in 1 mm ³	In 0,5 ccm Gesamtvolumen sind gelöst mg Saponia																
				0,1	0,09	0,08	0,07	0,06	0,050	0,046	0,040	0,036	0,030	0,025	0,020	0,015	0,010	0,005		
1	Hyperglobulie	56	9 060 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
2	Emphysem	40	5 190 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
3	Chron. Arthritis (Kniegelenk)	28	5 000 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
4	Typhus	26	4 840 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
5	Paratyphus	28	4 760 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6	Ikterus	23	4 730 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
7	Pachymeningitis, luet.	38	4 670 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
8	Carcinom vent.	72	4 500 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
9	Typhus mit Remiss.	26	4 500 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
10	Anämie	20	4 250 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
11	Nephritis	47	4 130 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
12	Ikterus (Carc. ventr.?)	43	4 070 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
13	Sublimatvergiftung	32	3 700 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
14	Chron. Darmblutung	57	3 500 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
15	Perniziöse Anämie	39	3 460 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
16	Dysenterie	26	3 460 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
17	Perniziöse Anämie	30	3 200 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
18	Chron. Nephritis	28	2 770 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
19	Blutendes Ulc. vent.	19	2 480 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
20	Perniziöse Anämie	39	1 040 000	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Besonders deutlich wird das, wenn wir die Werte der Tabelle II in der Weise umrechnen, daß wir bei jedem Falle die normale Zahl von 5 Millionen Erythrocyten annehmen und nun die Resistenzgröße vergleichen. Die dann erhaltenen in Tabelle III zusammengestellten Werte für die eben lösende Saponindosis beziehen sich so in allen Fällen stets auf die gleiche Zahl von Blutkörperchen in der Volumeneinheit. Wir bekommen Zahlen, die nur innerhalb geringer Grenzen schwanken. Die kleinen Schwankungen sind wohl bedingt durch individuelle Unterschiede, wie sie auch Kurt Meyer¹⁾ für die von ihm untersuchten Blutkörperchen verschiedener Tiere gefunden hatte.

Tabelle III (vgl. Tabelle II).

Lfd. Nr.	Diagnose	Alter in Jahren	Eben noch lösende Saponindosis (in mg) für 0,5 ccm einer 5% Blutkörperchenemulsion unter der Annahme, daß in allen untersuchten Blutproben die Zahl der Erythrocyten gleich ist (5 Mill. in 1 mm ³)
1	Hyperglobulie	56	0,044
2	Emphysem	40	0,038
3	Chron. Arthritis (Kniegelenk)	28	0,05
4	Typhus	26	0,045
5	Paratyphus	28	0,046
6	Ikterus	23	0,047
7	Pachymeningitis,luet.	38	0,043
8	Carcinom ventr.	72	0,044
9	Typhus mit Remiss.	26	0,044
10	Anämie, sek.	20	0,047
11	Nephritis	47	0,054
12	Ikterus (Carc. ventr.)	43	0,054
13	Sublimatvergiftung	32	0,048
14	Chron. Darmblutung	57	0,035
15	Perniziöse Anämie	39	0,036
16	Dysenterie	26	0,050
17	Perniziöse Anämie	30	0,037
18	Chron. Nephritis	28	0,045
19	Blutendes Ulc. ventr.	19	0,040
20	Perniziöse Anämie	39	0,048

Durch die Feststellung, daß beim Menschen die Saponinresistenz der gewaschenen Erythrocyten eine von der Zahl derselben in der Volumeneinheit bestimmte Größe darstellt, lassen sich vielleicht die Befunde von Erich Meyer und Emmerich²⁾ erklären, welche bei paroxysmaler Hämoglobinurie bisweilen erhebliche

1) l. c.

2) Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 96, 1909 p. 287.

Resistenzschwankungen der Erythrocyten gegen Saponin bei dem gleichen Individuum fanden. Diese Resistenzschwankungen sind möglicherweise vorgetäuscht durch Schwankungen der Erythrocytenzahl, wie sie bei paroxysmaler Hämoglobinurie beschrieben worden sind (vgl. besonders den instruktiven Fall von Manna-berg und Donath¹⁾).

Wie schon eingangs betont wurde, besteht ein gewisser Parallelismus zwischen der Saponinresistenz der Erythrocyten und dem Quotienten Lecithin:Cholesterin in deren Stromata. Aus unserer Untersuchung geht hervor, daß beim Menschen innerhalb verschiedener Krankheiten die Saponinresistenz der gewaschenen Erythrocyten — unter Berücksichtigung der Zahl in der Volumeneinheit — einen ziemlich konstanten Wert darstellt. Man möchte versucht sein, daraus den Schluß zu ziehen, daß auch die Lipoidstruktur der Erythrocyten im wesentlichen die gleiche ist. Gegen diese Schlußfolgerung bestehen nun gewisse Bedenken. Nach den Untersuchungen von Yagi²⁾ und Windaus³⁾ scheint nämlich das Saponin mit dem Cholesterin eine chemische Verbindung einzugehen. Schon Hausmann⁴⁾ hatte gefunden, daß das Cholesterin, welches, wie aus den Ransom'schen Versuchen hervorgeht, im Serum gelöst, die Saponinhämolyse hemmt, seine schützende Wirkung durch Besetzung der Hydroxylgruppe verliert. Es schien nun denkbar, daß, falls in den Blutkörperchen verestertes Cholesterin vorhanden ist, dieses eben wegen Besetzung der Hydroxylgruppe bei der Saponinhämolyse nicht wirksam in die Erscheinung tritt. In der Tat geht aus den Versuchen von Schmincke und Flury⁵⁾, die inzwischen veröffentlicht wurden, hervor, daß bei chronischer Ölsäurevergiftung beim Hund eine vermehrte Menge von verestertem Cholesterin in den Erythrocyten vorhanden sein kann, ohne daß eine vermehrte Resistenz der Erythrocyten gegen Saponin sich nachweisen läßt. Möglicherweise besteht ein ähnliches Verhalten bei gewissen Blutkrankheiten beim Menschen, und es müßte so auch hier eine vermehrte Menge von verestertem Cholesterin in den Blutkörperchenstromata dem Nachweis mittels der Saponinhämolyse entgehen. Der Aufschluß, den uns die Saponinhämolyse

1) Deutsches Arch. für klin. Med. Bd. 65, 1900 p. 285.

2) Arch. für experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 64, 1910 p. 141.

3) Zeitschr. für phys. Chem. Bd. 65, 1910 p. 110.

4) Hofmeister's Beiträge Bd. VI, 1905 p. 567.

5) Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 64, 1910 p. 126.

über das Verhältnis des Lecithins zum Cholesterin in dem Blutkörperchenstromata gewährt, ist somit ein unvollständiger.

Zusammenfassung.

1. Die Resistenzgröße der gewaschenen Erythrocyten gegen Saponin stellt, bezogen auf das einzelne Blutkörperchen, bei verschiedenen Krankheiten einen ziemlich konstanten Wert dar.

2. Die Bedeutung dieses Befundes für Schlußfolgerungen, die sich auf die Lipoidstruktur der Blutkörperchenstromata beziehen, wird eingeschränkt durch die Feststellung von Schmincke und Flury, daß beim ölsäurevergifteten Hund die Blutkörperchenstromata eine vermehrte Menge veresterten Cholesterins enthalten können, ohne daß die Resistenz der Blutkörperchen gegen Saponin steigt.

Aus der medicin. Universitätsklinik zu Leipzig.
Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. v. Strümpell.

Über die Häufigkeit basophil gekörnter und polychromatophiler Erythrocyten bei verschiedenen Anämien.

Von

Privatdoz. Dr. med. **Heinr. Wichern**, und **Felix Plotrowski**,

vorm. Assistenten der Klinik, jetzigem leit. Arzte
der inn. Abteil. des städt. Krankenhauses
in Bielefeld.

vorm. Medizinalpraktikanten
der Klinik, jetz. approb. Arzte
in Niepart (Posen).

Nachdem es durch sorgfältiges Studium des färberischen Verhaltens der Leukocyten gelungen war, eine größere Zahl verschiedener Arten innerhab dieser Zellengruppen festzustellen, ist man in neuerer Zeit dazu übergegangen, das Auftreten und Verschwinden der einzelnen Arten weißer Blutkörperchen unter physiologischen und pathologischen Bedingungen genauer zu verfolgen. Es haben sich dabei, wie bekannt, recht interessante Ergebnisse herausgestellt, und wir wissen nunmehr, daß z. B. die Leukopenie häufig nicht eigentlich eine Verminderung der Gesamtzahl weißer Blutzellen, sondern nur eine Herabsetzung oder ein Fehlen bestimmter Leukocytenformen bedeutet.

Dieses wichtige Ergebnis konnte nur dadurch gewonnen werden, daß in sorgfältig angefertigten Ausstrichpräparaten genaue Auszählungen der Einzelformen vorgenommen wurden. Dieses Verfahren, das sich hierbei also gut bewährt hat, ist natürlich ohne weiteres auch auf das Verhalten der roten Blutkörperchen gegenüber der Basophilie und Polychromasie übertragbar, scheint hier aber weniger häufig, als bei den weißen Blutzellen, benutzt worden zu sein. Die meisten Autoren haben sich nämlich damit begnügt, die Anzahl der normalen und veränderten Blutkörperchen nach dem Augenschein abzuschätzen und daraus ihre Schlüsse zu ziehen.

Wenn die so gewonnenen Resultate zwar wohl meist richtig

sein dürften, so können Irrtümer und erhebliche Schätzungsfehler doch nicht immer ausgeschlossen werden, und wir gehen sicherer, indem wir auch hier möglichst exakte Zählungen durchführen. Diese haben zugleich den Vorteil, uns im Einzelfalle den Vergleich mit der Gesamtzahl der Erythrocyten, Leukocyten, dem Hämoglobingehalt usw. durch kurvenmäßige Darstellung deutlich vor Augen führen zu können. Bei der großen Fülle von Fragen, die auf hämatologischem Gebiete noch der Lösung harren, müssen aber gerade solche bestimmten Feststellungen sehr erwünscht erscheinen, und, da nur eine große Masse gleichartiger Beobachtungen zur Entscheidung strittiger Ansichten herangezogen werden kann, dürfte jeder Beitrag in dieser Richtung willkommen sein.

Der wichtigste, ja, vielleicht der einzige Nachteil, der dieser Art der Untersuchung anhaftet, ist die große Mühe und der beträchtliche Zeitverlust, die damit verbunden sind und vielen Forschern heutzutage die Durchführung solcher Untersuchungen von vornherein als für sie unmöglich erscheinen lassen. Es kommt hinzu, daß die Zählungsergebnisse um so wertvoller werden, je sorgfältiger der einzelne Fall untersucht wird. Man wird daher im allgemeinen besser tun, eine kleinere Zahl von Präparaten und Fällen möglichst eingehend der Zählmethode zu unterwerfen, als eine große Masse weniger gründlicher Untersuchungen vorzunehmen.

Diese Erwägungen liegen darum folgender Mitteilung klinischer Beobachtungen zugrunde, die von dem einen von uns in veränderter Form zugleich als Doktordissertation¹⁾ der Leipziger medizinischen Fakultät eingereicht wurde. Während nun in dieser Dissertation die einschlägige Literatur ausführliche Berücksichtigung gefunden hat und auch die einzelnen Krankengeschichten kurz mitgeteilt worden sind, wollen wir uns hier im Interesse einer möglichst kurzen Darstellung lediglich auf die Veröffentlichung unserer eigenen Untersuchungsergebnisse beschränken und auf Grund dieser zu einzelnen Fragen der Hämatologie Stellung nehmen.

Bevor wir dazu übergehen, bedarf aber wohl die Technik unseres Vorgehens einer kurzen Erörterung. Wir stellten zunächst bei jedem der untersuchten Fälle die Gesamtzahl der roten und weißen Blutzellen (im cmm) mit Hilfe der Thoma-Zeiß'schen Zählkammer fest, sowie den Hämoglobingehalt nach Sahli oder Tallqvist und berechneten daraus den Färbeindex. Weiterhin fertigten wir möglichst gleichmäßige Blutausstriche an, fixierten diese in absolutem Alkohol und färbten 15 bis

1) Piotrowski, Inaug. Diss. Leipzig 1912.

20 Sekunden mit 20 fach verdünnter Borax-Methylenblaulösung (Grübler-Leipzig). Von den mit destilliertem Wasser abgespülten und getrockneten Präparaten wurden nur tadellos gelungene zu den Auszählungen verwendet.

Durch mehrere Zählungen stellten wir sodann fest, wie viele Erythrocyten durchschnittlich auf eine durch ein Okularnetzmikrometer begrenzte Fläche des Objektträgers enthalten waren und legten diese Zahl der weiteren Zählung veränderter Erythrocyten zugrunde. Da aber sowohl im einzelnen Präparate, als auch bei den verschiedenen Fällen Ungleichheiten des Ausstrichs vorkommen, überzeugten wir uns gelegentlich immer wieder, ob die angenommene Zahl der Erythrocyten auch dem wirkliche Befunde entsprach. Auf solche Weise wurden stets mindestens 50 000 rote Blutkörperchen durchgezählt, und diese Zahl schien uns, wie es uns auch einzelne noch genauere Untersuchungen bestätigten, für eine ausreichende Genauigkeit zu bürgen.

Von besonderer Wichtigkeit erschien es uns, auf die Durchmusterung jedes Gesichtsfeldes viel Zeit zu verwenden und namentlich erst dann mit der eigentlichen Zählung zu beginnen, wenn wir nach mehrmaligem Hineinblicken in das Mikroskop im einzelnen Gesichtsfelde keine neuen, d. h. vorher übersehenen, Erythrocytenformen fanden. Es kann nämlich nicht genug betont werden, daß das Auge sich jedesmal erst allmählich daran gewöhnt, die feinen Veränderungen der Basophilie und Polychromasie sicher zu erkennen.

Die gesamten von uns untersuchten Fälle, deren Zahl 30 beträgt, lassen sich nach klinischen Gesichtspunkten in 3 Gruppen einteilen. Es handelt sich nämlich erstens um einfache idiopathische oder sekundäre Anämien, bei denen sich wieder leichtere und schwerere voneinander trennen lassen, zweitens um perniziöse oder aplastische Anämien und endlich drittens um toxische Anämien durch Bleivergiftung.

Betrachten wir zunächst jede der 3 Gruppen für sich, so ergab sich bei den leichten Fällen der 1. Gruppe, deren Zahl 9 betrug, daß neben einer geringen Herabsetzung der Erythrocytenzahl (4 000 000—4 200 000) und des Hämoglobingehalts (65—70 %) nur ganz vereinzelte polychromatische Erythrocyten gefunden wurden, basophil gekörnte aber gänzlich fehlten. Auffallenderweise verhielt sich ein Fall, der einen 33jährigen Mann betraf, anders. Bei ihm fanden wir 4 800 000 rote Blutkörperchen und 70—75 % Hämoglobin, also ebenfalls eine mäßige Verminderung dieser Zahlen gegenüber der Norm; im Gegensatz zu den übrigen Fällen konnten hier aber 0,22—0,26 % basophile und 0,51—0,9 % polychromatische Erythrocyten festgestellt werden, ja, es waren auch hier und da in den Ausstrichen einzelne kernhaltige rote Blutkörperchen vorhanden. Es handelte sich nun in diesem Falle um eine Blutung aus der

Lunge, während in den anderen Fällen kein nachweisbarer Blutverlust entstanden war. Es mag also sein, daß die Hämorrhagie als solche schon diese Abweichung von den anderen Beobachtungen bedingte; zu berücksichtigen ist aber wohl zugleich, daß ein Teil des ergossenen Blutes im Körper, d. h. in der Lunge und vielleicht auch im Magen zurückblieb und dort zur Resorption gelangte. Dieser Umstand scheint ja häufig zum Auftreten basophiler Blutkörperchen Anlaß zu geben, wie u. a. ein Selbstversuch Nägeli's (l. c., S. 94) lehrt.

Daß aber, wie schon angedeutet wurde, der frische Blutverlust doch allein auch schon eine Rolle für die Zusammensetzung des Blutbildes spielt, zeigte uns die Untersuchung eines anderen Mannes, der ebenfalls 33 Jahre alt war und an allerlei nervösen Beschwerden litt. Auf seinen besonderen Wunsch machten wir bei ihm einen Aderlaß von etwa 100 ccm. Während nun unmittelbar vor diesem Eingriffe sowohl basophile wie polychromatophile Blutkörperchen fehlten, zeigten die Präparate 3 Tage später 0,03 % basophile und vereinzelte polychromatische Elemente, während die Gesamtzahl der roten Blutkörperchen (5 100 000) und der Hämoglobingehalt (95 %) annähernd gleich geblieben waren. Bekanntlich gelang es schon Cohn bei Kaninchen, Schmidt¹⁾ auch bei anderen Tieren, durch Aderlaß die gleichen Erscheinungen hervorzurufen. Jeder etwas erheblichere Blutverlust stellt ja einen Reiz für die blutbildenden Organe dar, auf den sie mit rascher Neubildung von Erythrocyten antworten, und es liegt deshalb nahe, damit das Auftreten basophiler und polychromatischer roter Blutkörperchen in Zusammenhang zu bringen, worauf später zurückzukommen sein wird.

Sind die Blutungen erheblicher oder wiederholen sie sich öfter und findet dabei außerdem auch noch eine Resorption von Blut im Körper statt, so liegen schon viel verwickeltere Verhältnisse vor, und die Veränderungen des Blutbildes lassen dann oft vieldeutige Erklärungen zu. Immerhin ist es aber doch von Interesse festzustellen, daß hierbei die Grundkrankheit offenbar nur eine geringe Rolle spielt und daß es eben hauptsächlich auf den Blutverlust selbst und seine Resorption ankommt. Dafür sprechen neben vielen Beobachtungen der Literatur auch 4 von uns untersuchte Fälle, bei denen ganz verschiedene Ursachen für die Hämorrhagien vorhanden waren. Diese wurden nämlich durch portale Stauung, Partus oder Abort und durch Ulcus ventriculi veranlaßt. Dennoch boten diese Fälle alle gemeinsam die gleiche Erscheinung, daß nämlich sowohl basophile wie polychromatische Erythrocyten

in erheblicherer Anzahl (nur in einem 5. Falle vereinzelt) auftraten. Auch zeigten sie wohl übereinstimmend, daß die Zahl der veränderten Blutkörperchen kurz nach Eintritt der Blutung sehr hoch war, je länger sie aber zurücklag, desto geringer wurde oder war. Am deutlichsten war das bei einer 47jährigen Frau mit Ulcus ventriculi zu verfolgen, weil hier mehrere Untersuchungen in Abständen von einigen Tagen nacheinander gemacht wurden.

Die Zahl der roten Blutkörperchen betrug in diesen 4 Fällen zwischen 1 326 000 und 2 110 000, der Hämoglobingehalt war etwa 10—20 %, so daß der Färbeindex auf 0,3—0,5 herabgesetzt war. Die Auszählungen ergaben, daß in einem Falle 0,03 %, in einem zweiten 0,17 % und in einem dritten 0,64, später 0,36 %, endlich in einem vierten 1,1 %, später 0,1 %, dann 0,8 % basophil gekörnter Erythrocyten vorhanden waren. Die Zahl der polychromatischen Zellen betrug 0,5—1,6 % unmittelbar nach den Blutungen, später etwas weniger, in einem Falle z. B. 0,14 %. Durchweg ließ sich also eine gute Übereinstimmung der Befunde untereinander feststellen, und ebenso zeigte in allen 4 Beobachtungen etwa die gleiche Prozentzahl (25—30 %) der basophil gekörnten Blutkörperchen zugleich polychromatische Veränderung. Endlich ist hervorzuheben, daß die Menge der kernhaltigen Erythrocyten offenbar der Schwere der Blutung entsprach, so daß sich ihre Zahl bei den beiden schwersten Fällen auf 1:40 000 und 1:15 000 belief.

Die erstgenannte dieser beiden zuletzt angeführten Beobachtungen, bei der ja eine außerordentlich große Masse von Erythroblasten auftrat, verdient überhaupt wohl noch besondere Beachtung. Sie betraf nämlich einen kräftigen, jungen Mann, der plötzlich infolge einer komplizierten Unterschenkelfraktur einen starken Blutverlust erlitt. Das 2 Tage später untersuchte Blut ergab eine sehr geringe Zahl von Erythrocyten (1 850 000) und einen recht niedrigen Hämoglobingehalt (35 %). Trotzdem fanden sich keine basophil gekörnte Erythrocyten und nur ganz vereinzelt polychromatische. Erst am folgenden Tage traten diese Veränderungen des Blutbildes deutlich hervor, so daß jetzt schon 0,33 % aller roten Blutkörperchen basophile Körner, 0,36 Polychromasie aufwiesen und 15 % der basophil gekörnten zugleich letztere Erscheinung boten. Kernhaltige Erythrocyten konnten zunächst noch nicht gefunden werden, traten aber 2 Tage später, wie gesagt, in großer Menge auf (1:40 000) und nahmen bald noch an Masse zu, wobei allerdings ein erneuter Blutverlust (durch eine Amputation) mit in Rücksicht zu ziehen war.

Sehr lehrreich war das Verhalten der basophilen Erythrocyten, deren Anzahl vom 3. zum 5. Tage nach der Blutung angestiegen war. Sie sank dann bis zum nächsten Tage wieder herab, um bald nach der neuen Blutung wiederum emporzuschellen und von nun an ganz allmählich zurückzugehen. Demgegenüber zeigten die polychromatischen Zellen ein früheres Ansteigen ihrer Zahl, indem sie schon am 2. Tage nach der Blutung vereinzelt auftraten; die weitere Zunahme erfolgte dann aber langsamer als bei den basophilen, und der höchste, von uns gefundene Wert nach der ersten Blutung (1,46 %) wurde erst 1 Tag später gefunden, als bei den mit granulis versehenen Erythrocyten. Im Anschluß an den zweiten Blutverlust gestalteten sich diese Verhältnisse wieder ähnlich. Die basophilen Zellen hatten schon 9 Tage nach der ersten Blutung ihren höchsten Prozentsatz (0,97 %) erreicht und fielen seitdem an Menge wieder ab, während die Zahl der polychromatischen erst 6 Tage später auf ihrem Höhepunkte (1,67 %) anlangte, um dann auch entsprechend langsamer zu verschwinden als jene. Von den basophilen Zellen waren dabei meist 20—30 % gleichzeitig polychromatisch.

Es erübrigt noch, in dieser Gruppe einen Fall mit einer seit 2 Jahren ausgeheilten Lungentuberkulose zu besprechen. Bei dem 19jährigen Manne, der einen schweren Herzfehler (Mitral- und Aorteninsuffizienz und Mitralstenose) zeigte, waren keine sichtbaren Blutungen vorgekommen; es bestand aber eine ziemlich schwere Anämie mit 2110000 roten Blutkörperchen und 36 % Hb. Sogar leichte Form- und Größenveränderungen der Erythrocyten waren nachweisbar, und es fanden sich verhältnismäßig häufig Erythroblasten, was wohl als Zeichen ziemlich energischer Blutregeneration anzusprechen war. Obgleich nun hier also offenbar keine Blutung stattgefunden hatte und auch eine Resorption von Blut unwahrscheinlich oder wenigstens nicht nachweisbar war, konnten doch 0,03 % basophil gekörnte und 1,4 % polychromatische Erythrocyten ausgezählt werden. Auch dieser Fall scheint deshalb dafür zu sprechen, daß diese Erscheinung von der Blutneubildung abhängig ist.

Mit dieser Beobachtung ist ein gewisser Übergang zu der Gruppe der perniziösen Anämien gegeben, deren Blutbild sich ja ähnlich verhält. Wir haben zunächst 2 Fälle von perniziöser Anämie untersucht, die beide unter 1 Million roter Blutkörperchen aufwiesen, während der Färbeindex wesentlich höher als 1 war. In beiden Fällen waren reichlich Erythroblasten, ferner

deutliche Aniso- und Poikilocytose vorhanden, und so konnten auch Myeloblasten gefunden werden. Bei dem Reichtum an Erythroblasten fiel es nun im Gegensatz zu den bisher betrachteten schweren Anämien auf, daß die Zahl der basophil gekörnten Zellen nur mäßig hoch (0,19—0,46 ‰), diejenige der polychromatischen (0,05—0,24 ‰) geradezu gering war. Bringt man nämlich, wie wir es in den früheren Fällen getan haben, das Auftreten dieser Zellen mit der Blutregeneration in Zusammenhang, so hätte man hier wohl eine viel größere Masse basophil gekörnter und polychromatischer Zellen erwarten müssen, und wir haben dafür eine weitere Erklärung ausfindig zu machen.

Zu diesem Zwecke gehen wir zur Betrachtung eines Falles über, bei dem das Blutbild einen sehr bemerkenswerten Unterschied gegenüber den soeben genannten Beobachtungen darbot. Ein 19jähriges Mädchen erkrankte in wenigen Wochen an einer schweren, schnell zunehmenden Anämie. In der Zeit vom 6. Dezember 1910 bis zum 21. Februar 1911 sank die Zahl der roten Blutkörperchen von 1275000 auf 500000, der Hämoglobingehalt von 26 ‰ auf 12 ‰ herab, während der Färbeindex von 1,0 auf 1,7 stieg. Innerhalb dieser ganzen Beobachtungszeit gelang es trotz sorgfältigen Suchens niemals, basophil gekörnte oder polychromatische rote Blutkörperchen zu finden, während eine starke Poikilo- und Anisocytose nachweisbar war. Wie verhielten sich dabei nun die Erythroblasten? Ihr Auftreten hätte auf eine reichliche Blutregeneration hingewiesen, und mit einer solchen schien uns ja das Vorhandensein basophil granulierter und polychromatischer Zellen in engerem Zusammenhang zu stehen. Es ist daher interessant, bei diesem Falle festzustellen, daß hier, wo diese Arten roter Blutkörperchen völlig fehlten, auch kein einziger Erythroblast zu finden war.

Wir bezeichnen solche Anämien als „aplastische“, und dieser Fall zeigt uns also aufs deutlichste, daß wenn die Blutregeneration ausbleibt, offenbar auch die basophilen und polychromatischen Elemente nicht im Blutkreislauf erscheinen. Die gleiche Beobachtung machte Nägeli (l. c. p. 93) bei einem Fall von aplastischer Botriocephalus-Anämie, bei der er ebenfalls peripher niemals gekörnte oder polychromatische Erythrocyten fand, sie aber später im Knochenmark reichlich nachweisen konnte. Leider gelangte unser Fall nicht zur Sektion, weil die Angehörigen die Kranke moribund nach Hause nahmen.

Jedenfalls sind derartige Beobachtungen geeignet, die Ansicht

solcher Autoren zu stützen, die in dem Auftreten basophiler und polychromatischer roter Blutkörperchen eine Regenerations- und nicht eine Degenerationserscheinung erblicken. Auch wir sehen darin also eine Bestätigung unserer bei den früheren Fällen schon gemachten Annahme gleicher Art. Dem widersprechen aber auch jene beiden Fälle von perniziöser Anämie nicht, bei denen trotz reichlich vorhandener Erythroblasten verhältnismäßig wenige basophile und polychromatische Elemente gefunden wurden. Wenn wir nämlich alle diese Zellarten als Regenerationserscheinung ansehen, so ist es sehr wohl möglich und denkbar, daß bei leichten und mittelschweren Anämien nur polychromatische oder basophil gekörnte Zellen aus dem Knochenmark ausgeschwemmt werden; muß die Regeneration aber sehr viel energischer sein, so erscheinen auch die Erythroblasten immer reichlicher im Kreislauf, weil die Zahl der beiden anderen Zellarten nicht mehr zum Ersatz ausreicht oder die Zeit nicht mehr zur Bildung solcher genügt.

Gerade die genaue Auszählung von Präparaten in solchen Fällen schwerster Anämie, die ja nicht so selten sog. Blutkrisen aufweisen, erscheint geeignet, nach Sammlung größerer Erfahrung zur Lösung der Frage beizutragen, ob die kernhaltigen, sowie die basophil gekörnten und die polychromatophilen Erythrocyten verschiedene Entwicklungsstadien gleicher Gebilde darstellen. Nach unseren, an Zahl allerdings noch zu geringen Feststellungen könnte man annehmen, daß bei Anämien zunächst nur polychromatophile, rote Blutkörperchen zum Ersatz verloren gegangener Erythrocyten in die Blutbahn entsandt werden. Erweist sich das als ungenügend, so treten basophil gekörnte Zellen hinzu und schließlich auch Erythroblasten, die bei den schwersten Formen der Krankheit dann sogar an Zahl besonders hervortreten. Man könnte bei einer solchen Annahme also die Hypothese aufstellen, daß die Erythroblasten durch Verlust ihres Kernes zu basophil gekörnten Zellen und diese allmählich zu polychromatophilen werden, aus denen schließlich die für den Kreislauf bestimmten, „reifen“ Normocyten werden.

Eine von den bisher erörterten Fällen gesonderte Betrachtung verdienen die Beobachtungen basophiler und polychromatischer Blutzellen bei Bleivergiftungen. Durch die verdienstvollen Untersuchungen von Moritz, Niemann, Sabrazès, Gilbert, Schmidt (1—4) und Trautmann, sowie vieler anderer Autoren ist ja schon seit längerer Zeit festgestellt worden, daß bei den auf Bleivergiftung zurückzuführenden Anämien jene Zellen besonders zahlreich auftreten, und vor allem hat ja Schmidt darüber sehr

sorgfältige, zahlenmäßige Ergebnisse festgestellt. Es lag uns daher daran, die bei solchen Fällen durch eigene Zählung gewonnenen Resultate mit den Befunden bei den bisher genannten Krankheiten zu vergleichen, und in einer 3. Gruppe sind daher 11 Fälle von Bleivergiftung untersucht worden, was in gleicher Weise, wie in den übrigen Fällen, geschah.

Die Dauer der Einwirkung von Blei auf den Körper war dabei sehr verschieden, und einige Kranke wiesen daher auch keine auf Bleivergiftung deutenden Beschwerden mehr auf. Trotzdem zeigten einen negativen Befund bezüglich der Veränderungen roter Blutkörperchen nur 2 Fälle, wovon der eine immerhin wenigstens noch vereinzelte polychromatische Erythrocyten aufwies. In allen anderen Fällen waren basophile Granula auffallend häufig nachweisbar, ja, es wurden dabei z. T. so hohe Prozentzahlen (über 4 %) erreicht, wie sie bei anderen Anämien wohl kaum jemals vorkommen dürften. Besonders bemerkenswert erschien es uns bei einem Vergleich der Fälle untereinander, daß die Zahl der basophil gekörnerten Zellen etwa der Menge kernhaltiger roter Blutkörperchen parallel ging, d. h. also bei reichlichem Vorhandensein letzterer ebenfalls hoch war. Dieser Umstand stimmt mit der von uns vertretenen Regenerationstheorie wieder gut überein.

Interessant war es nun, die Zahl der polychromatophilen Erythrocyten in dieser Gruppe mit den Befunden in den früher genannten Fällen zu vergleichen. Es ergab sich dabei ohne weiteres, daß die Vermehrung dieser Zellart bei den Bleivergiftungen nicht mit der der basophilen Erythrocyten gleichen Schritt gehalten hatte. Wir fanden zwar auch hier eine erhebliche Zunahme polychromatischer Elemente gegenüber normalen Verhältnissen, wo sie ja nur sehr selten vorkommen, aber die Prozentzahlen hielten sich doch meist unter 0. Nur 3 Fälle machten davon eine Ausnahme, bei denen 1—4 % solcher Zellen gefunden wurden.

Diese 3 Fälle boten in vieler Hinsicht aber auch klinisch manches Ungewöhnliche. Es handelte sich dabei um Mädchen, die in der gleichen Steindruckerei erst kurze Zeit beschäftigt waren. Eines Tages versagten dort die gesamten Lüftungsanlagen, die den Arbeiterinnen Schutz gegen Bleivergiftung gewähren sollten, und konnten eine Zeitlang nicht wieder in Betrieb gesetzt werden. 8 Tage später erkrankten die meisten, dort beschäftigten Personen unter den Zeichen einer subakuten Bleivergiftung mit Kopfschmerz, Erbrechen, Koliken, und wir hatten sofort Gelegenheit, die angeführten 3 Fälle genauer zu untersuchen.

Diese Beobachtungen, die geradezu ein unbeabsichtigtes Experiment am Menschen darstellten, wiesen nun jene hohen Zahlen (über 4 %) basophiler Zellen auf, die man wohl selbst bei Bleiintoxikationen nur sehr selten finden wird. Auch die Menge der polychromatischen Erythrocyten stieg, wie erwähnt, zu einer ungewöhnlichen Höhe (bis zu 3,3 %) empor, und doch hatte das Gift in diesen Fällen wohl sicher nicht länger als 8 Tage eingewirkt. Dementsprechend war auch die Anämie nur sehr wenig weit vorgeschritten, indem die Zahl der Erythrocyten nicht unter 3 600 000, der Hämoglobingehalt 75—80 % betrug. Daraus geht also hervor, daß das Blei eine sehr energische Wirkung auf das Knochenmark ausübt und es zur massenhaften Ausschwemmung veränderter roter Blutkörperchen veranlaßt. Durch Tierexperimente ist uns freilich bekannt, daß bei Anwendung sehr hoher Giftdosen — vielleicht durch Lähmung der blutbildenden Organe — das Auftreten von basophil gekörnten und polychromatischen Erythrocyten völlig ausbleibt (Sabrazès, Schmidt 2). Es scheint sich also nicht um einen unmittelbaren Reiz des Bleis auf das Knochenmark zu handeln, sondern das Gift zerstört zunächst nur eine große Zahl von roten Blutkörperchen, und ihre Zerfallsprodukte werden dann wieder zum Aufbau neuer Blutkörperchen verwendet (Ritz). Mit dieser Annahme würde auch die Tatsache gut im Einklang stehen, daß bei Resorption ergossenen Blutes reichlicher basophile und polychromatische Zellen auftauchen, als bei einfachen Blutverlusten nach außen.

Die drei, zuletzt betrachteten Fälle von Bleivergiftung bestätigen aber von neuem die Angaben vieler früherer Autoren, daß das Vorhandensein sehr zahlreicher basophil gekörnter Zellen von diagnostischer Bedeutung für die Erkennung von Bleivergiftungen ist. Bekanntlich hat man dabei eine zahlenmäßige, untere Grenze festgesetzt, indem besonders für forensische Zwecke eine Mindestzahl von 100 basophil gekörnten Zellen auf je 1 Million roter Blutkörperchen angenommen wurde. (Schmidt 2, Niemann.) Daß diese Vorsicht durchaus angebracht ist, zeigten uns unsere sämtlichen Fälle schwerer Anämien, ferner auch der Fall von Lungenblutung und derjenige, bei dem ein Aderlaß vorgenommen wurde; bei ihnen wurde nämlich das angegebene Minimum überschritten. Daraus geht hervor, daß bei starken Anämien der Schluß auf Bleivergiftung in zweifelhaften Fällen trotz reichlich vorhandener, basophiler Blutzellen nicht zulässig ist. Andererseits zeigen aber unsere Feststellungen bei Bleivergiftungen, daß hierbei tatsächlich

die Häufigkeit der basophil granulierten Erythrocyten auffallend groß ist, besonders im Vergleich zu der gleichzeitig vorhandenen Polychromasie und daß diese Erscheinung immerhin ein wertvolles, unterstützendes Moment für die Diagnose der Bleiintoxikation neben anderen dafür sprechenden, klinischen Erscheinungen darstellt. Allerdings spricht, wie uns 4 hier nicht eingehender behandelte Fälle zeigten, ein Fehlen oder ein der Zahl nach geringeres Auftreten der basophil gekörnten Zellen niemals unbedingt gegen eine Bleivergiftung.

Haben wir damit die wichtigsten Ergebnisse unserer Untersuchungen für die einzelnen Gruppen von Erkrankungen erörtert, so fordern unsere Feststellungen noch dazu auf, einzelnen Besonderheiten der von uns betrachteten Arten roter Blutkörperchen Beachtung zu schenken. Dahin gehört die Auszählung solcher basophil gekörnter Erythrocyten, die zugleich auch polychromatisch waren. Daß beide Veränderungen nicht ganz selten in der gleichen Zelle vorkommen, ist ja schon lange bekannt. Bezüglich der Häufigkeit dieses Zusammentreffens konnten wir hier nachweisen, daß die chronischen Bleivergiftungen einen etwas niedrigeren Prozentsatz solcher Zellen aufwiesen, als die schwereren und perniziösen Anämien oder die acuten Bleivergiftungen. Eine bestimmte Gesetzmäßigkeit ließ sich aber wohl kaum aus unseren Zahlen herauslesen.

Nicht viel anders steht es ja mit den z. T. ja recht großen Unterschieden, die man in der Gestalt der basophilen Granula wahrnimmt. Zuweilen bilden sich auffällig große, spärliche Körner, und in anderen Fällen sind sie so fein und so gleichmäßig über die Zelle verteilt, daß man letztere bei ungenauem Hinblicken für ein gleichmäßig polychromatisches Blutkörperchen halten kann. Es ist bemerkenswert, daß wir in den einzelnen Fällen vorwiegend entweder nur grobe oder nur feine Körnelung fanden. Aus unseren sämtlichen Untersuchungsergebnissen ging aber eine bestimmte Regelmäßigkeit für das Vorhandensein der einen oder anderen Form nicht hervor. Vielleicht werden weitere Zählungen in möglichst vielen Fällen darüber mehr Klarheit bringen.

Durch unsere vorliegenden Untersuchungen glauben wir aber — um die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit zusammenzufassen — eine neue Stütze für die Auffassung der basophil gekörnten und polychromatischen Blutkörperchen als Regenerationsprodukte gefunden zu haben. Jede Art von Blutverlust scheint das Auftreten solcher Zellen zu begünstigen, die Resorption von Blut dabei aber im Sinne einer weiteren Vermehrung zu wirken. Bedingung für

das Auftreten basophil gekörnter Blutkörperchen und von Polychromasie ist offenbar die Fähigkeit des Körpers zur Blutneubildung, und es ist wahrscheinlich, daß zuerst die polychromatischen, dann die basophil gekörnten und endlich auch noch die kernhaltigen Erythrocyten aus dem Knochenmark ausgeschwemmt werden. Für Bleivergiftungen ist das Auftreten basophil gekörnter Zellen sehr charakteristisch; doch ist diese Erscheinung nicht eindeutig, weil sie auch bei anderen Anämien, wenn auch in geringerem Grade, vorkommt.

Literatur.

- Cohn, M., Münchener med. Wochenschr. 1900 Nr. 6 p. 186.
Gilbert, Acad. royale de Méd. de Belgique 31. Oct. 1908 (Ref. Folia haematol. Bd. 9, 1909, II p. 242).
Moritz, O., Deutsche med. Wochenschr. 1901 Nr. 5 p. 68.
Nägeli, O., Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1908.
Niemann, Arch. f. Hygiene Bd. 67, 1909.
Ritz, H., Studien über Blutregeneration bei experimentellen Anämien.
Sabrazès, J., Compt. rend. des séances de la Soc. de Biologie Nr. 14 p. 711—712, ref. Fol. Haematol. IV, 1907 p. 608, sowie andere Arbeiten.
Schmidt, P. (1), Experiment. Beitr. zur Pathol. des Blutes. Jena 1902.
Ders. (2), Münchener med. Wochenschr. 1903 Nr. 13 p. 549.
Ders. (3), Arch. f. Hygiene 1907 Bd. 63.
Ders. (4), Deutsches Arch. f. klin. Med. 1909 Bd. 96.
Trautmann, A., Münchener med. Wochenschr. 1908 Nr. 27 p. 1371.

Aus der medizinischen Klinik in Göttingen.
**Über chronischen acholurischen Ikterus mit chronischer
Splenomegalie.**

Von
L. Lichtwitz.

Patientin Anna K., Hausmädchen, 17 Jahre alt, aufgenommen am 6. März 1909.

Anamnese. Mutter an unbekannter Krankheit, ein Bruder im Alter von 24 Jahren an Lungenschwindsucht gestorben. Die anderen Familienmitglieder waren und sind gesund. Patientin ist als Kind oft kränklich gewesen. Bestimmte Krankheiten kann sie aber nicht nennen. Seit etwa 3 Jahren ist sie „bleichsüchtig“. Vor einem Jahr ist sie wegen Krampfadern am rechten Bein operiert worden. Vor einem halben Jahr hat sie 14 Tage lang geschwollene Füße und Schmerzen in den Fußgelenken gehabt. Seit Anfang dieses Jahres fühlt sie sich schwächer. Sie bekommt bei Treppensteigen Herzklopfen und Atemnot. Vor 3 Wochen hat der Arzt eine Milzschwellung festgestellt, die sie damals selbst zum erstenmal bemerkt hat. Magendarmerscheinungen haben nicht bestanden. Die Periode ist noch nicht eingetreten. Wie lange die Gelbsucht besteht, weiß die Patientin nicht anzugeben.

Status am 6. März 1909. Patientin ist 143 cm groß und 41,5 kg schwer. Die Knochen sind dünn, die Muskulatur ist dünn, aber ziemlich straff. Die Haut ist leicht ikterisch verfärbt, trocken, abschilfernd. An beiden Seiten des Halses vergrößerte Drüsen. Am rechten Unterschenkel eine pigmentierte Narbe. Keine Ödeme, keine Blutungen. Die Skleren sind erheblich ikterisch. Zähne gut, Zunge belegt, Schleimhaut der Mundhöhle sehr blaß, foetor ex ore.

Pulsation im Jujulum und an beiden Seiten des Halses sichtbar.

Puls 108 Schläge in der Minute, sonst o. B.

Thorax o. B.

Cor: Ictus verbreitert, hebend, 11,5 cm links der Mitte. Die absolute Dämpfung ist groß, 6 cm hoch, 5,5 cm breit. Die relative Dämpfung reicht bis 3,5 cm rechts, 11 cm links von der Medianlinie. Über dem ganzen Herzen ein systolisches Geräusch, am lautesten an der Basis. Die zweiten Töne an den Gefäßen sind laut, der II. Pulmonalton lauter.

Pulmones. Grenzen: Rechts vorne unterer Rand der VI. Rippe,

H. Bds., XI. Proc., überall frei verschieblich. Über der rechten Lungenspitze geringe Schallabschwächung. Atemgeräusch pueril.

Abdomen. Aus dem aufgetriebenen Hypochondrium ragt in der Milzgegend eine stärkere Vorwölbung heraus. Die Leber ist stark vergrößert. Sie überragt in der Mammillarlinie um 4 Querfinger den Rippenbogen. Sie ist sehr hart, ganz glatt an der Oberfläche und am Rande und nicht schmerzhaft. Die Milz ist sehr groß und hart. Sie reicht bis 4 Querfinger unter Nabelhöhe. An der vorderen Kante ist eine Inzisur zu fühlen. Die Milz ist nicht schmerzhaft.

Das Nervensystem bietet keinen besonderen Befund.

Die Patientin ist etwas apathisch und ermüdet leicht.

Der Augenhintergrund ist normal.

Harn. Dunkelrotbraun. Frei von Eiweiß. Gallenfarbstoff bei sehr zahlreichen Untersuchungen mit den üblichen Methoden und auch nach Hammarsten und Huppert nie nachweisbar.

Der Harn enthält sehr viel Urobilin.

Harnmengen stets normal.

Stuhl. Dunkel gefärbt. Urobilinreaktion auffallend stark. Die mikroskopische Untersuchung ergibt nichts von Besonderheit.

Blut. 6. März. Hämoglobin 40%. 2 790 000 rote, 4100 weiße Blutkörperchen. Von diesen 57% polynucleäre, 13,5% kleine, 18% große Lymphocyten, 10,5% eosinophile, 1% Mastzellen. Auf 200 Leucocyten werden 6 Normoblasten und 1 Megaloblast gezählt. Starke Polychromasie. Geringe Poikilocytose.

Therapie. Bettruhe. Arsenkur. Eisen.

Auszug aus der Krankengeschichte.

Verhalten des Blutes.

Datum	Hb.	rote Blutkörperchen	weiße Blutkörperchen	% Leucocyten		Mastzellen	% Lymphocyten		% Myelocyten, Myeloblasten	Normoblasten, Megaloblasten auf 200 weiße
				neutrophile	eosinophile		große	kleine		
15. III.	43	3 600 000	3800	45	11,5	0,5	28	14,5	—	3 + 1
3. IV.	53	2 520 000	4300	54	7	1	11	25	2	3 + 1
15. IV.	50	3 200 000	5600	56,5	6,5	1,5	21,5	14	—	5 + 2
27. IV.	50	3 100 000	5000							
14. V.	65	3 300 000	5700	55	10	1,5	10,5	23	1,5	0
9. VI.	60	3 200 000	5400	62	4	0,5	9,5	23	1	1
5. VII.	45	2 400 000	3100	60,5	5	0,5	15	18	1	3
20. VII.	50	3 400 000	3500	57,5	10	3	14,5	15	0	2 + 1
21. VIII.	55	3 000 000	4600							

Polychromasie und Poikilocytose blieben unverändert.

Das Körpergewicht stieg auf 46,5 kg.

Der Organbefund blieb der gleiche. Der Ikterus wechselte in seiner Intensität, war aber stets vorhanden. Harn und Stuhl hatten immer die gleiche Beschaffenheit.

Die Wassermann'sche Reaktion war negativ.

Patientin wurde lebhafter. Sie war frei von Beschwerden.
Entlassung am 21. August.

Wiederaufnahme am 27. November 1909.

Die Patientin gibt an, daß sie ohne Beschwerden gewesen sei. Sie habe leichte Hausarbeit verrichtet.

Die Untersuchung ergibt:

27. September, Körpergewicht 43,5 kg, Haut stark gelb getärbt. Skleren ikterisch. Schleimhaut der Mundhöhle und der Lippen sehr blaß. Herz und Lungen wie früher.

Die Milz überragt den Rippenbogen um 17 cm. An der vorderen Kante der Nabelhöhe eine Einkerbung. Die Milz ist sehr hart.

Die Leber ragt 3 Querfinger über den Rippenbogen in der Mammillarlinie. Sie ist sehr hart.

Urin und Stuhl wie früher.

Blut. 35% Hb. 2 180 000 r. 5 900 w.

Blutbild wie früher.

2. Oktober. Hb. 43%.

24. Oktober. Blut. Hb. 50% 2 500 000 r. 6 400 w.

Blutbild unverändert.

1. November. Es soll die Milz mit Röntgenstrahlen bestrahlt werden.

Es werden genaue Maße der Milz genommen. Eine horizontale Linie durch den unteren Pol trifft die Medianlinie 26 cm unterhalb des Proc. xiphoideus. Eine vertikale vordere Begrenzungslinie trifft den Rippenbogen 7 cm vom Proc. xiph. Der untere Pol ist 15 cm von der Spitze der X. Rippe entfernt. Die Inzisur ist in Nabelhöhe.

Am 1., 3., 6., 11., 16. und 21. Oktober, je 5 Minuten Bestrahlung der Milzgegend.

4. November. Blutstatus: 35% Hb. 2 520 000 r. 3 200 w.

18. November. 45% Hb. 2 640 000 r. KG. 47,5.

Milz unverändert.

26. November. Milz unverändert.

Blut. 40% Hb. 2 900 000 r. 2 900 w.

Poikilocytose und Polychromasie gering. 48,0% polynucleäre, 6,1% kleine, 37,9% große Lymphocyten, 6,7% eosinophile, 1,3% Mastzellen. Unter 200 Leukocyten 1 Normoblast.

Patient wird entlassen.

Am 21. Dezember 1910, also länger wie ein Jahr nach der zweiten Entlassung stellte sich die Patientin wieder vor. Sie erzählt, daß sie das ganze Jahr als Hausmädchen tätig gewesen sei. Sie sei immer gelb gewesen, aber sie habe sich wohl gefühlt. Die Milz sei auch nicht kleiner geworden. Appetit, Verdauung, Menstruation i. O.

Die Untersuchung ergibt:

Größe 156 cm, Körpergewicht 49 kg. Der Ernährungszustand ist ziemlich gut. Das Aussehen nicht mehr kindlich. Patientin hat sich gut entwickelt. Haut und Skleren gelb. Zähne gut. In der Mundhöhle nichts Besonderes. An beiden Kieferwinkeln mäßig große weiche Drüsen. In der rechten Lungenspitze verschärftes Atmen. Der Herzspitzenstoß

ist hehend. Die abs. D. ist 6,5 cm breit und 5 cm hoch. Die rel. D. reicht bis 5 cm r., bis 10,5 cm l. der Mitte. Über dem ganzen Herzen ein systolisches Geräusch. Die zweiten Töne an den Gefäßen sind laut. Puls o. B. Die Milz ist 23 cm lang und 21 cm breit; sie reicht bis 3 Querfinger unter Nabelhöhe, hat in der Höhe des Nabels eine Inzisierung und ist sehr hart. Die Leber überragt in der Mammillarlinie den Rippenbogen um 3 Querfinger. Kein Ascites, keine Ödeme. Urin dunkelbraunrot, frei von Alb. Enthält keinen Gallenfarbstoff, aber sehr viel Urobilin. Kein Hämatoporphyrin. Das Blutserum ist intensiv gelb gefärbt. Blut. 45 % Hb. 2720 000 r. 5200 w. Mikroskopisch dasselbe Bild wie früher (Eosinophilie und einzelne Normoblasten).

Es handelt sich also hier um einen ganz chronischen, gutartig verlaufenden Prozeß, dessen Beginn nicht genau festgestellt werden kann. Die hauptsächlichsten Symptome sind Gelbsucht, große Leber, enorme Vergrößerung der Milz und ein Blutbild, das einer schweren Anämie entspricht, gelegentlich Myelocyten und Myeloblasten, fast immer kernhaltige rote Zellen und stets eine Vermehrung der eosinophilen polynucleären Leukocyten aufweist.

Der Ikterus verursachte nie Jucken. Schwankungen in seiner Intensität waren häufig, ohne erkennbare Ursachen. Der Harn enthielt niemals Gallenfarbstoff, stets sehr viel Urobilin. Die Stühle waren stets sehr reich an Urobilin.

Die Bezeichnung der Krankheit kann nur eine deskriptive sein: Splenomegalie mit chronischem acholurischem Ikterus, Vergrößerung der Leber und dem Blutbild der schweren Anämie.

Da diese Veränderungen auch der Banti'schen Krankheit zukommen, bei der ein pathologischer Eiweißzerfall bestehen soll, so wurde bei der Patientin der N-Stoffwechsel untersucht.

Zum Vergleich wurde bei einem an leichter Anämie leidenden Mädchen desselben Alters, der gleichen Größe und des gleichen Gewichts die N-Ausfuhr in Harn und Kot beobachtet.

Die Kost bestand aus 150 g mageren Rindfleischs, 2 Eiern, 80 g Butter, 50 g Kartoffelbrei, 200 g Weißbrot, 500 g Fleischbrühe, 1 l Milch und 500 ccm Wasser. Sie enthielt 14,50 g N und 2196 Kal. Die Mädchen erhielten die Kost vom 12. Oktober bis 21. Oktober 1909. Am 14. und am 22. Oktober morgens wurde der Kot mit Karmin abgegrenzt (s. Tab. S. 549 oben).

Die Patientin Kr. hatte sich also bei Konstanz des Körpergewichts mit ihrer Kost in ein N-Gleichgewicht gesetzt, während die Vergleichsperson G., die vorher einen Gewichtsverlust erlitten hatte, in der 8tägigen Versuchsperiode einen N-Ansatz von 6,28 g hatte.

Patientin K.			Vergleichsperson G.		
N-Einfuhr	N im Harn	N im Kot	N-Einfuhr	N im Harn	N im Kot
14,50 g pro die	14. X. 14,47 15. X. 14,61 16. X. 14,86 17. X. 14,46 18. X. 14,84 19. X. 13,94 20. X. 13,51 21. X. 13,57	2,78 g	14,50 g pro die	14. X. 13,69 15. X. 13,66 16. X. 14,09 17. X. 13,14 18. X. 14,25 19. X. 14,03 20. X. 13,54 21. X. 12,04	1,28 g
= 116,0 g	Summa 114,26 + Kot-N 2,78 <u>117,04</u>		= 116,0 g	Summa 108,44 + Kot-N 1,28 <u>109,72</u>	
	Bilanz - 1,04 g N			Bilanz + 6,28 N	

In der Zeit vom 1.—20. November 1909 wurde ein Versuch gemacht, die Milz durch Röntgenbestrahlung zu beeinflussen. Es wurden 6 Bestrahlungen (an den mit * bezeichneten Tagen) von je 5' Dauer vorgenommen. In dieser Zeit wurde bei purinfreier Kost die Ausscheidung von Harnsäure und Purinbasen (nach Krüger und Schmid), von Gesamt-N und von P_2O_5 (durch Titration mit Uranylacetat) im Harn gemessen.

Datum	Harnmenge	N	Harnsäure	Purinbasen-N	P_2O_5
30. X.	975	11,90	0,9390	0,0259	4,25
31. X.	955	12,47	1,0091	0,0574	4,97
* 1. XI.	1220	11,20	0,6555	0,0112	4,50
2. XI.	1280	11,03	0,8782	0,0273	4,95
* 3. XI.	1150	10,54	—	—	5,28
4. XI.	905	10,64	0,7614	0,0139	4,89
5. XI.	1445	13,83	1,3976	0,0486	5,06
* 6. XI.	1070	11,87	0,7362	0,0195	4,28
7. XI.	1060	11,28	0,8530	0,0570	4,19
8. XI.	1080	11,50	0,8429	0,0332	4,16
9. XI.	1220	13,53	0,9675	0,0393	4,27
* 10. XI.	1245	12,94	0,9430	0,0314	4,48
11. XI.	965	11,00	0,7593	0,0388	4,07
12. XI.	1245	12,20	0,9561	0,0375	4,61
13. XI.	935	8,98	0,7121	0,0425	4,21
14. XI.	1130	13,48	0,9745	0,0462	4,38
15. XI.	1080	13,28	1,0266	0,0538	4,43
* 16. XI.	1180	12,80	1,0398	0,0323	4,46
17. XI.	980	9,47	0,8616	0,0283	3,82
18. XI.	935	10,88	0,9810	0,0305	3,86
19. XI.	1170	12,97	1,100	0,0321	3,97
* 20. XI.	1110	12,95	0,9969	0,0297	3,80
21. XI.	1040	11,32	1,1021	0,0291	3,30
22. XI.	1000	11,84	1,0367	0,0338	4,24
23. XI.	925	11,47	0,9182	0,0324	4,31

Die Röntgenbestrahlung war ohne Einfluß auf die Größe der Milz, auf das Blutbild und den Purinstoffwechsel.

Bemerkenswert ist die Höhe des endogenen Harnsäurewertes¹⁾, den man wohl als die Folge eines lebhaften Kernstoffwechsels in der großen Milz und vielleicht in dem erkrankten myeloischen Gewebe auffassen darf. Der Befund in diesem Falle gibt einen Hinweis darauf, daß die vermehrte Harnsäureausscheidung bei der Leukämie nicht oder nicht nur bedingt ist durch den Zerfall der im Blute kreisenden Leukocyten, sondern durch Kernabbau in dem vermehrten und krankhaft funktionierenden blutbildenden Gewebe.

Wilhelm B., Kaufmann, 22 Jahre alt. Der Großvater hat „stets“ die Gelbsucht gehabt. Ob diese angeboren war, weiß Patient nicht. Der Vater ist mit Gelbsucht geboren und stets gelb gewesen. Die Intensität der Farbe ist wechselnd. Patient selbst ist ebenfalls vom 1. Lebens-tage an gelb. Die Färbung soll wechselnd sein und bei seelischen Erregungen zunehmen. Von früheren Erkrankungen ist dem Patienten nichts bekannt. Im Sommer 1903 wurde eine Milzvergrößerung konstatiert. In demselben Jahre litt er an Beingeschwüren. Seit einiger Zeit hat B. Nasenbluten das häufig auftritt und längere Zeit anhält. In den letzten 6 Monaten soll die Milz erheblich gewachsen sein. Im Juli 1911 hat Patient öfter Schmerzen in der Magengegend nach der Nahrungsaufnahme und wiederholt Erbrechen gehabt. An Hautjucken hat er nie gelitten. Jetzt fühlt er sich völlig gesund.

Die Untersuchung ergibt:

Patient ist 178 cm groß und 71,5 kg schwer. Das Aussehen ist dem Alter entsprechend. Haut und Skleren sind stark ikterisch. Keine Kratzeffekte, keine Drüsenschwellungen. An beiden Unterschenkeln sind mehrere große stark pigmentierte Narben. Zunge etwas belegt. Zähne gut.

Die Lungen sind normal. Das Herz hat eine normale Größe. Über dem ganzen Herzen ist ein systolisches Geräusch hörbar. Puls o. B.

Die Leber überschreitet den Rippenbogen um 2 Querfinger und ist nicht hart. Die linke obere Bauchgegend ist vorgewölbt. Die Milz ist stark vergrößert. Sie reicht bis 2 Querfinger unter Nabelhöhe. An der vorderen Kante ist eine Inzisur zu fühlen. Die Milz ist sehr hart.

Der Harn ist von dunkelbraunroter Farbe, enthält kein Eiweiß, keinen Zucker, kein Bilirubin, kein Hämatoporphyrin. Urobilinreaktion mäßig stark.

Die Wassermann'sche Reaktion ist negativ.

Blut: 52 % Hämoglobin, 2 300 000 rote, 8000 weiße Blutkörperchen, 55,4 neutrophile, 5,4 eosinophile Leukocyten, 28 % kleine, 10 % große Lymphocyten, 1,2 % Mastzellen. Unter 250 Leukocyten 9 Normoblasten.

1) Minkowski (Die deutsche Klinik Bd. V p. 675) teilt kurz mit, daß bei einem derartigen Fall eine hohe Harnsäureausscheidung beobachtet wurde.

Geringe Poikilocytose und Polychromasie.

Das Blutserum ist dunkelbraungelb.

Die Gmelin'sche Probe und die Jodprobe auf Gallenfarbstoff positiv.

Nach Behandlung mit Fischler's Reagens starke grüne Fluorescenz.

Auch spektroskopisch ist Urobilin nachweisbar.

26 Erkrankungsfälle mit dem Symptomenkomplex — chronischen Ikterus ohne Bilirubin, mit viel Urobilin im Harn, sehr starker Milzvergrößerung, chronischem gutartigem Verlauf — hat, im Anschluß an die Beobachtungen von Hayem¹⁾, Minkowski²⁾ u. Gilbert³⁾, v. Krannhals⁴⁾ unter der Bezeichnung „Über kongenitalen Ikterus mit chronischem Milztumor“ zusammengestellt.

Da unter diesen 26 Fällen der Ikterus sechsmal sicher nicht angeboren war und sechsmal das Kongenitale zweifelhaft war, so ist die Benennung falsch. Minkowski hat zuerst auf das familiäre Vorkommen solcher Erkrankungen aufmerksam gemacht. Aber dieses Moment, das von großer Bedeutung ist für die Theorie dieser Affektion, entscheidet nicht über die Zugehörigkeit einer Erkrankung zu dieser durch die Organveränderungen scharf definierten Krankheit.

In den letzten Jahren ist das Krankheitsbild öfter beobachtet worden. Ich habe 43 Fälle in der Literatur gefunden. 27 mal war die Erkrankung kongenital, 33 mal familiär.

Daß die Kongenitalen und die erst später auftretenden Erkrankungen identisch sind, geht aus den Beobachtungen von Hynek⁵⁾, Benjamin u. Sluka⁶⁾, Plehn⁷⁾ hervor. Bei Hynek trat bei der Mutter nach der I. Entbindung die Krankheit auf, die bei den beiden Söhnen kongenital war. Benjamin u. Sluka beschreiben eine Familie, in der der 81jährige Großvater seit 56 Jahren ikterisch ist, während sein Sohn und dessen Tochter seit der Geburt den Symptomenkomplex aufweisen. In der von Plehn beobachteten Familie haben Vater und Tochter die Erkrankung kongenital,

1) De l'ictère infectieux chronique splénomégalique (Hayem) par J. Lévy, Paris 1898 (Steinheil).

2) Verhandl. des XVIII. deutsch. Congr. für innere Medizin. Wiesbaden 1900.

3) Gatta hebdomad. 1900 p. 1069. La Semaine méd. 1901 Nr. 31.

4) Dieses Archiv 81, 596, 1904.

5) Ref. Schmidt's Jahrbuch 294, 160, 1907 (Časopis lékařů českých 1906 p. 1029).

6) Berliner klin. Wochenschr. 1907 Nr. 34.

7) Berliner klin. Wochenschr. 1909 Nr. 40.

während bei dem Sohn der Ikterus erst im 26. Lebensjahre auftrat¹⁾).

Die Leber war meistens vergrößert. In drei der durchgesehenen Fälle war eine Vergrößerung der Milz nicht nachweisbar²⁾. Bei 19 Kranken wurde das Blutserum auf Gallenfarbstoffgehalt untersucht, und immer mit positivem Resultat. Die Beschaffenheit des Blutes wird häufig als anämisch angegeben. Kernhaltige rote Blutkörperchen und Knochenmarkselemente sind 6 mal beschrieben, eine Eosinophilie, wie in den beiden hier mitgeteilten Fällen, nur 1 mal³⁾. Bei 41 Kranken war im Harn Gallenfarbstoff nicht nachweisbar. In 2 Fällen⁴⁾, die sich außerdem durch einen Ascites und eine hämorrhagische Diathese mit malignem Verlauf von den anderen unterscheiden, war Bilirubin im Harn. Urobilin wurde, wenn darauf geachtet wurde, meistens sehr reichlich im Urin gefunden. Die Fäces waren stets, und oft sehr stark, gefärbt.

Wie in unserem zweiten Falle scheint auch bei anderen kongenitalen Erkrankungen der Milztumor erst nach der Gelbfärbung aufzutreten oder eine Größe zu erreichen, die zu seiner Entdeckung führt.

Eine Beobachtung über Unterschenkelgeschwüre ohne variköse Grundlage, an denen unsere beiden Patienten vorübergehend litten, ist in der Literatur nicht zu finden.

Der Verlauf der Erkrankung ist gutartig.

Zur Pathogenese ist etwas Neues kaum zu sagen. Die Beobachtungen haben die Auffassung von Minkowski, daß es sich um eine Erkrankung des Blutes handelt, bestätigt. Der Befund

1) Die Betonung des Kongenitalen muß also bei der Benennung der Krankheit ausscheiden. Einige Autoren haben sich durch den zuerst von Gaucher, später von Schlagenhauer, Marchand u. Riesel bei diesen Erkrankungen erhobenen Befund von großen Zellen in Milz, Knochenmark usw. bewegen lassen, den bei den pathologischen Anatomen gebräuchlichen Namen „Splénomegalie Typ Gaucher“ auch klinisch anzuwenden. Da diese anatomischen Veränderungen nicht bei allen Fällen, die zur Autopsie kamen, gefunden worden sind und für die Genese und das Verständnis der Krankheit sehr viel weniger bedeuten, als das, was durch die klinische Untersuchung festzustellen ist, so ist eine solche Bezeichnung nicht gerechtfertigt. Die auch von den Franzosen schon angewandte Benennung „chronischer acholurischer Ikterus mit chronischer Splénomegalie“ umfaßt die wichtigsten Symptome.

2) A. Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1902 p. 493.

3) Bettmann, Münchener med. Wochenschr. 1900 Nr. 23.

4) R. Rosenfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1909 p. 616.

von Knochenmarkelementen im kreisenden Blute und anatomischen Veränderungen im myeloischen System haben den Stätten der Blutbildung eine größere Bedeutung für die Entstehung der Krankheit zugewiesen. Der Fall von Bettmann, der neben allen typischen Erscheinungen der Krankheit einen gesteigerten, gelegentlich sogar in Paroxysmen auftretenden Untergang von roten Blutzellen hatte, ersetzt die Annahme des vermehrten Blutzerfalls durch ein Faktum. Die Entstehung des „spodogenen“ Milztumors die vermehrte Gallenbildung und der pleiochromische Ikterus sind uns geläufige Dinge. Daß eine Pleiochromie in diesen Fällen besteht, lehrt die Untersuchung des Stuhles, der von vielen wie von mir als ganz besonders farbstoffreich befunden worden ist. Daß dann viel Urobilinogen resorbiert und im Harn ausgeschieden wird, ist nicht wunderbar. Was aber dem Verständnis Schwierigkeiten macht, ist das gesetzmäßige Fehlen von Gallenfarbstoff im Harn bei deutlichem mitunter sehr starkem Ikterus und ikterischer Beschaffenheit des Blutserums. Bei allen anderen Formen von Ikterus ist mitunter Mangel an Bilirubin im Harn beobachtet worden, und aus den Beobachtungen von Hayem¹⁾ und Quincke²⁾ ergibt sich, daß das Bilirubin länger im Serum und in der Haut als im Harn nachzuweisen ist. Daraus kann man folgern, daß der Gallenfarbstoff in den Nieren nicht durch eine aktive Sekretion (Konzentration) ausgeschieden wird, sondern durch eine Diffusion. Aber der acholurische Ikterus mit starker Hautverfärbung bei Gallenstauung ist doch gewiß eine Seltenheit. Und wenn auch in manchem der hier zusammengestellten Fälle der Ikterus schwach gewesen ist, so findet sich doch immer wieder als auffallend und merkwürdig notiert, daß hier im Harn kein Bilirubin ausgeschieden wird. Der Befund war so auffallend, daß die Autoren teils zu schärferen Methoden des Bilirubinnachweises griffen, als sie sonst gebraucht werden, teils sich hypothetische Vorstellungen über das Zustandekommen dieser Erscheinung machten. Die Annahme, daß der Gallenfarbstoff in dem Gewebe festsetzt, trifft nicht zu. Gerade bei dieser Form des Ikterus sind auffallend viele Untersuchungen des Blutserums vorgenommen worden — wohl weil der Haut- und Harnbefund so widersprechend waren —, und immer wurde Gallenfarbstoff im Serum nachgewiesen. Man gab dann die Schuld

1) Cit. nach Quincke u. Hoppe-Seyler, Die Krankheiten der Leber. Wien 1899 p. 77.

2) Virchow's Arch. XCV p. 139.

den Nieren, die bei dieser Erkrankung für Gallenstoff undurchlässig sein sollten. Aber auch diese Annahme ist falsch. Es finden sich gelegentlich Mitteilungen über interkurrent auftretende kolikartige Schmerzen in der Lebergegend, nach denen es dann zu einer Bilirubinausscheidung im Harn kommt. Bei diesen Koliken handelt es sich wohl um Anfälle von Cholelithiasis oder um entzündliche Erscheinungen in den Gallenwegen, die nur sekundär durch die Vergrößerung der Leber und Milz begünstigt werden. Dann aber jedenfalls geht Bilirubin durch die Niere hindurch. Die letzte Möglichkeit, daß die Gelbfärbung der Haut und des Serums nicht oder nicht vorwiegend durch Gallenfarbstoff bewirkt wird, wird nicht mehr diskutiert. Da es einen Urobilinikterus nicht gibt, und man einen anderen Farbstoff, der den Ikterus machen könnte, nicht kennt, so läßt sich für eine solche Annahme eben nichts anderes anführen, als daß hier ein Farbstoff im Blute kreist, der schlechter durch die Nieren geht als Bilirubin. Daß die Gmelin'sche Probe ausreichend ist, die Farbe des Serums als Gallenfarbstoff zu charakterisieren, wird vielleicht mit zu großer Sicherheit angenommen. Vom Hämatoporphyrin ist jedenfalls bekannt, daß es dieselbe Farb-reaktion gibt. Beim pleiochromischen Ikterus sind Bedingungen vorhanden, die zum Auftreten abnormer Farbstoffe führen könnten.

Wenn sehr viel Blutfarbstoff zugrunde geht, so könnte das Angebot an Material größer sein als die Fähigkeit der Leber es zu verarbeiten. Dann geht bei extremen Fällen, wie bei der paroxysmalen Hämoglobinurie der unveränderte Blutfarbstoff in Harn und Galle über, bei weniger schweren Prozessen nehmen andere Organe das Hämoglobin auf und bauen es ab. Wir dürfen wohl annehmen, daß ein Depot von Eisen die Stelle bezeichnet, an der eisenhaltiger Farbstoff zugrunde gegangen ist. Daß bei dem chronisch acholurischen Ikterus dieser Abbau nicht allein in der Leber vor sich geht, zeigen die Beobachtungen von Minkowski und Hynek¹⁾ von beträchtlicher Siderosis der Nieren. Ob bei einem Abbau des Hämatins außerhalb der Leber Farbstoffe in das Serum übergehen, entzieht sich der Beurteilung.

Wenn bei einem zu großen Angebot an Material die Leber maximal Bilirubin bildet, kann aber nach Analogie mit anderen chemischen und fermentativen Prozessen, durch die hohe Konzen-

1) vgl. Rettig, Berliner klin. Wochenschr. 1909 p. 2046 u. R. Rosenfeld, l. c.

2) l. c.

tration des Endproduktes eine Hemmung des Betriebes auftreten. Es können dann Nebenreaktionen einsetzen oder Zwischenprodukte bestehen bleiben. Eine derartige Nebenreaktion ist bekannt, die Bildung von Hämatoporphyrin. Zwischenprodukte zwischen Hämatin und Bilirubin könnten abnorme Färbungen von Haut und Serum wohl ebenso bedingen wie Gallenfarbstoff.

In dieser Richtung konnte ich eine — wenig aussichtsreiche — Untersuchung in dem Falle 2 vornehmen, eine Prüfung, ob das dunkelbraun gefärbte Serum Eisen enthält.

Es wurden 20 ccm Serum, das sich spektroskopisch frei von Haemoglobin erwies, mit H_2SO_4 und HNO_3 aufgeschlossen, in der üblichen Weise mit H_2S behandelt und, nach Verjagung der H_2S unter CO_2 -Durchleitung, mit Permanganat titriert.

Der ermittelte Wert war identisch mit dem einer blinden Probe.

Bei den geringen Mengen Serum, die zur Verfügung stehen, wird auch dann, wenn der Farbstoff eisenhaltig ist, ein überzeugendes Resultat kaum zu erzielen sein. Vielleicht wird es aber möglich sein durch spektrophotometrische Methoden der Entscheidung dieser Frage näher zu kommen.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.
Über Fieber durch Blutplättchenzerfall.

Von

Dr. Hermann Freund,
Assistenten der Klinik.

In früheren Versuchen¹⁾ konnte gezeigt werden, daß beim Defibrinieren ein Stoff im Blute entsteht, dessen intravenöse Injektion beim Kaninchen Fieber erzeugt. Da dieses Transfusionsfieber auch eintrat, wenn dem Versuchstier sein eigenes Blut nach dem Defibrinieren wieder injiziert wurde, so konnten damit Eigenschaften des Serums (Lysine, Agglutinine, Komplement) ausgeschlossen werden. Daß auch das Fibrinferment nicht für die Fieberwirkung in Betracht kommt, konnte gleichfalls erwiesen werden.

Die Ursache für die pyrogene Wirkung mußte deshalb in den korpuskulären Elementen des Blutes liegen; und da wir die nahen Beziehungen des Gerinnungsvorganges zu dem Blutplättchenzerfall kennen, mußte die weitere Untersuchung des Transfusionsfiebers sich mit den Blutplättchen und ihren Zerfallsprodukten beschäftigen.

Zuerst wurde versucht, ob undefibriniertes Blut, in dem die Plättchen intakt sind, die Körpertemperatur unverändert bleiben läßt. In zwei Versuchen, in denen Blut direkt aus der Carotis in die Ohrvene des Versuchskaninchen geleitet wurde, hatte sich dies bereits bestätigt²⁾. Die folgenden Versuche wurden mit Citratblut angestellt, nachdem vorher festgestellt war, daß Natriumcitrat in den in Betracht kommenden Mengen unschädlich ist. Auf 10 ccm Carotisblut von Kaninchen wurde 1 ccm einer 3% Lösung von Natrium citrium in doppelt destilliertem Wasser verwandt.

Von dem Citratblut wurden zunächst sofort nach der Entnahme je 12—15 ccm intravenös injiziert:

1) Freund, Studien über das Fieber durch Blutzerfall u. Bluttransfusion. Diese Zeitschr. Bd. 105, 1911.

2) Freund, l. c.

In 24 Versuchen wurde niemals Fieber beobachtet. Die durchschnittliche Steigerung betrug nur $0,36^{\circ}\text{C}$.

Wurde aber das Citratblut mit Glasperlen geschüttelt, so änderte sich das Bild: von 11 Versuchen trat 7 mal Fieber auf, in 2 Versuchen Kollapstemperaturen; die durchschnittliche Steigerung betrug $0,9^{\circ}$, also sicheres Fieber.

Tabelle I.
Citratblut.

Steigerung der Körpertemperatur in $^{\circ}\text{C}$	1.	2.		3.
	ungeschüttelt	geschüttelt		
		a) am 1. Tage	b) am 2. Tage	
+ 0,1	in 4 Versuchen	—	in 2 Versuchen	
+ 0,2	" 4 "	—	" 1 "	
+ 0,3	" 4 "	—	" 1 "	
+ 0,4	" 4 "	in 1 Versuch	—	
+ 0,5	" 3 "	" 1 "	—	
+ 0,6	" 4 "	—	—	
+ 0,7	" 1 "	—	—	
+ 0,8	—	" 1 "	—	
+ 0,9	—	" 2 "	—	
+ 1,0	—	—	—	
+ 1,1	—	" 3 "	—	
+ 1,2	—	" 1 "	—	
+ 1,3	—	—	" 1 "	
Kollaps	—	" 1 "	" 1 "	
Kollaps und Tod	—	" 1 "	—	
Versuchszahl	24	11	6	
Durchschnittliche Steigerung ohne Einfluß fraglich Fieber Kollaps	+ $0,36^{\circ}$ in 16 Versuchen	+ $0,9^{\circ}$ in 1 Versuch	+ $0,4^{\circ}$ in 4 Versuchen	
	" 8 "	" 1 "	—	
	—	" 7 "	" 1 "	
	—	" 2 "	" 1 "	

Die Erklärung für diese Erscheinung läßt sich leicht finden: Warburg¹⁾ und Onaka²⁾, später auch Löber³⁾ haben gezeigt, daß die Blutplättchen eine ziemlich beträchtliche Sauerstoffzehrung haben. Diese Atmung, die wohl mit größter Wahrscheinlichkeit als eine Lebenserscheinung der Plättchen aufzufassen ist, wird nach Onaka durch Schütteln mit Glasperlen sehr stark beeinträchtigt. Wir können daraus folgern, daß der mechanische Insult des Schüttelns eine Schädigung der Blutplättchen verursacht, deren Folge die Entstehung eines pyrogenen Stoffes ist.

Die Atmung des Plättchen ist so empfindlich, daß sie schon

1) Warburg, Münchener med. Wochenschr. 1911 Nr. 6.

2) Onaka, Zeitsch. f. phys. Chemie Bd. 71, 1911.

3) Löber, Pflüger's Archiv Bd. 140, 1911.

durch bloßes Zentrifugieren vermindert wird (s. bei Onaka, l. c.). Es mußte daher fraglich erscheinen, ob es gelingen würde, die Plättchen isoliert untersuchen zu können.

Die Tabelle II enthält die Versuche mit plättchenhaltigem Plasma. Die mikroskopische Untersuchung ergab, daß die Flüssigkeit, die nach Morawitz¹⁾ gewonnen war, völlig frei von Erythrocyten und Leukocyten war. Die Tabelle zeigt, daß aus intaktem, ungeschütteltem Citratblute nicht mit Sicherheit ein Plättchenplasma durch Zentrifugieren darstellbar ist, dessen Injektion die Körpertemperatur unbeeinflußt ließe. Wir sehen also auch hier wieder ein Parallelgehen der pyrogenen Wirkung mit der Atmungsbeeinflussung.

Man kann die Fieberwirkung des Plättchenplasmas wesentlich erhöhen — von durchschnittlich $+0,87^{\circ}$ auf durchschnittlich $+1,34^{\circ}$ — wenn man die Plättchen durch Schütteln mit Glasperlen noch weiter schädigt. Damit ist der Beweis erbracht, daß in der Tat die Plättchen und nicht die anderen korpuskulären Blutelemente es sind, die für das Transfusionsfieber verantwortlich zu machen sind.

Tabelle II.
Plasma mit Blutplättchen.

Steigerung der Körpertemperatur in ° C	1.	2.	3.
	intakt abzentrifugiert	geschüttelt	
		a) am 1. Tage	b) am 3. Tage
0 — $+0,3$	—	—	—
$+0,4$	in 1 Versuch	—	—
$+0,5$	" 1 "	—	in 1 Versuch
$+0,6$	" 2 "	—	" 1 "
$+0,7$	" 1 "	—	—
$+0,8$	" 1 "	in 1 Versuch	—
$+0,9$	" 1 "	—	—
$+1,0$	—	—	—
$+1,1$	" 1 "	" 2 "	" 1 "
$+1,2$	" 1 "	—	" 1 "
$+1,3$	—	" 2 "	" 2 "
$+1,4$	" 2 "	" 2 "	" 2 "
$+1,5$	—	" 1 "	—
$+1,6$	—	" 3 "	" 3 "
$+1,8$	—	—	" 1 "
Kollaps und Tod	—	—	" 1 "
Versuchszahl	11	11	13
Durchschnittliche Steigerung ohne Wirkung	$+0,87^{\circ}$	$+1,34^{\circ}$	$+1,28^{\circ}$
fraglich	in 1 Versuch	—	—
Fieber	" 4 "	—	in 2 Versuchen
Kollaps	" 6 "	in 11 Versuchen	" 10 "
	—	—	" 1 "

1) Morawitz, Diese Zeitschr. Bd. 79.

Daß der pyrogene Stoff nicht an die zentrifugierbaren, korpuskulären Reste der Plättchen geknüpft ist, sondern in das Plasma übergeht, zeigt die Tabelle III.

Hier wurde völlig plättchenfreies Plasma verwandt, das durch scharfes, 1—2stündiges Zentrifugieren (3000 Umdrehungen in der Minute) gewonnen war. Auch hier tritt der Unterschied sehr deutlich hervor, je nachdem das Plasma aus intaktem oder aus geschütteltem Citratblut dargestellt war. Ein Vergleich zwischen Tabelle I, 1 und Tabelle III, 1 zeigt, daß durch das Zentrifugieren eine gewisse Schädigung der Plättchen eingetreten ist.

Tabelle III.
Plättchenfreies Plasma.

Temperatursteigerung in ° C	1.	2.	3.
	von intaktem Citratblut	von geschütteltem Citratblut a) am 1. Tage b) am 3. Tage	
— 0	in 1 Versuch	—	—
+ 0,1	" 2 "	—	—
+ 0,2	" 2 "	—	in 1 Versuch
+ 0,3	" 4 "	—	—
+ 0,4	" 1 "	—	—
+ 0,5	" 2 "	—	" 2 "
+ 0,6	—	—	" 3 "
+ 0,7	" 1 "	—	" 1 "
+ 0,8	—	—	—
+ 0,9	—	—	—
+ 1,0	" 1 "	in 1 Versuch	—
+ 1,1	" 1 "	" 2 "	" 1 "
+ 1,2	—	—	" 1 "
+ 1,3	" 1 "	—	—
+ 1,4	—	—	" 1 "
+ 1,5	—	" 2 "	—
+ 1,6	—	" 1 "	—
+ 1,7	—	" 1 "	—
Kollaps und Tod	—	" 1 "	—
Versuchszahl	16	8	10
Durchschnittliche Steigerung ohne Wirkung	+ 0,44 °	+ 1,36 °	+ 0,74 °
fraglich	in 10 Versuchen	—	* in 1 Versuch
Fieber	" 3 "	—	" 6 "
Kollaps	" 3 "	in 7 Versuchen	" 3 "
	—	" 1 "	—

In den 3. Stäben der Tabelle I—III wurde geprüft, ob die pyrogene Substanz haltbar ist oder nicht. Beim defibrinierten Blute habe ich seinerzeit zeigen können, daß nach ca. 20 Stunden sich die pyrogene Wirkung völlig verliert.

In Tabelle I, 3 und Tabelle III, 3 (Gesamtblut und plättchenfreies Plasma) ist in der Tat auch eine Abschwächung der Fieberwirkung in den Durchschnittszahlen sehr deutlich — in Tabelle I

von + 0,9 auf + 0,4 und in Tabelle III von + 1,36 auf + 0,74 —, aber von einem völligen Verschwinden kann nicht die Rede sein. Ich glaube, daß es sich dabei wohl hauptsächlich um quantitative Unterschiede handelt; beim Defibrinieren gehen die Plättchen fast quantitativ in das Fibrinnetz hinein. Die Beobachtungen am defibrinierten Blute sind also damit wohl erklärt.

Für das Gleichbleiben der Fieberwirkung am 1. und 3. Tage beim plättchenhaltigen Plasma (Tabelle II) kommen zwei Erklärungsmöglichkeiten in Frage: erstens können die miteinander verklebten Plättchenhaufen als korpuskuläre Elemente ohne besondere spezifische Wirkung vielleicht als Fieberursache in Betracht kommen (vgl. die alten Versuche mit Stärkeemulsion und die neuen Versuche Heubners, Münchener med. Wochenschr., 1911). Ferner hat Deetjen¹⁾ wahrscheinlich gemacht, daß die Plättchen beim Zerfall ein Ferment frei werden lassen, das auf sie selbst toxisch wirkt. Es könnte also der einmal durch das Schütteln eingeleitete Plättchenzerfall sich durch dieses Ferment allmählich auf sämtliche Plättchen ausbreiten, und so successive immer neue pyrogene Substanz entstehen.

Beide Fragen sind noch nicht hinreichend untersucht.

Bisher wurden die Plättchen mechanisch geschädigt. Die folgenden Versuche zeigen, daß man die Fieberwirkung noch steigern kann, wenn man die Plättchen abzentrifugiert und mehrfach mit Kochsalz wäscht, oder wenn man die Plättchen in Aqua. destillata auflöst.

Hierbei wurde zunächst Ringer'sche Flüssigkeit als für intravenöse Fieberversuche indifferentes Vehikel zur Aufschwemmung (bzw. Verdünnung) gewählt. Doch bekam ich bei 3 Tieren einen plötzlichen Tod mit dem Sektionsbefund der Fibrinfermentvergiftung. Durch das Calcium der Ringer'schen Lösung war offenbar die Möglichkeit zur Bildung von Fibrinferment gegeben. Für weitere Versuche benutzte ich deshalb das abzentrifugierte, kalkfreie Citratplasma (s. Tab. IV) zur Verdünnung des Plättchenextraktes.

In dem letzten Stab der Tabelle IV sind einige Versuche mit Plättchenextrakt, der durch Lösung in Wasser hergestellt war, nach 4stündigem Erwärmen auf 60° angeführt; die Fieberwirkung wurde dadurch nicht beeinträchtigt.

1) Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 63, 1909.

Tabelle IV.
Plättchen isoliert.

Temperatur- steigerung in ° C	1.	2.	3.	4.
	nach Waschen mit NaCl	gelöst in Aqu. dest. a) in Ringer injiziert	b) in Plasma injiziert	nach Erwärmen auf 60°
±0 — +0,8	—	—	—	—
+0,9	—	in 1 Versuch	—	in 1 Versuch
+1,0	—	" 1 "	—	" 1 "
+1,1	in 1 Versuch	" — "	—	" 2 "
+1,2	—	" 2 "	in 1 Versuch	" 1 "
+1,3	—	" 1 "	" 1 "	" 2 "
+1,4	—	—	—	—
+1,5	—	—	—	—
+1,6	" 1 "	" 1 "	—	—
+1,7	—	—	" 1 "	—
+1,8	—	—	" 1 "	—
+1,9	—	—	—	—
+2,4	" 1 "	—	—	—
Kollaps	—	—	—	" 1 "
Kollaps u. Tod	—	" 4 "	—	" 1 "
Versuchszahl	3	10	4	9
Durchschnittl. Steigerung ohne Wirkung	+1,7°	+1,2°	+1,5°	+1,13°
fraglich	—	—	—	—
Fieber	in 3 Versuchen	in 6 Versuchen	in 4 Versuchen	in 7 Versuchen
Kollaps	—	" 4 "	—	" 2 "

Die obigen Versuche wurden mit arteigenem Plättchen an- gestellt; es sei noch erwähnt, daß es in 3 Versuchen ebenso gelang mit aus der Ohrvene gewonnenem, geschütteltem, körpereigenem Citratblut Fieber hervorzurufen.

Über die Natur der pyrogenen Substanz läßt sich heute Sicheres nicht sagen. Das Fibrinferment ist auszuschließen. Ob das proteolytische Ferment, an dem die Plättchen sehr reich sind¹⁾, für die Fieberwirkung heranzuziehen ist, muß noch untersucht werden. Die Plättcheneinspritzung wirkt sehr stark toxisch; wenige Tage nach der 2., zuweilen schon nach der 1. Injektion wurden die Versuchstiere sehr schwach, magerten stark ab und starben. Dies wurde bei ca. 30 Versuchstieren beobachtet. Der Obduktionsbefund zeigte in einigen untersuchten Fällen schwere Leberverfettung, leichtere Verfettung an Herz und Nieren, vereinzelt kleine Blutungen an Pleura und Epikard. Namentlich der klinische Verlauf entspricht dem Bilde der „Fermentintoxikation“.²⁾ Für diese Gift-

1) Abderhalden u. Deetjen, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 53, 1907.

2) Hildebrandt, Virchow's Archiv 121 u. 131.

wirkung ist wohl der Fermentgehalt der Plättchen verantwortlich zu machen.

Wir wissen ferner, daß die Gerinnung — also vielleicht der Plättchenzerfall — Substanzen entstehen läßt, die adrenalinähnliche Wirkung haben. O'Connor¹⁾ hat zuerst auf diesen Unterschied zwischen Serum und Plasma hingewiesen. Da das Adrenalin Fieber macht²⁾, so wäre es wohl denkbar, daß auch die bei der Gerinnung auftretenden vasokonstriktorisches Substanzen mit der pyrogenen Wirkung zusammenzubringen sind.

Als Ergebnis der obigen Versuche möchte ich zusammenfassen, daß der Blutplättchenzerfall pyrogene Substanzen entstehen läßt. Es ist wohl möglich, daß auch der Plättchenzerfall im Körper selbst bei der großen Empfindlichkeit dieser Gebilde unter toxischen oder infektiösen Ursachen stattfinden kann. Es wäre darin vielleicht eine allgemeinere Erklärungsmöglichkeit für die Fieberentstehung zu suchen.³⁾

Daß das Fieber durch Blutplättchenzerfall unter den nicht bakteriellen Fiebern eine Sonderstellung einnimmt, dafür spricht der folgende Versuch:

Tabelle V.

Plasma mit Plättchen.

Temperatursteigerung in ° C	bei Hungertieren
± 0 — + 0,4	—
0,5 — + 0,9	—
1,0 — + 1,4	—
1,5	in 1 Versuch
1,6	" 1 "
1,7	" 2 "
2,3	" 1 "
Kollaps	" 2 "
Versuchszahl	7
Durchschnittliche Steigerung ohne Wirkung	+ 1,76°
fraglich	—
Fieber	in 5 Versuchen
Kollaps	" 2 "

1) Münch. med. Wochenschr. 1911 Nr. 27.

2) Freund, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol, 1911 Bd. 65.

3) Anm. bei der Korrektur: Die kürzlich veröffentlichten Versuche von Bock, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 48, über die Fieberentstehung durch Injektion korpuskulärer Elemente sind wohl durch Zerstörung der Plättchen erklärlich.

Bei Tieren, die 5—6 Tage gehungert hatten, war die Fieberwirkung der Blutplättchen nicht abgeschwächt, sondern verstärkt, während die bisher untersuchten aseptischen Fieber (Lit. s. bei Freund, Arch. f. exp. Path. Bd. 65) im Hungerzustand nicht zustande kommen. Da das einer der Hauptunterschiede zwischen aseptischem und bakteriellem Fieber ist, ist also das Blutplättchenfieber dem infektiösen Fieber durchaus vergleichbar.

Aus der medizinischen Klinik in Heidelberg.

Über den Einfluß langdauernder, starker Überernährung auf die Intensität der Verbrennungen im menschlichen Organismus (Untersuchungen bei Mastkuren).

Von

E. Grafe und R. Koch.

(Mit 1 Kurve.)

In einer früheren Mitteilung¹⁾ wurde durch einen mehrmonatlichen Stoffwechselfersuch der Nachweis erbracht, daß beim Hunde trotz sehr starker Überernährung der Gewichtsansatz ausbleiben kann, und daß dieses eigentümliche Verhalten auf eine sehr erhebliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels zurückzuführen ist, wobei nicht geleugnet werden soll, daß eventuell noch andere Faktoren dabei mitwirken.

Es entstand dabei natürlich sofort die Frage, ob und in welchem Umfange ähnliche Verhältnisse auch beim Menschen vorkommen können. Die Beantwortung erscheint theoretisch wie praktisch gleich wichtig. Theoretisch vor allem darum, weil bisher von physiologischer und klinischer Seite allgemein geleugnet worden ist, daß die Überernährung beim Menschen einen weitgehenden, unter Umständen sehr wechselnden Einfluß auf die Intensität der Verbrennungen haben kann.

Das praktische Interesse der Frage liegt darin begründet, daß derartige Untersuchungen vielleicht eine Erklärung dafür erhoffen lassen, warum die Fähigkeit der Menschen, an Gewicht zuzunehmen, so außerordentlich verschieden ist und schließlich trotz weiter fortgesetzter, überreichlicher Nahrungsaufnahme über kurz oder lang meist ein Ende erreicht.

Es handelt sich dabei nicht nur um Beobachtungen am ausgewachsenen, sondern auch beim kindlichen Organismus. Auch die

1) Grafe u. Graham, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 73 p. 1 ff. 1911.

Frage, woher es kommt, daß Menschen des gleichen Alters, des gleichen Gewichts, der gleichen Beschäftigung und des gleichen Temperaments in der Größe ihrer Nahrungsaufnahme sich so außerordentlich verschieden verhalten und daß trotzdem ihr Körpergewicht viele Jahre hindurch konstant bleibt, gehört hierher. Es sind das gewiß zum größten Teil nur Beobachtungen und Eindrücke des täglichen Lebens, die den Anforderungen einer wissenschaftlichen Kritik nicht standhalten, aber bei vorurteilsfreier Betrachtung der Dinge darf man nicht einfach über sie zur Tagesordnung übergehen.

Beim Menschen liegt bisher nur eine allen methodischen Ansprüchen genügende Untersuchung vor, die darauf hinweist, daß der menschliche Organismus sich mit verschiedenen Nahrungsmengen ins Gleichgewicht setzen kann, nämlich der bekannte lange Selbstversuch von R. O. Neumann¹⁾. Allerdings waren die Differenzen in den Nahrungsmengen nicht sehr groß, und über den Mechanismus der Anpassung sind keine Untersuchungen angestellt, so daß noch Einwände erhoben werden können und z. B. auch von Magnus-Levy geltend gemacht worden sind.

Es ist das große Verdienst von Zuntz und seinen Schülern, insbesondere Magnus-Levy, festgestellt zu haben, daß der normale Mensch unter gleichbleibenden Verhältnissen eine sehr weitgehende Konstanz des Grundumsatzes zeigt. v. Bergmann²⁾ hat in neuerer Zeit, auf einigen eigenen Beobachtungen bei konstitutionell Fettsüchtigen fußend, die Lehre von der Konstanz des Grundumsatzes angegriffen, soweit es sich um ganz normale gleichmäßig lebende Menschen handelt, wie es uns scheint, nicht mit Recht.

Wir stimmen ihm aber ganz darin bei, daß diese Gleichmäßigkeit der Zersetzungen im nüchternen Zustande nicht ohne weiteres auch für den nichtfiebernden Kranken postuliert werden darf.

Aus der Pathologie des Stoffwechsels beim Menschen ist durch die Untersuchungen von Fr. Müller, A. Nebeltau, von Noorden u. a.³⁾ schon seit längerer Zeit bekannt, daß die Ernährung nicht ganz ohne Einfluß auf den Stoffwechsel bleibt. Es geht aus diesen Beobachtungen hervor, daß bei langdauernder Unterernährung schon verhältnismäßig sehr geringe Nahrungsaufnahmen zum Gewichtsansatz führen. Mit Recht wurde daraus geschlossen, daß

1) Archiv f. Hygiene Bd. 45 p. 1, 1907.

2) In Oppenheimer's Handbuch der Biochemie Bd. IV 2. Abt. p. 208 ff. 1910.

3) Literatur über diese Frage in v. Noorden's Pathol. des Stoffwechsels Bd. I p. 484 ff. 1906.

offenbar in solchen Fällen das Nahrungsbedürfnis der Kranken ein sehr niedriges gewesen sein muß. Diese Vermutung ist dann später von *Svenson*¹⁾ und *Magnus-Levy*²⁾ durch kurzfristige Zuntz-Geppert-Versuche bestätigt worden.

Die Anpassungsfähigkeit des menschlichen Organismus an Unterernährung ist damit bewiesen.

Wie steht es nun mit der Frage, ob eine Anpassung auch an Überernährung zustande kommen kann? A priori sollte man denken, daß, wenn eine Anpassung an Unterernährung möglich ist, jedenfalls eine Anpassung auch an Überernährung in dem Sinne stattfinden kann, daß unter dem Einfluß der Überernährung beim unterernährten Organismus das abnorm niedrige Niveau der Umsetzungen sich wieder zur Norm erhebt. Eine andere Frage ist die, ob auch durch Überernährung abnorm hohe Werte des Umsatzes erreicht werden, oder mit anderen Worten, ob der menschliche Organismus das Bestreben oder die Fähigkeit hat, sich mit der überreichlichen Nahrungszufuhr ins Gleichgewicht zu setzen. Es wäre das gleichbedeutend mit einer Luxuskonsumtion.

Mit wenigen Ausnahmen, wie *Neumann*³⁾ und *Chittenden*⁴⁾, wird eine solche heute von allen Autoren, die sich mit den Fragen der Überernährung beschäftigt haben, abgelehnt. So schreibt z. B. *von Noorden*⁵⁾ in der neuesten Auflage seiner Fettsucht, „daß der Fettansatz ausschließlich eine Frage des Massenangebots der Nahrung ist“, und formuliert damit die heute herrschende Ansicht.

In der bisherigen Literatur liegen nun einige Beobachtungen vor, die darauf hindeuten, daß unter gewissen Verhältnissen bei reicher Nahrungsaufnahme vorübergehend eine Steigerung der Verbrennungen auch im Nüchternzustand vorkommen kann.

*Svenson*⁶⁾ fand in kurzen (15—25' dauernden) Zuntz-Geppert Versuchen, daß in den ersten Tagen in der Rekonvaleszenz schwerer Infektionskrankheiten (Typhus und Pneumonie) manchmal abnorm hohe Nüchternwerte für Kohlensäure und Sauerstoff vorkommen können. Er ist jedoch nicht geneigt, diese als Folge einer Überernährung aufzufassen, da die in den ersten Tagen

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 43 p. 86, 1901.

2) Ebenda Bd. 60 p. 199, 1906.

3) l. c.

4) *Chittenden*, Economy in food, Century Magazine 1905, übersetzt von *Suchier*, München 1910.

5) II. Anfl. 1910 p. 17.

6) l. c.

der Rekonvaleszenz dargereichte Nahrung gar keine überreichliche war, und bei gleicher Ernährung die hohen Werte wieder sehr rasch zur Norm absanken.

Es handelt sich nach ihm um eine Steigerung des Gesamtstoffwechsels, die er wegen ihrer Beziehung zum Wachstum und zur Regeneration in Parallele zu dem erhöhten Stoffwechsel des kindlichen Alters setzt. Eine erst allmählich eintretende Anpassung liegt hier also offenbar nicht vor.

Über eine ähnliche Beobachtung bei einem tuberkulösen jungen Mann berichtet Magnus-Levy¹⁾. Bei diesem betrug nach der Zuntz-Geppert'schen Methode bestimmt in der 2. Hälfte der nicht weiter detaillierten Überernährung der Sauerstoffverbrauch pro kg und Minute 4,63 ccm, überstieg also deutlich die Norm.

Diese Beobachtungen sind allerdings nicht beweisend, da der Patient an einer Tuberkulose litt und gerade in der angeführten Periode selten ganz fieberfrei war.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß weder die Beobachtungen von Svenson noch diejenigen von Magnus-Levy von den Autoren selbst als Beweis für eine Anpassung an abundante Nahrungszufuhr angesehen worden sind und auch nicht dafür angesehen werden können. Der Einfluß der Überernährung auf den Gaswechsel beim Nichtrekonvaleszenten ist von L. Mayer und F. Dengler²⁾ in einem sehr sorgfältigen Versuch von 3 Monate langer Dauer an einem Dystrophiker durchgeführt worden. Bei einer täglichen Überernährung von im Durchschnitt 50–60 Bruttokalorien pro kg kam es zu einer Gewichtszunahme von 13,5 kg und einem N-Ansatz von 371 g, während mit der Zuntz'schen Methode gemessen, der Sauerstoffverbrauch auf die Einheit des Gewichts und der Zeit bezogen von 3,987 ccm auf 3,373 ccm abnahm. Der Einfluß der Ernährung auf die Verbrennungen unmittelbar nach Nahrungsaufnahme ist nicht untersucht worden.

Der Ausfall dieser Versuchsreihe scheint jedenfalls dafür zu sprechen, daß in diesem Falle keine Anpassung an die nicht einmal besonders starke Überernährung eingetreten ist.

Da Bornstein³⁾ gegen den Versuch von Mayer und Dengler den Einwand erhoben hat, daß er nicht an einem normalen Menschen vorgenommen sei, hat A. Müller⁴⁾ auf v. Noorden's Ver-

1) l. c.

2) Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1906 p. 228.

3) Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffwechsels 1906 p. 257.

4) Ebenda 1911 Nr. 15 p. 1 ff.

anlassung den Versuch in ähnlicher Weise an einem gesunden Studenten wiederholt. Bei einer Überernährung von 40—50 Kalorien während 7 Wochen nahm das Körpergewicht um 4,2 kg, der Stickstoffbestand um 210 g zu, der mit der Zuntz-Geppert'schen Methode bestimmte Sauerstoffverbrauch blieb auf die Gewichtseinheit bezogen unverändert. Mit Recht erblickt Müller in diesem Ergebnis einen weiteren Beweis für die Richtigkeit der Noorden'schen Auffassung, daß das Masteiweiß dem Körperprotoplasma biologisch nicht gleichwertig ist.

Mit Sicherheit kann aus diesen Versuchen geschlossen werden, daß in den untersuchten Fällen bei der dem kalorischen Gehalt nach mäßigen Überernährung eine nennenswerte Steigerung des Grundumsatzes nicht vorliegt, dagegen bleibt die Frage offen, ob in der Verbrennung der Nahrung in den verschiedenen Perioden des Versuchs nicht Unterschiede vorhanden gewesen sind.

Es fragt sich ferner, ob bei den großen individuellen Differenzen in der Mastfähigkeit der Menschen diese Versuchsergebnisse ohne weiteres verallgemeinert werden darf.

In Tabelle I sind z. B. Verhältnisse mitgeteilt, die darauf hindeuten scheinen, daß hier eine Anpassung an Überernährung vorliegt.

Tabelle I.

Datum	Dauer der Perioden	Brutto-kalorien pro Tag und kg	Gewicht zu Anfang der Periode	Gewicht zu Ende der Periode	Zunahme
I. Versuche bei Ull.					
6. XII. bis 25. XII. 1910	Periode I 20 Tage	73 Kal.	43,9 kg	47,8 kg	+ 3,9 kg
26. XII. 1910 bis 26. I. 1911	Periode II 30 Tage	62 „	47,8 „	52,0 „	+ 4,2 „
27. I. bis 20. II. 1911	Periode III 25 Tage	50 „	52,0 „	51,2 „	— 0,8 „

Es handelt sich um einen Jungen von ca. 17 Jahren, 140 cm groß, der infolge Laugenverätzung vor 1¹/₄ Jahr an einer Oesophagusstenose litt. Da durch das anatomische Hindernis die Nahrungsaufnahme etwas gelitten hatte, wurde der kaum unterernährte Junge einer Überernährung unterzogen. Er bekam eine gemischte Kost mit einem Gehalt von 8 bis 12 g N. Die Kalorien wurden nach der Tabelle von Schwenkenbecher aus dem Gewicht der Nahrung berechnet, haben also nur approximativen Wert.

Wegen Raummangel sind die Ergebnisse der Mastkur nur summarisch mitgeteilt.

Es fällt auf, daß von den 8 kg Gewichtszunahme die erste Hälfte in 20 Tagen, die zweite dagegen erst in 30 Tagen bei einer allerdings etwas niedrigeren Kalorienzufuhr angesetzt wurden, während dann 50 Kal. kaum mehr ausreichten, um den Jungen auf dem Gewicht zu halten. Diese letztere Zahl ist vor allem in Anbetracht dessen, daß es sich um einen sehr ruhigen, stillen Menschen handelte, der täglich höchstens 1—2 Stunden im Anstaltsgarten spazieren ging, sonst aber ruhig im Krankenzimmer saß oder lag, außerordentlich hoch.

Der Nüchternbedarf in diesem Alter ist, auf die Einheit von Gewicht oder Oberfläche bezogen, kaum größer wie der Erwachsener, für welche die Erhaltungskost bei geringer Bewegung auf etwa 32—35 Kal. pro kg geschätzt wird.¹⁾

Da die Breite der Norm jedoch außerordentlich groß ist, und die Nahrung nicht exakt kalorimetrisch bestimmt wurde, besitzt diese Versuchsreihe natürlich nicht den Wert eines zwingenden Beweises.

Bei dem erwähnten Versuche von A. Müller scheinen die Verhältnisse übrigens ganz ähnlich zu liegen wie bei unserem Kranken.

Es fällt auf,²⁾ daß in den einzelnen Abschnitten der Hauptperiode trotz anscheinend gleich starker Überernährung der Gewichtsansatz sich ganz anders verhielt; in Unterperiode I (13 Tage) wurden 2,9 kg, in Unterperiode II (8 Tage) nur noch 1,3 kg zugenommen und in der 3. Unterperiode (7 Tage) sogar 200 g abgenommen. Da leider weder für jeden Tag noch für jede Periode ein Durchschnittswert für die Höhe der Brutto-Kalorienzufuhr angegeben ist, läßt sich nicht entscheiden, ob in den einzelnen Unterperioden nennenswerte Unterschiede in dem Energiegehalt der Nahrung vorlagen. Zwei citierte Beispiele scheinen jedenfalls nicht dafür zu sprechen.

Auch in der englischen Literatur liegt eine ähnliche Beobachtung vor, von Hale White und Spriggs³⁾, auf die uns Herr Prof. F. von Müller aufmerksam, zu machen die große Güte hatte. Sie zeigt, daß bei einer starken, ziemlich gleichmäßigen Überernährung vorwiegend mit Fett das Tempo der Gewichtszunahme sich mit der Dauer der Überernährung mehr und mehr verlangsamte.

Eine exakte Entscheidung der Frage, ob auch beim Menschen die Überernährung zu einer Steigerung der Verbrennungen führt, ist nur durch langdauernde Respirationsversuche an demselben Menschen in den einzelnen Stadien der Überernährung zu erbringen.

1) Vgl. z. B. von Noorden, Die Fettsucht. II. Aufl. p. 19 1910.

2) S. Generaltabelle auf p. 5.

3) Journal of Physiol. Vol. 26 p. 1, 1905.

Eine Anpassung wäre dann anzunehmen, wenn die Wärme-
produktion im Nüchternzustand in viel höherem Maße stiege, als
der Zunahme des Körpergewichts bzw. der Oberfläche entspricht,
oder wenn die Steigerung der Verbrennungen durch Nahrungszufuhr
mit der Länge und Intensität der Überernährung zunähme. Wir
suchten diese Fragen bei folgenden 2 Kranken, die uns für der-
artige Versuche besonders geeignet erschienen, zu entscheiden.

I. J. Mül., 35 Jahre, Fabrikarbeiter, Körperlänge 156,5 cm, vom
4. bis 5. Mai und vom 15. Mai bis 8. August 1911 in klinischer Behandlung.
Es handelte sich um ein hochgradig stenosierendes Ulcus pylori, das zu
heftigem voluminösen Erbrechen und hochgradiger Abmagerung führte
(angeblich Verlust von 20 kg bei einem Normalgewicht von ca. 60 bis
62 kg), im übrigen vollkommen gesund, insbesondere niemals Temperatur-
steigerung. Die Überernährung setzte 10 Tage nach Vornahme der
Gastroenterostomie (Professor Wilms) ein und dauerte ca. 7 Wochen.

II. H. Wal., 14 Jahre, Lehrerssohn, 140 cm lang, Gewicht
ca. 26 kg, vom 7. Mai bis 30. Juni 1911 in klinischer Behandlung. Es
handelte sich um eine chronische Bronchitis, früher ab und zu auf-
tretende asthmatische Anfälle. Keinerlei Anhaltspunkte für Lungen-
erkrankung, während der Versuchszeit nie Fieber (höchste Temperatur
5 mal 37,2, sonst stets unter 37°), keine Schilddrüsenvergrößerung,
Wassermann negativ, im Blut auffallend viel Eosinophille (bis 22%).
Psychisch vollkommen intakt. Der Junge fällt auf der Abteilung durch
seinen enormen Appetit auf, ohne daß es zu einer entsprechenden Ge-
wichtszunahme kommt.

Der Versuch beim Kranken Mül. dauerte vom 15. Mai bis 7. Dezember
1911, derjenige bei H. Wal. vom 11. Mai bis 30. Juni 1911.

Die Methodik der Versuche war die folgende:

Die Kranken bekamen täglich eine genau gewogene Kost zugeteilt,
von der ein großer Teil (kond. Milch, Reis, Zucker, Zwieback) seiner
chemischen und kalorischen Zusammensetzung nach genau bekannt war.
Es war z. T. die Standardnahrung, die auch in den Versuchen am Hunde ¹⁾
verabreicht worden war. Der Energiegehalt des nicht kalorimetrisch
genau bekannten Teils der Nahrung (Fleisch, Gemüse usw.) wurde auf
Grund der Tabellen von Schwenkenbecher und Heisler u. Schall
berechnet. Da es nicht darauf ankam, ganz exakte Zahlen zu bekommen,
sondern nur approximativ die Stärke der Überernährung zu kennen, ge-
nügte diese Berechnung.

Der 10. Teil der Kost, deren Gehalt an N nicht bekannt war,
wurde beim Abwiegen der Nahrung noch einmal getrennt genau ab-
gewogen, unter Zusatz einiger ccm verd. Schwefelsäure und mehrerer
Alkoholgaben auf genügend geheiztem Wasserbade eingedampft, getrocknet
und möglichst fein pulverisiert, dann in einem aliquoten Teil nach
Kjeldhal der Stickstoff bestimmt.

Die 24 stündigen Urinmengen wurden von morgens 7 bis 7 ge-
sammelt und auch darin N bestimmt.

1) Grafe u. Graham, l. c.

Auch im Kot wurden Stickstoffanalysen gemacht. Da es keinerlei Interesse hatte, den täglichen N-Gehalt des Kotes zu kennen, wurde der Kot durch Carmindarreichung periodenweise abgegrenzt und dann der Kot einer ganzen Periode gesammelt und analysiert. Die nicht gleich zur Analyse kommenden Partien wurden mit etwas verdünnter Schwefelsäure übergossen und im Eisschrank aufbewahrt. Die Gesamtkotmenge einer Periode wurde dann in genau derselben Weise getrocknet und behandelt wie wir es vorher für die Nahrung angaben. So ließ sich die durchschnittliche N-Ausscheidung pro die der einzelnen Nahrungsperioden leicht berechnen.

Abgesehen von dieser fortlaufenden Berechnung des Kaloriengehaltes der Nahrung und der Feststellung der N-Bilanz wurden alle 1—1 $\frac{1}{2}$ Wochen Respirationsversuche an den Kranken vorgenommen. Sie verfolgten den doppelten Zweck, einmal festzustellen, ob unter dem Einfluß der variierten Ernährung Änderungen in der Wärmeproduktion im nüchternen Zustande vorkommen, ferner sollte untersucht werden, ob im Verlaufe der Überernährung die Oxydationssteigerung nach Nahrungszufuhr sich anders gestaltet. Bei dem Kranken Wal. wurden nur Versuche der ersteren Art angestellt.

Die Nüchternversuche wurden stets 12—14 Stunden nach Beendigung der letzten Nahrungsaufnahme, die geringfügig und möglichst eiweißarm war, vorgenommen, die anderen Versuche unmittelbar im Anschluß an die stets gleichmäßig zusammengesetzte, dem Kalorien- und N-Gehalte nach genau bekannte Mahlzeit.

Die Versuchsdauer betrug stets ca. 10 Stunden, von dieser Periode wurde auch getrennt Urin gesammelt und für die Stickstoffbestimmung verwandt.

Bezüglich der Methodik und Berechnung der Respirationsversuche sei auf die früheren diesbezüglichen Mitteilungen des einen von uns ¹⁾ verwiesen.

Untersuchungen bei J. Mül.

Der Stoffwechselfersuch dauerte 54 Tage. Die wichtigsten Angaben über das Verhalten des Gewichts, die Zusammensetzung der Nahrung sowie die N-Bilanz sind in den Tabellen II und III (vgl. den Anhang) enthalten, deren Gliederung keiner besonderen Erläuterung bedarf. Das Verhalten der Ernährung sowie des Gewichts, ferner die wichtigsten Ergebnisse der Respirationsversuche sind in Kurvenform in der Tabelle auf p. 572 dargestellt. Die näheren Erläuterungen der Kurven sind beigefügt. Der Versuch zerfiel in 3 Hauptperioden:

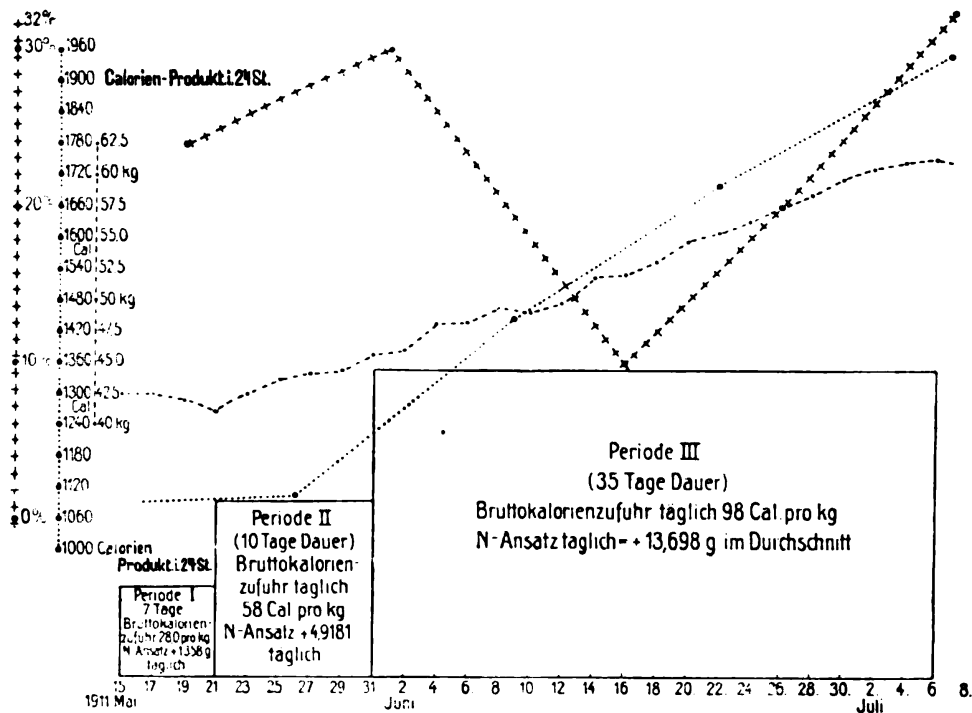
In der 1. Periode von 6 Tagen wurde eine dem Nahrungsbedürfnis ungefähr entsprechende Kost gegeben, ca. 28 Kal. pro 1 kg, in der 2. Periode von 10 Tagen war die Überernährung eine mittel-

1) Grafe, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. LXV p. 1, 1910 und Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 101 p. 209, 1910.

starke (ca. 55 Kal. pro 1 kg), in den folgenden 35 Tagen (Periode 3) eine ganz ungewöhnlich große (im Durchschnitt ca. 98 Kal. pro kg), an 7 Tagen betrug sie mehr als 110 Kal. pro kg. Der Kranke aß dabei bis zuletzt mit dem größten Appetit.

Graphische Darstellung des Verlaufs der Überernährung und ihres Einflusses auf Gewicht und Wärmeproduktion bei Mül.

Steigerungen der Verbrennungen nach Nahrungsaufnahme, ausgedrückt in Prozenten des Brennwertes der Nahrung.



- Die gestrichelte Linie gibt den Verlauf der Gewichtskurve wieder.
- Die punktierte Kurve stellt das Verhalten der Wärmeproduktion in den einzelnen Perioden dar, auf Grund 10stündiger Respirationsversuche pro 24 Stunden berechnet.
- +++ Die gekreuzte Linie bringt die wechselnden Verhältnisse der Oxydationssteigerung nach Nahrungszufuhr zum Ausdruck. Die Steigerung der Verbrennung ist ausgedrückt in Prozenten des Kaloriengehaltes der Nahrung.

Der Erfolg dieser wohl ganz ungewöhnlich intensiven Mastkur war eine Zunahme des Körpergewichts um ca. 50%. In 6 Wochen stieg das Körpergewicht von 42,4 kg auf 62,1 kg, also um fast 40 Kilo, das bedeutet eine durchschnittliche, tägliche Gewichtszunahme von fast 1/2 Kilo. Berechnet man die durchschnittliche Bruttokalorienaufnahme pro die und kg während der 24 Tagen, in denen das Körpergewicht um die ersten 10 kg anstieg (vom 21. Mai bis 14. Juni 1911), mit dem entsprechenden Wert des Ansatzes von

weiteren 10 kg, so ergibt sich, daß im ersteren Falle dazu 78 Kal. pro kg täglich nötig war (in 24 Tagen), im zweiten Falle dagegen 98 Kal. (in 22 Tagen, vom 15. Juni bis 6. Juli 1911), d. h. also um 25 % mehr. Die Möglichkeit, daß in dem ersten Zeitraum vielleicht der Körper etwas mehr Wasser zurückbehalten hat wie im zweiten, muß zugegeben werden, wenn auch die oberflächliche Betrachtung der Wasserbilanz, wie sie sich aus dem Vergleich zwischen Flüssigkeitseinfuhr und Urinmenge ergibt, dafür keinen sicheren Anhaltspunkt zu bieten scheint. Einen Anspruch auf genügende Genauigkeit kann jedoch eine Wasserbilanz, die nicht ganz genau den Wassergehalt der gesamten Nahrung und des Kotes und die Wasserabgabe durch Haut und Lungen zur Basis hat, nicht besitzen. Trotzdem läßt sich wohl mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß eine ev. vermehrte Wasserretention in dem ersten Zeitraum nicht genügt für die Erklärung, warum für den Ansatz der zweiten 10 kg vom Körper eine um ca. 25 % größere Kalorienmenge (pro kg) gebraucht wurde. Da in beiden Perioden. Die körperliche Bewegung die gleiche war (1—2 Stunden Spazierengehen in dem kleinen Klinikgarten) liegt es wohl am nächsten anzunehmen, daß in der 2. Periode die Verbrennungen im Organismus auch relativ stärkere waren wie in dem ersten Zeitraum die sichere Entscheidung, ob diese Vermutung richtig ist, kann natürlich nur mit Respirationsversuchen geführt werden, von denen später die Rede sein wird. Die Betrachtung der Körpertemperaturen ergibt durchaus normale Verhältnisse, sie gingen nie über 37° hinaus und erreichten selbst diese obere Grenze der Norm nur ausnahmsweise. Die Pulsfrequenz ist, abgesehen von den ersten Tagen, stets erhöht, häufig bis gegen 120 ansteigend. Die Bewältigung und Verarbeitung der gewaltigen Nahrungsmengen wird wohl am ungezwungensten als Ursache dafür angesehen.

Von großem Interesse ist die Beantwortung der Frage, wie der Darm mit den gewaltigen Nahrungsmengen fertig geworden ist.

Auch ohne exakte kalorimetrische Untersuchungen läßt sich ungefähr die Ausnutzung der Nahrung im Darm beurteilen und zwar aus den Mengen des Trockenkotes. Der Kot war wie oben geschildert, abgegrenzt durch Karmin, periodenweise analysiert worden. Die im Stab 18 angeführten Zahlen geben die Menge des pulverisierten Rotes Kotes pro Periode an. Diese Kotmengen enthalten jedoch noch, wie wir von den Versuchen am Hunde her wissen, immer noch ca. 10 % Wasser, so daß sich die Menge des täglichen Trockenkotes annähernd berechnen läßt. Unter Zugrunde-

legung der Rubner'schen Standardzahl: pro 1 g organischen Trockenkot 6,1 Kal. läßt sich dann leicht abschätzen, wieviel % der Nahrung in den einzelnen Perioden resorbiert worden ist. Da wir die einschlägigen Verhältnisse bei starker Überernährung beim Hund kalorimetrisch genau bestimmt haben und bei unserem Kranken die Verhältnisse prinzipiell genau so liegen, glaubten wir von kalorimetrischen Bestimmungen diesmal absehen zu können.

Die in der skizzierten Weise durchgeführte Berechnung ergibt, daß von den gewaltigen Nahrungsmengen im Durchschnitt 94—98 % resorbiert worden sind, auch besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den Perioden mit geringerer und denen mit stärkster Überernährung. Diese Zahlen sind genau die gleichen wie beim Hunde (bei 3facher Überernährung 95—98 %) und beweisen, daß auch beim Menschen ungleiche Ausnutzung der Nahrung im Darm als Ursache für das differente Verhalten bei der Mast nicht in Betracht kommt.

Die Betrachtung der N-Bilanz (Stab 20) ergibt, daß die Überernährung zu einem ganz enormen Eiweißansatz geführt hat. Im ganzen wurden 535 g N retiniert, davon entfallen auf den Zeitraum des Gewichtsansatzes der ersten 10 kg 177 g N (=7,385 g pro die), für den späteren Zeitraum 358 g N (=16,417 g pro die). Würde man den gesamten N-Ansatz als Muskelfleisch rechnen, so kämen ca. 13,38 kg neugebildetes Muskelfleisch heraus, dann würden bei Aufnahme des entsprechenden Wassers von außen auf die ersten 10 kg Ansatz ca. 4 kg Muskelsubstanz entfallen, auf die weiteren 10 kg aber 9 kg.

Man wäre für die 2. Periode dann zu der Annahme gezwungen, daß trotz der gewaltigen Überernährung nur ein ganz geringfügiger Fettansatz von 1 kg stattgefunden habe, was äußerst unwahrscheinlich ist.

Wir stehen also auch hier vor einem auffallenden Mißverhältnis zwischen beobachteter und berechneter Gewichtsvermehrung bei starker Eiweißzufuhr. Pfeiffer und Henneberg¹⁾ haben dies zuerst beim Hammel gefunden. Lüthje²⁾ hat beim Menschen sehr eingehende Versuche angestellt und die Ansicht ausgesprochen, daß das Eiweiß in solchen Fällen in besonderer Form (als Zeileinschluß-eiweiß) wasserarm angesetzt sei. Demgegenüber nimmt

1) Journal der Landwirt. Bd. XXXVIII p. 218, 1890.

2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XLIV p. 22, 1902 und dieses Arch. Bd. 81 p. 284, 1904.

Rubner¹⁾ an, daß diese Form des Eiweißes (Masteiweiß) durch im Körper anderweitig zur Disposition stehende Wasservorräte zur Quellung gebracht wird.

Natürlich ist es ganz unmöglich anzugeben, wieviel von dem retinierten N bei Mül. zum Aufbau verloren gegangenen lebendigen Protoplasmas benutzt wurde, und wieviel in anderer Form im Körper gespeichert wurde. Daß in der 2. Periode der Eiweißansatz ein viel größerer war wie in der ersten nimmt nicht wunder, wenn man bedenkt, daß in dem 2. Zeitraum die Überernährung im ganzen und auch die Eiweißdarreichung insbesondere eine viel größere war.

Interessant ist, daß trotz der langen Dauer der starken Überernährung doch bis zuletzt die Eiweißretentionen unverändert außerordentlich groß geblieben sind. Von einer Fähigkeit oder Tendenz des Körpers sich mit der N-Einfuhr ins Gleichgewicht zu setzen, ist hier jedenfalls nichts zu entdecken.

Das Ergebnis der Respirationsversuche. Wenn auch der Vergleich zwischen Stärke der Kalorienzufuhr und Größe des Gewichtsansatzes darauf hindeuten, daß in der 2. Hälfte der Überernährung die Verbrennungen gegenüber den Wochen des Versuchs erheblich zugenommen haben, so kann doch der zwingende Beweis nur durch Respirationsversuche erbracht werden. Die Steigerung der Wärmeproduktion könnte sich entweder auf die Nüchternwerte oder auf die Verbrennungen nach Nahrungszufuhr oder auf beide Faktoren beziehen. Dementsprechend mußten sowohl Respirationsversuche im Nüchternzustand wie nach reichlicher Mahlzeit vorgenommen werden. Die Resultate der Versuche der ersteren Art bringt Tabelle V (Vers. 1—5). Es handelt sich stets um ganz gleichartig angelegte 10 stündige Respirationsversuche 12—14 Stunden nach Beendigung der letzten, nicht reichlichen Mahlzeit,

Die Stäbe 1—6 bedürfen keiner besonderen Erläuterung.

In Stab 7 ist die Kalorienproduktion so ausgerechnet, daß nach Abzug der auf die Verbrennung von Eiweiß entfallenden Mengen CO₂ und O₂ der kalorische Quotient des Restes nach der Tabelle von Zuntz²⁾ festgestellt wurde und dann die Werte für die Kalorienproduktion durch Verbrennung von Eiweiß und N-freien

1) Arch. f. Anatom. u. Physiol., physiol. Abt. p. 67, 1911.

2) Vgl. Lehrbuch der Physiologie des Menschen von Zuntz-Loewy, p. 663, 1909.

Substanzen zusammen addiert wurden. In den beiden Versuchen 2 und 3 gingen die respiratorischen Quotienten (vgl. Stab 13) über 1,0 hinaus.

Eine exakte Berechnung der Kalorienproduktion ist hier unmöglich, weil leider noch immer der kalorische Wert eines Liters O_2 bei respiratorischen Quotienten über 1,0 unbekannt ist. Er läßt sich ja nur durch vergleichende Kalorimetrie und O_2 - und CO_2 -Bestimmung feststellen. Solche Untersuchungen stehen aber immer noch aus.

In diesen beiden Fällen ist der kalorische Wert eines Liters O_2 zu 5,0581 Kal. angesetzt. Von wesentlicher Bedeutung kann diese vorläufig noch nicht zu umgehende Ungenauigkeit jedoch nicht sein, da die R. Q. 1,0 nicht wesentlich überschreiten. Schätzungsweise beträgt der Fehler wohl höchstens 3–5 %.

In Stab 10 ist die Kalorienproduktion pro 1 m² in üblicher Weise nach der Mech'schen Formel $= K \sqrt[3]{\text{Gew.}^2}$ berechnet. Für K wurde der Durchschnittswert 12,75 genommen. Als Mittelwert der Kalorienproduktion, bezogen auf die Oberflächeneinheit des nüchternen ruhenden Menschen, kann man nach Zuntz die Zahl von ca. 800 Kal. pro 1 m² Körperoberfläche annehmen; da die Versuchsperson während der 10 Versuchsstunden natürlich nicht immer vollkommen ruhig lag, genügte sie den Ansprüchen des Grundumsatzversuches allerdings wohl nicht ganz.

Stab 10 zeigt nun, daß die Kalorienproduktion, bezogen auf die Einheit der Körperoberfläche, sehr erhebliche Schwankungen zeigt, die maximal 40 % betragen, sie steigt von 708 auf 994 Kal. pro 1 m² Oberfläche. Es ist das eine Tatsache, die beim normalen Menschen bei gleichmäßigen Lebensbedingungen und vollkommen gleicher Versuchsanlage wohl sonst nicht vorkommt, da die Arbeiten von Magnus-Levy¹⁾, Loewy²⁾ usw. dargetan haben, daß der Grundumsatz sich im Laufe von Jahren gewöhnlich kaum ändert. Die ersten Werte sind abnorm niedrig, die letzten abnorm hoch.

Vergleicht man damit die Stärke der Nahrungszufuhr in der vorausgehenden Versuchsperiode (Stab 6), so ergibt sich, daß die niedrigen Zahlen sich bei eben ausreichender Kost bzw. geringer Überernährung finden, während bei der starken Überernährung von ca. 100 Bruttokalorien pro kg die Werte erheblich steigen.

Der stärkste Sprung in der Zunahme der Verbrennung findet

1) In v. Noorden's Handb. der Pathologie des Stoffwechsels Bd. I p. 222 ff. 1906.

2) Deutsche med. Wochenschr. Nr. 39 p. 1797, 1910.

sich bei Beginn der Überernährung. In dem kurzen Zeitraum von 14 Tagen steigen die Verbrennungen von 707,9 Kal. pro m² auf 866,6 Kal.

Es entspricht dies den Erfahrungen, die Svenson¹⁾ bei Rekonvaleszenten nach Fieber und Müller²⁾ kürzlich bei Erholung von chronischen Infektionszuständen gemacht hat. Die oben (p. 567) erwähnte Svenson'sche Deutung scheint uns das Richtige zu treffen.

Während aber bei Svenson die hohen Werte wieder absinken und bei Müller sich auf gleichem Niveau halten, steigen sie mit fortschreitender Überernährung in unserem Falle noch erheblich höher.

Am klarsten tritt das Mißverhältnis zwischen Gewichtsansatz und Wärmeproduktion im Nüchternzustande zutage, wenn man vergleicht, in welchem Prozentsatz Gewichtszunahme und Verbrennungsgröße während der ganzen Versuchsperiode gestiegen sind. Stab 5 und 9 zeigen, daß, während das Körpergewicht um 50% gestiegen ist, die Wärmeproduktion um 80% zugenommen hat. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß die gewaltige Überernährung dazu geführt hat, daß die Verbrennungen in viel stärkerem Maße gestiegen sind wie der Gewichtsansatz. Die gewaltige N-Speicherung im Körper kann zur Erklärung nicht herangezogen werden. Es gelten hier dieselben Erwägungen und Beweise, die wir beim Hunde schon erörterten. Nach sehr zahlreichen Versuchen besonders von v. Noorden und seinen Schülern³⁾ führt die Einlagerung von Masteiweiß zu keiner Steigerung der Verbrennungen.

Man könnte diese zunehmende Steigerung der Verbrennungen nach Rubner als sekundäre Wärmesteigerung auffassen, wobei allerdings in Betracht zu ziehen ist, daß Rubner selbst eine solche bisher nur bei längerer Darreichung einer das Nahrungsbedürfnis übersteigenden Eiweißzufuhr beim Hunde annimmt, also Verhältnissen, wie sie beim Menschen kaum je vorkommen können⁴⁾.

Ebensogut könnte man auch von einer Luxuskonsumtion reden, wenn man den Sinn dieses ursprünglich von C. W. Lehmann

1) l. c.

2) l. c.

3) Vgl. darüber auch die Ausführungen von A. Müller in der oben citierten Arbeit.

4) Gesetze des Energieverbrauchs Kap. XV p. 242 ff.

und Frerichs¹⁾ nur für die Verhältnisse beim Eiweiß angewendeten Wortes erweitert.

Es führen also diese Versuche bei Mül. prinzipiell zu dem gleichen Resultat wie die Untersuchungen beim Hunde. Der Unterschied ist nur ein gradueller. In dem von uns früher untersuchten Falle beim Hunde, trat bei einer Nahrungszufuhr von 300 % des Minimalbedarfs überhaupt keine nennenswerte Steigerung des Gewichts ein, wohl aber eine Zunahme der Verbrennungen im Nüchternzustande um 40 %.

Die Frage, ob mit zunehmender Überernährung auch die Verbrennungen nach Nahrungsaufnahme steigen, beantwortet Tabelle V.

Abgesehen vom 1. Versuch wurde stets eine Nahrung gegeben, die das Nahrungsbedürfnis weit überstieg (Stab 7). Der Kaloriengehalt (Stab 6) war stets annähernd derselbe, da abgesehen vom Fleisch stets die gleiche Menge von demselben Vorrat gegeben wurde. Das Fleisch war stets Rindfleisch, und als Kalorienwert wurde die Durchschnittszahl zahlreicher früherer eigener kalorimetrischer Bestimmung in Rechnung gestellt. Auch der N-Gehalt der Nahrung war in den 4 gleichartigen Versuchen (Nr. 2—5) ziemlich der gleiche. Die Nahrung wurde im Laufe von $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde bewältigt und dann der Kranke sofort für 10 Stunden in den Respirationsapparat gebracht.

Die Kalorienproduktion ist nur für diese Zeit in Stab 9 berechnet, da ja bei der weit geringeren Steigerung der Verbrennung in den späteren Stunden eine Umrechnung auf größere Zeiträume unzulässig war. Als Nüchternwerte sind in Stab 10 die Ergebnisse der kurz vorher angestellten Nüchternversuche unter Berücksichtigung eventueller Veränderungen des Gewichts zugrunde gelegt.

Die prozentuale Steigerung gegenüber den Nüchternversuchen ist in doppelter Weise berechnet, einmal im Verhältnis zum Nüchternwert (Stab 11) und dann im Vergleich zum Brennwert der Nahrung (Stab 12).

Die Zahlen dieser beiden Stäbe demonstrieren die wichtige Tatsache, daß auch die Steigerung der Wärmeproduktion nach Nahrungsaufnahme in den einzelnen Phasen des Versuchs eine ganz verschiedene ist.

Sie ist im allerersten Anfang der Überernährung außerordentlich hoch (24—30 %), fällt dann rapide auf 9,8 %, um dann langsam mit fortschreitender intensivster Überernährung bis 32 % wieder anzusteigen.

1) Literatur bei Voit in Hermann's Handbuch der Physiol. Bd. VI p. 269 ff. 1881.

Als Durchschnittswerte der Norm werden von Zuntz¹⁾ auf Grund sehr zahlreicher Versuche für reine Fettahrung 2 $\frac{1}{2}$ %, für reine Stärkezufuhr 9%, bei reiner Eiweißzufuhr 17% angegeben. Da in unserem Falle die Ernährung eine gemischte war, würden etwa 8—12% der totalen Verbrennungswärme der zugeführten Nahrung als Durchschnittswert für eine normale Steigerung aufzufassen sein. Bei der Beurteilung unserer Zahlen ist jedoch zu bedenken, daß vermutlich auch noch in der 10.—14. Stunde nach Nahrungszufuhr eine geringe Steigerung der Verbrennung da war, so daß die von uns gefundenen Zahlen wahrscheinlich noch etwa zu niedrig sind.

Es fragt sich zunächst, wie diese außerordentliche Verschiedenheit in der prozentualen Steigerung zu deuten ist. Da die Versuche unter ganz gleichen Bedingungen bei dem stets gleichmäßig ruhig sich verhaltenden Manne angestellt sind, kommen äußere Einflüsse zur Erklärung nicht in Frage. Die sehr erhebliche Steigerung der Verbrennung in den ersten zwei Versuchen ist offenbar die gleiche, die Svenson und nach ihm andere in den ersten Tagen der Rekonvaleszenz nach schweren Infektionskrankheiten erhielt. Die vorausgegangene Infektion und das Fieber scheinen dabei nur insofern eine Rolle zu spielen, als sie bei unzureichender Nahrungsaufnahme die Ursache der hochgradigen Inanition waren.

Daß auch nach längerem, vollständigen Hungern die ersten Nahrungsaufnahmen besonders in Form von Eiweiß zu ganz gewaltigen Steigerungen der Verbrennungen führen können, konnten wir früher schon beobachten.²⁾ Damals erschien uns die Tatsache so auffallend, daß wir an eine besondere Eigentümlichkeit des katatonischen Stoffwechsels (die Hungernde befand sich im katatonischen Stupor) dachten. Nach dem Ausfall der Versuche bei Mül. ist es wohl wahrscheinlicher, daß auch dort der Einfluß der ersten Nahrungsaufnahmen allein schon als auslösendes Moment genügt hat. Im Versuch 1 bei Mül. wurde zum ersten Male seit nahezu 3 Monaten eine größere Nahrungsmenge auf einmal gereicht, auch in Versuch 2 war es der erste Anfang der gewaltigen Überernährung. Der Kranke aß in diesem Falle zum ersten Male das doppelte seines Nahrungsbedarfs pro 24 Stunden auf einmal. Durch diese Maßnahmen wird der vorher auf ein Minimum reduzierte Stoffwechsel gewaltig angefacht. In solchen Fällen zeigt sich

1) In seinem mit Loewy herausgegebenen Lehrbuch der Physiol. p. 678.

2) Grafe, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. LXV p. 30, 1910.

vielleicht besser wie irgend sonst der gewaltige dynamische Reiz der Nahrung, der gerade in solchen Fällen gewiß nicht nur auf einer Verdauungsarbeit im weitesten Sinne des Wortes beruht.

Dauert die Überernährung ungeschwächt weiter, so reagieren die Zellen offenbar nicht mehr so intensiv auf den nun wieder gewohnten Nahrungsreiz, und das Regenerationsbestreben des Organismus tritt in den Vordergrund. Es ist die Zeit der gewaltigsten Gewichtszunahme, die bei geringer Steigerung der Verbrennungen zweifellos am leichtesten erreicht wird.

Wird die starke Überernährung weiter festgesetzt, so beginnt der Organismus in dem Maße, als er sich seinem Normalzustand wieder nähert, mit der Nahrungszufuhr ins Gleichgewicht zu setzen, und es fängt die 2. Periode der Steigerung der Verbrennungen an. An die primäre spezifisch-dynamische Wärmesteigerung schließt sich nach längerer Pause die sekundäre. Setzt die erste ganz plötzlich ein, so steigt diesmal die Kurve der Verbrennungen ganz langsam. Wie hoch sie angestiegen wäre, wenn die Überernährung noch weiter festgesetzt wäre, läßt sich nicht sagen. Theoretisch könnte man annehmen, so lange bis ein vollständiges Gleichgewicht mit der Nahrung bzw. Gewichtskonstanz eingetreten wäre. Praktisch wird allerdings wohl meist die Unmöglichkeit, dauernd so gewaltige Nahrungsmengen zu bewältigen, solchen Versuchen ein Ziel setzen. Aus dem Gesagten geht wohl zur Genüge hervor, daß die beiden starken Steigerungen der Verbrennungen genetisch grundverschieden sind. Die letztere könnte man auch als Luxuskonsumtion oder als einen Anpassungsvorgang an die Überernährung bezeichnen. Teleologisch gesprochen wäre eine unbegrenzte Massenzunahme für den Organismus und seine Funktionen äußerst unzweckmäßig.

In Stab 13 ist auf Grund der früheren Stäbe in einfacher Weise berechnet, wieviel bei einer Nahrungszufuhr, die das doppelte des Ruhebedarfs betrüge, in den einzelnen Perioden des Versuchs für den Ansatz zur Verfügung stehen würden.

Die Werte gehen natürlich den Zahlen der anderen Stäbe parallel. Sie zeigen, daß sich für den letzten Versuch berechnen läßt, daß von 200 % Bruttokalorienzufuhr 163 % in den 10 Versuchsstunden wieder verbrannt würden. Wenn man bedenkt, daß von den 200 % mindestens 10 % in Kot und Urin unbenutzt verloren gehen und daß ferner auch noch jenseits der 10. Verdauungsstunde eine Steigerung der Verbrennung vorhanden sein würde, so kommt man zu der Überzeugung, daß von den 200 % höchstens 15—20 % noch als Ansatz in Betracht kommen können.

Da jedoch täglich nicht das Doppelte, sondern das Dreifache des Bedarfs an Nahrung aufgenommen wurde, so ist es ohne weiteres verständlich, daß trotz der enorm gesteigerten Verbrennungen das Körpergewicht noch weiter zunehmen mußte, wenn auch, wie oben gezeigt, in viel geringerem Maße wie früher.

Das starke Ansteigen der Verbrennungen nach Nahrungszufuhr mit zunehmender Dauer der Überernährung bei Mül. bildet eine Ergänzung unserer früheren gleichartigen Versuche beim Hunde, wo die diesbezüglichen Versuche bei der geringen Nahrungsaufnahme des Tieres im Respirationsapparat nicht beweisend waren.

Die Versuche bei Wal.

Diese Untersuchungen hatten den Zweck, festzustellen, welchen Einfluß die Einschränkung einer sehr reichlichen Nahrungszufuhr, mit der der Organismus sich ungefähr im Körpergleichgewicht befand, auf die Verbrennungen hat. Der Versuch dauerte 51 Tage. Die wichtigsten Versuchsergebnisse bringt Tab. IV (1 s. Anhang). Methodik und Registrierung der Versuchsergebnisse sind die gleichen wie bei Mül. Der Versuch zerfiel in 2 Vor- und 2 Hauptperioden. In den beiden Vorperioden wurde der Einfluß einer kalorisch verschiedenwertigen Kost auf das Verhalten des Körpergewichtes untersucht. Der Kaloriengehalt wurde dabei approximativ auf Grund der Schwenkenbecher'schen Tabelle berechnet, Urin und Kot nicht analysiert. Es zeigte sich dabei die merkwürdige Tatsache, daß Wal. in 10 Tagen sich ebenso mit 88 Bruttokalorien pro 1 kg im Körpergleichgewicht hielt, wie in den folgenden 14 Tagen (2. Periode) mit einer Kost von 51 Kal. pro 1 kg.

In der 1. Hauptperiode (10 Tage) wurde eine Kost von 40 Kal. pro 1 kg gegeben. Diese war durch Verbrennung in der Berthelot'schen Bombe kalorisch genau analysiert, N wurde in der Nahrung und im Urin, z. T. auch im Kot bestimmt. Die Kost entspricht, wie aus den später zu besprechenden Respirationsversuchen hervorgeht, der Nettokalorienproduktion des Körpers. Die Körpergewichtsabnahme beträgt nur 0,5 kg während der ganzen Periode. Die 2. Hauptperiode umfaßt einen Zeitraum von 14 Tagen, die Überernährung war eine sehr erhebliche, sie betrug das Doppelte der Vorperiode, ca. 80 Kal. pro 1 kg, trotzdem findet nur eine Körpergewichtszunahme von 0,8—0,9 kg im ganzen statt.

Trotz der enormen Differenzen in dem Kaloriengehalt der Nahrung in den einzelnen Versuchsperioden finden wir also nur als maximale Schwankung des Körpergewichts 0,9 kg (27,0—27,9).

Dies merkwürdige Verhalten ist wohl kaum anders zu erklären, als durch die Annahme sehr starker, parallel mit der Nahrungsaufnahme verlaufender Schwankungen der Oxydationen des Organismus.

Das Verhalten der N-Bilanz in den beiden Hauptperioden bietet keinerlei Besonderheiten. Entsprechend der ganz geringfügigen Unterernährung und der sehr niedrigen Eiweißzufuhr in der 1. Hauptperiode ist sie hier schwach negativ, in der 1. Periode dagegen kommt es zu deutlichen Eiweißansätzen. Diese bewegen sich meist in mäßigen Grenzen (ca. 4,0—5,0 g), nur an 2 Tagen liegen die Zahlen wesentlich höher.

Respirationsversuche wurden nur im Nüchternzustand vorgenommen. Die Anlage und Registrierung der Ergebnisse (vgl. Tab. V) ist die gleiche wie bei Mül.

Stab 8 zeigt, daß die Wärmeproduktion während der ersten Überernährungsperiode (1. Vorperiode) am höchsten ist: 48,5 Kal. pro kg, d. h. 40 % mehr als dem Durchschnittswert der Norm, berechnet nach der Oberfläche, entspricht.

In der Unterernährung der 1. Hauptperiode sinkt dann bei nahezu gleichem Körpergewicht die Wärmeproduktion um über 20 % und steigt auch in der ersten Zeit der 2. Überernährung zunächst nicht weiter, da offenbar die wenigen Tage, die diese erst andauerte, noch nicht genügt haben, um einen steigenden Einfluß auf die Verbrennungen im Nüchternzustand auszuüben. In diese erste Woche der 2. Hauptperiode fällt auch der größte Gewichtsansatz im ganzen Versuch (+ 0,9 kg), während bei der gleichen Überernährung in der 2. Woche das Gewicht vollkommen konstant blieb. Vermutlich war in dieser 2. Woche eine Steigerung der Verbrennungen eingetreten. Leider konnte am Schluß des Versuchs kein Respirationsversuch gemacht werden, der diese Frage hätte entscheiden können.

So sehen wir also auch in der Versuchsreihe bei diesem noch nicht ausgewachsenen Kranken unverkennbar den Einfluß der Nahrungszufuhr auf die Verbrennungen im Nüchternzustand.

Ergebnisse.

Die geschilderten Versuche beweisen, daß auch beim Menschen erhebliche Schwankungen in der Nahrungszufuhr, insbesondere eine intensive Überernährung, die Stärke der Verbrennungen im Organismus sehr deutlich beeinflussen können.

Die Wirkung zeigt sich sowohl bei der Kalorienproduktion im Nüchternzustand als bei der Steigerung der Verbrennungen nach Nahrungsaufnahme. Bei fortschreitender Überernährung kann die Steigerung insbesondere nach Nahrungsaufnahme, eine so gewaltige sein, daß bei einer Nahrungszufuhr, die das Doppelte des Bedarfs darstellt, nur ein ganz geringfügiger Prozentsatz (ca. 15%) für den Ansatz in Betracht kommt. Dagegen gelang es nicht wie beim Hunde eine Gewichtskonstanz bei gewaltigster Überernährung (ca. 100 Kal. pro 1 kg) zu erzielen. Es ist möglich, daß eine solche bei weiterer Fortsetzung des Versuches eingetreten wäre, da der Kranke bei Verlassen der Klinik erst sein Normalgewicht erreicht hatte. Denkbar wäre aber auch, daß beim Menschen, oder wenigstens bei unserer Versuchsperson, ein solches Gleichgewicht überhaupt nicht zu erreichen ist.

Wir möchten die Ergebnisse unserer Versuche nicht ohne weiteres verallgemeinern und für alle Menschen derartige Anpassungsmechanismen postulieren. Gerade der Ausfall der Versuche von Dengler u. Meyer¹⁾ warnt vor Verallgemeinerung. Wir glauben aber für die Fälle, welche trotz unzweifelhafter Überernährung ihr Gewicht zäh festhalten, eine befriedigende Erklärung gefunden zu haben. Je nach der Individualität des Protoplasmas ist der Effekt einer Überernährung ein anderer, und die von Klinikern und Physiologen allgemein vertretene Ansicht, daß jede den Bedarf übersteigende Nahrungsmenge nach gewissen, kleinen Abzügen zum Ansatz kommt, besteht sicher in dieser allgemeinen Formulierung nicht zu recht. Es fragt sich sogar, ob nicht bis zu einem gewissen Grade jeder Mensch die Fähigkeit der Anpassung zeigt. Ferner wäre es sehr wohl denkbar, daß die immerhin doch recht erheblichen Schwankungen im Grundumsatz (nach Magnus-Levy immerhin 20%) zwischen Individuen gleicher äußerer Konstitution ihren Grund in der verschiedenen Oxydationsintensität der Zellen haben, die durch die verschiedene Größe der Nahrungsaufnahme jedenfalls erheblich mit beeinflußt wird.

Es spricht für diese Ansicht die Tatsache, daß die Werte für die Kalorienproduktion im nüchternen, ruhenden Zustande ceteris paribus bei den Menschen, welche sehr viel zu essen pflegen, fast regelmäßig höher liegen als bei ganz gleichartigen anderen Personen, die entweder aus Gewohnheit oder Zwang mit weniger Nahrung sich begnügen.

1) l. c.

Zweifellos spielt das Fehlen einer Luxuskonsumtion oder einer sekundären spezifisch-dynamischen Wärmesteigerung in der Genese der Mastfettsucht eine große Rolle, denn es ist nach dem Gesagten ohne weiteres verständlich, daß eine Überernährung überall da zur Fettsucht führen muß, wo die Anpassungsfähigkeit, die Einstellung auf ein höheres Oxydationsniveau fehlt, oder unvollkommen ausgebildet ist. Somit scheint es, daß auch in der Genese der Fettsucht, welche in erster Linie auf dem Boden der Überernährung erwächst, abgesehen vom Temperament noch andere konstitutionelle Faktoren eine entscheidende Rolle spielen, und daß hier nicht nur ein einfaches Rechenexempel vorliegt.

Weitere experimentelle Untersuchungen über diese Frage, sowie die Genese der Luxuskonsumtion hoffen wir demnächst verlegen zu können.

Die praktischen Konsequenzen für die Technik der Überernährung, die sich aus den mitgeteilten Untersuchungen ergeben, liegen klar zutage. Wenn nicht nur im industriellen Leben, sondern auch in der Ernährung des Menschen ökonomische Gesichtspunkte d. h. das Bestreben, mit möglichst geringem Kraftaufwand einen maximalen Effekt zu leisten, entscheidende Bedeutung haben sollen, so muß das Zustandekommen der sekundären spezifisch-dynamischen Wärmesteigerung oder der Luxuskonsumtion verhindert werden. Dies wird am zweckmäßigsten dadurch erreicht, daß man entgegen der gewöhnlich geübten Praxis, bei der man sehr rasch mit der Überernährung steigt, Mastkuren erst mit einer ganz geringfügigen Überernährung einleitet, die man dann erst nach und nach steigert, am zweckmäßigsten erst dann, wenn mit der gleichen Kost kein weiterer Gewichtsansatz mehr erzielt werden kann. Eventuell kann man auch Tage einschalten, an denen nur eine gerade ausreichende Kost dargereicht wird. Auf diese Weise kann eine Anpassung mit starker Steigerung der Verbrennungen nicht so leicht zustande kommen, und das Ziel, die Gewichtszunahme, wird zwar nicht immer so rasch, aber viel ökonomischer und sicherer erreicht.

Anhang.

Tabellen zu Grafe und Koch.

Tabelle II (Versuch)

Versuchs- tag Nr.	Datum	Körper- gewicht in kg	Zunahme gegenüber dem Anfangs- gewicht	Körper- temperatur		Puls		Flüssig- keits- zufuhr	Brutto- Kalorien- gehalt d. Nahrung	N- Gehalt d. Nah- rung
				morgens	abends	morgens	abends			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	15. V. 11	42,1 kg	—	36,3°	36,5°	—	—	—	—	—
2	16. V. 11	—	—	36,4°	36,1°	92	82	1500	1091	—
3	17. V. 11	42,3 "	+ 0,2 kg	36°	36°	73	73	1500	1091	9,612
4	18. V. 11	—	—	36°	36,4°	68	90	1800	1091	11,799
5	19. V. 11	41,8 "	— 0,3 "	36,4°	35,9°	76	88	1820	1189	11,840
6	20. V. 11	—	—	36°	36,2°	72	80	1850	1247	11,799
7	21. V. 11	41,6 "	— 0,5 "	35,9°	36,2°	76	92	2000	1441	12,199
8	22. V. 11	—	—	36,1°	36,6°	96	108	2250	2444	17,684
9	23. V. 11	42,4 "	+ 0,3 "	36°	36,3°	80	108	2000	2444	17,684
10	24. V. 11	—	—	36°	36,3°	72	90	2000	2098	16,468
11	25. V. 11	43,1 "	+ 1,0 "	36°	36,9°	72	98	2000	2098	15,612
12	26. V. 11	—	—	36°	36,4°	88	86	2000	3229	16,422
13	27. V. 11	43,9 "	+ 1,8 "	36,9°	36,2°	84	92	2000	2560	17,232
14	28. V. 11	—	—	36,2°	36,6°	88	108	2000	2444	17,146
15	29. V. 11	44,4 "	+ 2,3 "	36,2°	36,6°	88	104	2000	2444	17,146
16	30. V. 11	—	—	36,1°	36,6°	88	104	2000	2444	17,146
17	31. V. 11	45,5 "	+ 3,4 "	36°	36,5°	92	116	2000	2444	20,484
18	1. VI. 11	—	—	36,1°	36,4°	88	90	2000	3746	22,488
19	2. VI. 11	45,8 "	+ 3,7 "	36,4°	36,6°	94	108	2250	4472	17,162
20	3. VI. 11	47,0 "	+ 4,9 "	36,2°	36,4°	88	102	2250	5338	15,713
21	4. VI. 11	48,2 "	+ 6,1 "	36,3°	36,4°	88	102	2250	5479	14,697
22	5. VI. 11	—	—	36,2°	37°	100	120	2250	4386	19,576
23	6. VI. 11	48 "	+ 5,9 "	36,2°	37°	92	118	2250	6292	19,086
24	7. VI. 11	49,5 "	+ 7,4 "	36,2°	36,6°	104	120	2250	6057	16,538
25	8. VI. 11	48,7 "	+ 6,6 "	36,1°	36,8°	94	118	2250	4806	21,819
26	9. VI. 11	49 "	+ 6,9 "	36°	36,4°	104	120	2500	4148	16,456
27	10. VI. 11	49,8 "	+ 7,7 "	36,2°	36,4°	104	104	2250	4814	24,840
28	11. VI. 11	50 "	+ 7,9 "	36,1°	36,3°	92	104	2250	4885	21,451
29	12. VI. 11	50,7 "	+ 8,6 "	36°	36,5°	88	112	2250	4768	22,580
30	13. VI. 11	50,2 "	+ 8,1 "	36,3°	36,4°	90	106	2250	4848	22,341
31	14. VI. 11	51,2 "	+ 9,1 "	36,1°	36°	96	102	2250	4829	23,345
32	15. VI. 11	51,8 "	+ 9,7 "	36,1°	36,5°	92	116	2250	4848	25,861
33	16. VI. 11	52,2 "	+ 10,1 "	36,2°	36,6°	92	108	1650	4287	25,478
34	17. VI. 11	52,3 "	+ 10,2 "	36°	36,7°	92	106	2250	6591	30,332
35	18. VI. 11	53,2 "	+ 11,1 "	36,2°	36,6°	108	120	2500	5548	29,686
36	19. VI. 11	54,1 "	+ 12 "	36,2°	36,3°	96	108	2500	6571	32,992
37	20. VI. 11	54,8 "	+ 12,7 "	36,3°	36,2°	94	104	2500	5586	31,954
38	21. VI. 11	55,5 "	+ 13,4 "	36,2°	36,6°	104	116	2500	6017	z. T. ver- loren gegangen
39	22. VI. 11	55,3 "	+ 13,2 "	36,1°	36,4°	102	120	1500	5122	27,760
40	23. VI. 11	55,6 "	+ 13,5 "	36,4°	36,5°	96	116	2500	5586	43,402
41	24. VI. 11	56,5 "	+ 14,4 "	36,2°	36,7°	106	114	2500	5578	39,792
42	25. VI. 11	57 "	+ 14,9 "	36,6°	36,5°	104	120	2500	5105	34,322
43	26. VI. 11	57,7 "	+ 15,6 "	36,1°	36,2°	112	110	1800	4938	27,58
44	27. VI. 11	58 "	+ 15,9 "	36,2°	36,5°	108	114	2500	5640	39,202
45	28. VI. 11	58,5 "	+ 16,4 "	36,2°	36,7°	104	120	2500	5593	41,572
46	29. VI. 11	59,3 "	+ 17,2 "	36,4°	36,7°	112	112	2500	5639	41,722
47	30. VI. 11	59,4 "	+ 17,3 "	36,2°	36,6°	104	118	2500	6556	48,962
48	1. VII. 11	60 "	+ 17,9 "	36,2°	37°	104	120	2500	5183	38,352
49	2. VII. 11	60,3 "	+ 18,2 "	36,1°	36,6°	104	124	2500	5411	40,782
50	3. VII. 11	60,1 "	— 18 "	36,2°	36,6°	112	116	2500	5576	22,812
51	4. VII. 11	60,7 "	+ 18,6 "	36,6°	36,6°	120	112	2500	5361	35,862
52	5. VII. 11	60,8 "	+ 18,7 "	36,4°	36,5°	120	120	2500	5512	42,102
53	6. VII. 11	62,1 "	+ 20 "	36,6°	36,6°	108	112	2500	6326	42,212
54	7. VII. 11	61,9 "	+ 19,8 "	36,4°	36,4°	108	108	2500	4075	20,532

bei J. Müll).

Kalorien pro 1 kg	Urin				Kot			N-Bilanz	Bemerkungen
	Menge	spez. Gew.	Reaktion	N-Gehalt	Feuchtgewicht	Trocken- ¹⁾ gewicht	N-Gehalt		
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
26 Kal.	1235	1017	s.	8,343	—	—	—	—	—
26 "	1250	1014	s.	9,415	—	—	—	+ 0,197 g	N im Kot nicht mitgerechnet
26 "	2500	1009	s.	11,830	—	—	—	— 0,031 "	"
28 "	1070	1020	s.	9,363	—	—	—	+ 2,477 "	"
30,0 "	2130	1009	s.	10,019	—	—	—	+ 1,780 "	"
35 "	1810	1010	s.	9,832	—	—	—	+ 2,367 "	"
58 "	960	1015	s.	9,166	—	—	—	+ 7,972 "	"
58 "	1610	1011	s.	11,089	—	—	0,546	+ 6,049 "	"
49 "	2360	1009	n.	10,672	—	—	0,546	+ 5,250 "	"
49 "	1570	1010	s.	8,946	240 g	80 g	0,546	+ 6,120 "	"
58 "	1480	1013	n.	12,922	—	—	0,546	+ 2,954 "	"
58 "	1870	1012	s.	12,383	—	—	0,546	+ 4,303 "	"
55 "	1840	1012	s.	11,901	—	—	0,546	+ 4,699 "	"
55 "	1470	1014	s.	13,109	—	—	1,748	+ 2,289 "	"
54 "	1440	1014	s.	11,874	—	—	1,748	+ 3,524 "	"
54,7 "	1820	1011	s.	12,715	476 g	157 g	1,748	+ 6,021 "	"
83 "	1690	1016	s.	14,128	—	—	1,748	+ 6,611 "	"
98 "	1080	1021	s.	9,813	—	—	1,748	+ 5,601 "	"
110 "	2580	1015	s.	10,150	—	—	0,9628	+ 4,600 "	"
114 "	2520	1012	s.	7,091	—	—	0,9628	+ 6,643 "	"
90,0 "	2500	1013	s.	10,395	—	—	0,9628	+ 8,218 "	"
131 "	1610	1019	s.	9,699	—	—	0,9628	+ 8,424 "	"
122 "	2090	1011	s.	9,861	942 g	252 g	0,9628	+ 5,714 "	"
99 "	2420	1013	n.	10,943	—	—	0,9628	+ 9,913 "	"
85 "	1770	1012	s.	5,922	—	—	0,9628	+ 9,571 "	"
97,6 "	1970	1010	s.	8,743	—	—	0,9628	+ 15,134 "	"
98 "	1825	1016	s.	8,764	—	—	0,9628	+ 11,724 "	"
94 "	2600	1010	s.	8,481	—	—	0,9628	+ 13,136 "	"
96 "	1670	1018	s.	10,194	—	—	1,589	+ 10,558 "	"
94,3 "	2625	1013	s.	9,555	—	—	1,589	+ 12,201 "	"
94 "	2320	1011	s.	8,737	750 g	192 g	1,589	+ 15,535 "	"
82 "	2610	1012	n.	10,649	—	—	1,589	+ 13,240 "	"
126 "	1570	1020	s.	10,243	—	—	1,589	+ 18,500 "	"
104 "	1070	1017	s.	7,670	—	—	1,858	+ 20,158 "	"
129 "	1830	1017	s.	13,630	—	—	1,858	+ 17,504 "	"
102 "	2140	1017	s.	15,369	—	—	1,858	+ 14,727 "	"
108 "	1910	1018	s.	17,354	—	—	1,858	?	Bilanz nicht genau zu bestimmen.
93 "	1570	1018	s.	12,637	1600 g	377 g	1,858	+ 13,265 "	"
100 "	1290	1026	s.	16,362	—	—	1,858	+ 25,182 "	"
99 "	1830	1021	s.	22,699	—	—	1,858	+ 15,235 "	"
90 "	1930	1021	s.	21,589	—	—	1,858	+ 10,875 "	"
86 "	1660	1018	s.	16,620	—	—	1,858	+ 7,244 "	"
97 "	1820	1020	s.	19,135	—	—	2,266	+ 17,801 "	"
96 "	1540	1023	s.	20,266	—	—	2,266	+ 19,040 "	"
102 "	1630	1021	s.	21,154	—	—	2,266	+ 18,302 "	"
110 "	1410	1025	s.	20,865	—	—	2,266	+ 25,831 "	"
86 "	1550	1025	s.	17,976	—	—	2,266	+ 18,110 "	"
90 "	1560	1020	s.	21,119	1100 g	380 g	2,266	+ 17,397 "	"
93 "	1580	1020	s.	19,709	—	—	2,266	?	Ein Teil der Trocken- substanz der Nahrung ging verloren.
88 "	1720	1020	s.	23,960	—	—	2,266	+ 9,636 "	"
91 "	1530	1025	s.	25,490	—	—	2,266	+ 14,346 "	"
102 "	1350	1024	s.	20,885	—	—	—	+ 21,327 "	N im Kot nicht bestimmt.
66 "	1130	1023	s.	17,578	—	—	—	+ 2,954 "	"

1) Der Kot wurde auf dem Wasserbade getrocknet, nicht im Trockenschrank bis zur Gewichtskonstanz.

Tabelle III (Unter-

Versuchs- tag Nr.	Datum	Körper- gewicht in kg	Zunahme gegenüber dem Anfangs- gewicht	Körper- temperatur		Puls		Brutto- kalorien der Nahrung	N-Gehalt der Nahrung
				morgens	abends	morgens	abends		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1—10	10.—19. V. 11	27,2 „ bis 27,4 „	+ 0,2 „	normal	normal	etw. vermehrte Frequenz		c. 2400 „	
11—24	20. V.— 2. VI. 11	27,4 „ bis 27,5 „	+ 0,1 „	„	„	„		c. 1400 „	
25	3. VI. 11	—	—	36,1°	36,3°	92	102	1090 Kal.	3,775 g
26	4. VI. 11	27,2 kg	- 0,3 kg	36,9°	36,5°	100	104	„	3,775 „
27	5. VI. 11	—	—	36°	36,9°	97	96	„	3,775 „
28	6. VI. 11	27,5 „	0	36,4°	36,2°	76	72	935 „	3,062 „
29	7. VI. 11	—	—	36,5°	36,1°	84	90	935 „	3,062 „
30	8. VI. 11	—	—	36,8°	36,7°	116	112	1080 „	3,675 „
31	9. VI. 11	27 „	- 0,5 „	36,5°	36,5°	104	108	1080 „	3,675 „
32	10. VI. 11	—	—	36,5°	36,6°	112	96	1080 „	3,675 „
33	11. VI. 11	—	—	36,8°	36,8°	96	60	1080 „	3,675 „
34	12. VI. 11	27 „	- 0,5 „	36,3°	36,5°	84	90	1080 „	3,675 „
35	13. VI. 11	—	—	36°	36°	90	108	1970 „	10,101 „
36	14. VI. 11	27,5 „	0	36,3°	36,1°	84	84	1925 „	10,603 „
37	15. VI. 11	—	—	36,6°	36,2°	96	98	1925 „	11,861 „
38	16. VI. 11	27,5 „	0	36,8°	36,8°	90	108	1925 „	11,60 „
39	17. VI. 11	—	—	36,7°	37,2°	104	96	2380 „	13,740 „
40	18. VI. 11	27,3 „	- 0,2 „	36,3°	36,6°	90	100	1980 „	13,441 „
41	19. VI. 11	27,9 „	+ 0,4 „	36,5°	36,5°	90	—	2100 „	13,071 „
42	20. VI. 11	—	—	37,2°	36,8°	120	120	2160 „	14,575 „
43	21. VI. 11	27,8 „	+ 0,3 „	36,4°	36,9°	120	108	2460 „	?
44	22. VI. 11	—	—	36,6°	36°	112	69	2140 „	13,880 „
45	23. VI. 11	27,5 „	0	36,2°	36,5°	108	120	2280 „	21,701 „
46	24. VI. 11	—	—	36,9°	36,4°	108	112	2250 „	18,470 „
47	25. VI. 11	27,8 „	+ 0,3 „	36,3°	36,4°	96	96	2330 „	15,735 „
48	26. VI. 11	—	—	36°	36,1°	84	104	2100 „	12,364 „
49	27. VI. 11	27,8 „	+ 0,3 „	36,7°	36,8°	120	100	2100 „	18,175 „
50	28. VI. 11	27,8 „	+ 0,3 „	36,5°	36,3°	120	116	2160 „	19,360 „
51	29. VI. 11	27,6 „	- 0,2 „	36°	36,5°	90	116	1670 „	19,435 „

suchungen bei Wal.)

Kalorien pro 1 kg	Urin				Kot			N-Bilanz	Bemerkungen
	Menge	spez. Gew.	Reaktion	N-Gehalt	Feuchtgewicht	Trocken- ¹⁾ gewicht	N-Gehalt		
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
88	—	—	—	—	—	—	—	—	Vorperiode I
51	—	—	—	—	—	—	—	—	Vorperiode II
40	1000	1013	s.	3,570	—	—	—	+ 0,205	Hauptperiode I N-Ausscheidung im Kot nicht bestimmt.
40	720	1012	s.	2,661	—	—	—	+ 1,114	
40	870	1012	s.	3,946	—	—	—	— 0,884	
34	400	1016	s.	2,447	—	—	—	+ 0,615	
34	750	1012	s.	3,978	—	—	—	— 0,916	
40	920	1015	s.	4,341	—	—	—	— 0,666	
40	920	1010	s.	3,310			0,326	+ 0,039	
40	1400	1012	s.	4,959			0,326	— 1,610	
40	970	1012	s.	4,889			0,326	— 1,540	
40	970	1014	n.	4,807			0,326	— 1,458	
73	1290	1013	s.	5,255	440	153	0,326	+ 4,520	Hauptperiode II
70	1360	1011	s.	4,581			0,326	+ 5,696	
70	1600	1010	s.	7,280			0,326	+ 4,255	
70	1385	1010	s.	7,479			0,326	+ 3,795	
87	925	1019	s.	8,625			0,326	+ 4,789	
74	1490	1010	s.	8,490	409	137	0,4397	+ 4,511	
75	1340	1014	s.	7,965			0,4397	+ 4,666	
78	1640	1013	s.	9,322			0,4397	+ 4,813	
86	760	1016	s.	8,331			0,4397	?	
76	1140	1018	s.	9,975			0,4397	+ 3,465	
83	1220	1017	s.	17,539	423	151	0,4397	+ 3,722	
82	1040	1014	s.	10,614			0,485	+ 7,371	
85	1050	1011	s.	5,468			0,485	+ 9,782	
75	1120	1015	s.	8,969			0,485	+ 2,91	
75	2310	1014	s.	16,590			0,485	+ 1,100	
77	1390	1013	n.	11,968			0,485	+ 6,907	
60	1320	1019	s.	16,139			0,485	+ 2,811	

1) Der Kot wurde auf dem Wasserbade getrocknet.

Table IV (Nüchternversuche).

Ver- suchs- Nr.	Ver- suchs- proto- koll Nr.	Datum	Körper- gewicht	Zunahme gegen- über dem Anfangs- gewicht in %	Durch- schnittliche Nahrungs- aufnahme der vorher- gehenden 8 Tage	Kalorien- produktion pro 24 Std. (berechnet aus 10stünd. Respiration- versuchen)	Kalorien pro kg	Prozent. Zunahme der Kalorienpro- duktion gegen- über dem Minimum	Kalorien pro 1 qm Körper- ober- fläche	Prozent. Abwei- chung vom Mittel- wert der Norm	g N pro 24 Std. (berech- net aus 10—11 Std. Periode)	CO ₂ O ₂	Bemer- kungen
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14

I. Versuche bei dem Kranken M ü :

1	150	16. V.	40,3 kg	—	ca. 25—30 Kal.	1080,8 Kal.	26,8 Kal.	—	721,1 Kal.	— 10 %	9,333	0,894	Seit 14 Std. nüchtern
2	153	26. V.	42,0 "	5 %	ca. 50 "	ca. 1090,4 "	26,0 "	0	707,9 "	— 12 %	9,311	1,075	N geschätzt, da Urin verloren gegangen war
3	156	9. VI.	48,2 "	+ 20 %	ca. 100 "	ca. 1463,1 "	30,4 "	+ 40 %	866,6 "	+ 9 %	9,3 ?	1,017	

4	160	22. VI.	53,8 "	+ 35 %	ca. 100 "	1706,2 "	31,9 "	+ 60 %	962,9 "	+ 20 %	12,81	0,879	D. Kranke trank ir- rümlich kurz vor Beginn des Versuchs 250 ccm Milch
5	165	7. VII.	60,2 "	+ 50 %	ca. 100 "	1946,2 "	32,3 "	+ 80 %	994 "	+ 25 %	10,101	0,953	

II. Versuche bei dem Kranken W a :

6	151	17. V.	26,2 "	—	ca. 100 "	1271,4 "	48,5 "	—	1131 "	+ 40 %	10,25	0,870	D. Kranke trank ir- rümlich kurz vor Beginn des Versuchs 250 ccm Milch
7	155	2. VI.	26,3 "	+ 0	ca. 45 "	1054,2 "	40 "	— 20 %	937,4 "	+ 18 %	7,084	0,952	
8	157	10. VI.	25,6 "	— 3 %	ca. 38 "	1027,1 "	40 "	— 20 %	927,6 "	+ 16 %	5,792	0,949	
9	159	19. VI.	26,7 "	± 0	ca. 75 "	999,6 "	37,4 "	— 22 %	877,8 "	+ 10 %	5,343	0,958	

Tabelle V (Respirationsversuche nach Nahrungsaufnahme bei Müll).

Ver- such Nr.	Nr. des Ver- suchs- proto- kolls	Datum 1911	Körper- gewicht in kg	Nahrung	Brutto- Kalorien- gehalt der Nahrung	Kalorien- pro 1 kg	N-Gehalt der Nahrung	Kalorien- produk- tion in den 10 Stunden des Ver- suchs	Zunahme gegen- über dem Nüchtern- wert	Steige- rung gegen- über dem Nüchtern- wert in %	Steigerung der Wärme- produktion in % des Kalorien- gehaltes der Nahrung	Berechnung, wieviel % jeweils von einer Nah- rung ver- brannt wird, die 200% des Nüchtern- bedarfs ent- hält
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	152	19. V.	40,0 kg	30 g Reis, 200 g kon- dens. Milch, 250 g Bouillon, 50 g Fleisch, 1 l Wasser	c. 1180 Kal.	29,6 Kal.	11,591 g	568,7 Kal.	284,0 Kal.	+ 26,3 %	24 %	—
2	154	1. VI.	44,2 "	100 g Reis, 140 g kon- dens. Milch, 50 g Zwie- back, 50 g Himbeersaft, 250 Bouillon, 100 g Butter, 1 l Wasser	c. 2560 "	57,9 "	17,197 "	800,2 "	772,4 "	+ 67 %	30 %	160 %
3	158	16. VI.	50,5 "	"	c. 2560 "	50,6 "	16,739 "	743,0 "	250,4 "	+ 16,3 %	9,8 %	119,6 %
4	162	26. VI.	56,1 "	"	c. 2560 "	45,6 "	17,367 "	957,2 "	518,1 "	+ 29 %	20,2 %	140,5 %
5	166	8. VII.	60,0 "	"	c. 2560 "	42,6 "	15,172 "	1152 "	811,3 "	+ 42 %	32 %	163 %

Aus der medizinischen Klinik (Prof. Ruitinga) der Universität
von Amsterdam.

Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bei entmilzten Hunden.

Von

Dr. L. Pel,
Assistenten der Klinik.

Im Jahre 1895 hat schon Bottazzi¹⁾ darauf hingewiesen, daß die roten Blutkörperchen entmilzter Hunde eine erhöhte Resistenz hypotonischen Kochsalzlösungen gegenüber zeigten, welcher Befund von Domenici²⁾ bei Kaninchen bestätigt wurde. Pugliese und Luzzatti³⁾ konnten im Gegenteil bei Hunden gar keinen Einfluß der Splenektomie auf die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten nachweisen, während Brissaud und Bauer⁴⁾ bei Kaninchen sogar eine vorübergehende Resistenzabnahme nach der Milzextirpation beobachteten.

Bei meinen eigenen Untersuchungen bestimmte ich die Resistenz auf folgende Weise: „Eine Reihe Reagensröhrchen wurde gefüllt mit 2 ccm verschiedener Kochsalzlösungen, die untereinander einen Konzentrationsunterschied von 0,02 % hatten. Jedes Röhrchen wurde mit einem Tropfen defibrinierten Blutes versetzt, geschüttelt, nach einer halben Stunde nochmals geschüttelt und dann ruhig hingestellt, um die roten Blutkörperchen sedimentieren zu lassen. Nach 2 bis 3 Stunden wurde das Resultat des Versuches abgelesen. Der Anfang der Hämolyse machte sich durch rote Verfärbung der obestehenden Flüssigkeit bemerkbar. Die Hämolyse wurde als komplett betrachtet, sobald beim Zentrifugieren kein rotes Sediment mehr ausgeschleudert wurde.

- 1) Arch. Ital. de Biol. T. 24, 1895 p. 462.
- 2) Gazz. degli Osped. 1895, cit. nach Bottazzi.
- 3) Arch. Ital. de Biol. T. 33, 1900.
- 4) C. R. Soc. de Biol. T. 62, 1907 p. 1068.

Das für die Resistenzbestimmung benötigte Blut wurde an den Ohren des Hundes entnommen und bei den ersten Versuchen durch Schütteln mit Glasperlen, später immer durch Quirlen mit zwei Glasstäben defibriniert, in beiden Fällen also unter Luftzutritt. Die Art des Defibrinierens ist nämlich von Bedeutung, da Hamburger¹⁾ nachgewiesen hat, daß die Erythrocyten aus Blut, das ohne Luftzutritt defibriniert ist, etwas weniger widerstandsfähig sind als Erythrocyten aus an der Luft defibriniertem Blut.

Ich untersuchte nun die Resistenz der roten Blutkörperchen normaler und entmilzter Hunde. Die Bestimmungen wurden immer am selben Tage ausgeführt, also unter den gleichen äußeren Versuchsbedingungen. 3 Hunde waren schon seit längerer Zeit (8 bis 10 Monate) entmilzt. Bei 2 anderen wurde die Splenektomie erst vorgenommen, nachdem die Resistenz einigemal bestimmt worden war. Einige normale Hunde dienten zur Kontrolle und bei einem wurde, um den eventuellen Einfluß einer Laparotomie kennen zu lernen, ein Stück Omentum reseziert.

Im ganzen habe ich mit defibriniertem Blut 88 Resistenzbestimmungen ausgeführt, namentlich 58 bei normalen (hierzu sind auch die Bestimmungen bei dem Hunde mit der Netzresektion gerechnet) und 30 bei entmilzten Hunden. Für die Konzentration der Kochsalzlösung, in welcher der Anfang der Hämolyse sichtbar wird, fand ich folgendes Verhältnis:

% NaCl	Normale Hunde	Entmilzte Hunde
0,48	bei 1 Bestimmungen	bei 0 Bestimmungen
0,46	" 3 "	" 0 "
0,44	" 17 "	" 0 "
0,42	" 24 "	" 2 "
0,40	" 12 "	" 0 "
0,38	" 0 "	" 5 "
0,36	" 1 "	" 6 "
0,34	" 0 "	" 5 "
0,32	" 0 "	" 9 "
0,30	" 0 "	" 3 "
Durchschnittlich	58 Bestimmungen 0,42 % NaCl	30 Bestimmungen 0,35 % NaCl

Für die Kochsalzlösungen, in welchen die Hämolyse gerade komplett war, war das Verhältnis folgendes:

1) Osmot. Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902 Bd. I.

% NaCl	Normale Hunde	Entmilzte Hunde
0,36	bei 1 Bestimmungen	bei 0 Bestimmungen
0,34	" 4 "	" 0 "
0,32	" 12 "	" 0 "
0,30	" 34 "	" 0 "
0,28	" 5 "	" 1 "
0,26	" 1 "	" 8 "
0,24	" 1 "	" 4 "
0,22	" 0 "	" 8 "
0,20	" 0 "	" 9 "
Durchschnittlich	58 Bestimmungen 0,30% NaCl	30 Bestimmungen 0,23% NaCl

	Normal	Entmilzt
Durchschnittliche Konzentration der Kochsalzlösung, in welcher der Anfang der Hämolyse sichtbar wird	0,42 %	0,35 %
Durchschnittliche Konzentration der Kochsalzlösung, welche gerade komplette Hämolyse erzeugt	0,30 %	0,23 %
Unterschied	0,12	0,12

Die Resultate waren folgende: Bei normalen Hunden zeigt die Resistenz im allgemeinen nur geringe Schwankungen; nur bei einigen Bestimmungen wurde ohne bekannte Ursache ein etwas abweichender Wert ermittelt.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen wurde durch die Laparotomie mit Netzresektion nicht beeinflußt.

Nach der Splenektomie nahm die Resistenz allmählich zu, bis sie nach 2 Monaten eine bestimmte Höhe erreicht hatte, welche sie während längerer Zeit behauptete.¹⁾ Die Resistenzbreite änderte sich nicht.

Da die bis jetzt angeführten Bestimmungen alle mit defibriertem Blut ausgeführt worden sind, habe ich bei einigen Versuchen auch die Resistenz gewaschener Erythrocyten bestimmt und beide Werte miteinander verglichen.

Jedesmal aber war bei den entmilzten Tieren die Resistenzsteigerung deutlich nachweisbar, ganz gleich ob defibriertes Blut oder gewaschene Blutkörperchen für die Versuche benutzt wurden.

Dieser Befund bestätigte also meine schon früher beim hämo-

1) Nachtrag bei der Korrektur: Bei einem Hunde, der im Dezember 1909 entmilzt war, war im April 1912 die Resistenzsteigerung noch deutlich nachweisbar.

lytischen Ikterus gemachte Erfahrung¹⁾, wo auch für den Nachweis der Resistenzabnahme das Waschen der Erythrocyten nicht notwendig war. Hat nun vielleicht das Serum der entmilzten Hunde die Fähigkeit, die Widerstandsfähigkeit normaler Erythrocyten zu steigern?

Sehr wahrscheinlich war freilich diese Annahme nicht, da die vorhergehenden Untersuchungen deutlich darauf hinwiesen, daß beim milzlosen Hunde die Resistenzsteigerung von einer Änderung der Erythrocyten selber und nicht von Serumeinflüssen bedingt wurde; folgender Umstand zwang mich aber diese Möglichkeit ins Auge zu fassen.

Es ist eine von zahlreichen Untersuchern bestätigte Tatsache, daß beim Ikterus, die seltenen Fälle von hämolytischem Ikterus ausgenommen, die Resistenz der Erythrocyten hypotonischen Kochsalzlösungen gegenüber vermehrt ist. Nach Vaquez²⁾, Ribierre³⁾, Rist und Ribadeau-Dumas⁴⁾ gelingt es nun durch Zufügung ikterischen Serums die Resistenz normaler Erythrocyten zu steigern, während auf 55° erhitztes Serum hierzu nicht mehr imstande ist. Es war also möglich, daß in Analogie mit ikterischem Serum, auch das Serum der entmilzten Hunde die Fähigkeit hatte, Resistenzvermehrung normaler Blutkörperchen zu erzeugen.

Um die Behauptung von Vaquez, Ribierre u. a. einer Nachprüfung zu unterwerfen, wurde bei einem normalen Hunde der Ductus choledochus unterbunden. Das Tier wurde ikterisch und die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten nahm zu; es stellte sich aber heraus, daß das ikterische Serum nicht imstande war, die Resistenz der normalen Erythrocyten zu steigern, da die Resistenz dieselbe war, ganz gleich, ob die roten Blutkörperchen in ihrem eigenen Serum oder in frischem oder erhitztem ikterischem Serum suspendiert waren.

Ebensowenig war eine derartige Wirkung des Serums entmilzter Hunde nachweisbar; das Serum des splenektomierten Hundes war nicht imstande die Resistenz normaler Blutkörperchen zu vermehren; auch die erhöhte Resistenz der Erythrocyten des entmilzten Hundes wurde durch Zufügung normalen Serums nicht herabgesetzt.

Auf welche Weise und durch welche Ursache es nun beim entmilzten Hunde zu einer Resistenzvermehrung kommt, ist nicht recht

1) Dieses Arch. Bd. 106, 1912.

2) C. R. Soc. de Biol. 1902 p. 1074 und 1904 I p. 565.

3) Fol. haematol. Bd. 2, 1905 p. 153.

4) C. R. Soc. de Biol. 1904 I p. 445.

klar. Jedenfalls kann sie mit morphologischen Blutabweichungen nicht in Beziehung gebracht werden. Es ist mir nämlich nicht gelungen beim Hunde nach der Splenektomie eine konstante Abweichung des Blutbildes nachzuweisen, wie aus den folgenden Zahlen hervorgeht.

	Erythrocyten- zahl	Leukocyten- zahl
Durchschnittlicher Wert aus 36 Zählungen bei 18 normalen Hunden	6 000 000	13 500
Durchschnittlicher Wert aus 78 Zählungen bei 10 entmilzten Hunden	5 600 000	14 300
Differenz	− 400 000	+ 800

Die gefundenen Unterschiede sind so klein, daß darauf kein Wert gelegt werden darf, zumal da die Blutkörperchenzahl beim normalen Hunde schon beträchtliche Schwankungen zeigt. So wechselt die Erythrocytenzahl in 30 von den 36 Bestimmungen zwischen 5 000 000 und 6 500 000, während die Leukocytenzahl sich zwischen viel weiteren Grenzen bewegt. Der Hämoglobingehalt wurde durch die Splenektomie nicht in erkennbarer Weise beeinflußt. Stärkere Verschiebungen in dem Verhältnis der verschiedenen Leukocytenarten waren nach der Milzexstirpation nicht nachweisbar; feinere entziehen sich der Beobachtung, da sie sich von den normal schon in ziemlich starkem Grade vorkommenden nicht unterscheiden lassen.

Daß die morphologische Blutuntersuchung uns keinen Anhaltspunkt über den Zusammenhang zwischen Splenektomie und Resistenzsteigerung gibt, wird keinen wundern, der bedenkt, daß z. B. auch der Ikterus, bei welchem doch fast regelmäßig Resistenzzunahme beobachtet wird, nicht durch konstante morphologische Blutabweichungen gekennzeichnet ist.

Auch andere Umstände sind uns bekannt, bei welchen es fast regelmäßig zu einer Resistenzvermehrung der Erythrocyten kommt. (Lit. bei Hamburger und bei Sattler, Fol. hämat, Bd. 9 Arch. pat. 216). So hat z. B. Janowsky Zunahme der Resistenz beobachtet bei Infektionskrankheiten, welcher Befund von Jakuschewsky bestätigt wurde. Lang¹⁾ fand vermehrte Resistenz beim Magenkrebs. Morawitz und Pratt²⁾, Itami und Pratt³⁾

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 47, 1902 p. 153.

2) Münch. med. Wochenschr. 1908 p. 1817.

3) Biochem. Zeitschr. Bd. 18, 1909 p. 302.

und Hirschfeld¹⁾ sahen bei Kaninchen nach Phenylhydrazininjektionen schwere Anämie und bedeutende Resistenzerrhöhung entstehen. Weiter gelang es Morawitz, Itami und Pratt bei durch Aderlaß anämisch gemachten Kaninchen eine Resistenzzunahme ihrer eigenen Erythrocyten zu erzeugen durch Einspritzung homologer Blutkörperchen und Sattler²⁾ hat gezeigt, daß diese Steigerung auch auftritt nach Injektion körpereigenen Blutes. Inwieweit man nun berechtigt ist, diese verschiedenen Formen der Resistenzzunahme unter einem Gesichtspunkt zusammenzufassen, lasse ich dahingestellt. Solange uns über das Wesen der Resistenzschwankungen noch so wenig Sicheres bekannt ist, wird die Lösung der obenstehenden Frage wohl nicht gut möglich sein und wird uns der feinere Zusammenhang zwischen Milzexstirpation und Resistenzsteigerung wohl unaufgeklärt bleiben.

Das Ergebnis dieser Arbeit läßt sich kurz in folgenden Satz zusammenfassen:

Beim entmilzten Hunde³⁾ ist eine Zunahme der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen nachweisbar, die nicht durch morphologische Blutabweichungen bedingt wird.

1) Fol. haematol. Bd. 9 Arch. 1910 p. 534.

2) Fol. haematol. Bd. 9 Arch. 1910 p. 216.

3) Meine Resistenzbestimmungen bei entmilzten Kaninchen und Menschen sind noch zu wenig zahlreich, um daraus weitgehende Schlüsse ziehen zu dürfen, obgleich die bis jetzt ermittelten Werte deutlich darauf hinweisen, daß auch hier nach der Splenektomie die Resistenz zunimmt.

Besprechungen.

1.

Eppinger, Allgemeine und spezielle Pathologie des Zwerchfells. Suppl. zu Nothnagel, spez. Pathol. u. Therap. Wien und Leipzig, 1911.

Eine sehr ausführliche und gründliche Zusammenfassung dessen, was über die physiologische und pathologische Bedeutung des Zwerchfelles bekannt ist. Besonders scheint mir die eingehende Besprechung der Anatomie, Physiologie und allgemeinen Pathologie sehr dankenswert. Die Bedeutung des Zwerchfelles für den Kreislauf wird gebührend gewürdigt, ein Gebiet, das besonders durch die Abhandlung von Wenckebach (1907) klinisches Interesse wieder gewonnen hat. — Die Ausführungen über die „spezielle Pathologie“ sind etwas breit; das liegt aber wohl zum großen Teil an dem spröden Stoffe. Es ist gewiß sehr wertvoll, daß die Materie, die sonst in derartigen Handbüchern meist etwas zu kurz kommt, nun einmal in dieser Weise bearbeitet wurde.

(R. Siebeck, Heidelberg.)

2.

Handbuch der inneren Medizin, bearbeitet von L. Bachmarburg, J. Baer-Straßburg, G. von Bergmann-Berlin, R. Bing-Basel, H. Curschmann-Mainz, W. Falta-Wien, W. A. Freund-Berlin, H. Gutzmann-Berlin, C. Hegler-Hamburg, K. Heilbronner-Utrecht, R. Heinz-Erlangen, G. Jochmann-Berlin, K. Kissling-Hamburg, O. Kohnstamm-Königstein, W. Kotzenberg-Hamburg, P. Krause-Bonn, B. Krönig-Freiburg, F. Külbs-Berlin, F. Lommel-Jena, E. Meyer-Berlin, E. Meyer-Königsberg, L. Mohr-Halle, P. Morawitz-Freiburg, E. Müller-Marburg, F. Rolly-Leipzig, O. Rostoski-Dresden, M. Rothmann-Berlin, C. Schilling-Berlin, H. Schottmüller-Hamburg, R. Stähelin-Basel, E. Steinitz-Dresden, J. Strasburger-Bonn, F. Suter-Basel, F. Ueber-Altona, R. von den Velden-Düsseldorf, O. Veraguth-Zürich, H. Vogt-Straßburg, F. Volhard-Mannheim, K. Wittmack-Jena. Herausgegeben von Prof. Dr. L. Mohr, Direktor der medizin. Poliklinik zu Halle (Saale) und Prof. Dr. R. Stähelin, Direktor der medizin. Klinik zu Basel. Erster Band: Infektionskrankheiten. Mit 288 zum Teil farbigen Textabbildungen und 3 Tafeln in Farbendruck. Verlag von Julius Springer, Berlin 1911.

Sollte jemand im Zweifel sein, ob denn das am Ende des vorigen Jahrhunderts erschienene von **Nothnagel** herausgegebene Handbuch der inneren Medizin schon einer Ablösung bedarf, so wird ihn der erste Band des neuen Handbuches von **Mohr** und **Stähelin** eines Besseren belehren. Tatsächlich sind in der Lehre von den Infektionskrankheiten so große Fortschritte zu verzeichnen und tatsächlich wurde das Verständnis von zahlreichen Krankheiten, die durch das Eindringen von pflanzlichen oder tierischen Lebewesen in den menschlichen Körper verursacht werden, so wesentlich gefördert, daß eine neuerliche Zusammenfassung aller Forschungen und Erfahrungen wirklich notwendig ist. Schon der „allgemeine Teil“ über die Infektionskrankheiten von **Rostoski-Dreaden** zeigt uns, wie jeder Arzt im Laufe der letzten 17 Jahre — so lange ist es her, daß die Infektionskrankheiten im „Nothnagel“ erschienen sind — seine Vorstellungen über das Wesen der Infektionskrankheiten umlernen mußte. Die Lehre vom Infektionsmodus, vom Keimträgetum, von den Abwehrmaßregeln des Körpers hat wesentliche Förderung erfahren, in der Diagnose haben sich seit dieser Zeit durch die Serumforschungen ganz neue Gesichtspunkte ergeben. Es war zweifellos ein richtiger Gedanke, den Abhandlungen über die einzelnen Infektionskrankheiten einen größeren Abschnitt vorangehen zu lassen, in welchem die allgemeinen Gesichtspunkte über die bakteriologische Diagnostik, über Toxinbildung, über die Verteilung und die Lebensbedingungen im Körper und über Immunität besprochen werden.

Das vorliegende Handbuch registriert aber nicht nur die Fortschritte der inneren Medizin, es macht sich auch die Fortschritte in der Technik der bildlichen Darstellung zunutze; so sind die Abhandlungen von **Rolly** über die Masern und den Scharlach mit prächtigen farbigen Reproduktionen von **Lumière-Photographien**, die in der Leipziger Klinik aufgenommen wurden, ausgestattet. Die von **Rolly** übernommenen Kapitel zeigen, daß dieser Autor neben den neuesten Untersuchungsmethoden den Wert einer sorgfältigen klinischen Beobachtung und einer gewissenhaften Schilderung der Symptome sehr wohl zu schätzen weiß.

Von **Paul Krause** sind der Keuchhusten, die Influenza, die Febris herpetica, die Parotitis epidemica, die Diphtherie, der Tetanus, der Typhus exanthematicus, die Cholera asiatica und die Lebra behandelt. **Krause** bringt hier wieder den Beweis, wie vielseitig und wie arbeitsfreudig er ist. Tatsächlich steht ihm ja eine epidemiologische Erfahrung zur Verfügung, wie kaum einem anderen von den jüngeren Autoren.

Jochmann hat die septischen Erkrankungen, das Erysipel, den akuten Gelenkrheumatismus, die epidemische Meningitis und die Pest übernommen. Kein Wunder, daß er seiner Forschungsrichtung nach das Hauptgewicht auf die bakteriologische Seite gelegt hat. Als Verdienst muß es **Jochmann** angerechnet werden, daß er die große einschlägige Literatur so sehr kritisch verarbeitet hat.

Einen breiten Raum nimmt die Darstellung des Typhus durch **Schottmüller** ein. Die Herausgeber konnten für dieses Kapitel kaum einen geeigneteren Autor wählen als den Hamburger Forscher, dem die Wissenschaft so grundlegende Arbeiten über den Nachweis von Typhusbazillen im Blute verdankt.

Die epidemische Kinderlähmung ist nicht wie sonst den Nervenkrankheiten, sondern den Infektionskrankheiten zugeteilt und zwar mit Recht so. Eduard Müller-Marburg war sicher berufen, dieses Kapitel zu bearbeiten, nachdem er in Hessen-Nassau eine größere Epidemie der Heine-Medin'schen Krankheit beobachten konnte.

Die Protozoenkrankheiten fanden durch Claus Schilling eine sehr anregende Darstellung; je weiter das Verständnis der Tropenkrankheiten gefördert wird, desto interessanter und anregender wird ihr Studium.

Einen schweren Standpunkt hatte F. Lommel bei der Darstellung der Zoonosen. Da ein einzelner Kliniker über diese seltenen Krankheiten, wie über die Wut, den Milzbrand, den Rotz, die Trichinose und Aktinomykose keine reichere Erfahrung sammeln kann, ist der Autor bei der Schilderung dieser Krankheitsbilder im wesentlichen auf das Studium der Literatur angewiesen. Lommel hat aber seine Aufgabe in trefflicher Weise gelöst.

Die Ausstattung des Werkes ist glänzend. Der Verlag hat keine Kosten gescheut, um dem trefflichen Inhalt ein angemessenes Kleid zu beschaffen.

Wenn die nächsten Bände das halten, was der erste Band versprochen, so kann kein Zweifel darüber bestehen, daß das neue Handbuch der inneren Medizin in wissenschaftlicher und in buchhändlerischer Beziehung einen großen Erfolg erzielen wird. (L. R. Müller, Augsburg.)

3.

Carl Wegele, Die Therapie der Magen- und Darm-erkrankungen. 4. Auflage. Jena 1911. Verlag von Gustav Fischer.

Das Handbuch von Wegele liegt jetzt in einer vierten Auflage vor. Die große Fülle der in den letzten Jahren angehäuften Literatur aus diesem Gebiet ist gründlich verarbeitet worden und das Werk wird somit den modernsten Gesichtspunkten in der Therapie der Magen- und Darmkrankungen gerecht. Dabei kommen natürlich die auf reicher eigener Erfahrung begründeten Anschauungen des Verfassers auch überall zur Geltung, so daß das Individuelle des Buches gewahrt bleibt. Der erste Teil behandelt die allgemeine Therapie der Verdauungsorgane. In dem Kapitel über die allgemeine Diätetik finden sich ausführliche Zusammenstellungen des Nährwertes und der Zusammensetzung der Nahrungsmittel unter Beifügung zahlreicher brauchbarer Tabellen. Die physikalischen Heilmethoden, Massage, Gymnastik, Elektrizität und Hydrotherapie finden eingehende Berücksichtigung. Einen breiten Raum nimmt ferner die Darstellung der medikamentösen Therapie ein. Den Fortschritten der Chirurgie entsprechend sind die operativen Behandlungsmethoden ausführlich dargestellt. Statistische Zusammenstellungen über die Mortalität der verschiedenen Operationen werden hier manchem willkommen sein. Der zweite Teil enthält die spezielle Therapie der Magen- und Darmkrankheiten. Gerade in diesem Gebiete, wo unsere Kenntnisse von der Art der Funktionsstörung im einzelnen Falle oft recht unsicher

sind, ist es schwer unter verschiedenen oft widersprechenden Behandlungsmethoden das Rationellste auszuwählen. Die große eigene Erfahrung kommt hier dem Verfasser sehr zustatten. Zahlreiche Speisezetteln können dem Praktiker als Wegweiser dienen. Die Indikationen zu operativen Eingriffen in den einzelnen Krankheitszuständen finden eine eingehende Berücksichtigung. Vielleicht müßten aber manche absolute Indikationen zur chirurgischen Behandlung noch schärfer betont und abgegrenzt werden. Das scheint mir besonders in dem Abschnitt über den Ileus der Fall zu sein. Die Behandlung der Appendicitis ist mit Recht größtenteils dem Gebiete des Chirurgen eingeräumt worden, wünschenswert wäre hier aber eine eingehendere Besprechung derjenigen Erkrankungen der Blinddarmgegend (z. B. Typhlomatose), bei denen die Entfernung der Appendix keinen Zweck hat.

Der Verfasser ist immer bestrebt, auf den sicheren Grundlagen der pathologischen Anatomie und Physiologie zu bleiben. Die Darstellung ist klar und übersichtlich. Jedenfalls wird das reichhaltige Werk vielen ein willkommener Ratgeber sein.

(F. Marchand, Heidelberg.)

4.

Dr. Albert Herz, Die akute Leukämie. Leipzig und Wien, Franz Deuticke 1911.

Seit den ersten Beobachtungen akuter Leukämien von Friedreich und Ebstein ist besonders in den letzten zwanzig Jahren eine große Literatur über diese Erkrankungen entstanden. Dabei fehlt bei der großen Seltenheit der akut verlaufenden Leukämien dem einzelnen Beobachter gewöhnlich der Überblick über das wechselvolle Krankheitsbild. Der Verfasser hat die gesamte Literatur sorgfältig zusammengetragen und kritisch gesichtet. Die Grundlage des Buches bildet eine Reihe eigener klinischer Beobachtungen und anatomischer Untersuchungen aus dem reichen Material der Abteilung von Kovásc am Wiener allgemeinen Krankenhause. Sowohl die klinische Symptomatologie, als auch die pathologische Anatomie und Histologie der akut verlaufenden Leukämien findet eine klare und eingehende Darstellung. Sehr interessant sind besonders auch die Ausführungen über die Histogenese und die Ätiologie. Dabei treten die eigenartigen nahen Beziehungen der Leukämien zu den Infektionskrankheiten einerseits und zu den Tumoren andererseits in klarer Weise zutage. Der Verfasser neigt im allgemeinen der Ansicht zu, daß eine einheitliche Ätiologie wahrscheinlich nicht anzunehmen ist, daß aber Infektionen wenn auch keine direkte ätiologische, so doch eine indirekte auslösende Bedeutung zukommt. Ein endogenes, in der Anlage des erkrankten Individuums begründetes Moment soll dazukommen. Manches davon ist noch wenig durch Beobachtungen gestützt, so scheint mir die Annahme einer Beziehung der lymphatischen Leukämie zum Status lymphaticus vorerst nur eine Vermutung zu sein. Jedenfalls bieten aber auch diese Ausführungen viel Interessantes.

Jeder, der sich in dem schwierigen und noch keineswegs scharf ab-

gegrenzten Gebiet der akuten leukämischen Erkrankungen orientieren will, wird aus dem Buche Nutzen ziehen können.

(F. Marchand, Heidelberg.)

5.

Zentralblatt für Herz- und Gefäßkrankheiten 1912. 4. Bd.
Heft 3. Herausgegeben von Prof. J. G. Mönckeberg,
Giesen. Dresden-Leipzig, Theodor Steinkopff.

Redaktion und Verlag des genannten Blattes haben gewechselt. In dem Vorwort zu dem neuen Heft wird hingewiesen auf „das Bedürfnis nach Zusammenschluß aller derjenigen Forscher, die sich mit den Fragen der Herz- und Gefäßpathologie beschäftigen, ein Bedürfnis, das der Einsicht entspringt, daß nur durch Zusammenarbeit von verschiedenen Standpunkten aus ein gedeihlicher Fortschritt nach den verschiedenen Richtungen hin garantiert wird“. Die Referate sind in 4 Gruppen geteilt: 1. Normale und pathologische Anatomie und Histologie, 2. Physiologie und experimentelle Pathologie, 3. Klinik, 4. Therapie, Pharmakologie und Toxikologie. Den Referaten geht voraus ein Originalartikel aus der Feder H. E. Herings: Die neuromyogene Herztätigkeit.

Es ist nicht zweifelhaft, daß sich ein Blatt wie das vorliegende gerade durch wertvolle Originalstudien seinen Platz in der stetig wachsenden Flut von Zeitschriften sichern kann und in dieser Einsicht dürfte das aktuelle Thema der neurogenen und myogenen Theorie des Herzschlages von Hering zur Einführung gewählt worden sein. Andererseits darf die Frage aufgeworfen werden, ob es in unserer Zeit, in der die medizinische Literatur durch immer neu auftauchende Blätter eine uferlose Breite anzunehmen droht, zweckmäßig ist, für ein verhältnismäßig enges Gebiet wie das der Herz- und Gefäßkrankheiten ein spezielles Zentralblatt zu schaffen und dieses in seinem Hauptzwecke referierende Organ mit einem Originalteil zu kombinieren. Im Interesse der Übersichtlichkeit unserer medizinischen Literatur möchte Ref. eine kraftvolle Zentrierung im großen wünschen.

Die Zukunft muß lehren, wie weit unsere Zeit der zunehmenden Spezialisierung folgen will.

(Edens, München.)

DATE DUE SLIP
UNIVERSITY OF CALIFORNIA MEDICAL SCHOOL LIBRARY

THIS BOOK IS DUE ON THE LAST DATE
STAMPED BELOW

APR 23 1925

FEB 13 1945

2m-8,'21

v.106	Deutsches Archiv	für kli-
1912	nische Medizin.	8975
<i>W. Lebrun</i>	APR 23 1925	APR 15 1925
<i>State of Utah</i>	FEB 13 1945	FEB 21 1945

8975

