

THE LIBRARY
OF THE



CLASS B610.5

BOOK Z3e

ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER
ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE
PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

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

REDIGIERT VON

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

27. BAND

MIT 111 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1922

TO THE
ATLANTIC
OCEAN

Druck der Spamerischen Buchdruckerel in Leipzig

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Löhr, Hanns. Die Beeinflussung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit durch Reizstoffe	1
Schittenhelm, A. und K. Harpuder. Der Einfluß parenteral verabreichter freier und gebundener Purinkörper auf die Purinkörperausscheidung im Urin beim Menschen	14
Schittenhelm, A. und K. Harpuder. Resorption und bakterielle Zersetzung der Purinsubstanzen im Darmkanal von Mensch und Tier	29
Schittenhelm, A. und K. Harpuder. Über das Schicksal gehäuft injizierter Harnsäure beim Menschen	34
Schittenhelm, A. und K. Harpuder. Gibt es beim Menschen eine Harnsäurezerstörung? Bemerkungen zur Theorie der Gicht.	43
Schittenhelm, A. und K. Harpuder. Harnsäureumsatz und Harnsäureausfuhr bei Akromegalie	50
Harpuder, K. und R. Mond. Die Brauchbarkeit der kolorimetrischen Methoden zur Bestimmung vom Harnsäuregehalt des Blutes	54
Wöhlisch, Edgar. Die physikalischen Grundlagen einer rationellen Methodik zur Bestimmung der Gerinnungszeit des Venenblutes. (Untersuchungen über Blutgerinnung. IV.) (Mit 2 Textabbildungen.)	61
Wöhlisch, Edgar und Konrad Pieritz. Untersuchungen zur Methodik der vergleichenden Thrombinbestimmung im Serum. (Wöhlisch. Untersuchungen über Blutgerinnung. V.)	82
Bürger, Max und Max Grauhan. Über postoperativen Eiweißzerfall. I. (Mit 17 Kurven.)	97
Schellong, Fritz. Untersuchungen über die Ableitung der Aktionsströme des Herzens vom Thorax. (Mit 4 Textabbildungen.)	115
Bayer, Gustav. Über den Calciumgehalt des Blutes bei der Guanidinvergiftung. Ein Beitrag zur Tetaniefrage. (Mit 3 Textabbildungen.)	119
Krawkow, N. P. Über die funktionellen Eigenschaften der Blutgefäße isolierter (normaler und pathologischer) Organe von Tieren und Menschen. (Mit 4 Textabbildungen und 36 Kurven.)	127
Langer, Hans. Die Grundlagen der biologischen Desinfektionsleistung von Acridiniumfarbstoffen, insbesondere von Flavacid. (Mit 4 Textabbildungen.)	174
Bauer, Julius und Berta Aschner. Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. II. Mitteilung. Der Einfluß von Adrenalin, Hypophysen- und anderen Blutdrüsenextrakten und Gefäßmitteln	191
Boruttau, H. und K. Grassheim. Untersuchungen über die Pharmakologie des Strontiums	213
Peiser, Bruno. Störungen der Adrenalinbildung in den Nebennieren unter äußeren Einflüssen und ihre biologische Bedeutung	234
Moraczewski, W. Diagnostische Bedeutung der Wasserprobe bei Nierenkranken. (Mit 30 Textabbildungen.)	265
Jastrowiz, H. Zur Pathochemie der Blutlipide bei experimenteller Anämie	276
Starlinger, Wilhelm. Über die physikalisch-chemische Beeinflussung des Blutes durch Tuberkulin, gemessen an der Suspensionsstabilität der Erythrocyten und dem Flockungsvermögen des Plasmas	305
Miki, Y. Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Dauer des K-Ekg (Kammer-Elektrokardiogramms). (Mit 11 Textabbildungen.)	323
Autorenverzeichnis	389

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

Die Beeinflussung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit durch Reizstoffe.

Von

Dr. Hanns Lühr,
Assistent der Klinik.

(Eingegangen am 14. November 1921.)

Über die Agglutination und Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Schwangeren und Krankheiten liegt seit der Wiederentdeckung durch Fahraeus bisher schon eine recht ansehnliche Zahl von experimentellen und klinischen Arbeiten vor, ohne daß sich die Autoren über die auslösende Ursache dieses Phänomens einig geworden wären. Die Höbersche Schule, Fahraeus und Linzenmeier, berücksichtigten in ihren ersten Berichten nur eine elektrophysikalische Deutung, daß nämlich in rasch senkenden Blut die Blutkörperchen im Verhältnis zum normalen Blut an ihrer elektrisch negativen Ladung eingebüßt haben, wobei sich elektropositive Teilchen des Plasmas durch Adsorption an die Blutkörperchenoberfläche anlegen. Diese Ansicht modifizierte Linzenmeier, später gestützt auf umfangreiche Experimente, in der Richtung, daß neben der Entladung auch eine gewisse Sensibilisierung der Blutkörperchen einträte, so daß noch andere senkungsbeschleunigende Faktoren ohne eine Ladungsänderung leichter an ihnen angreifen könnten; für eine andere Gruppe von Substanzen, die er im Experimente zusetzte, bestand jedoch keine Sensibilisierung, keine Ladungsänderung, aber dennoch Senkung. Infolgedessen konnte die rein elektrophysikalische Erklärung nicht mehr als die alleinige aufrecht erhalten werden. Plaut sucht nun die Änderung der Senkungsgeschwindigkeit durch Erscheinungen der Autoagglutination der Erythrocyten zu erklären, Bennighof fand ebenfalls bei den rasch senkenden Fällen unter dem Mikroskop starke Geldrollenbildung, während die normalen, roten Blutkörperchen sich gleichmäßig unter dem Deckglas ausbreiteten. Aber auch diese Tatsache gibt keine einheitliche Erklärungsmöglichkeit. W. Starlinger konnte zeigen, daß die Autoagglutination der Erythrocyten von dem Gehalt des Plasmas an Fibrinogen, der größtdispersen

Z. f. d. g. exp. Med. XXVII.

1

Fraktion der Bluteiweißkörper, abhängt, indem dieses durch Förderung der Agglutination die Senkung beschleunigt, während andererseits eine Anreicherung von Eiweißspaltprodukten infolge von eiweißspaltenden Vorgängen durch Hemmung der Agglutination eine Verlangsamung der Senkung zur Folge hat. In Anlehnung an die Herzfeld-Klingersche Theorie, daß eine Agglutination erst dann eintreten kann, wenn die Wasserbenetzbarkeit der suspendierten Teilchen, die durch Adsorption von wasserlöslichen Eiweißabbauprodukten und Lipoiden ermöglicht wird, eine Störung erleidet, glaubt Starling, daß ein hoher Gehalt des Plasmas an Fibrinogen von diesen wasserlöslichen Substanzen soviel adsorbiert, daß eine Verarmung der Oberfläche der roten Blutkörperchen mit folgender Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit auftritt. Zwar fand schon Fahraeus einen Parallelismus zwischen Senkungsgeschwindigkeit und der Größe der Globulinfraction des Blutserums, während Linzenmeier im Sinne von Sachs in einer Änderung des Dispersitätsgrades des Fibrinogens die Ursache der Senkung erblickt. Da nach den Untersuchungen von Höber und Linzenmeier durch den Gerinnungsvorgang die Senkungsbeschleunigung verschwindet, so lassen sie die Frage offen, ob das Fibrinogen selbst oder ein mit der Fibrinbildung aus dem Plasma entfernter Stoff die Ursache der Beschleunigung ist. Starlinger legt jedoch neben der Dispersitätsänderung mit aller Entschiedenheit Nachdruck auf die Bedeutung der Quantität des Fibrinogens, da er in seinen Versuchen ein ausgesprochenes Parallellaufen der Fibrinogenmenge und der Intensität der Flockungsreaktion bemerkte. Demgegenüber verlegt die Sachssche Schule die Entscheidung in die physikalische Struktur der Säfte. Im Anschluß an Herzfeld und Klinger sieht Sachs Unterschiede zwischen den einzelnen Eiweißfraktionen des Blutes im wesentlichen in physikalisch-chemischen Merkmalen, dem Dispersitätsgrade ihrer Teilchen. Es besteht von der labilsten Fibrinogenstufe über das Globulin ein allmählicher Übergang bis zu dem stabileren Albumin, wobei das Fibrinogen die am leichtesten alterierbare Komponente darstellt. Die Verschiedenheit der Blutkörperchensenkung beruht nach Sachs zum größten Teil auf einer verschiedenen Plasmastabilität. Diese Verhältnisse überträgt der Autor nun auch auf die Proteinkörper- oder besser Reizkörpertherapie. Primär wird hierbei eine Änderung der Säftestruktur bewirkt, wobei für Erfolg oder Mißerfolg die Kolloidstabilität der Säfte eine wichtige Rolle spielt.

In Verfolgung dieser Ideen schien es von Bedeutung, zu erfahren, welchen Einfluß die Injektion von Reizkörpern auf die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ausübte. Die ersten Versuche in dieser Richtung hat mein Bruder Wilhelm Löhr in einer

experimentellen und klinischen Arbeit unternommen und eine deutliche Beschleunigung der Sedimentierung der Erythrocyten nach intramuskulärer und intravenöser Injektion von Serum Caseosan, Tuberkulin und Kollargol festgestellt. Weniger deutlich war der Einfluß nach Verabfolgung von hyper- und hypotonischen Kochsalzlösungen. In einem Falle von schwerstem anaphylaktischen Schock nach intravenöser Gabe von Tetanusserum wurde die Blutkörperchensenkung praktisch aufgehoben, im Anschluß daran trat aber eine ganz erhebliche Senkungsbeschleunigung auf, die allmählich nach 6 Tagen wieder zur Norm zurückkehrte.

An diese einzelnen Experimente anknüpfend unternahm ich es nun, systematisch den Einfluß von Reizkörpern aller Art auf die Blutkörperchensenkung zu erproben. Es interessierte vor allen Dingen auch die Fragestellung nach dem rein zeitlichen Ablauf der Reaktion, wie ich dieses kürzlich für die Typhusagglutination sowohl im Blute als auch in der Muttermilch beantworten konnte. Es fand sich nämlich damals, daß bei intramuskulärer Injektion schon nach kurzer Zeit, in der Regel 2—4 Stunden, ein erheblicher Anstieg des Agglutinintiters auftrat, bei intravenöser Verabfolgung in noch kürzerer Zeit. Gewissermaßen die Bestätigung dieser Befunde sehe ich jetzt in den Forschungsergebnissen von A. Frisch und W. Starlinger, die nach spezifischer und unspezifischer Eiweißzufuhr (Tuberkulin, Milch und Pferdeserum) schon nach kurzer Zeit, 2—4 Stunden, eine beträchtliche Vermehrung des Fibrinogens im Blutplasma feststellen konnten, worauf der Fibrinogenspiegel noch in den folgenden Tagen stets erhöht blieb. Auf ähnliche Befunde hatten schon Modrakowski und Orator kurz hingewiesen. Allerdings machen die ersten Autoren die Einschränkung, daß eine Gesetzmäßigkeit nicht immer besteht. Moll, van den Velden, Loewy und Togawa Tokuyi fanden mit verschiedenster Methodik ähnliche Ergebnisse, wobei allerdings in dem rein zeitlichen Ablauf geringe Differenzen zu bemerken sind. Togawa Tokuyi stellte sofort schon nach der Injektion von Serum usw. Vermehrung des Fibrinogens fest. Ich lasse hier die Frage offen, ob die Nichtbeeinflussung oder die sogar von Frisch und Starlinger zuweilen beobachtete Senkung des Fibrinogengehaltes mit einer Überempfindlichkeit des einzelnen Individuums gegenüber der Intensität der Reize zusammenhängt. Klinische und auch experimentelle Erfahrungen haben gezeigt, daß wir bei der Reiztherapie in der Dosierung noch völlig im Dunkeln tappen. Was bei dem einen Individuum ein starker Anreiz bedeutet, kann bei einem anderen überhaupt keine oder gar lähmende Wirkung ausüben. Die Reaktion ist eben von zwei Komponenten abhängig, einerseits dem wirksamen Reizstoff, andererseits von dem Zustand der Körpersäfte selbst, wobei die Kolloidstabilität der

Säfte von Bedeutung ist. Beide Faktoren werden die erforderliche physikalische Struktur besitzen müssen (Sachs).

Auch die jüngsten Veröffentlichungen E. Gabbes über regelmäßige Schwankung der Lipoidmenge des Blutes nach Injektion von Reizstoffen der verschiedensten Art, die schon nach 1—1½ Stunden auftraten, belegen meine oben erwähnten Versuche. Nach seiner Ansicht üben die Lipide auf den physikalischen Zustand der Eiweißkolloide des Serums einen erheblichen Einfluß aus. Bei der Blutgerinnung sollen ja auch Fettsäuren und Lipide (Stuber und Heim) und auch Phosphatide (Zack) eine Rolle spielen. Andererseits glaubt Gabbe auch im Anschluß an Brinkmann und van Dam an eine isolierende Schutzwirkung des Cholesterins für die Blutkörper gegen die elektrischen Einflüsse der Eiweißkörper. Die Bedeutung der Lipide bei der Blutkörperchensenkung legte auch auf Veranlassung von Rona P. György fest. Immerhin sind diese Fragen noch ungeklärt. W. Löhr konnte keine Veränderung des Cholesteringehaltes feststellen, Untersuchungen, die an der Schittenhelmschen Klinik ausgeführt wurden. Es besteht auch Meinungsverschiedenheit über Reagensglasversuche mit Zusatz von Cholesterin und Lecithin (Linzenmeier, Kürsten).

Da nun die bakterielle Agglutination und die Hämagglutination sehr nahe verwandte Zustände darstellen, lag der Gedanke nahe, die dort angewandte Methodik auch auf die Sedimentierung der roten Blutkörperchen auszudehnen.

Hinsichtlich der Methodik sei kurz erwähnt, daß ich die von Linzenmeier angegebenen Röhrchen von 6,5 cm Höhe und 5 mm lichter Weite mit einem Inhalt von genau 1 ccm verwandte und mit den fixen Senkungsstrecken von 6, 12 und 18 mm arbeitete. W. Löhr hat diesen 3 Marken noch eine vierte bei 24 mm für die sehr rasch senkenden Fälle hinzugefügt. Für unsere Versuche erwies sich aber die Beobachtung bis zur Marke 18 mm am zweckmäßigsten. Nur in einzelnen Fällen, z. B. den Blutkrankheiten, mußten wir der schnellen Senkung wegen uns auch der Marke 24 mm bedienen.

Um von vornherein keine Irrtumsmöglichkeit zu begehen, war es notwendig, sich zunächst über die etwaigen Tagesschwankungen in der Schnelligkeit des Reaktionsablaufs zu unterrichten. Die mittlere Senkungsgeschwindigkeit bei Normalen ist ja durch die bisherigen Untersucher bekannt. W. Löhr stellte auch schon Schwankungen im Laufe des Tages fest, die aber im Gegensatz zu Büschers Ansicht nicht von der Nahrungsaufnahme oder gar von einer bestimmten Nahrungsart, z. B. Fett, abhängen. Ganz neuerdings berichtet ferner Bennighof, der allerdings mit festen Senkungszeiten, nicht mit fixen Senkungsstrecken arbeitete, über Tagesschwankungen von nur einigen Millimetern. Einem Gesunden wurde also stündlich Blut zur Senkung entnommen, was aus folgender Zusammenstellung ersichtlich ist.

Tabelle I.

Name	Datum	Blut- entnahme	Sedimentierung bis 18 mm in Min.
Br.	28. VII.	10 ^h 20'	384
		11 ^h 30'	394
		12 ^h 30'	379
		1 ^h 30'	399
		2 ^h 30'	393
		3 ^h 30'	378
		4 ^h 30'	391
		5 ^h 30'	388
		6 ^h 30'	387
	7 ^h 30'	384	
	8 ^h 30'	390	

Wie ersichtlich, sind die Schwankungen nicht erheblicher Natur, werden auch nicht durch die Einnahme der Mahlzeiten verändert. W. Löhr's festgestellte Schwankungen von ungefähr 200 Min. beziehen sich auf die Strecke von 24 mm. Gerade die Sedimentierung von 18–24 mm dauert u. U. Stunden. Bei einer mittleren Senkungsgeschwindigkeit von 1200 Min. bis 24 mm entsprechen die größeren Schwankungen denen von mir bei 18 mm gefundenen.

Nach Feststellung dieser Tatsache wurde sodann der Einfluß von intramuskulär injizierten Eiweißkörpern auf die Senkungsgeschwindigkeit untersucht.

Ich ging so vor, daß ich zunächst bei den Versuchspersonen ihre augenblickliche Senkungsgeschwindigkeit feststellte. Unmittelbar nach der ersten Blutentnahme erhielt der Patient den Reizstoff verabfolgt, bei intravenöser Injektion wurde sofort in die von der Entnahme noch in der Vene liegende Nadel gespritzt. Zur Verwendung kamen in der Hauptsache Milch, Caseosan, Pferdeserum oder ein Eiweißpräparat Nr. 304 bei intramuskulärer Applikation, intravenös spritzte ich Caseosan, Pferdeserum, Autoserum, ferner kolloidale Silberpräparate. Sodann wurde anfangs den Patienten stündlich Blut zur Sedimentierung entnommen, späterhin aber nach allgemeingültiger Feststellung des Beschleunigungsbeginns konnte man sich mit einer geringeren Anzahl von Blutproben begnügen.

Betrachten wir zunächst die Ergebnisse nach intramuskulärer Verabreichung; in der folgenden Tabelle konnten wir aus wirtschaftlichen Gründen nur einen Teil der Experimente veröffentlichen. Auch ist nur der erste Fall genau mit jeder Blutentnahme berichtet, in den folgenden begnügte ich mich mit der Fixierung der typisch wichtigen Zeitpunkte, also Eintritt der Beschleunigung und höchste Beschleunigungszeiten. Diese genügen jedoch, um die deutliche Beeinflussung der Senkungsgeschwindigkeit darzutun. In allen Fällen sehen wir nach 1–2 Stunden eine erhebliche Beschleunigung der Sedimentierung. Bei einigen Fällen trat die Beschleunigung allerdings erst nach 3–4 Stunden auf. Möglicherweise hängt dieses mit

Tabelle II.

Name	Datum	Zeit der Blut-entnahme	Senkungs-geschwindigkeit bis 18 mm in Min.	Intramukuläre Injektion von
1. B.	2. VIII.	8 ^h	406	5 ccm Milch 8 ^h 2'
		9 ^h	378	
		10 ^h	234	
		11 ^h	241	
		12 ^h	230	
		1 ^h	225	
		2 ^h	220	
		4 ^h	215	
		6 ^h	225	
		8 ^h	210	
		8 ^h	230	
3. VIII.	8 ^h	245		
4. VIII.	8 ^h	245		
6. VIII.	8 ^h	300		
2. J. Beg.	5. VIII.	7 ^h 05'	385	5 ccm Milch 7 ^h 9'
		10 ^h 15'	190	
		↓		
		7 ^h	195	
		8 ^h	175	
3. H. S.	2. VIII.	10 ^h 35'	243	1 ccm Caseosan 10 ^h 37'
		11 ^h 40'	135	
		12 ^h 40'	120	
		↓		
		2 ^h 45'	130	
		usw.	usw.	
9. VIII.	9 ^h 40'	225		
4. A. W.	1. VIII.	10 ^h 10'	129	1 ccm Caseosan 10 ^h 12'
		↓		
		12 ^h 15'	77	
		↓		
3 ^h 15'	55			
usw.	usw.			
5. K. O.	25. VIII.	11 ^h	401	1 ccm Eiweißpräparat Nr. 804 11 ^h 5'
		12 ^h 10'	325	
		1 ^h	220	
		↓		
		usw.	usw.	

schlechteren Resorptionsverhältnissen zusammen, die durch nicht gleichmäßige Anlage des Reizdepots, z. B. inter- oder subfascial, bedingt sein könnte. Aber auch in diesen Fällen sowie in den anderen

sehen wir eine teilweise sehr starke Beschleunigung, die im Laufe der nächsten Stunden noch zunehmen kann, um später in den nächsten Tagen wieder abzuklingen. Es liegt also hier ein weitgehender Parallelismus mit der Typhusagglutininsteigerung durch unspezifische Reize vor, der zeitliche Reaktionsablauf ist hier derselbe wie dort. Es ließ sich fernerhin dreimal¹⁾ ein Andauern der Beschleunigung in den nächsten 8 Tagen beobachten, Befunde, die sich mit den Untersuchungen W. Lühr's decken. Nach Starlinger bleibt ja auch der Fibrinogenspiegel mehrere Tage erhöht.

Sodann interessierte die Frage, ob nach intravenöser Verabfolgung des Reizmittels der zeitliche Beginn der Senkungsbeschleunigung noch rascher eintritt als bei intramuskulärer Injektion: Der Typhusagglutinititer ließ sich fast immer bei endovenöser Einspritzung im Vergleich zu der intramuskulären in kürzerer Zeit in die Höhe treiben. Hinsichtlich der Höhe des Titerauschlages und des weiteren Verlaufs war allerdings kein merkwürdiger Unterschied zu beobachten. Wir verwandten Caseosan, Sanarthrit und mit Vorsicht nach vorausgegangener intramuskulärer Probeinjektion auch Pferdeserum. Zwischenfälle

Tabelle III.

Name	Datum	Zeit der Blutentnahme	Senkungsgeschwindigkeit bis 18 mm in Min.	Intravenöse Injektion von
1. Gr.	8. IX.	11 ^h 15'	285	0,2 ccm Caseosan 11 ^h 15'
		12 ^h 15'	90	
	9. IX.	6 ^h 15'	85	
		9 ^h	110	
2. Sch.	10. IX.	8 ^h	540	0,2 ccm Caseosan 8 ^h
		9 ^h	208	
		11 ^h	200	
		usw.	usw.	
3. E.	5. IX.	8 ^h	410	0,2 ccm Caseosan 8 ^h
		8 ^h 50'	380	
		9 ^h 15'	270	
		12 ^h	250	
	6. IX.	9 ^h	280	

¹⁾ Um allzuhäufiges Punktieren zu vermeiden, verzichtete ich nach mehrmaliger Feststellung bei den übrigen Patienten, auch in den folgenden Tagen regelmäßig Blut zu entnehmen.

irgendwelcher Art wurden nicht beobachtet. Die zeitliche Verfolgung eines anaphylaktischen Schocks war uns leider versagt, wie ihn W. Löhr beschreibt. Die dort bemerkte völlige Aufhebung der Blutkörperchensenkung ist nach W. Löhr durch Globulinfällung des Fibrinogens, und durch Globulinverarmung des Blutplasmas infolge abnormer Gefäßdurchlässigkeit zu erklären. Die Frage, wann nun nach völligem Aufgehobensein der Sedimentierung die ersten Zeichen beginnender Senkung und dann die darauffolgende Beschleunigung eintritt, wäre von Wichtigkeit gewesen. Diese Beobachtung W. Löhr's läßt vielleicht eine Möglichkeit offen, eine vorsichtig anaphylaktisierende Proteinkörpertherapie, die sich stets an der oberen Reizschwelle (Zimmer) haltend anscheinend den besten therapeutischen Erfolg zeigt, durch eine Verfolgung der Senkungsgeschwindigkeit zu kontrollieren, ob im Blutplasma sich anaphylaktoide Zustände entwickeln. In unseren Fällen sehen wir gleichfalls eine erhebliche Senkungsbeschleunigung, die immer schon in der ersten Stunde auftritt.

Die kolloiden Silberpräparate Dispargen und Kollargol verhalten sich nicht wesentlich anders als die eigentlichen Eiweißpräparate, wenn auch nicht mit solcher Sicherheit und Schnelligkeit, was zum guten Teil auf dem beigegebenen Schutzweißkolloid beruht. Immerhin kann auch das reine Silber wie alle anderen nichtorganischen Verbindungen [Hetol (Müller), Arsenpräparate (Agazzi), Salvarsan (Friedberger und Masuda), Kochsalzlösung (Klemperer und Rosenthal, W. Löhr) usw.] durch Abbau arteigenen Eiweißes, also sekundär, eine Dispersitätsänderung im Organismus hervorrufen. In folgender Zusammenstellung sieht man, daß der Beginn der Senkungsbeschleunigung einige Zeit später eintritt als bei der Eiweißinjektion.

Tabelle IV.

Name	Datum	Zeit der Blutentnahme	Sedimentierung bis 18 mm in Min.	Intravenöse Injektion von
Fr. W.	11. VIII.	9 ^h	420	5 ccm Dispargen 9 ^h
		10 ^h 50'	380	
		↓		
		12 ^h	405	
		2 ^h	210	
		↓		
		6 ^h	200	

Weiterhin injizierten wir analog unseren früheren Versuchen Organpräparate und zwar Adrenalin und Pilocarpin. Hier sei nochmals kurz an die von Borchardt angegebene Steigerung des Aggluti-

ninspiegels durch Organpräparate erinnert, Befunde, die ich, wenn auch mit Einschränkung, bestätigen konnte. Nach meiner Vorstellung geschieht diese Leistungssteigerung nicht mittels des vegetativen Nervensystems, sondern auch nur sekundär durch Abspaltung von Abbauprodukten arteigenen Eiweißes. Neuerdings haben nun F. Rosenthal und P. Holzer zu beweisen versucht, daß der Agglutininspiegel durch sympathische Impulse gefördert werde. Aus der parenteralen Invasion der Proteinkörper entstehe eine „Erschütterung“ des autonomen Nervensystems in der Richtung einer sympathischen Umstimmung des Organismus, wobei auch der Agglutinintiter der Herrschaft des autonomen Nervensystems unterliege. Parasympathische Reize beeinflussten den Agglutininspiegel in hemmendem Sinne, während sympathische Reize antagonistisch in fördernder Richtung auf ihn wirkten, also Steigerung durch Adrenalin, Abfall nach Pilocarpin. Hierzu sei zunächst bemerkt, daß am Menschen sich von mir keineswegs die Angaben und Versuche von Rosenthal und Holzer bestätigen ließen. Ich sah gewiß nach Adrenalin, wie früher berichtet, eine Steigerung des Titers, aber in gleicher Weise auch nach stärkster Injektion von Pilocarpin und dieses änderte sich niemals im Laufe der folgenden Tage. Versuche an Katzen nach Ausschaltung des sympathischen Systems durch Nicotin und Ergotoxin in dieser Richtung sind noch nicht abgeschlossen. Bisher gehen die Tiere nach dieser Vorbehandlung bald zugrunde. Ich werde an anderer Stelle auf diese Fragen noch eingehen. Ein Abfallen des Titers nach Pilocarpin sah ich niemals nur mehr oder weniger deutliche Steigerungen. Der Vorgang der Antikörperbildung ist eben ein omnicellulärer, eine „topische Analyse“ läßt daher sehr im Stich. Wenn auch Salomon und Madsen nach Pilocarpin eine Steigerung des Diphtherisantitoxingehaltes bei immunisierten Ziegen fanden, so spricht dieses nur für meine Auffassung von der sekundären leistungssteigernden Wirkung des Pilocarpins durch Abbau arteigenen Eiweißes. Es ist doch wirklich nicht zugänglich, für andere Immunkörpergruppen, die sich alle biologisch und physicochemisch nur wenig unterscheiden, auch grundsätzlich andere Reaktionsmechanismen anzunehmen. Die omnicelluläre Bildung von Antikörpern, und auch gerade von Agglutininen ist überdies nach Carrels grundlegender Entdeckung über die künstliche Kultur lebenden Gewebes bereits in den Jahren 1913 und 1914 von mehreren Autoren (Reiter, Przygode, Levatidi und Muttermilch) endgültig bewiesen worden. Hierbei konnte doch von einer Beeinflussung durch das sympathische Nervensystem wirklich keine Rede sein. Büscher berichtet nun ebenfalls kurz über die Wirkung von Adrenalin und Pilocarpin auch auf die Senkungsgeschwindigkeit

der Blutkörperchen. Sowohl W. Löhr als auch ich konnten uns niemals von einer Hemmung nach Pilocarpin überzeugen, auch Linzenmeier teilt unsere Ansicht. Im Gegenteil, wie sich aus folgender Tabelle ergibt, sah ich auch nach Pilocarpin eine Beschleunigung nach spätestens 6 Stunden auftreten. Auch aus diesen Gründen allein müßte ich die Ansicht von Rosenthal und Holzer ablehnen, denn die Vorgänge bei der Hämagglutination unterscheiden sich nicht wesentlich von der Bakterienagglutination.

Tabelle V.

Name	Datum	Zeit der Blutentnahme	Sedimentierung bis 18 mm in Min.	Intravenöse Injektion von
H. S.	9. VIII.	9 ^h 40'	275	1 cem Adrenalin 9 ^h 45'
		10 ^h 40'	290	
		11 ^h 40'	287	1 cem Adrenalin 12 ^h
		1 ^h	110	
		7 ^h	95	
Hirn.	12. VIII.	9 ^h 40'	580	1 cem Pilocarpin 9 ^h 45'
		10 ^h 40'	565	1 cem Pilocarpin 1 ^h 30'
		1 ^h 30'	570	
		3 ^h	212	
		6 ^h	200	

Endlich sei noch über den Einfluß von Bluttransfusionen bei Blutkrankheiten auf die Senkungsgeschwindigkeit berichtet. Bekanntlich senken alle perniziösen Anämien und andere deletäre Blutkrankheiten sehr rasch. Hier handelte es sich einmal um eine hochgradige Perniciosa (Fall St.) mit einer Verringerung der Erythrocyten auf 1200 000 und 25 Hämoglobingehalt. Patient wurde hier nach dem Bürgerschen Vorgang mit Verwandtenbluttransfusionen behandelt. Kurz vor und sofort nach der endovenösen Eingießung von $\frac{1}{2}$ Liter defribinierten Blutes wurde die Senkungsgeschwindigkeit bestimmt. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß durch die neu zugeführten Blutkörperchen eine leicht vermehrte Stabilisierung auftrat, die starke Beschleunigung wurde deutlich gehemmt. Ich halte es für besonders wichtig, daß in diesem Falle die Urobilinausscheidung im Harne eine sehr geringe war, auch nahm der Wert des Bilirubins im Blute nicht zu, also alles Zeichen, daß im Organismus kein erheblicher Zerfall der zugeführten roten Blutkörperchen eintrat,

was sich übrigens auch durch eine erhebliche klinische Besserung dokumentierte. Aus begreiflichen Gründen konnte man bei dem hoch anämischen Patienten nicht täglich oder gar stündlich Blut entnehmen.

Keinerlei Beeinflussung der Senkungsgeschwindigkeit konnten wir bei einem anderen Falle, einer schweren myeloischen Leukämie, der nach Milzbestrahlung einen rapiden Sturz der gesamten Blutzellen durchmachte, nach einer Bluttransfusion feststellen (Fall B.). Im Urin fand sich nach der Transfusion des übrigens nicht stammverwandten Blutes sehr starke Urobilinreaktion, Bilirubin wurde leider im Serum nicht bestimmt. Auch ließ sich kein Anstieg der roten Blutkörper und des Hämoglobins feststellen. Durch den starken Blutzersetzungsprozeß ließe sich also die Nichtbeeinflussung der Senkungsgeschwindigkeit wohl erklären. Eine Gesetzmäßigkeit zwischen Blutkörperchenzahl und Sedimentierung besteht nicht unmittelbar. Nach starken Blutverlusten oder auch gesetzten großen Aderlässen sah W. Löhr niemals eine Beschleunigung auftreten; Hirschfeld hat für seine gegenteilige Meinung (anämische Prozesse bei Malaria) den Beweis nicht erbracht. v. Öttingen stellte im Gegensatz zu Abderhaldens Ansicht im Experiment bei verringerter Blutkörperchenmenge eine Abnahme der Senkungsgeschwindigkeit fest.

Tabelle VI.

Name	Datum	Zeit der Blut-entnahme	Sedimentierung bis 24 mm in Min.	Transfusion defibrinierten Blutes
Sta.	22. VIII.	10 ^h 25'	95	11 ^h 30'—12 ^h 30' Transfusion
		12 ^h 25'	110	
		1 ^h 25'	115	
		2 ^h 25'	140	
Bo.	17. VIII.	10 ^h	65	6 ^h 30'—7 ^h 30' Transfusion
		6 ^h 25'	50	
		6 ^h 35'	55	
	18. VIII.	7 ^h 35'	52	
		9 ^h	55	
		19. VIII.	9 ^h	

Endlich muß ich noch betonen, daß es in ganz einzelnen Fällen nicht gelingt, durch die üblichen Dosen eine Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit zu erreichen, einerlei auf welche Art das Reizmittel appliziert wurde. W. Starlinger fand ja ebenfalls bei einigen Versuchen keine Fibrinogenvermehrung. Es ist hier sehr schwer zu entscheiden, ob Überempfindlichkeit gegen die Reizdosis vorliegt im

Sinne einer Hemmung, oder ob sich die Kolloidstabilität der Körpersäfte aus anderen Gründen (Störung der Resorption) nicht beeinflussen läßt. Ich betone aber, daß ein Nichtreagieren immer eine Ausnahme bedeutet (unter 30 untersuchten Fällen 2). Im allgemeinen ist über die Dosis und die Wertigkeit der verschiedenen Eiweißkörper bei gleichartiger Anwendung kein sicherer Vergleich anzustellen.

Zusammenfassung.

Durch Reizkörper aller Art läßt sich die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörperchen ganz erheblich beschleunigen.

Bei intramuskulärer Verabfolgung tritt die Beschleunigung frühestens nach 2 Stunden auf, bei intravenöser bereits nach einer Stunde. Die intravenöse Injektion ist anderen Verabreichungsarten nur hinsichtlich der Schnelligkeit ihrer Wirkung überlegen.

Die Beschleunigung wurde 8 Tage beobachtet.

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

Durch Organpräparate, Adrenalin und auch Pilocarpin läßt sich bei parenteraler Gabe ebenfalls die Senkungsgeschwindigkeit beschleunigen. Der Vorgang der Reizbildung geschieht auf dieselbe Art wie bei Nichteiweißkörpern. Eine nervöse Beeinflussung (autonomes Nervensystem) ist grundsätzlich abzulehnen.

Es besteht ein weitgehender Parallelismus in der Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit und der Steigerungsfähigkeit von Typhusagglutininen nach Verabfolgung von Reizkörpern.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Fermentforschung 4, 230. — Agazzi, Zeitschr. f. Immunforsch. 1909, S. 726. — Bennighof, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 41. — Borchardt, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 45. — Borchardt, Therap. Halbmonatsh. 1921, Nr. 19. — Bürger, Therap. Halbmonatsh. 1921, Nr. 13, 14, 15. — Büscher, Berl. klin. Wochenschr. 1921. — Carell, Journ. of exp. med. 13, 14, 15. — Carell, Presse med. 1913, Nr. 77. — Fahræus, Hygiea 1918. Biochem. Zeitschr. 89, H. 5 u. 6. — Friedberger und Masudo, Therap. Halbmonatsh. 1911, H. 5. — Gabbe, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43. — György, Biochem. Zeitschr. 115. 1921. — Herzfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr. 83; 1912; 87; 1918. — Hirschfeld, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919, Nr. 31. — Höber, Arch. f. d. ges. Physiol. 101 u. 102. 1904. — Höber, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 16; Biochem. Zeitschr. 109. — Klemperer und Rosenthal, Zeitschr. f. klin. Med. 86, H. 1. — Kürsten, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 185. — Levaditi und Muttermilch, Soc. Biol. 76. 1916. — Linzenmeier, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 181, 186. — Linzenmeier, Zentralbl. f. Gynäkol. 1921.

Nr. 10 und 1920. — Linzenmeier, Zentralbl. f. Gynäkol. **113**, H. 3. — Löhr, Wilhelm, Zentralbl. f. Chirurg. Nr. 35. — Löhr, Wilhelm, Mitt. a. d. Grenzgeb. 1921. — Löhr, Hanns, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **24**, H. 1/4; **24**, H. 5/6. — Löhr, Hanns, Med. Klin. 1921, Nr. 21. — Modrakowski und Orator, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 35. — Moll, Wien. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44. — Plaut, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 10. — Przygode, Berl. klin. Wochenschr. 1913. — Sachs, H., Kolloid-Zeitschr. **24**. 1919. — Sachs, H., Therap. Monatsh. 1920, S. 379. — Sachs, H., und v. Oettingen, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12; Biochem. Zeitschr. **118**. — Starlinger, W., Biochem. Zeitschr. **114**, **121**. 1921. — Starlinger, W. und A. Frisch, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **24**, H. 1—4. — Togawa Tokuyi, Biochem. Zeitschr. **109**. 1920. — van den Velden, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**.

Der Einfluß parenteral verabreichter freier und gebundener Purinkörper auf die Purinkörperausscheidung im Urin beim Menschen.

Von
A. Schittenhelm und K. Harpuder.

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

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

Der Nucleinstoffwechsel des Menschen und der Tiere hat durch zahlreiche Arbeiten eine weitgehende Klärung gefunden, ohne daß jedoch besonders für den Menschen alle Fragen restlos gelöst sind. Daß die Nucleinsäure durch Organfermente stufenweise abgebaut wird und die schließlich freiwerdenden Purinbasen in Harnsäure übergeführt werden, wurde durch die Untersuchungen von Schittenhelm, Jones, Levene und Tannhauser einwandfrei bewiesen. Für das Tier ist es durch Wiechowski sichergestellt, daß die Harnsäure durch das von Schittenhelm zuerst isolierte urikolytische Ferment zu Allantoin oxydiert wird. Für den Menschen konnte ein entsprechendes Ferment bisher nicht sicher nachgewiesen werden¹⁾:

Zahlreiche Stoffwechselversuche am Menschen und am Tier ergänzten die Fermentversuche. Es besteht aber in ihnen ein wichtiger Unterschied. Während im Tierversuch der Purinbasenanteil der verfütterten und intravenös verabreichten Nucleinsäuren und Purinbasen so gut wie quantitativ als Allantoin wiedererscheint, nicht selten sogar in überschießender Menge [Schittenhelm²⁾], und seine Mitarbeiter Ewald³⁾, Frank⁴⁾, Seisser⁵⁾ u. a.], findet sich bei Verfütterung der

¹⁾ Literatur über diese Fragen siehe bei Schittenhelm: „Der Nucleinstoffwechsel“ in Oppenheimers Handbuch der Biochemie, IV. Band, 1. Hälfte, 1908, Brugsch und Schittenhelm: „Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen“ Jena 1910, Abderhalden: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin-Wien 1920, Tannhauser: „Über den chemischen Aufbau des Nucleinsäuremoleküls und seine Veränderungen im Stoffwechsel des Menschen“ München 1917 und Severin, Zur Chemie, Physiologie und Pathologie des Nucleinstoffwechsels. Breslau 1916.

²⁾ Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **62**, 80. 1909.

³⁾ Ewald, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **12**, 348. 1912.

⁴⁾ Schittenhelm und Frank, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 269. 1909.

⁵⁾ Schittenhelm und Seisser, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **7**. 1909.

Nucleinsäure am Menschen nur ein Teil der Purinbasen als Harnsäure im Urin. Quantitative Stoffwechseluntersuchungen von Frank und Schittenhelm, in denen nach Nucleinsäureverfütterung neben Harnsäure und Purinbasen auch der Harnstoff und die Phosphorsäure bestimmt wurden, schienen zu beweisen, daß die Harnsäure im menschlichen Organismus so wenig ein Stoffwechselprodukt ist wie im tierischen und daß sie weiter abgebaut wird. Es fand sich nämlich der Stickstoff der in der Nucleinsäure verfütterten und im Organismus umgesetzten Purinbasen zum größten Teil in der Harnstoff-, zum kleineren in der Harnsäurefraktion (5,1—41,12%), ein minimaler Anteil in der Purinbasenfraktion wieder. Versuche von Brusch und Schittenhelm bestätigen diese Resultate.

Die Ansicht Schittenhelms, daß die Harnsäure nicht als Stoffwechselprodukt anzusehen ist, wurde von den verschiedensten Seiten bestritten [Wiechowski¹⁾, Umber²⁾, neuerdings Tannhauser³⁾ und Gudzent⁴⁾ sowie Severin]. Als Beweise werden die negativen Fermentversuche angeführt, vor allem aber die Beobachtung, daß nach intravenöser Injektion von Harnsäure und intramuskulärer Injektion von Nucleosiden die Harnsäure resp. die Purinbasen in einer Anzahl von Versuchen so gut wie quantitativ als Harnsäure im Urin wiedergefunden wurde. Der Einwand des negativen Ausfalls der Fermentversuche muß unbedingt zugegeben werden, wenn auch von Schittenhelm bereits früher Möglichkeiten diskutiert wurden, welche das Versagen des Fermentnachweises anders erklären könnten.

Was die Beweiskraft der intravenösen Harnsäureinjektionen anbelangt, so wurde diese bereits von Schittenhelm auf Grund der unter seiner Leitung ausgeführten Versuche von Ewald bestritten, welcher fand, daß das meist zur Lösung benutzte Piperazin erhebliche Stoffwechselstörungen bei alleiniger Injektion setzt und daß ferner als Begleiterscheinung der Harnsäureinjektionen eine beträchtliche Leukocytose auftritt, welche ihrerseits wieder zu einer erhöhten Harnsäureausscheidung Veranlassung geben könnte. Griesbach⁵⁾ hat neuerdings im Bornsteinschen Laboratorium eine größere Zahl von Versuchen angestellt, welche zeigen, daß nach intravenöser Injektion von Harnsäure nach kurzer Zeit (15 Min.) nur noch ein geringer Bruchteil der injizierten Menge im Blute sich findet, während der Rest bereits nach kurzdauernder Zirkulation durch den Körper absorbiert oder ver-

1) Wiechowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 185. 1909.

2) Umber und Retzlaff, Verhandl. d. 27. Kongr. d. inn. Med. Wiesbaden 1910.

3) Tannhauser, Therap. Halbmonatsschr. 1921, H. 23, S. 717.

4) Gudzent, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 48, S. 1401.

5) Griesbach, Biochem. Zeitschr. **101**, 172. 1920.

brannt sein müsse. Die absorbierte Menge ist in 6 von 7 Fällen nicht annähernd quantitativ wieder zum Vorschein gekommen und er stellt daher in Übereinstimmung mit anderen Fällen der Literatur fest, daß die Methodik der intravenösen Harnsäureinjektionen nicht dafür benutzt werden kann, das Fehlen einer Urikolyse beim Menschen zu beweisen. In einem Falle wurde mehr Harnsäure ausgeschieden, als injiziert wurde, und es mußte daher eine Harnsäureneubildung unter dem Reize der Injektion angenommen werden. Bürger¹⁾ stellte in der Kieler Klinik vergleichende Untersuchungen über die Ausscheidung intravenös injizierter Harnsäure, die in Piperazin gelöst ist, mit solcher, die mit Natronlauge in übersättigte Lösung (kolloidal gelöst) gebracht ist, am Menschen an. Dabei ergab sich, daß die kolloidal gelöste Harnsäure in wesentlich geringerem Prozentsatze im Urin wiedererscheint (mittlere Ausscheidung 27%), als die in Piperazin gelöste (im Mittel 52,2%). Blutanalysen beweisen in Übereinstimmung mit Bass²⁾ und Griesbach, daß sowohl die mit Piperazin wie die mit Natronlauge zur Lösung gebrachte Harnsäure sehr bald nach der intravenösen Injektion aus dem Blut verschwindet. Von zwölf nierengesunden, nicht gichtkranken Menschen haben nur vier von der injizierten Harnsäure über 80% wieder eliminiert. Vom gesunden, nicht gichtkranken Menschen werden im Mittel nur 50% wieder ausgeschieden.

Wir haben über die Wirkung intravenöser Harnsäureinjektionen beim nicht gichtkranken Menschen selbst Untersuchungen angestellt, von denen wir einige wiedergeben. Die Personen wurden einige Zeit vor dem Versuch und während des Versuchs auf purinfreier Kost gehalten, der Urin in 24stündigen Perioden gesammelt und die Harnsäure nach Hopkins-Folin-Shaffer bestimmt.

Versuch I. Nielson, 68 Jahre. Aorteninsuffizienz.

Tag	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	
31. VIII/1. IX.	2900	1010	15,43	0,153	
1./2. IX.	2200	1010	14,17	0,050	
2./3. IX.	2000	1010	10,08	0,053	
3./4. IX.	2500	1012	13,50	0,263	Am 3. IX. 0,5 g Harnsäure in NaOH gelöst.
4./5. IX.	1500	1010	12,09	0,301	
5./6. IX.	1450	1008	7,47	0,054	
6./7. IX.	2450	1010	14,68	0,055	
7./8. IX.	2000	1014	13,60	0,060	

Ausgeschieden als \bar{U} : 78,8%.

¹⁾ Bürger, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 392. 1920.

²⁾ Bass, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **76**, 40. 1914 und Zentralbl. f. inn. Med. **34**, 977. 1913.

Versuch 2. Seemann, 69 Jahre. Chron. Polyarthritis.

Tag	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	
23./24. IX.	1750	1010	9,45	0,381	
24./25. IX.	2220	1010	12,06	0,416	
25./26. IX.	1930	1010	10,37	0,402	
26./27. IX.	2000	1010	9,74	0,300	
27./28. IX.	1910	1011	10,10	0,501	Am 27. IX. 0,5 g Harnsäure in NaOH gelöst.
28./29. IX.	2210	1009	8,9	0,340	
29./30. IX.	1750	1011	10,05	0,394	
30./I. IX.	2110	1009	9,69	0,396	
1./2. X.	2500	1005	9,50	0,310	

Ausgeschieden als \bar{U} : 18,2%.

Versuch 3. Wesel, 51 Jahre. Arthritis chron.

Tag 1920	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	
15./16. X.	1450	1012	9,86	0,551	
16./17. X.	1750	1012	13,18	0,774	
17./18. X.	1750	1010	9,99	0,463	
18./19. X.	1450	1016	12,17	0,805	Am 18. X. 0,5 g Harnsäure in NaOH gelöst.
19./20. X.	1350	1015	9,34	0,618	
20./21. X.	1000	1023	10,90	0,743	
21./22. X.	1210	1019	11,76	0,699	
22./23. X.	1600	1014	10,80	0,696	
23./24. X.	1250	1019	9,69	0,619	

Ausgeschieden als \bar{U} : 46,2%.

Versuch 4. Petersen, 54 Jahre. Arthritis chron.

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	
11./12. IV.	850	1006	3,62	0,281	
12./13. IV.	1100	1012	4,56	0,289	
13./14. IV.	960	1010	3,90	0,274	
14./15. IV.	800	1012	3,70	0,252	
15./16. IV.	1600	1008	6,55	0,528	Am 15. IV. 0,5 g Harnsäure in NaOH gelöst.
16./17. IV.	1000	1010	4,84	0,405	
17./18. IV.	1000	1012	5,04	0,330	
18./19. IV.	900	1010	5,39	0,358	

Ausgeschieden als \bar{U} : 37,4%.

Die Versuche zeigen in Übereinstimmung mit Bürger, Griesbach u. a., daß nach intravenöser Harnsäureinjektion die Menge der im Urin wiedererscheinenden Harnsäure bei verschiedenen Individuen sehr schwankt. In unseren Fällen bewegen sich die Werte zwischen 18,2 und 78,8%. Der Versuch 4 ergibt sogar überschießende Werte, wenn man die Zahlen der Nachperiode in die Zahlen der Hauptperiode mit einrechnet. Auch bei weiteren Versuchen hat sich uns die Ungleichheit der Ausscheidung immer wieder gezeigt. Ganz besonders merkwürdig verhielt sich eine Patientin, die an Akromegalie leidet, bei der von vornherein der relativ hohe endogene Harnsäurewert, welcher sich zwischen 0,4 und 0,6 g bewegt, auffällt, eine Beobachtung, auf die bereits Falta und Novaczynski¹⁾ hingewiesen haben. Wir werden auf diesen Fall an anderer Stelle ausführlicher zurückkommen; hier sei nur soviel erwähnt, daß die intravenösen Harnsäureinjektionen einmal sofort ein tiefes Absinken der Harnsäureausscheidung zur Folge hatten, während in einem zweiten Injektionsversuch zunächst die Harnsäure im Urin hoch ansteigt, um nach einigen Tagen ganz abnorm niedrige Werte zu geben, die nur einige Zentigramm Harnsäure als Tagesausscheidung ergaben.

Unsere Versuche sind also so verlaufen, wie wir es nach unseren Erfahrungen über den Nucleinstoffwechsel beim Tier und beim Menschen und nach den widersprechenden Resultaten anderer Autoren speziell bei intravenöser Harnsäureapplikation nicht anders erwartet haben. Wir möchten hier anführen, daß wir verschiedene Male eine Atophanperiode in einigen Tagen Abstand folgen ließen, welche, einerlei ob viel oder wenig Harnsäure ausgeschieden worden war, im einen Fall ein positives Resultat ergab, im anderen Falle resultatlos verlief. Jedenfalls führen unsere Untersuchungen zu der notwendigen Folgerung, die auch Griesbach und Bürger bereits zogen, daß nämlich die Methode der intravenösen Harnsäureinjektion kein exaktes Beweismaterial gegen die Annahme einer Urikolyse beim Menschen erbringt, zumal auch der Atophanversuch keineswegs regelmäßig zu der notwendigen Harnsäureausschwemmung führt.

Es war eigentlich naheliegend, dieselben Versuche wie mit Harnsäure auch mit Purinbasen anzustellen. Sie sind wohl wesentlich deswegen unterblieben, weil die intravenöse Verabreichung der Purinbasen für gefährlich angesehen wurde. Levinthal²⁾ hat in der Fr. Müllerschen Klinik einen Selbstversuch gemacht, bei dem er in Piperazin gelöstes Xanthin (ungereinigtes Präparat) sich selbst in die

¹⁾ Falta und Novaczynski, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38, S. 1782.

²⁾ Levinthal, Zeitschr. f. physiol. Chem. 77, 259. 1912.

Armvene injizierte. Er konnte aus den im Urin erhaltenen Werten an Harnsäure und Purinbasen 89% als wiedergewonnen berechnen. Auf eine etwaige Leukocytose ist nicht geachtet. Zwei Tage nach der Injektion bekam er einen Schmerzanfall im rechten Knie und eine Thrombose der Injektionsvene in ziemlich großer Ausdehnung. Dieser Zwischenfall wirkte endgültig abschreckend.

Auf Schittenhelms Veranlassung hat Ewald am Hunde einige Versuche über intravenöse Applikation von in Piperazin gelöstem Guanin und Xanthin angestellt, welche zeigten, daß, wenn man die Injektionsflüssigkeit in stärkerer Verdünnung gibt und langsam injiziert, keinerlei störende Erscheinungen auftreten und daß ferner das injizierte Xanthin und Guanin eine intensive Steigerung der Allantoinausscheidung zur Folge hatte, welche um 25 resp. 27% die berechnete Menge überstieg. Auch Schittenhelm¹⁾ hat mit Formaldehydverbindungen der Purinbasen am Tier ähnliche Versuche angestellt, ohne unangenehme Nebenwirkungen zu beobachten. Minkowski²⁾ glaubte bei Verfütterung von Adenin giftige Wirkungen auf den Organismus des Hundes beobachtet zu haben, jedoch konnte Schittenhelm³⁾ bei gleichartigen Versuchen, d. h. Verfütterung von Adenin an Kaninchen und am Hunde, keine Störungen hervorrufen.

Auf Grund dieser eigenen Erfahrungen glaubten wir die intravenöse Verabreichung von Purinkörpern in derselben Lösung, wie die Harnsäure gegeben wurde, ruhig riskieren zu dürfen und haben auch dabei in der Tat keinerlei schädigende Wirkungen beobachtet.

Je 0,300 g der Basen wurden in ca. 20 ccm redestilliertem Wasser aufgeschwemmt und siedendheiß mit Normal/10 Natronlauge bis zur Lösung versetzt, wozu ca. 15—25 ccm nötig sind. Beim Guanin erwies sich die Lösung mit Natronlauge schwierig, dagegen gelang sie leicht mit 20 ccm Normal/10 Salzsäure in der Siedehitze. Die Lösungen wurden an der Luft auf 40° abgekühlt und dann aus der Rekordspritze in die Cubitalvene langsam injiziert. Außer geringen Temperaturerhöhungen am Injektionstage, die 38,2° nie überschritten und in vielen Fällen überhaupt fehlten, wurden weder objektive noch subjektive Nebenerscheinungen beobachtet.

Die Bestimmung der Harnsäure und Purinbasen erfolgte stets in Doppelanalysen nach Krüger - Schmid.

Wir haben noch mehr derartige Versuche angestellt, die alle in derselben Weise verliefen. Sie zeigen im Grunde dasselbe Bild wie die intravenösen Harnsäureinjektionsversuche. Die Purinkörper werden in Harnsäure übergeführt und eine mehr oder weniger

¹⁾ Schittenhelm, Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 44.

²⁾ Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 41, 375.

³⁾ Schittenhelm, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 47, 432.

Versuch 5. Roget, 50 Jahre. Ulcus ventric.

Tag 1921.	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	Bas. N mg	
30. XI./1. XII.	1775	1013	8,07	0,339	4,98	
1./2. XII.	1675	1011	8,98	0,369	7,05	
2./3. XII.	2100	1007	8,64	0,374	5,14	
3./4. XII.	1975	1010	8,79	0,324	5,60	
4./5. XII.	1600	1010	7,93	0,442	12,84	Am 4. XII. 11 ^h a. m. 0,3 Hypoxanth. intraven. (0,3 Hypoxanthin = 0,376 \bar{U} .)
5./6. XII.	1750	1010	9,11	0,370	7,70	
6./7. XII.	1750	1010	7,94	0,335	5,60	
7./8. XII.	2600	1007	9,24	0,326	9,10	
8./9. XII.	1650	1010	10,78	0,408	10,98	

Ausgeschieden; als \bar{U} : **28,7%**; als Basen: **9,15%**.

Versuch 6. Kompenhans, 21 Jahre. Ulcus ventric.

Tag 1921.	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	Bas. N mg	
18./19. VII.	750	1023	11,42	0,239	10,5	
19./20. VII.	650	1025	11,53	0,248	12,3	
20./21. VII.	795	1022	10,53	0,228	7,00	
21./22. VII.	2030	1012	—	0,279	8,52	
22./23. VII.	1975	1011	13,49	0,409	17,40	Am 22. VII. 11 ^h a. m. 0,3 Hypoxanth. intraven. (0,3 Hypoxanthin = 0,376 \bar{U} .)
23./24. VII.	1000	1018	9,94	0,295	7,52	
24./25. VII.	1500	1018	13,31	0,326	20,70	
25./26. VII.	1250	1018	12,18	0,274	21,43	
26./27. VII.	1300	1018	10,50	0,317	10,92	
27./28. VII.	1300	1018	11,78	0,301	—	
28./29. VII.	1925	1011	11,05	0,303	12,13	

Ausgeschieden; als \bar{U} : **54,8%**; als Basen: **5,9%**.

Versuch 7. Niß, 68 Jahre. Magen-Ca.

Tag 1920.	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	Bas. N mg	
20./21. XI.	1250	1006	7,70	0,256	11,03	
21./22. XI.	1100	1009	5,70	0,302	11,42	
22./23. XI.	1200	1010	5,17	0,301	12,10	
23./24. XI.	1500	1014	6,47	0,392	10,29	
24./25. XI.	2050	1004	6,15	0,424	19,23	Am 24. XI. 9 ^h a. m. 0,3 Xanthin intraven. (0,3 Xanthin = 0,333 \bar{U} .)
25./26. XI.	1000	1011	5,57	0,335	13,83	
26./27. XI.	875	1014	4,76	0,367	14,78	
27./28. XI.	1635	1009	6,51	0,272	15,20	

Ausgeschieden; als \bar{U} : **40,1%**; als Basen: **10,6%**.

Versuch 8. Dahl, 22 Jahre. Lues.

Tag 1921.	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	Bas. N mg	
16./17. I.	1200	1008	5,07	0,267	6,72	
17./18. I.	1800	1010	7,61	0,369	8,57	
18./19. I.	1900	1008	7,24	0,353	5,85	
19./20. I.	1700	1010	9,23	0,307	5,24	
20./21. I.	2050	1005	6,03	0,444	16,93	Am 20. I. 9 ^h a. m. 0,3 Xanthin intraven. (0,3 Xanthin = 0,333 \bar{U})
21./22. I.	2400	1007	7,30	0,462	11,59	
22./23. I.	2100	1010	7,25	0,363	7,02	
23./24. I.	2400	1011	—	0,298	8,64	

Ausgeschieden als \bar{U} : 77,5%, als Basen: 15,3%.

Versuch 9. Bruhn, 50 Jahre. Chron. Arthrit.

Tag 1920.	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	Bas. N mg	
1./2. XI.	1150	1020	7,60	0,364	9,66	
2./3. XI.	925	1020	11,59	0,321	7,28	
3./4. XI.	920	1020	7,55	0,445	11,27	
4./5. XI.	1180	1020	11,00	0,517	21,45	Am 4. XI. 9 ^h a. m. 0,3 Guanin intraven. (0,3 Guanin = 0,335 \bar{U})
5./6. XI.	1525	1015	10,34	0,526	9,07	
6./7. XI.	1600	1012	6,98	0,392	13,33	
7./8. XI.	710	1020	6,04	0,334	9,77	

Ausgeschieden als \bar{U} : 86,3%, als Basen: 11,0%.

Versuch 10. Wesel, 51 Jahre. Arthrit. chron.

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N g	\bar{U} in g	Bas. N mg	
1./2. XI.	950	1012	8,57	0,507	13,79	
2./3. XI.	910	1024	8,50	0,440	8,92	
3./4. XI.	1535	1015	11,44	0,515	8,17	
4./5. XI.	1365	1017	10,59	0,606	17,20	Am 4. XI. 9 ^h a. m. 0,3 Guanin intraven. (0,3 Guanin = 0,335 \bar{U})
5./6. XI.	1140	1022	9,80	0,467	10,81	
6./7. XI.	1000	1020	9,02	0,573	8,00	
7./8. XI.	1450	1014	8,64	0,529	9,54	

Ausgeschieden als \bar{U} : 28,1%, als Basen; 7,4%.

Versuch 11. Lau, 24 Jahre. Ulcus ventr.

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	Bas. N mg	
2./3. X.	1040	1015	7,91	0,304	8,01	
3./4. X.	935	1016	8,68	0,308	7,85	
4./5. X.	1190	1015	6,43	0,275	8,30	
5./6. X.	880	1014	9,16	0,371	10,82	
6./7. X.	720	1022	7,48	0,571	27,10	Am 6. X. 11 ^h a. m.
7./8. X.	590	1018	7,12	0,152	4,54	0,3 Adenin intraven. (0,3 Adenin = 0,376 U)
8./9. X.	580	1022	7,79	0,158	3,56	
9./10. X.	530	1025	7,52	0,324	8,05	

Ausgeschieden als \bar{U} : **67,0%**, als Basen: **18,35%**.

Versuch 12. Peters, 34 Jahre. Ulcus ventr.

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N in g	\bar{U} in g	Bas. N mg	
19./20. X.	1720	1014	10,59	0,385	16,40	
20./21. X.	1090	1018	9,49	0,419	18,81	
21./22. X.	650	1021	9,17	0,363	20,04	
22./23. X.	800	1024	13,66	0,522	20,56	Am 22. X. 11 ^h a. m.
23./24. X.	960	1022	11,93	0,549	37,63	0,3 Adenin intraven. (0,3 Adenin = 0,376 U)
24./25. X.	1635	1015	8,62	0,450	24,55	
25./26. X.	600	1020	10,58	0,350	17,22	

Ausgeschieden als \bar{U} : **51,3%**, als Basen: **20,3%**.

große, in jedem Versuch wechselnde Menge der neugebildeten Harnsäure wird ausgeschieden. Ein kleinerer Anteil findet sich in der Purinbasenfraktion. Am höchsten ist dieser Anteil beim Adenin, was durchaus verständlich ist, wenn man bedenkt, daß in diesem Falle die Umsetzung bis zur Harnsäure die meisten Etappen durchschreiten muß. Folgende Tabelle gibt nochmals einen Überblick über die Resultate:

	Harnsäure "	Basen "	Gesamt-Purin %
Hypoxanthin (Versuch 5)	28,7	9,15	37,85
Hypoxanthin (Versuch 6)	54,8	5,9	60,7
Xanthin (Versuch 7)	40,1	10,6	50,7
Xanthin (Versuch 8)	77,5	15,3	92,8
Guanin (Versuch 9)	86,3	11,0	97,3
Guanin (Versuch 10)	28,1	7,4	35,5
Adenin (Versuch 11)	67,0	18,35	85,35
Adenin (Versuch 12)	51,3	20,3	71,6

Wenn auch in einem kleineren Teil der Versuche die intravenös verabreichten Purinkörper rechnermäßig nahezu quantitativ in Form von Harnsäure und Purinbasen im Urin ausgeschieden wurden, so besteht doch in den anderen ein Defizit, das in zwei Versuchen mehr als 60% der injizierten Purinbasen ausmacht. In drei anderen Versuchen beträgt das Defizit ungefähr 40, 50 und 30%. Freilich ist im Stoffwechselversuch, der beim Menschen keine so genaue Einstellung erlaubt wie beim Tier — weshalb die Werte an sich schon etwas schwankend sind — die Berechnung keine so exakte, wie es wünschenswert wäre. Dennoch geht aus den Versuchen mit Sicherheit hervor, daß Menschen, welche klinisch keine Störungen ihres Purinstoffwechsels erkennen lassen, ebenso wie bei den Harnsäureversuchen auch auf die intravenöse Verabreichung von Purinkörpern sehr verschieden reagieren. Der sichere Schluß, daß eine Harnsäurezerstörung beim Menschen nicht zustandekommt, kann auch aus ihnen nicht gezogen werden.

Die Auffindung der Nucleoside Adenosin und Guanosin in der Nucleinsäure durch Levene und seine Mitarbeiter hat Veranlassung gegeben, daß auch diese Substanzen auf ihre Umsetzung im Stoffwechsel untersucht wurden. Tannhauser und Bommes¹⁾ haben gesunden Menschen je 1 g Guanosin und Adenosin subcutan injiziert und festgestellt, daß innerhalb 24 bis höchstens 48 Stunden nach der Injektion 75—82% des injizierten Nucleosids als Harnsäure ausgeschieden wurden. Der leicht Gichtkranke braucht wesentlich länger, 4 mal 24 Stunden, um dann etwa dieselbe Menge wie der Gesunde auszuscheiden. Der schwer Gichtkranke zeigt überhaupt keine Vermehrung der Harnsäure. Drei von den vier Gichtkranken bekamen übrigens nach der Injektion einen Gichtanfall.

Die Versuche von Tannhauser und Bommes haben Rother²⁾ zu einer Nachprüfung veranlaßt. Er injizierte Guanosin in vier Versuchen und einmal Adenosin intramuskulär. Bei Adenosin wurde Erbrechen und störende Wirkung auf den Kreislauf beobachtet. Die Harnsäureausscheidung im Urin ist am Tage der Injektion des Guanosins und an den folgenden 1—2 Tagen in allen Fällen erhöht. Aus seinen vier Versuchen ergibt sich ein Wiedererscheinen von 17,8, 53, 53,9 und 78,8% des einverleibten Purinkörpers als Harnsäure im Harn. Der höchste Wert von 78,8% wurde in einem Versuch gefunden, bei dem die Injektion eine außerordentlich starke entzündliche, mit hohem Fieber einhergehende lokale Reaktion ausgelöst hat, so daß Rother mit Recht einwendet, daß dieser hohe Wert nicht mit Sicherheit als rein exogen bedingt angesehen werden kann. Ähnliche Bedenken hat

¹⁾ Tannhauser und Bommes, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **91**, 336. 1914.

²⁾ Rother, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **110**, 245. 1920.

er für die Verwertung eines zweiten Versuches, der gleichfalls eine, wenn auch nicht so starke, lokale Reaktion gab. Rother zieht den Schluß, daß seine Versuche für einen quantitativen, sich innerhalb weniger Tage vollziehenden Umsatz nicht sprechen. Die Versuche Rother's haben Tannhauser und Schaber¹⁾ veranlaßt, eine erneute Versuchsreihe durchzuführen. Bei vier Versuchspersonen wurden nach subcutanen Adenosininjektionen 119,9, 117,3 und 88,8%, nach einer Guanosininjektion 100,7% als Harnsäure im Urin nach 2–3 Tagen wiedergefunden. Bei einer fünften Versuchsperson ergaben zwei Injektionen von 1 g Adenosin nur 47,3% und 61,3% und eine anschließende Guanosininjektion nur 36,12% als Harnsäure. Eine Injektion von 1 g harnsaurem Natrium erbrachte nur 62% der injizierten Harnsäure im Urin wieder. Da die Versuchsperson an Asthma bronchiale mit starker Eosinophilie litt und der Vater eine primäre Gicht hatte, so sehen Tannhauser und Schaber diese Versuchsperson als anormal in ihrem Purinstoffwechsel an. Sie sehen also in dem Resultat ihrer Versuche eine Bestätigung der Versuche von Tannhauser und Bommers, wonach die parenterale Zufuhr von Vorstufen der Harnsäure zu einer annähernd den Vorstufen (Nucleosiden) gleichwertigen Mehrausscheidung von Harnsäure in 2–3 Tagen nach der Injektion führt und danach eine intermediäre Urikolyse sehr unwahrscheinlich sei. Es mag erwähnt sein, daß auch Gudzent Guanosin intravenös injizierte und ca. 90% der dem Guanosin entsprechenden Harnsäuremenge im Urin wiedergefunden haben will. Die Gudzentschen Untersuchungen sind aber im allgemeinen für eine exakte Beurteilung des Purinstoffwechsels nicht maßgebend, weil er in der Regel mit colorimetrischer Methodik arbeitet, welche in keiner Weise der Krüger-Schmidtschen oder Ludwig-Salkowskischen Bestimmungsmethode gleichzustellen ist. Dies gilt sowohl für die Urinuntersuchungen, wie ganz besonders für die Blutanalysen, bei denen er die von Maasse und Zondeck vereinfachte Folinsche Methode gebraucht, deren Werte durchaus unübersichtlich sind. Wir können uns in unseren Anschauungen auf vergleichende Untersuchungen von Harpuder und Mond berufen, die an der Kieler Klinik angestellt wurden. Die Versuche Severins, der Nucleoside beim Menschen verfütterte und danach eine Mehrausscheidung von 50–60% Harnsäure erzielte, können nur mit den gleichartigen Fütterungsversuchen mit Nucleinsäure verglichen werden.

Bei den widersprechenden Resultaten ergab sich für uns die Notwendigkeit, eigene Erfahrungen über die Verwertung parenteral verabreichter Nucleoside zu gewinnen. Auch wir verwandten Adenosin und Guanosin. Die von uns verwandten Präparate wurden uns in liebenswürdigster Weise von Prof. Levene zur Verfügung gestellt.

¹⁾ Tannhauser und Schaber, Zeitschr. f. physiol. Chem. **115**, 171. 1921.

dem wir an dieser Stelle für ihre Überlassung bestens danken. Das Guanodin bekamen wir als solches, das Adenosin als Pikrat, aus dem wir in üblicher Weise das freie Adenosin uns herstellten, welches wir dann durch Analyse und Schmelzpunktsbestimmung identifizierten. Versuchsanordnung und Methoden waren dieselben wie bei den anderen Versuchen.

Wir injizierten Adenosin und Guanodin sowohl intramuskulär wie intravenös unter gleichzeitiger Beobachtung der Reaktionserscheinungen, vor allem auch des Einflusses der Injektion auf die Leukocytenzahl. Die Lösung der Präparate erfolgte nach den von Tannhauser und Bommes gegebenen Vorschriften.

Versuch 13. Emma Kluß, 17 Jahre. Ulcus ventr.

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N in g	U in g	Bas. N mg	
10./11. XI.	700	1019	11,38	0,405	4,9	
11./12. XI.	700	1025	11,80	0,393	5,18	
12./13. XI.	700	1019	9,51	0,407	11,27	
13./14. XI.	1100	1016	13,02	0,445	4,62	
14./15. XI.	1830	1008	10,23	0,464	12,81	Am 14. XI. 11 ^h a. m. 0,5 g Guanodin intrav. (= 0,265 g U)
15./16. XI.	1750	1009	9,51	0,443	7,96	
16./17. XI.	1000	1017	9,58	0,422	5,57	
17./18. XI.	1300	1009	10,20	0,506	8,06	
18./19. XI.	1700	1009	9,33	0,344	8,58	

Ausgeschieden als U: 30,6%, als Basen: 6,2%.

Leukocyten:	Vor der Injektion	5 900
	1 ^h nach „	8 000
	7 ^h „	6 000

Versuch 14. Holdorf, 19 Jahre. Ulcus ventr.

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N in g	U in g	Bas. N mg	
19./20. X.	970	1013	8,64	0,277	5,14	
20./21. X.	550	1021	—	0,275	8,09	
21./22. X.	600	1018	10,16	0,317	6,30	
22./23. X.	800	1019	11,70	0,476	6,92	Am 22. X. 11 ^h a. m. 0,5 Adenosin intravenös. (= 0,288 g U)
23./24. X.	1250	1011	9,14	0,361	8,75	
24./25. X.	700	1019	10,95	0,351	4,9	
25./26. X.	1100	1012	—	0,216	4,56	

Ausgeschieden als U: 89,2%, als Basen: —.

Leukocyten:	Vor der Injektion	6 200
	1 ^h nach „	5 000
	7 ^h „	8 800
	24 ^h „	6 800

Versuch 15. Witthöft, 60 Jahre. Perniciöse Anämie.

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N in g	U in g	Bas. N mg	
18./19. IX.	1800	1010	8,75	0,837	17,64	
19./20. IX.	1100	1011	8,49	0,795	9,24	
20./21. IX.	1880	1010	8,69	0,846	14,49	
21./22. IX.	2000	1010	10,22	1,137	17,60	Am 21. IX. 10 ^h a. m. 0,7 g Guanodin intramusk. (= 0,370 g U.)
22./23. IX.	1700	1010	14,03	0,894	17,01	
23./24. IX.	2200	1010	13,24	0,993	11,55	Fieber zwischen 39° bis 40° vom 21.—24. inkl.
24./25. IX.	1450	1012	12,83	0,855	10,33	
25./26. IX.	850	1016	10,42	0,867	10,0	

Stark überschießende Ausscheidung.

Leukocyten:	Vor der Injektion	4000
	1 ^h nach „	4200
	7 ^h „ „	3800
	24 ^h „ „	7500
	48 ^h „ „	3700

Versuch 16. Kurzfeld, 36 Jahre. Ulcus ventr.

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N in g	U in g	Bas. N mg	
17./18. IX.	860	1023	11,29	0,426	8,08	
18./19. IX.	1415	1019	13,48	0,573	18,13	
19./20. IX.	2085	1012	11,96	0,579	11,71	
20./21. IX.	1155	1013	8,76	0,585	11,85	Am 20. IX. 10 ^h a. m. 0,7 g Adenosin intramusk. (= 0,403 g U.)
21./22. IX.	850	1019	9,84	0,390	11,90	
22./23. IX.	990	1020	11,80	0,678	17,50	Schmerzhafte Infiltration der Injektionsstelle.
23./24. IX.	890	1024	11,99	0,513	10,28	
24./24. IX.	1025	1018	9,36	0,420	14,50	

Berechnung nicht möglich.

Leukocyten:	Vor der Injektion	8900
	1 ^h nach „	11300
	7 ^h „ „	15100
	24 ^h „ „	14700
	48 ^h „ „	12550
	72 ^h „ „	7800

Was die intravenösen Versuche anbelangt, so läßt der Adenosinversuch eine sichere und erhebliche Steigerung der Harnsäureausscheidung erkennen, welche bis zum dritten Versuchstage andauert. Berechnet man nur die zwei ersten Tage nach der Injektion, so ergeben sich 89,2% als Harnsäure; rechnet man den dritten mit ein, so erhält man eine beinahe quantitative Ausscheidung. Die Basen zeigen keine Vermehrung. Der Guanodinversuch ergibt keine so klaren Verhältnisse.

Der Anstieg der Harnsäure ist nur ganz gering und die Harnsäureausscheidung erhebt sich erst am 4. Tage etwas beträchtlicher, wobei jedoch völlig unklar ist, ob dieser Wert noch eine Folge der Guanosininjektion darstellt. Wenn man in großer Zahl derartige Versuche am Menschen macht, dann weiß man, daß solche Schwankungen immer wieder vorkommen, ohne daß Purinkörper zugeführt werden. Die Bedeutung der erhöhten Zahl erscheint um so geringer, als der Wert des Vortages in den normalen Werten der Vorperiode liegt und der Wert des Nachtages (18./19.) unter dem Mittelwert. Berechnet man nur den Tag der Injektion und den darauffolgenden Tag, so bekommt man eine Ausscheidung von 30,6% als Harnsäure und von 6,2% als Basen, also insgesamt 36,8%. Wir möchten meinen, daß auch diese Werte ähnlich wie in den Rother'schen Versuchen zeigen, daß ebenso wie bei den Harnsäure- und Purinkörperinjektionen auch bei den Nucleosidininjektionen individuelle Verschiedenheiten bestehen. Bemerkenswert ist endlich, daß die intravenösen Injektionen keine Reaktion auslösten und daß auch die Leukocytenzahl sich so gut wie nicht verändert.

Ein ganz anderes Bild ergaben die intramuskulären Injektionen. Der Guanosinversuch ist bei einer perniziösen Anämie angestellt, welche von vornherein hohe endogene Werte hatte. Die Injektion löste eine erhebliche Steigerung der Harnsäureausfuhr aus, welche, wenn sie gegen die zugeführte Purinmenge in Rechnung gestellt wird, eine stark überschießende Ausscheidung ergibt. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß die Injektion zu einer erheblichen lokalen und vor allem allgemeinen Reaktion führte. Es bestand vom 21. bis 24. VIII. inkl. Fieber zwischen 39 und 40° und die sonst tiefe Leukocytenzahl erhebt sich nach 24 Stunden um das Doppelte. Der Adenosinversuch, der an einem Patienten mit Ulcus ventriculi durchgeführt wurde, verursachte eine schmerzhaft infiltrative Infiltration der Injektionsstelle und gleichzeitig das Auftreten einer sich über mehr wie 2 Tage hinziehenden erheblichen Leukocytose. Die Harnsäurewerte sind sehr unregelmäßige. Während am Tage der Injektion eine geringe Steigerung festgestellt werden kann, sinkt die Harnsäureausscheidung am 2. Tag weit unter die Werte des Vortages um am 3. Tag wieder stärker über das Niveau sämtlicher vorhergehenden Werte anzusteigen. Die Berechnung kann beliebig durchgeführt werden; wie man sie aber auch durchführt, es wird sich keine wesentliche Steigerung errechnen lassen. Und die intensive Reaktion mit begleitender Leukocytose trübt noch viel mehr den ganzen Versuch.

Die beiden Versuche mit intramuskulärer Injektion scheinen uns — was ja bereits Rother betonte — den Beweis zu liefern, daß diese

Versuchsordnung für eine Entscheidung der wichtigen Fragen nicht herangezogen werden kann, weil sie durch die im Gewebe und im Gesamtorganismus ablaufenden Reaktionserscheinungen unübersehbare Verhältnisse schaffen.

Alles in allem ergeben unsere Versuche mit intravenöser Injektion von Harnsäure, Purinbasen und Nucleosiden, daß sie beim Menschen anders auslaufen wie die gleichartigen Versuche beim Tier. Es sei daran erinnert, daß die Versuche von Schittenhelm und Seisser und Ewald ergaben, daß injizierte Harnsäure, injizierte Purinbasen und injizierte Nucleinsäure zu einer Allantoinausscheidung führen, welche so gut wie quantitativ oder überschießend die berechnete Menge darstellt. Aus der Reihe heraus fallen Versuche von Tannhauser und Bomes an Kaninchen, die nach Nucleosidinjektionen eine Vermehrung der Allantoinausscheidung innerhalb 24 Stunden fanden, welche, ca. 40% der injizierten Substanz nur auf Allantoin berechnet, entspricht. Das Kaninchen ist allerdings kein ideales Tier für Stoffwechselversuche und wir möchten daher diesen Resultaten keine größere Bedeutung beilegen. Beim Menschen sollen Harnsäure- und Nucleosidinjektionen nach Tannhauser u. a. regelmäßig quantitativ die darin enthaltene Purinmenge als Harnsäure im Urin erscheinen lassen. Es muß zugegeben werden, daß ein Teil der Versuche, die wir angestellt haben, ebenso wie ein Teil der Versuche anderer Autoren, in demselben Sinne sprechen. Andererseits aber ist in einer mindestens ebenso großen Anzahl von Versuchen die Ausscheidung oft recht erheblich unter der zu erwartenden Menge.

Es bleibt ein Defizit, genau so wie wir es bei Stoffwechselversuchen sehen, in denen Nucleinsäure oder Nucleine am Menschen verfüttert werden.

Resorption und bakterielle Zersetzung der Purinsubstanzen im Darmkanal von Mensch und Tier.

Von

A. Schittenhelm und K. Harpuder.

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

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

Die von allen Seiten bestätigte Beobachtung, daß bei Verfütterung von Nucleinsäure am Menschen von den darin enthaltenen Purinkörpern nur ein Teil als Harnsäure und Purinbasen im Harn wiedergefunden wird, hat Schittenhelm damit erklärt, daß der andere Teil intermediär in Harnsäure umgesetzt und diese weiter abgebaut werde. Versuche von Schittenhelm und Frank¹⁾ ergaben tatsächlich, daß die Harnstofffraktion eine entsprechende Erhöhung zeigte. Tannhauser²⁾ hat dagegen die Ansicht aufgestellt, der sich neuerdings Gudzent³⁾ anschließt, daß der im Urin nicht erscheinende Rest im Darm gar nicht resorbiert worden sei, im Dickdarm der Fäulnis anheimfalle und so der intermediären Umsetzung in Harnsäure entgehe.

Daß die Purinbasen unter dem Einfluß der Fäulnis und überhaupt der Bakterien aus Nucleinsäure abgespalten, die Aminopurine in Oxy-purine unter Desamidierung umgesetzt und schließlich unter Aufspaltung des Purinringes weiter abgebaut werden, wurde schon von Baginsky⁴⁾ und Schindler⁵⁾ festgestellt und dann durch die Arbeiten von Schittenhelm⁶⁾ in Gemeinschaft mit Schröter endgültig bewiesen. Es entsteht dabei Ammoniak. Die Annahme, daß auch freier Stickstoff entstehe, konnte allerdings nicht aufrechterhalten werden. Schittenhelm⁷⁾ hat ganz besonders auf das Verschwinden der Purinbasen in den Faeces unter dem Einfluß der Fäulnis hingewiesen. Siven⁸⁾ sowie Tannhauser und Dorfmueller⁹⁾ und neuerdings auch Rother¹⁰⁾ bestätigten diese Befunde und der letztere konnte zeigen, daß die Purinzerstörung in den Faeces relativ schnell vor sich

¹⁾ Schittenhelm und Frank, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 269. 1909.

²⁾ Tannhauser, Therap. Halbmonatsh. 1921, H. 23, S. 717.

³⁾ Gudzent, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 48, S. 1401.

⁴⁾ Baginsky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**, 395. 1884.

⁵⁾ Schindler, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, 441. 1889.

⁶⁾ Schittenhelm und Schröter, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39—41**, Mitt. 1 bis 4. 1903.

⁷⁾ Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**, 199. 1903.

⁸⁾ Siven, Pflügers Arch. d. ges. Physiol. **57**, 582. 1914.

⁹⁾ Tannhauser und Dorfmueller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **100**, 121. 1917.

¹⁰⁾ Rother, Zeitschr. f. physiol. Chem. **114**, 149. 1921.

geht, so daß nach 40—48 Stunden nur noch etwa die Hälfte der anfangs vorhandenen Purine nachweisbar war.

Schittenhelm¹⁾ hat sich sehr eingehend mit den Purinkörpern der Faeces und mit den Beziehungen zwischen dem Puringehalt der Nahrung und dem des Kotes bei gesunden und pathologischen Zuständen beschäftigt. Er fand, daß der Purinstickstoff des Kotes in direkter Beziehung zu seiner Trockensubstanz steht, daß ferner nucleinreiche Nahrung (Thymus) eine in engen Grenzen sich haltende Steigerung der Kotpurine hervorrufen kann, ohne daß dies jedoch in allen Fällen stattzufinden braucht, daß ferner Diarrhöen eine Steigerung der Kotpurine in nicht unerheblichem Maße hervorrufen, daß endlich bei Obstipation die Kotpurine absinken, wobei auf die bakterielle Umsetzung von Purinbasen hingewiesen wurde. Es ist also auch von Schittenhelm von jeher damit gerechnet worden, daß ein geringer Teil der verfütterten Purinstoffe der Fäulnis anheimfällt. Dieser Teil war aber nach seiner Ansicht nur unbedeutend, weil er annahm, daß, ebenso wie beim Eiweiß, die Aufspaltung der Nucleinsäure im normalen Darmkanal unter dem Einfluß der Fermente zu resorptionsfähigen Abbaustufen gebracht und diese ebenso ausgiebig resorbiert werden, wie es mit den Eiweißabbaustufen der Fall ist. Seine Versuche sprachen unbedingt nach dieser Richtung.

Der Umstand, daß neuerdings die Fäulnis der Purinbasen in den Vordergrund der Erörterungen gerückt wurde und daß sie als die Ursache dafür angesehen wird, daß von verfütterter Nucleinsäure resp. deren Purinbasen beim Menschen evtl. nur ein kleiner Teil als Harnsäure und Purinbasen im Harn wiedererscheint, macht für den Menschen weitere Versuche nötig. Wir haben solche Versuche angestellt.

An im Purinstoffwechselversuch befindlichen Personen (purinfreie Ernährung) wurde nach gründlicher Entleerung des Darmkanals durch Abführmittel 10 g Hefenucleinsäure Boehringer, dessen Basengehalt durch eine Analyse ermittelt wurde, zusammen mit 100 g Bariumsulfat bzw. in 10 g Wismutcarbonat in einem Teller Grießbrei verfüttert. Der Durchtritt dieser Mahlzeit durch den Darm wurde am Röntgensschirm verfolgt und festgestellt, wann sie den Dickdarm anfüllt. Nach 7 und 8^{1/2} resp. nach 6 und 8 Stunden wurde je ein hoher Seifenlauf verabreicht und damit eine möglichste Entleerung des Dickdarms vorgenommen. Der so erhaltene Darminhalt wurde sofort analysiert. In beiden Fällen blieb ein kleiner Rest zurück, der am nächsten Tag entleert und analysiert wurde.

Die Bestimmung der Harnsäure und Purinbasen des Harns erfolgte in Doppelanalysen nach Krüger-Schmid, die der Purinbasen im Stuhl nach Krüger-Schittenhelm.

¹⁾ Schittenhelm, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 81. 423. 1904.

Versuch 1. Walter Witt, 16 Jahre, abgeheilte Nephritis.

Am 6. abends Brustpulver. Am 7. morgens 0,4 g Aloe. Um 12^h mitt. 10 g Hefenucleins mit 1 Teller Grießbrei und 100 g Bariumsulfat. Um 6^h p. m. 1 mg Atropin subcutan. Um 7^h und 8^{1/2}^h je ein hoher Seifeneinlauf. Entleerung des starkgefüllten Transvers. Das mäßig gefüllte Ascend. entleert sich nicht (Röntgen-Kontr.).

Stuhl am zweiten Nachttag bariumfrei.

Tag	Urin					Stuhl					
	Menge	Spez. Gewicht	N in g	U in g	Purin-basen N mg	Trocken-menge g	N in %	N in g	Purin-basen %	Purin-basen N in g	
3./4. VII.	1960	1006	9,03	0,467	18,5	40,5	5,46	2,21	0,322	0,130	Am 6. abends Brustpulver. Darauf 8 Stuhlentleerungen
4./5. VII.	1570	1008	8,75	0,447	20,4	8,7	5,05	0,44	0,357	0,031	
5./6. VII.	1620	1010	8,62	0,468	18,7	31,5	5,01	1,58	0,220	0,068	
6./7. VII.	1485	1010	8,94	0,451	14,7	80,0	4,27	3,42	0,195	0,156	
7./8. VII.	1650	1011	9,75	0,848	46,7	97	1,20	1,16	0,167	0,162	Bariumstuhl 1.
8./9. VII.	1445	1009	7,82	0,670	50,6	40,0	1,07	0,428	0,149	0,060	Bariumstuhl 2.
9./10. VII.	1350	1007	8,38	0,466	19,4	33	3,80	1,25	0,214	0,071	Bariumstuhl 2 ca. 16 ^h länger im
10./11. VII.	1430	1008	7,82	0,434	—	Dickdarm als Bariumstuhl 1. Abnahme des Basengehalts um 0,018% in dieser Zeit.					des Basengehalts
11./12. VII.	1750	1007	7,50	0,486	19,9						

Basen N der Nucleins. 8,64%. 10 g Nucleins. = ca. **2,592 g** \bar{U} .

Ausgeschieden als U im Urin: **0,602 = 23,2%**: als \bar{U} + Purinbasen im Urin **30,3%**.

Ausgeschieden im Stuhl: 0,096 g Basen N = **11,1%**.

Versuch 2. August Henning, abgeheiltes Ulcus ventriculi.

Am 21. VI. 11^h vormitt. 10 g Hefenucleins, mit 1 Teller Grießbrei und 10 g Wismutcarbonat. 2 + 0,02 Extr. Belladonnae, 0,4 Aloe, 0,2 Rheum. Um 5^h und 7^h hoher Seifeneinlauf. Entleerung des Transversum, Coecum bleibt gefüllt (Röntgenkontrolle).

Datum	Urin					Stuhl					
	Menge	Spez. Gewicht	N in g	U in g	Purin-N mg	Trocken-gewicht g	N in %	N in g	Purin-N N in %	Purin-N mg	
17./18. VI.	1665	1010	10,05	0,269	4,5	36,5	—	—	0,1206	41,6	Wismutstuhl 1.
18./19. VI.	1565	1010	10,55	0,273	4,0	43	2,102	0,904	0,1108	47,6	
19./20. VI.	1760	1010	10,93	0,207	7,39	77,5	2,850	2,109	0,1212	93,9	
20./21. VI.	1845	1010	11,00	0,264	4,3						
21./22. VI.	2285	1009	11,64	0,590	8,0	28	3,098	0,867	0,1580	46,1	Wismutstuhl 1.
22./23. VI.	1675	1011	11,84	0,332	4,5	32,5	2,982	0,963	0,1243	41,6	Wismutstuhl 2.
23./24. VI.	1675	1010	11,53	0,198	5,2	15,5	2,604	0,304	0,1469	22,8	
24./25. VI.	1250	1012	11,55	0,139	6,3						
25./26. VI.	1685	1012	11,65	0,287	5,3						

10 g Nucleins. = ca. 2,592 g \bar{U} .

Ausgeschieden im Harn als \bar{U} **0,416 = 16,1%**.

Ausgeschieden im Stuhl: **5,3 mg Bas N = 0,51%**.

Die beiden Versuche sind völlig eindeutig verlaufen. Nach Verfütterung von 10 g Hefenucleinsäure sind im ersten Versuch 22,2, im zweiten 16,1% des Purinbasengehaltes der Nucleinsäure als Harnsäure und Purinbasen im Urin wiedererschienen. Im ersten Versuche zeigt der Purinbasengehalt des Bariumstuhls eine geringe Vermehrung, die sich aber in niederen Grenzen hält, so daß sie das Resultat des Versuches nicht wesentlich ändert. Im zweiten Versuche ist bei Berücksichtigung der Mengenverhältnisse des Stuhls keine sichere Vermehrung nachzuweisen. Es kann also gar keinem Zweifel unterliegen, daß die verfütterte Nucleinsäure im Dünndarm bis auf kleine Reste abgebaut und resorbiert wurde. Es wird wohl kaum behauptet werden, daß im Dünndarm in den 7—8 Stunden des Durchtritts eine Zerstörung der Purinbasen durch Fäulnis erfolgt wäre. Es verhalten sich also die Nucleine genau so wie die Eiweißkörper, indem sie zum allergrößten Teil im Dünndarm aufgeschlossen und aufgenommen werden. Die Ingesta kommen nur mit einem geringen Teil unresorbierter Nährstoffe in den Dickdarm, wo sie dann der weiteren Resorption und der Fäulnis unterliegen.

Der Einwand, daß der größere Teil der Purinbasen in den oral aufgenommenen Nucleinen durch die Fäulnis zerstört werde, stand von vornherein auf schwachen Füßen; man müßte sonst dasselbe für die anderen wichtigen Nahrungsstoffe auch annehmen. Dagegen sprachen vor allem die Stoffwechselversuche, welche an den verschiedensten Tierarten durchgeführt wurden. Sie haben ergeben, daß die Purinbasen der verfütterten Nucleinsäure nahezu quantitativ als Allantoin wiedererscheinen. Es lag darin schon ein strikter Beweis dafür, daß die Aufspaltung und Resorption der Nucleine und der darin enthaltenen Purinbasen in weitestem Umfang im Darne vor sich geht.

Um auch am Tiere nochmals neues Beweismaterial herbeizubringen, wurde von uns ein Versuch an einem Hunde durchgeführt, welcher eine gewöhnliche Magenfistel und eine Fistel am untersten Ileum unter völliger Durchtrennung des Darms erhielt, so daß der ganze Inhalt des unteren Ileums aufgefangen werden konnte. Es war von vornherein geplant, das Tier im Stoffwechselversuch zu halten, was jedoch nicht möglich war. Wir können daher den gefundenen Allantoinwerten des Urins keine ausschlaggebende Bedeutung beilegen, zumal es nicht gelang, den Urin des Tieres auch weiterhin zu sammeln. Ein zweiter, ebenso angestellter Versuch konnte ebensowenig durchgeführt werden.

Die Bestimmung des Allantoins erfolgte nach Wiechowski (Neubauer - Huppert Bd. II, 1913), die der Purinbasen in den Faeces nach Krüger-Schittenhelm. Das Fistelsekret lief durch eine

Gummisonde in einen darangebundenen Dialysierschlauch, in dem eine gewogene Menge Fluornatrium zur Verhütung von Fäulnis verteilt war. Die Entleerung der Pergamenthülsen geschah 6--8 und 24 Stunden nach der Fütterung.

Versuch 3. Tierversuch. ♀ Hund, 7 kg schwer, Futter; 30 g Fett, 20 g Zucker, 20 g Kartoffelmehl, 60 g Mehl.

Allantoin-N des Harns vor der Operation durchschnittlich p. d. 123,5 mg
Gesamt-N des Harns vor der Operation durchschnittlich p. d. 1,68 g

Am 4. IX. Anlegung einer Fistel am untersten Ileum unter völliger Durchtrennung des Darms und einer gewöhnlichen Magenfistel.

Am 5. IX. frißt der Hund wieder spontan.

Allantoin-N des Harns nach der Operation (5./6. IX.) 148,1 mg
Gesamt-N des Harns nach der Operation 4,87 g

Fistelabsonderung am 5./6. IX.: 9 g Trockensubstanz = 9,8 mg Purin-N.

Am 6. IX. neben der gewöhnlichen Nahrung 10 g thymonucleinsaures Natrium per os. Die Fistel wird am Nachmittag undicht.

Erneute Vernähung der Fistel. Danach frißt der Hund nicht mehr. Erhält am 8. IX. vormittags 10 g thymonucleinsaures Natrium in warmer Milch durch die Magenfistel.

Allantoin-N des Harns am 8./9. IX. 340,2 mg
Gesamt-N des Harns am 8./9. IX. 5,52 g

Fistelabsonderung am 8./9. IX.: 3,5 g Trockensubstanz = 40,6 mg Purin-N.

Mehrausscheidung an Purin-N durch die Fistel nach Verfütterung der 10 g Thymonucleinsäure (6,59% Purin-N enthaltend) 30,8 mg = 4,68% der verfütterten Basen.

Der Versuch ergibt, daß nur 4,68% der mit der Thymo-Nucleinsäure verfütterten Purinbasen durch die Fistel wieder entleert wurde. Es ist also auch in diesem Tierversuch ganz analog den Menschenversuchen die Nucleinsäure zum allergrößten Teil im Dünndarm resorbiert worden. Es steht dieses Ergebnis durchaus im Einklang mit den in den früheren Stoffwechselversuchen erhobenen Beobachtungen.

Alles in allem geht aus den angeführten Versuchen hervor, daß die verfütterten Nucleine nach ihrer Aufspaltung im Darmkanal schnell der Resorption unterliegen und daß nur ein geringer Anteil bis in den Dickdarm gelangt. Die Annahme, daß bei der Erklärung des Defizits die Fäulnis der Purinbasen eine ausschlaggebende Rolle spiele, muß von uns abgelehnt werden, wenn wir auch nicht bestreiten, daß ein kleiner für die Bewertung der Versuche aber kaum in Betracht kommender Rest in den Dickdarm gelangen kann.

Über das Schicksal gehäuft injizierter Harnsäure beim Menschen.

Von

A. Schittenhelm und **K. Harpuder.**

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

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

Durch unsere in den voranstehenden zwei Mitteilungen angeführten Versuche ist in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen erneut der Beweis geführt worden, daß sowohl bei der Verfütterung von Nucleinsäure wie bei der intravenösen Verabreichung von Harnsäure, Purinbasen und Nucleosiden stets nur ein bald größerer, bald kleinerer Teil der Purinsubstanzen in Form von Harnsäure oder Purinbasen im Urin wieder erscheint. Der Einwand, daß bei Verfütterung von Nucleinen die Fäulnis im Darm eine Erklärung für die unvollkommene Ausscheidung abgäbe, ist durch die Versuche in der II. Mitteilung abgelehnt worden. Es bleibt also die Frage, ob eine Retention von Harnsäure anzunehmen ist.

Es könnte sich um eine Zurückhaltung der Harnsäure im Blut handeln. In der Tat steigt der Harnsäuregehalt des Blutes nach Verfütterung von Nucleinsäure ebenso wie nach intravenöser Verabreichung von Purinsubstanzen ziemlich schnell an, um aber sehr rasch wieder auf das frühere Niveau abzusinken. Zahlreiche Blutanalysen, wie sie von Tannhauser, Bürger, Griesbach, Bass u. a.¹⁾ ausgeführt wurden, ergaben immer dasselbe Resultat, und auch wir haben uns in einigen Versuchen von der Richtigkeit dieser Anschauung überzeugt. Damit kann eine Anschoppung von Harnsäure im Blut ausgeschlossen werden.

Über das Vorkommen von Purinbasen im normalen Blut ist von Bass²⁾, Ehrmann³⁾ sowie von Schiller und Wiener⁴⁾ berichtet

¹⁾ Lit. s. I. Mitt.

²⁾ Bass, R., Kongr. f. innere Med. 1913: Münch. med. Wochenschr. **60**, 1913.

³⁾ Ehrmann und Wolff, Münch. med. Wochenschr. **61**, 1913.

⁴⁾ Schiller u. Wiener, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **3**, 407 u. 411. 1914.

worden. Während sich Ehrmann nur auf die freien Purinbasen beschränkte, haben Bass und Schiller und Wiener die freien und die gebundenen Purinbasen bestimmt. Die letzteren konnten zeigen, daß die Harnsäure nur etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ der im menschlichen Blut vorhandenen freien Purinkörper ausmacht. Neben der Harnsäure scheinen auch die freien Purinbasen bei der Gicht im Blute eine Vermehrung zu erfahren; außer den freien Purinbasen sind auch gebundene Purinkörper vorhanden, die Hauptmenge in den geformten Bestandteilen des Blutes, weniger als die Hälfte im Serum. Es müßte also auf das Vorkommen von freien und gebundenen Purinkörpern bei weiteren Versuchen geachtet werden. Thannhauser und Czoniczer¹⁾ bestimmten später gleichfalls die freien und gebundenen Purinkörper im Blut. Sie fanden beim gesunden Menschen ca. 2–3 mg gebundenen Purinstickstoff (Nucleotidstickstoff) in 100 ccm Serum, eine Menge, welche ca. 2 mal größer als der freie Purinstickstoff ist. Der letztere beträgt 1–1,5 mg und ist nach Thannhauser und Czoniczer etwa gleich hoch wie der Harnsäuregehalt, und daher wahrscheinlich fast vollständig durch diesen bedingt.

Die Erfahrungen von Schiller und Wiener bei Nephritikern sprechen nicht dafür, daß eine dauernde Anreicherung des Blutes in bemerkenswerter Weise zustande kommt, so daß etwa hierin eine Erklärung für das Defizit gesucht werden könnte.

Es bleibt nur die Möglichkeit übrig, daß die Harnsäure und die Purinbasen in den Organen zurückgehalten werden. Gudzent²⁾ spricht von einer Uratohistechie, womit er einen veränderten Gewebszustand der Gichtkranken meint, bei dem es zu einer Haftung — einem Festhalten — aufgenommener Harnsäure kommt. Untersuchungen von Schittenhelm und Wiener³⁾, bei denen die Organe nicht gichtischer Menschen und eines Gichtkranken auf Harnsäure und Purinbasen untersucht wurden, sprechen keineswegs für eine Retention von Harnsäure in größerem Umfang. Gudzent scheinen diese Versuche nicht bekannt zu sein. Immerhin ist es zweifellos notwendig, daß nach dieser Richtung erneut umfangreiche Untersuchungen einsetzen. Es muß eine Klärung geschaffen werden darüber, wo eigentlich das Purinkörperdefizit herkommt.

Eine Entscheidung dieser Frage kann nur im Versuch am Menschen durchgeführt werden. Das Tier ist völlig ungeeignet, weil die Harnsäure bei ihm nur eine Durchgangsstufe bedeutet und das leicht

¹⁾ Thannhauser und Czoniczer, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* **110**, 307. 1920.

²⁾ Gudzent, Wille und Keeser, *Zeitschr. f. klin. Med.* **90**, 147. 1920; und *Verh. d. 33. Kongresses f. inn. Med.* 1921, S. 350.

³⁾ Schittenhelm und Wiener, *Zeitschr. f. d. ges. experim. Med.* **3**, 397. 1914.

lösliche Allantoin das Stoffwechselendprodukt ist. Der Vogel ist gleichfalls durchaus unbrauchbar, weil in dessen Organismus die vornehmliche Quelle der Harnsäure im Gegensatz zu Mensch und Säugetier das Eiweiß darstellt. Da man aber am lebenden Menschen immer nur mit indirekten Schlußfolgerungen arbeiten kann, so war der einzige Weg, der ja schon von Schittenhelm in vielen früheren Versuchen und dann vor allem von Schittenhelm und Wiener besprochen worden war, die Analysen menschlicher Organe.

Gudzent hat mit Keeser Untersuchungen an menschlichen Organen angestellt, bei denen er den Reststickstoff dem Harnsäurestickstoff gegenüberstellt und die an sich schon bekannte Tatsache betont, daß keine direkten Beziehungen bestehen. Auch Gudzent und Keeser gingen davon aus, daß bei intravenöser Verabreichung von Mononatriumurat außer der Gicht eine Reihe von Krankheiten eine Zurückhaltung von Harnsäure zeigt, welche nicht im Urin zum Vorschein kommt, aber auch nicht zu einer dauernden Anreicherung des Blutes führt, und wollen mit ihren Organanalysen beweisen, daß eine Uratohistechie vorliege. Daß in den Organen häufig Harnsäure nachgewiesen werden kann, haben Schittenhelm u. a. längst erwiesen. Es sind vor allem zellreiche Organe, wie Leber und Milz, in denen naturgemäß auch ein sehr lebhafter Purinstoffwechsel vor sich geht, welche die Harnsäure beherbergen. Die Leber vor allem ist eines der wichtigsten, harnsäurebildenden Organe im menschlichen Körper, so daß die Anwesenheit von Harnsäure in ihr auch nach dem Tode ohne weiteres verständlich ist. Wenn Gudzent in allen Organen, welche er untersucht, sogar im Fettgewebe, Harnsäure auffinden kann, so erscheint es uns besonders wichtig, zu prüfen, ob die angewandte Methode genügende Gewähr für die Richtigkeit seiner Analysen gibt. In den uns einzig zugängigen Arbeiten (Kongreßbericht 1921 und Ztschr. f. klin. Medizin Bd. 90, S. 147 ff., 1920), welche diese Fragen berühren, finden wir über die Methode keine genauen Angaben. Wir vermuten aber, daß er, wie in allen seinen übrigen Arbeiten mit colorimetrischer Methode gearbeitet hat, deren Exaktheit wir bestreiten müssen. Trotzdem erkennen wir gern an, daß in den Organen des normalen Menschen kleine und wechselnde Mengen von Harnsäure vorhanden sind, möchten aber meinen, daß diese, wenn sie überhaupt vorliegen, relativ gering und mit dem Ablauf des Purinstoffwechsels an sich völlig zu erklären sind.

Wir haben uns bei unseren Analysen der alten Methoden bedient, welche freilich auch nicht völlig einwandfrei sind, da sie allergeringsten Mengen zuweilen nicht genügend erfassen.

Die Organanalysen geschahen nach der Methode von Krüger und Schittenhelm.

Organanalysen.

Leber, einfache, wässrige Extrakte.

Bezeichnung	Analysierte Menge	Gefundene U	Zeit nach dem Tode
62jähr. ♀ Magen-Ca	133	Murexid wägb. 0	9h
8jähr. ♂ Peritonitis	540	Murexid + wägb. 0	10 ¹ / ₂ h
35jähr. ♂ multiple Sklerose	236	Murexid 0 wägb. 0	9 ¹ / ₂ h
72jähr. ♀ Apoplexie	444	Murexid + wägb.: 12,5 mg	5 ¹ / ₂ h
32jähr. ♂ Peritonitis	431	Murexid + wägb.: 2,8 mg	11 ¹ / ₂ h
26jähr. ♂ Lung.-Gangrän	665	Murexid ? wägb. 0	13 ¹ / ₂ h
62jähr. ♀ Appendicitis	375	Murexid 0 wägb. 0	
?jähr. ♂ Lungentbc.	355	Murexid 0 wägb. 0	

In Hydrolysaten der Leber nach Entfernung des einfachen Extraktes, in Milz und Nieren U immer 0 (je 3 Analysen).

Die Tabelle zeigt, daß in 8 daraufhin untersuchten Fällen die Leber nach dem Tode nur 4 malsicheren Harnsäuregehalt ergibt (nur in 2 Fällen wägbare Mengen), während in den anderen 4 Fällen keine Harnsäure gefunden wurde. Es geht daraus sicher hervor, daß der Harnsäuregehalt der Organe post mortem bei den einzelnen Menschen verschieden ausfällt. Immer handelt es sich aber nur um geringe Harnsäuremengen, die nicht für den Beweis einer Retention der Harnsäure verwertet werden können. Die Befunde stehen übrigens im Einklang mit denen, welche bereits früher durch Schittenhelm und Schittenhelm und Wiener erhoben wurden.

Viel wichtiger als die einfache Analyse toter und überlebender Organe schien uns die Analyse der Organe von Menschen, welche kurz vor dem Tode große Mengen von Harnsäure in sich aufgenommen hatten. Nachdem in so großer Zahl intravenöse Harnsäureinjektionen beim Menschen von den verschiedensten Untersuchern angestellt worden sind, ohne daß je eine schädigende Wirkung beobachtet wurde, gingen wir daran, einigen Schwerkranken, deren Ableben in kurzem zu erwarten war, Harnsäure zu injizieren, und zwar so, daß wir täglich 1–3 g Harnsäure in natronalkalischer Lösung, wie es oben beschrieben wurde, injizierten, und gleichzeitig den Harnsäuregehalt des Urins fortlaufend analysierten. Analysen und Injektionen wurden bis zum letzten Tage des Lebens fortgesetzt. Auf diese Weise haben wir

bei 2 Carcinomkranken im einen Fall 16 g, im andern Fall 36 g Harnsäure fortlaufend injiziert. Bei einem Fall von arteriosklerotischer Schrumpfniere mit hohem Reststickstoff des Blutes wurden 4 g Harnsäure injiziert. Möglichst bald nach dem Tode wurde die Autopsie vorgenommen und die Organe kamen sofort zur Verarbeitung.

Die Bestimmung der Harnsäure in den Organen erfolgte nach Krüger - Schittenhelm, im Blut nach Folin u. Denis mit der Abänderung, daß wir die Enteiweißung mit 1,6 proz. Uranylacetat und die colorimetrische Ablesung in einem von uns geeichten Authenrietschen Colorimeter vornahmen. Die Berechnung nicht direkt wägbarer Organe erfolgte nach den Vierodtschen Tabellen.

Die folgenden Tabellen geben die Versuche wieder.

Versuch 1. Sch., 59 Jahre. Gewicht 56 kg.

Anatomische Diagnose: Magencarcinom mit sehr ausgedehnten Lebermetastasen.

1. \bar{U} -Stoffwechsel.

Tag 1920	Menge	Spez. Gewicht	N in g	U in g	U-Injektion in g
6./7. IX.	350	1017	3,08	0,709	—
7./8. IX.	250	1017	3,58	0,483	1
8./9. IX.	135?	1017	0,82?	0,102?	3
9./10. IX.	360	1009	2,27	0,419	3
10./11. IX.	100?	1009	0,50?	0,134	3
11./12. IX.	170?	1010	0,75?	0,266?	3
12./13. IX.	545	1008	2,67	1,239	3
13./14. IX.	500	1012	2,45	0,858	3
14./15. IX.	800	1009	4,19	0,655	3
15./16. IX.			verloren		3
16./17. IX.	250?	1009	1,35?	0,380?	3
17./18. IX.	225?	1012	1,87	0,377	3
18./19. IX.	430	1011	2,49	0,896	2
19./20. IX.			verloren		3

2. \bar{U} -Gehalt der Organe (verarbeitet 4—6^h post mortem).

Organ	Gesamtgewicht	Analysierte Menge in g	Gefundene \bar{U} in g	Gesamt-U in g	
Leber	4000 g	344	0,269	3,23	} Zahlreiche makroskopische Niereninfarkte
Milz	240 g	240	0,203	0,203	
Nieren	355 g	302	0,486	0,571	
Lungen	420 g	249	0,048	0,081	
Gehirn	850 g	275	—	—	
Muskel	ca. 20 kg	190	0,0036	0,380	
Herz	200 g	132	0,011	0,016	
Haut	ca. 7 kg	114	0,012	0,731	
Pankreas	46 g	30	—	—	
Knochen und Knorpel	ca. 10 kg	270	0,098	3,63	
Blut	ca. 5 l	80 ccm	0,0117%	0,585	

Harnsäurezufuhr 36 g: Organharnsäure 9,48 g.

Versuch 2. Th., 68 Jahre. Gewicht ca. 40 kg.

Anatomische Diagnose: Prostatacarcinom mit Knochenmetastasen und sehr spärlichen Lebermetastasen.

1. Harnsäurestoffwechsel.

Tag	Menge	Spez. Gewicht	N in g	U in g	U-Injektion in g
26./27. XI.	500	1017	5,64	0,169	—
27./28. XI.	700	1016	3,20	0,236	1
28./29. XI.	1180	1008	5,82	0,750	1
29./30. XI.	960	1007	4,84	0,216	2
30.XI./1.XII.	600?	1007	3,20?	0,166?	1
1./2. XII.	870	1009	4,68	0,359	3
2./3. XII.	750?	1005	2,69?	0,165?	2
3./4. XII.	300?	1004	1,10?	0,089?	3
4./5. XII.		verloren			—
5./6. XII.	1720	1010	3,43	0,406	3

2. Harnsäuregehalt der Organe (verarbeitet 6^h post mortem).

Organ	Gesamtgewicht	Analysierte Menge in g	Gefundene U in g	Gesamt-U in g	
Leber	1890 g	405	0,327	1,55	} Mikroskopische Niereninfarkte
Milz	175 „	133	Spur	Spur	
Nieren	320 „	225	0,308	0,39	
Hirn	1890 „	242	—	—	
Haut	— „	121	—	—	
Muskel	— „	264	—	—	
Herz	245 „	153	Spur	Spur	
Lunge	1060 „	278	—	—	
Knochen und Knorpel	ca. 7 kg	371	0,006	0,114	
		(Teile des Kniegelenks; Rippenknochenknorpel)			
Blut	ca. 5 l	70 ccm	0,0011%	0,078	

Harnsäurezufuhr 16 g: Organharnsäure 2,18 g.

Versuch 3. Ernst St., Arbeiter, 48 Jahre alt.

Anatomische Diagnose: Arteriosklerotische Schrumpfniere (Urämie) (RN im Blut 0,216%).

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht	N in g	U in %	U in g	
29./30. IV.	1175	1006	5,32	nicht bestimmbar		
30. IV./1.V.	1230	1007	5,99	0,00123	0,016	
1./2. V.	850	1010	4,83	0,0035	0,030	
3./4. V.	—	—	—	—	—	totale Anurie
4./5. V.	295	1006	1,67	0,004	0,012	2 g U injiziert.
5./6. V.	640	1008	3,91	0,008	0,048	2 g U injiziert.
6./7. V.	600	1005	—	0,0025	0,015	

Harnsäuregehalt der Organe (verarbeitet 3-5^h post exitum).

Organ	Gesamtgewicht in g	Verarbeitete Menge in g	Gefundene U in g	Gesamt-U in g
Leber	1500	520	0,0952	0,275
Milz	100	90	-	-
Nieren	200	180	0,0468	0,052
Knochen	-	130	-	-
Blut	ca. 5 l	100	0,014	0,700

Die Resultate der Versuche sind sehr bemerkenswert.

Von den injizierten 36 g Harnsäure wurden im 1. Versuch nur an wenigen Tagen erheblichere Mengen mit dem Urin ausgeschieden. Was hier zum Vorschein kam, dürfte keinesfalls 4-5 g überschreiten, selbst wenn man berücksichtigt, daß an einzelnen Tagen beträchtliche Mengen des Urins in Verlust gingen. Es wurden also wenigstens 31 g Harnsäure nicht wieder ausgeschieden. Die Analyse der Organe ergab in ungefährer Berechnung auf den gesamten Menschen etwa 9,5 g Harnsäure. Es wurden mithin ca. 15 g Harnsäure wiedergefunden, 21 g Harnsäure waren verschwunden.

Im 2. Versuch, bei dem 16 g Harnsäure verabreicht waren, wurden gleichfalls mit dem Urin nur geringe Mengen ausgeschieden, die in diesem Falle unter Berücksichtigung möglicher Verluste beim Aufsammeln des Harns bei Schwerkranken höchstens auf 3 g zu schätzen sind. Die Analyse der Organe ließ nur in einem Teil derselben die Anwesenheit von Harnsäure erweisen. Obenan stehen auch hier, wie im 1. Versuch, Leber, Knochen und Knorpel, sowie Nieren. Die Gesamtmenge der wiedergefundenen Harnsäure berechnet sich etwa auf 2,1 g. Es waren also von 16 g Harnsäure etwa 5 g wiedergefunden. Die restlichen 11 g waren verschwunden.

Im 3. Versuch der arteriosklerotischen Schrumpfniere mit dem hohen Reststickstoff des Blutes werden nur 4 g Harnsäure intravenös gegeben. Im Urin wurde so gut wie nichts wiedergefunden. Die Analyse der Organe ergab einen hohen Gehalt des Blutes und wiederum eine relativ reichliche Menge in der Leber. Die Analyse der Organe wurde in diesem Versuche nicht in der Vollständigkeit durchgeführt wie in den ersten 2 Versuchen, weil in den nichtuntersuchten Organen bei den vorhergehenden starken Harnsäureaufladungen keine oder nur Spuren von Harnsäure gefunden worden waren. Berücksichtigt man, daß eine Schrumpfniere im Endstadium an sich schon Harnsäure zurückhalten muß, so wird man kaum fehlgehen in der Annahme, daß auch in diesem Falle nur ein geringer Teil der

Harnsäure wiedergefunden wurde, der größere Teil aber verschwunden war.

Die Versuche geben einige recht wichtige Besonderheiten. Aus allen geht die bekannte Tatsache hervor, daß die Leber im Mittelpunkt des Harnsäurestoffwechsels steht. Offenbar wird die injizierte Harnsäure in großem Maße in die Leber gebracht, so daß sie sich dort anhäuft. Während wir bei genau ebenso durchgeführten Analysen von Lebern anderer Leichen, bei denen in ihrer letzten Lebenszeit keine Harnsäureanschoppung durchgeführt wurde, nur geringe Mengen von Harnsäure oder überhaupt keine nachweisen konnten, fanden sich in den 3 Versuchen 3,23 g Harnsäure bei 36 g Zufuhr, 1,55 g bei 16 g Zufuhr und 0,275 g bei 4 g Zufuhr. Sehr auffallend ist ferner im 1. Versuch die relativ bedeutende Menge von Harnsäure, welche für Knochen und Knorpel und für die Haut berechnet wurde. Es scheint so, als ob hier diese Organe ein besonderes Harnsäuredepot dargestellt hätten. Dabei hatte der Kranke keinerlei gichtige Erscheinungen. Im 2. Versuch findet sich in Knochen und Knorpel gleichfalls Harnsäure, nicht aber in der Haut, während im 3. Versuch die Knochen keine Harnsäure enthielten. Daß die Nieren nach den massigen Harnsäureinjektionen des 1. und 2. Versuchs relativ große Harnsäuremengen enthielten, ist nicht verwunderlich, zumal diese Anreicherung schon am Organdurchschnitt durch die vorhandenen typischen Harnsäureinfarkte sich kenntlich machte. Im 3. Versuch enthielten die Nieren gleichfalls Harnsäure, wenn auch in geringeren Mengen. Sehr auffallend ist endlich die Analyse des Blutes, welche zeigt, daß bei der Schrumpfniere, obwohl in diesem Fall die geringste Menge Harnsäure (nur 4 g) eingespritzt wurde, die größte Menge von Harnsäure im Blute sich fand; sie betrug 0,7 g. Das Blut des Falles, der 36 g Harnsäure im Leben erhalten hatte, führte nur 0,585 g Harnsäure, und das der letzten Versuchsperson, der 16 g Harnsäure injiziert waren, nur 0,078 g Harnsäure. Es war also im letzteren Fall überhaupt keine Vermehrung nachzuweisen, im vorletzten dagegen eine Vermehrung auf etwa das 3—4fache der Norm. Die beiden Versuche zeigen, daß im allgemeinen die injizierte Harnsäure aus dem Blute wieder verschwindet, wie wir es ja auch aus den bereits angeführten Versuchen am Lebenden wissen. Nur der Nierenkranke hat Mühe, sein Blut von der Harnsäure zu befreien. Es ist sicherlich anzunehmen, daß hier die Aufnahmefähigkeit des Gewebes für Harnsäure vermindert ist, resp. eine Störung in dem Austausch zwischen Blut und Gewebe die Ursache für das Anschoppen der Harnsäure im Blut darstellt.

Als besonders wichtiges Resultat haben also diese Versuche ergeben, daß bei Harnsäureüberschwemmung des Körpers nur ein

kleinerer Bruchteil der injizierten Mengen in Urin und Organen wiedergefunden werden kann, ein größerer aber verschwindet. Des weiteren zeigen sie, daß die Harnsäure bei Nierengesunden, Nichtigtkranken sich nicht oder nur wenig im Blute vermehrt, während beim Nierenkranken das Blut weit erheblicher angereichert wird. Ein Teil der injizierten Harnsäure wandert in die Organe ab, unter denen die Leber regelmäßig stark bevorzugt wird, und unter denen nach ihr Knorpel und Knochen, sowie vielleicht die Haut, besondere Depots darstellen. Die übrigen Organe kommen erst in zweiter Linie. Die Niere als Ausscheidungsorgan ist natürlich gleichfalls harnsäurereich.

Gibt es beim Menschen eine Harnsäurezerstörung?

Bemerkungen zur Theorie der Gicht.

Von

A. Schittenhelm und K. Harpuder.

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

(Eingegangen am 10. Januar 1922.)

Durch unsere in den vorstehenden Mitteilungen angeführten experimentellen Untersuchungen ist festgestellt, daß der Fäulnis der Purinbasen im Darm keine besondere Rolle zukommt, daß vielmehr die Nucleine nach ihrem Abbau zu resorptionsfähigen Substanzen ebenso wie das Nahrungseiweiß zum allergrößten Teil bei ihrem Durchgang durch den Dünndarm resorbiert werden.

Über die Verdauung im Magen-Darmkanal ist zuerst von Levene und Medigreceanu¹⁾ gearbeitet worden, welche das Verhalten der Nucleinsäure gegen reine Magen-, Pankreas- und Darmsäfte des Hundes prüften. Ihre Untersuchungen zeigten, daß sowohl die Hefe- als auch die Thymonucleinsäure speziell durch den Darmsaft chemisch verändert werden, wobei jedoch unter den angegebenen Bedingungen die Spaltung nicht über das Nucleosidstadium hinausging. Versuche von London, Schittenhelm und Wiener²⁾ bewiesen, daß die Verdauung der Nucleinsäure vornehmlich unter der Einwirkung des Darmsaftes vor sich geht, wobei Nucleotide und Nucleoside entstehen, aber keine freien Purinbasen auftreten. In der II. Mitteilung konnte Guanosin gewonnen werden, welches durch eine genaue Analyse identifiziert wurde. Der Einwand Tannhausers³⁾, daß nur mit fraktionierter Ausfällung durch Bleiessig und Kjeldahlisieren gearbeitet worden sei, besteht also nicht zu Recht. Tannhauser hat zum Teil in Gemeinschaft mit Dorf Müller⁴⁾ gleichfalls Versuche mit Darmsaft angestellt und nimmt an, daß die Nucleinsäuren in Form von Nucleotiden zur Resorption kommen.

Der Nachweis weitgehender Resorption löslicher Abbauprodukte der Nucleinsäure im Dünndarm ist von größter Wichtigkeit für die Frage.

¹⁾ Levene und Medigreceanu, Journ. of chem. **9**, 375. 1911.

²⁾ Schittenhelm, London und Wiener, Zeitschr. f. physiol. Chem. **70**, **72** und **77**, I. bis III. Mitteilung. 1910—1912.

³⁾ Tannhauser, Habilitationsschrift München 1917, S. 24.

⁴⁾ Tannhauser und Dorf Müller, Zeitschr. f. physiol. Chem. **100**, 121. 1917.

ob der Beobachtung Wert beigelegt werden muß, daß nach Verfütterung von Nucleinsäure beim Menschen nur ein gewisser Teil der darin enthaltenen Purinkörper als Harnsäure oder Purinbasen im Harn wiedererscheint, während oft der größere Teil der Purinkörper als solcher nicht mehr aufgefunden wird. Wir müssen jetzt annehmen, daß die verfütterte Nucleinsäure tatsächlich in den intermediären Stoffwechsel hineinkommt. Sie gelangt durch den Pfortaderkreislauf in die Leber, das wichtigste Organ für den Purinstoffwechsel. Bei intravenöser Verabreichung von Nucleosiden, freien Purinbasen und Harnsäure besteht bei den einzelnen Menschen ein beträchtlicher Unterschied, der schon bei den Versuchen mit Verfütterung der Nucleinsäure konstatiert worden ist. Die einen scheiden von den injizierten Substanzen mehr, die anderen weniger als Harnsäure aus. Im allgemeinen ist aber die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure im Verhältnis größer als bei den Fütterungsversuchen mit Nucleinsäure. Es braucht das nicht aufzufallen, da die intravenöse Injektion nicht den physiologischen Gang des Purinstoffwechsels nachahmt, sondern durch die teilweise Umgehung der Leber einerseits und durch pathologische Einflüsse der Injektion an sich abnorme Verhältnisse schafft. Berücksichtigt man diese Punkte, so sprechen die beiden Versuchsanordnungen nach derselben Richtung, nämlich nach der, daß ein Teil der peroral und parenteral verabreichten Purinsubstanzen im Urin nicht wieder nachgewiesen werden kann.

Durch unsere oben mitgeteilten Versuche mit massigen Harnsäureinjektionen und weitgehender Analyse der Organe ist festgestellt, daß in diesen nur ein kleiner Teil der injizierten Harnsäure wiedergefunden werden kann, der sich in der Hauptsache in bestimmten Organen findet, unter denen wiederum die Leber ganz besonders hervorragt. Vielleicht ist darin ein Hinweis zu erblicken, daß für eine weitere Umsetzung der Harnsäure die Leber das wichtigste Organ darstellt.

Der strikte Beweis einer Harnsäurezerstörung im menschlichen Organismus ist natürlich erst erbracht, wenn etwaige Abbauprodukte der Harnsäure sicher aufgefunden und analysiert sind. Der indirekte Beweis, der durch diese Versuche erbracht zu sein scheint, ist solange ein unvollständiger, ehe nicht der direkte gelingt.

Es fragt sich nur, ob der Umstand, daß der Nachweis einer Uricooxydase in menschlichen Organen bisher nicht gelungen ist, gegen die Annahme einer Harnsäurezerstörung angeführt werden kann. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß dem nicht so ist. Tannhauser führt auf S. 21 seiner Habilitationsschrift an, daß Jones^{1, 2)} in

¹⁾ Jones und Winternitz, Zeitschr. f. physiol. Chem. **60**, 108. 1909.

²⁾ Jones und Müller, ebenda **61**, 395. 1909.

keinem menschlichen Organ ein Adenin desamidierendes Ferment feststellen konnte. Nehmen wir an, Jones hätte mit seiner Feststellung recht, was allerdings von Schittenhelm¹⁾ bestritten wird, dann müßten die Verhältnisse für das Adenin genau ebenso liegen wie sie von Tannhauser für die Harnsäure angenommen werden. Wir müßten dann das Adenin quantitativ im Urin wiederfinden. Es beweisen aber die Injektionsversuche mit Adenin und Adenosin sowie die Fütterungsversuche von Nucleinsäure, daß das Adenin vom Menschen in ausgiebigem Maße in Harnsäure übergeführt wird. Trotzdem also die Adenase nur mangelhaft in den Organen festgestellt werden kann, geht die Umsetzung des Adenins prompt vor sich. Genau dasselbe läßt sich für den Stoffwechsel des Schweines anführen. Nach Jones²⁾ fehlt die Guanase in den Organen des Schweines. Schittenhelm ist allerdings anderer Ansicht. Es ist aber zweifellos der Nachweis der Guanase in den Organen des Schweines nicht mit der Sicherheit zu erbringen wie bei anderen Tierarten. Sie fehlt, resp. ist nur in geringer Menge in den wichtigsten Organen, der Leber und der Milz, auffindbar. Trotzdem vermag das Schwein bei Verfütterung von Nucleinsäure das Guanin quantitativ umzusetzen und im normalen Schweineurin findet sich kein Guanin. Wir sehen also, daß die Umsetzung von gewissen Purinbasen in Harnsäure im Stoffwechselversuch glatt vor sich gehen kann, während der Versuch mit dem überlebenden Organ Zweifel über die Möglichkeit der Umsetzung bestehen läßt.

Warum soll es mit der Harnsäure beim Menschen nicht ebenso sein? Jedenfalls ist es nicht erlaubt, aus dem bisher noch fehlenden Nachweis einer Uricooxydase in menschlichen Organen einen Beweis dafür zu konstruieren, daß die Harnsäure im menschlichen Stoffwechsel nicht angegriffen werden kann, sondern ein Endprodukt ist. Auch Tannhauser³⁾ bezeichnet es als befremdlich, daß der menschliche Organismus, der im wachsenden Zustand und wahrscheinlich auch im späteren Lebensalter die Fähigkeit besitzt, Aminopurine synthetisch aufzubauen, nicht imstande sein sollte, das Trioxypurin, die Harnsäure, abzubauen. Er gibt zu, daß die Feststellung, ob eine physiologische Uricolyse in dem intermediären Stoffwechsel anzunehmen ist, der Angelpunkt jeder Fragestellung ist, die sich mit der Physiologie und Pathologie des Nucleinstoffwechsels beschäftigt.

Unsere experimentellen Feststellungen entkräften die wichtigsten Einwendungen, welche gegen eine intermediäre Uricolyse gemacht wurden. Sie bringen neues Material bei, welches

¹⁾ Schittenhelm, Zeitschr. f. physiol. Chem. **63**, 248. 1909.

²⁾ W. Jones und Austrian, Zeitschr. f. physiol. Chem. **48**, 110. 1906.

³⁾ Tannhauser, Therap. Halbmonatsh. 1921, H. 23, S. 718.

für deren Bestehen zu sprechen scheint. Es muß also das Vorhandensein einer Uricolyse nach wir vor bei den Betrachtungen der physiologischen und pathologischen Vorgänge des Nucleinstoffwechsels berücksichtigt werden. Wenn von seiten Schittenhelms seit Jahren nicht mehr in die Diskussion über die Gicht eingegriffen wurde, so lag es neben der Abhaltung durch die vierjährige Feldtätigkeit daran, daß nichts Neues über die Frage der Uricolyse beigebracht worden war.

Heute liegen zwei neue Theorien über die Gicht vor. Tannhauser meint, daß die von Brugsch und Schittenhelm angenommene Fermentstörung des Purinstoffwechsels bei der Gicht abzulehnen sei. Er stützt sich dabei auf die oben diskutierten Einwände, deren Hinfälligkeit erwiesen sein dürfte. Es soll damit heute nicht nochmals eine Betonung der Theorie von Brugsch und Schittenhelm in den Mittelpunkt der Erörterungen gestellt werden. Es sind neue Tatsachen bekannt geworden, welche vielleicht nach anderer Richtung klärend wirken.

Tannhauser hebt die bekannte Feststellung der hohen Harnsäurekonzentrationen im Blut und verhältnismäßig niederen Konzentrationen der Harnsäure im Urin hervor und ist der Ansicht, daß diese Erkenntnis notwendig dazu führt, demjenigen Organ eine ätiologische Bedeutung für die Gicht beizumessen, das diesen von der Norm abweichenden Konzentrationsunterschied nicht auszugleichen vermag. Er deutet daher die Pathogenese der Gicht in erster Linie als eine renale Insuffizienz für die Harnsäureausscheidung, wobei die Frage offen bleibt, ob die primäre Störung in der Nierenzelle selbst oder in den der Nierenzelle übergeordneten nervösen Organen zu suchen ist.

Daß der Niere eine wichtige Rolle für die Harnsäureausscheidung zukommt, ist sicher. Auch Brugsch und Schittenhelm haben eine Nierengicht angenommen, wie sie schon von Ebstein aufgestellt war. Die Bleigicht gehört wohl gleichfalls in diese Kategorie. Es fragt sich nur, ob ganz generell eine Nierenstörung speziell der Harnsäure gegenüber angenommen werden kann, auch dann, wenn bei dem betreffenden Kranken jahrzehntelang mit unseren üblichen funktionellen Methoden nichts von irgendeiner Nierenerkrankung nachzuweisen ist. Wir erinnern nur an die Fälle, welche in junglichem Alter bereits Gichtattacken haben, die sich mit mehr oder weniger langen Intervallen jahrzehntelang bei intakter Niere wiederholen können. Die Hyperbilirubinämie, die Hypercholesterinämie und andere Anhäufungen von Stoffwechselprodukten im Blut setzen keineswegs eine Erkrankung der Niere voraus. Überall werden intermediäre Vorgänge als Erklärung angenommen oder mindestens physikalisch-chemische Veränderungen, sei es im Blut, sei es in den Geweben. Darum wird von Tannhauser auch bei der Gicht mit seiner Theorie nicht das letzte Wort gesprochen sein.

Gudzent¹⁾ lehnt sowohl die Theorie von Brugsch und Schittenhelm wie die von Tannhauser ab. Er faßt die Gicht als Ausdruck einer spezifischen Gewebserkrankung auf, die zum Festhalten von Mononatriumurat im Gewebe, zur Uratohistechie führt. Ob hierbei die Gewebszellen als solche oder die Capillaren Träger der Erkrankung sind, bedarf nach seiner Ansicht weiterer Prüfung. Tannhauser hat bereits die Schwäche dieser Theorie hervorgehoben, indem er bestreitet, daß es Kranke mit einwandfreier Gicht gäbe, welche keine Hyperurikämie haben. Die endogene Hyperurikämie beim Gichtkranken ist zuerst von Brugsch und Schittenhelm und gleichzeitig und unabhängig von ihnen von Bloch festgestellt worden. Wir betonen diese Tatsache, weil Gudzent in seinen Veröffentlichungen es so hinzustellen versucht, als ob die Untersuchungen von Brugsch und Schittenhelm nur eine Bestätigung Blochscher Befunde gewesen wäre. Wir stellen uns auf den Tannhauserschen Standpunkt. Die Methodik der quantitativen Harnsäurebestimmung im Blut ist an sich schon eine mangelhafte, weil sie mit großen methodischen und rechnerischen Fehlern behaftet ist. Die schlechteste Methode ist zweifellos die von Gudzent benutzte und daher sind die von ihm angeführten Werte keineswegs als exakter Beweis anzusehen. Die weitere Beweisführung von Gudzent für seine Theorie rechnet mit der Ablehnung der Uricolyse. Die Stützen dieser Ablehnung sind durch unsere Untersuchungen sehr schwankend geworden und können nicht mehr genügen.

Gudzent nimmt eine Abwanderung der Harnsäure in die Gewebe an, die zweifellos besteht. Die ins Blut injizierte Harnsäure verschwindet nach allen vorliegenden Versuchen sehr rasch aus dem Blut. Auch unsere mit massigen Harnsäureinjektionen lange Zeit durchgeführten Versuche beweisen diese Tatsache wiederum. Sie ist nichts Neues. Dagegen bringen unsere Untersuchungen Beweise dafür, daß gewisse Organe bevorzugt sind. Dazu gehört in erster Linie die Leber, welche die Harnsäure aufzusammeln scheint. In Berücksichtigung der großen, nicht mehr zum Vorschein kommenden Harnsäuremenge ist man versucht, hierin einen zweckmäßigen Vorgang zu sehen, indem vielleicht die Leber das Organ für den weiteren Abbau der Harnsäure darstellt. Von den anderen Organen sind es die Knochen und Knorpel und die Haut, welche Harnsäure aufzustapeln scheinen.

Es ist interessant, daß es gerade die Organe sind, welche bei der Gicht eine besondere Rolle spielen. Trotz des stark erhöhten Gehalts an Harnsäure kam es bei den Kranken aber nicht zum Gichtanfall. Es mag sein, daß der Zustand der Kranken eine Reaktion, wie sie im Gichtanfall zustande kommt, nicht zuließ. Andererseits kann aber auch ebensogut angenommen werden

¹⁾ Gudzent, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 48.

— und das scheint uns das Wahrscheinlichere — daß die pathologischen Bedingungen für die Auslösung eines Gichtanfalls fehlten. Bei Leukämien und anderen chronischen Hyperurikämien bestehen ähnliche Verhältnisse. Beim Nierenkranken kommt es zu einer starken Hyperurikämie, ohne daß regelmäßig gichtische Ablagerungen die Folge sind. Es genügt nicht der Nachweis, daß vermehrte Harnsäure im Gewebe sich findet, sie muß vielmehr darin in einer besonderen Form sein, so daß sie ausfällt und die ausgefallene Harnsäure muß so deponiert werden, daß sie Erscheinungen macht.

Nimmt man mit Gudzent beim Gichtkranken eine Uratohistechie ganz allgemein als die Ursache an und stützt man diese Annahme damit, daß Harnsäure aus dem Blut nachweisbar abwandert und nicht ausgeschieden wird, so müßte, wenn man von einer Uricolyse absieht, ein Gichtkranker im Laufe der Zeit sehr große Mengen von Harnsäure in seinen Geweben aufstapeln. Dafür ist keinerlei Beweis vorhanden. Wohl findet man kleine Tophi an den Ohren, auch zuweilen größere Tophi an den Extremitäten in mannigfacher Anordnung; würde man aber die darin enthaltene Harnsäure gewichtsanalytisch bestimmen, so käme nur eine relativ geringe Quantität heraus. Dasselbe gilt für die Harnsäurebeläge der Gelenke. Die typischen Gichtgelenke zeigen einen zarten, dünnen Belag, der, wenn er quantitativ analysiert wird, nur eine kleine Menge Harnsäure ergibt. Die Analysen von Gichtikernorganen, wie sie allerdings in ziemlich roher Form von Schittenhelm und Wiener¹⁾ durchgeführt wurden, konnten keine Anreicherung mit Harnsäure in bemerkenswerterem Umfang erweisen.

Auf Anregung von Brugsch hat Rosenberg²⁾ den Puringehalt der Leber des Hundes unter verschiedenen Bedingungen, speziell auch bei der Verabreichung von Atophan und Adrenalin untersucht und gezeigt, daß diese Pharmaca den Gehalt an ausschwembaren Purinen verringern und also die Ausschwemmung vergrößern. In einer weiteren Mitteilung hat Michaelis³⁾ den Einfluß des Claude Bernardschen Zuckerstichs an Kaninchen auf die Harnsäure- und Allantoinausscheidung geprüft und gefunden, daß es zu einer vorübergehenden, eminent hohen Allantoinausscheidung und einer Änderung in der Gesamtstickstoffausscheidung kommt. Brugsch und seine Schüler haben daher übergeordneten nervösen Zentren eine große Rolle zugeschrieben. Dresel und Ullmann⁴⁾ zeigten, daß die vermehrte Ausscheidung von Allantoin beim Kaninchen nach Coffeinverabreichung nicht mehr beobachtet werden konnte, wenn der Splanchnicus beider-

¹⁾ Schittenhelm und Wiener, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1914, S. 297.

²⁾ Rosenberg, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 14, 245. 1913.

³⁾ Michaelis, ebenda S. 254.

⁴⁾ Dresel und Ullmann, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 24, 214. 1921.

seits kurz nach dem Durchtritt durch das Zwerchfell durchtrennt wurde. Das von Brugsch angenommene hypothetische Harnsäurezentrum hat damit experimentelle Stützen gewonnen. Man muß zweifellos mit nervösen Beeinflussungen des Harnsäurestoffwechsels rechnen. In welcher Weise diese auf die Organe wirken und ob sie bei der Gicht eine ätiologische Rolle spielen, bedarf entschieden noch weiterer Klärung.

Für eine nervöse Beeinflussung des Purinstoffwechsels sprechen auch die Beobachtungen von Falta und Novaczynski¹⁾, daß der endogene Harnsäurewert im Urin bei Akromegalie nach purinfreier Ernährung auffallend hoch ist und nahezu das Doppelte des Normalen oder noch höher sein kann. Die von uns in der ersten Mitteilung angeführten Beobachtungen bei einer Akromegalie sprechen in demselben Sinne. Dabei war der endogene Harnsäurewert des Blutes in unserem Falle nicht erhöht. Er betrug 1,6 mg Harnsäure in 100 ccm Serum vor der Injektion, 2 Tage nach der Injektion von 0,5 g Harnsäure war er etwas höher und stellte sich auf 2,86 mg Harnsäure in 100 ccm Serum bei gleichzeitiger überschießender Harnsäureausscheidung. Es muß in diesem Fall ein vermehrter Purinumsatz vorgelegen haben, denn Atophanverabreichung bewirkte nur eine geringe Mehrausscheidung an Harnsäure. Wir kommen auf diese Fragen in einer späteren Mitteilung noch zurück.

Wir verzichten darauf, heute weiter auf die Theorie der Gicht einzugehen. Wir halten es für notwendig, daß wichtige Fragen erst intensiver geklärt werden.

¹⁾ Falta und Novaczynski, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38, S. 1781.

Harnsäureumsatz und Harnsäureausfuhr bei Akromegalie.

Von

A. Schittenhelm und K. Harpuder.

(Aus der Medizinischen Klinik Kiel.)

(Eingegangen am 5. Februar 1922.)

Von *Falta* und *Novaczynski*¹⁾ wurde die Harnsäureausscheidung bei Erkrankungen der Hypophyse untersucht. Sie stellten ein gegensätzliches Verhalten des endogenen Harnsäurefaktors zwischen den Fällen mit Funktionssteigerung der Hypophyse und denen mit Funktionsverminderung fest. Während bei der *Dystrophia adiposo-genitalis* der endogene Wert in normalen Grenzen oder eher etwas zu tief liegt, ist die Steigerung der endogenen Harnsäureausscheidung bei Akromegalie eine geradezu enorme. *Falta* und *Novaczynski* weisen darauf hin, daß so hohe Werte bisher fast nur in Krankheiten gefunden wurden, bei denen massenhaft lymphatisches Gewebe zugrunde geht; ein Vorgang, für den bei der Akromegalie keinerlei Anhaltspunkte bestehen. Auf Zufuhr von nucleinsaurem Natrium tritt eine prompte Steigerung der Harnsäureausscheidung ein, während sie bei der *Dystrophia adiposo-genitalis* unter denselben Bedingungen nur wenig gesteigert zu sein scheint. Sie finden also eine bedeutende Beeinflussung des Purinumsatzes im Körper bei Hypophysenerkrankungen.

Wir haben gleichfalls den Harnsäurestoffwechsel bei Akromegalien untersucht. Die Kranken wurden einige Tage vor Beginn der Versuche auf möglichst konstante fleischfreie und purinarne Kost eingestellt. Die Bestimmungen geschahen nach den in den vorstehenden Arbeiten angegebenen Methoden.

Aus den Versuchen geht hervor, daß bei beiden Akromegalien der *endogene Harnsäurewert im Urin* ungefähr gleich hoch ist und sich im *Mittel* zwischen 0,5 und 0,6 g bewegt. Nimmt man 0,3—0,4 g als den normalen endogenen Harnsäurewert, so ergibt sich also eine *Erhöhung mäßigen Grades*.

¹⁾ *Falta* und *Novaczynski*, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 38, S. 1781.

Versuch 1. T., 37 Jahre. Akromegalie und cirrhotische Lungentuberkulose.

Tag 1921	Menge	Spez. Gewicht	N in g	U in g	
3. VIII./1. IX.	1300	1013	7,79	0,502	
1./2. IX.	1800	1019	15,73	0,324	
2./3. IX.	900	1125	7,63	0,503	
3./4. IX.	1000	1021	8,34	0,656	Am 3. IX. 3 × tgl. 1 g <i>Atoph.</i>
4./5. IX.	900	1022	8,85	0,675	Am 4. IX. 3 × tgl. 1 g <i>Atoph.</i>
5./6. IX.	1250	1012	8,44	0,495	
6./7. IX.	1500	1013	8,57	0,378	
7./8. IX.	800	1025	8,80	0,600	
8./9. IX.	900	1022	9,02	0,599	
9./10. IX.	1100	1016	7,61	0,536	
10./11. IX.	1400	1012	9,21	0,536	
11./12. IX.	940	1019	9,10	0,036	Am 11. IX. Harnsäureinjek- tion (0,5 g U in 20 ccm Aqu. redest. u. 30 ccm ¹ / ₁₀ n-NaOH) intravenös.
12./13. IX.	650	1027	7,41	0,020	
13./14. IX.	800	1023	8,65	0,054	
14./15. IX.	900	1016	8,12	0,540	
15./16. IX.	750	1022	9,09	0,712	
16./17. IX.	850	1020	7,97	0,542	
17./18. IX.	1150	1017	8,95	0,638	
18./19. IX.	1350	1017	8,85	0,557	
19./20. IX.	1150	1011	5,83	0,416	
20./21. IX.	1150	1016	8,37	0,629	
21./22. IX.	1400	1013	9,76	0,698	Am 21. IX. 3 × tgl. 1 g <i>Atoph.</i>
22./23. IX.	1850	1007	5,70	0,361	Am 22. IX. 3 × tgl. 1 g <i>Atoph.</i>
23./24. IX.	1150	1017	8,76	0,457	
24./25. IX.	700	1029	6,62	0,591	
25./26. IX.	1700	1014	8,47	0,204	
26./27. IX.	2350	1011	15,65	0,397	
27./28. IX.	1500	1014	8,94	0,878	Am 27. IX. 1,6 mg U in 100 Serum. Injektion von 0,5 U intravenös.
28./29. IX.	2400	1008	10,27	0,756	Am 29. IX. 3,86 mg U in 100 Serum.
29./30. IX.	1050	1017	9,82	0,811	
30. IX./1. X.	600	1025	7,60	0,027	
1./2. X.	450	1027	6,44	0,009	
2./3. X.	250	1028	3,68	0,029	
3./4. X.	400	1030	5,68	0,035	
4./5. X.	400	1030	5,96	0,102	
5./6. X.	450	1028	6,82	0,574	
6./7. X.	600	1016	5,56	0,455	Am 6. X. 3 × tgl. 1 g <i>Atoph.</i>
7./8. X.	1050	1018	5,44	0,394	Am 7. X. 3 × tgl. 1 g <i>Atoph.</i>
8./9. X.	700	1014	4,53	0,368?	
9./10. X.	1150	1014	6,44	0,595	
10./11. X.	1450	1012	7,67	0,576	
11./12. X.	1350	1011	5,93	0,577	

4*

Versuch 1 (Fortsetzung).

Tag 1921	Menge	Spez. Gew.	N in g	U in g	
12./13. X.	1200	1013	6,52	0,432	
13./14. X.	1350	1011	6,43	0,544	Am 13. X. 0,3 g Guanin intra- venös (in 25 ccm $\frac{1}{8}$ n-HCl u. 20 ccm $\frac{1}{10}$ n-NaOH.
14./15. X.	1000	1017	7,14	0,653	
15./16. X.	550	1012	6,45	0,506	
16./17. X.	1400	1012	8,34	0,551	
17./18. X.	1500	1012	7,56	0,506	
18./19. X.	1500	1012	7,19	0,551	
19./20. X.	2100	1007	6,53	0,583	
20./21. X.	1200	1012	6,76	0,594	
21./22. X.	1450	1013	7,51	0,555	
22./23. X.	1600	1009	6,62	0,552	
23./24. X.	800	1020	6,29	0,588	

Versuch 2. G., 48 Jahre. Akromegalie und chronische Arthritis.

Tag 1922	Menge	Spez. Gew.	N in g	U in g	
4./5. I.	1645	1014	13,08	0,555	
5./6. I.	1210	1015	10,77	0,526	
6./7. I.	1665	1010	10,21	0,533	
7./8. I.	1500	1016	11,55	0,698	
8./9. I.	1250	1015	10,57	0,577	
9./10. I.	1515	1013	11,20	0,561	
10./11. I.	1550	1012	11,46	0,413	
11./12. I.	1575	1011	10,81	0,455	
12./13. I.	1110	1016	11,34	0,708	Am 12. I. 0,5 g Harnsäure intra-venös wie in Vers. 1.
13./14. I.	1550	1010	12,28	0,488	
14./15. I.	950	1023	11,33	0,527	

In beiden Versuchen ist der *endogene Wert der Blutharnsäure normal* und hält sich zwischen 1,6 und 2,9 mg Harnsäure in 100 ccm Serum.

Die *intravenöse Verabreichung von 0,5 g Harnsäure* hat im zweiten Versuch eine *akute eintägige Erhöhung der Harnsäureausfuhr* veranlaßt, welche ungefähr 33,6% der injizierten Harnsäuremenge beträgt. Es ist also *nur ein Teil* der verabreichten Harnsäure im Urin wieder erschienen.

Im ersten Versuch wurde zweimal bei längerem Intervall und dazwischengeschobener Atophandarreichung je 0,5 g Harnsäure intra-venös injiziert. Die Wirkung der beiden Injektionen war eine ganz verschiedene. Bei der ersten Harnsäureinjektion am 11. IX. 1921 kommt es zunächst zu einer *Harnsäuresperre*; die Urinwerte sinken von 0,55 im Mittel herab auf 0,036 und 0,020. Erst am 4. Tage erhebt

sich die Harnsäureausscheidung wieder auf den Normalwert, um am 5. Tage diesen vorübergehend und wenig zu überschreiten und dann wieder auf das normale Niveau abzusinken. Eine einfache Harnsäureretention lag offenbar nicht vor, da Atophan nicht imstande war, größere Mengen herauszuholen.

Bei der zweiten Harnsäureinjektion am 27. IX. 1921 erhebt sich die Harnsäureausscheidung sehr beträchtlich und hält sich 3 Tage lang auf *außerordentlich hohen Werten*. Darauf folgt eine *längere Periode excessiv niederer Werte*. Auch hier scheint es sich aber *nicht* um eine einfache Harnsäureretention gehandelt zu haben, da Atophandarreichung am 6. und 7. X. *keine* erhöhte Ausfuhr von Harnsäure veranlaßte. Die zweite Harnsäureinjektion hat vielmehr sichtlich eine vorübergehend *vermehrte Bildung* von Harnsäure veranlaßt, so daß nachher eine Einschränkung des Purinstoffwechsels vollzogen wurde.

Eine *intravenöse Verabreichung von 0,3 g Guanin* führte zu einer *leichten Steigerung der Harnsäureausfuhr* am 2. Tage, ohne daß jedoch die gesamte injizierte Purinkörpermenge als Harnsäure zum Vorschein gekommen wäre. Die gefundene Menge entsprach etwa 40% des injizierten Purinkörpers. Es sind also auch diese Versuche ein Beweis dafür, daß große individuelle Schwankungen bei intravenöser Verabreichung von Harnsäure und Purinbasen bestehen und daß ferner durch diese — wie die Harnsäureinjektionen im ersten Versuch beweisen — eigenartige intermediäre Vorgänge ausgelöst werden, die allem Anschein nach nicht rein physikalischer Natur sind, sondern den Purinstoffwechsel selbst vorübergehend abändern.

Die Brauchbarkeit der kolorimetrischen Methoden zur Bestimmung vom Harnsäuregehalt des Blutes.

Von

K. Harpuder und R. Mond.

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

(Eingegangen am 16. Januar 1922.)

Seit Folin und Denis eine quantitative, colorimetrische Bestimmung der Harnsäure im Blut angegeben haben, arbeiten die meisten Untersucher nach dieser Methode oder nach Modifikationen derselben. Da die Resultate zum Teil zu weitgehenden Schlüssen auf den Ablauf des Purinstoffwechsels unter normalen und pathologischen Verhältnissen benutzt wurden, erschien es uns nützlich, die augenblicklich gebräuchlichsten, colorimetrischen Harnsäurebestimmungsmethoden auf ihre Genauigkeit zu prüfen.

Nach den ursprünglichen Angaben von Folin und Denis¹⁾ werden 15–20 ccm Blut, das mit Kaliumoxydat versetzt war, mit Wasser verdünnt, mit Essigsäure in der Hitze koaguliert und das Koagulum nochmals mit Wasser ausgekocht. Die gesammelten Filtrate werden bei essigsaurer Reaktion auf 3 ccm eingeengt und mit 0,1 proz. Lithiumcarbonat in ein kleines Zentrifugenglas gespült. Man fällt die Harnsäure mit ammoniakalischer Silbermagnesiummischung, schleudert aus und zersetzt mit Schwefelwasserstoff, der durch Kochen und Durchblasen von Luft wieder sorgfältig entfernt wird. Das entstandene Schwefelmetall wird ausgeschleudert, die oben stehende klare Flüssigkeit abgegossen, mit Soda alkalisch gemacht und mit Phosphorwolframsäurelösung gemischt. Die Phosphorwolframsäure färbt sich mit Harnsäure in alkalischer Lösung blau; die Ablesung erfolgt gegen eine mit Phosphorwolframsäure und Soda versetzte Standardharnsäurelösung. Nach den Angaben von Folin und Macallum²⁾ ist die Farbreaktion der Harnsäure mit Phosphorwolframsäure nicht streng spezifisch, sondern wird auch hervorgerufen durch Schwefelwasserstoff, Phenole (Thyrosin, Gerbsäure, Thymol, Orcein, Resorcin, Phloroglucin) und einige Eiweißkörper.

¹⁾ Folin und Denis, Journ. of. biol. chem. **13.** -1912.

²⁾ Folin und Macallum, Journ. of biol. chem. **11.** 1912.

Die Abänderungen, die für die Methode von Folin und Denis seither angegeben wurden, gehen teils darauf hinaus, die Enteiweißung des Blutes gegenüber der Hitzefällung mit Essigsäure zu vervollkommen, teils den Silberniederschlag und seine Zersetzung zu vermeiden.

Eine Reihe von Autoren versuchten andere Fällungsmittel: Uranylacetat (Neubauer, Bass, Ozeacki), Trichloressigsäure (Grigaut). Höst¹⁾ kombiniert die Essigsäurefällung mit Formaldehyd, nachdem Schittenhelm (1912) darauf hingewiesen hatte, daß Formaldehyd die Harnsäure durch Bildung von Formaldehyddiharnsäure in Lösung erhält und andererseits den Eiweißniederschlag vervollkommenet. Steinitz arbeitet mit wiederholter Koagulation durch Essigsäure in der Siedehitze unter Beifügung von Talkum.

Der Ersatz des Silbermagnesianiederschlages wurde von Cohen-Tervaert²⁾ durch Fällung der Harnsäure mit Chlorammon versucht: seine Resultate sind aber nicht sehr befriedigend, da er von zugesetzter Harnsäure im Pferdeblut 80–100%, im Rinderblut nur 45–50% wiederfindet.

Endlich glaubte man (Maasse und Zondek, Bass - Neubauer, Grigaut³⁾ von einer Fällung der Harnsäure im Filtrat des Eiweißkoagulums überhaupt absehen und in ihm direkt die Harnsäure colorimetrisch bestimmen zu können.

Wir haben uns beschränkt, nur wenige der sehr vielfachen Modifikationen des ursprünglichen Folin - Denisschen Verfahrens zu untersuchen, die uns etwas Neues zu bieten schienen.

Die erste von uns nachgeprüfte Methode ist die von Steinitz⁴⁾ angegebene.

Zur Untersuchung werden etwa 10 ccm mit Kaliumoxalat aufgefangenen Blutes oder Serum verwandt, die genaue Menge durch Wägung festgestellt. Blut wird am besten durch die doppelte Menge destillierten Wassers hämolysiert. Die Enteiweißung erfolgt durch Eintragen in 50 ccm kochenden, destillierten Wassers und Zutropfen von 2fach normal Essigsäure bis zu schwach lackmussaurem Reaktion (etwa 5 Tropfen) unter andauerndem Umrühren. Einmaliges Aufkochen, Stehenlassen, Abgießen der überstehenden Flüssigkeit durch ein Faltenfilter. Das feinkoagulierte Eiweiß wird nochmals mit 50 ccm kochendem Wassers übergossen, einige Minuten stehen gelassen, dann auf das Faltenfilter gebracht und reichlich nachgewaschen. Das Filtrat ist farblos oder leicht gelblich und etwas opaleszierend. Es wird nun in einem Jenenser-Becherglas nach Zufügen einer Spur Talkum erhitzt, bei eben beginnendem Sieden etwa ein gestrichener Kinderlöffel Talkum zugefügt und unter Umrühren einmal kräftig aufgekocht. Nun wird wiederum filtriert und sehr reichlich mit heißem Wasser nachgewaschen, die erste Portion, die durch mitgehendes Talkum noch getrübt ist, noch einmal zurückgegossen.

1) Höst, Zeitschr. f. physikal. Chem. **45**, 88. 1917.

2) Cohen-Tervaert, Arch. néerl. physiol. **2**, 337. 1919, zit. nach Zentrbl. f. Phys.

3) Grigaut, Cpt. rend. des séanc. de la soc. de biol. **83**, 28. 1921.

4) Steinitz, Zeitschr. f. physikal. Chem. **40**, 108. 1914.

Dieses Filtrat ist stets wasserklar und ergibt auch nach Eindampfen auf wenige Kubikzentimeter negative Biuretreaktion. Dieses gute Resultat erzielt man, auch wenn die erste Enteiweißung infolge von Gerinnelbildung oder aus anderer Ursache schlecht gelungen war. Ist das erste Filtrat sehr trübe oder stark gefärbt, so nehme man mehr Talkum. Einengung: In einer etwa 200 ccm fassenden, annähernd halbkugeligen Porzellanschale wird nach Zusatz von 3 ccm 50 proz. Essigsäure über offener Flamme auf 1—2 ccm eingedampft. Randbildung in der Schale ist durch Umrühren mit einem Glasstabe und Verkleinerung der Flamme gegen Schluß des Eindampfens zu vermeiden, dagegen darf die Flüssigkeit kräftig sieden. Die eingedampfte Flüssigkeit wird in ein Zentrifugenröhrchen gebracht und mit insgesamt 15 Tropfen einer 0,4 proz. Lithiumcarbonatlösung in mehreren Portionen nachgewaschen. Isolierung der Harnsäure: Zur Flüssigkeit in dem Zentrifugenröhrchen fügt man 5 Tropfen 3 proz. Silberlaktatlösung, 2 Tropfen Magnesia-mischung und konzentriertes Ammoniak tropfenweise, bis sich das ausfallende Silberchlorid ganz oder fast ganz wieder löst (8—15 Tropfen). Stehenlassen bis zum anderen Tage, kräftiges Zentrifugieren, Abgießen, Nachwaschen des Sediments mit destilliertem Wasser. Zum Sediment 5 Tropfen frisch gesättigten Schwefelwasserstoffwassers, 1 Tropfen konzentrierter Salzsäure und 1 ccm destillierten Wassers. Nun kommt das Röhrchen für 10—15 Minuten in ein kräftig siedendes Wasserbad. Beim Herausnehmen darf das noch heiße Röhrchen nicht den geringsten Geruch nach Schwefelwasserstoff zeigen. Ist die überstehende Flüssigkeit, was selten vorkommt, bräunlich gefärbt, so fügt man, während sie noch heiß ist, 5—10 Tropfen einer frischen 10 proz. Natriumacetatlösung zu. Nun wird von dem ausgefallenen Schwefelmetall abzentrifugiert, in ein Kölbchen abgegossen, das Sediment sorgfältig nachgewaschen, und die gesamte abgegossene Flüssigkeit, die etwa 5 ccm betragen soll, zur Färbung verwandt.

Die Technik der Colorimetrie ist in der Arbeit von Steinitz genau beschrieben.

Nach diesen Angaben führten wir in je 10 ccm desselben Blutes zwei Bestimmungen ohne und zwei mit Zusatz von Harnsäure zum Blut aus¹⁾. Es ergaben:

1. 10 ccm Blut		3,6 mg %	2,7 mg %
10 ccm „ + 0,5 mg Harnsäure		5,2 mg %	3,8 mg %
2. 10 ccm „		1,7 mg %	1,2 mg %
10 ccm „ + 0,5 mg „		5,1 mg %	4,9 mg %
3. 10 ccm „		1,8 mg %	1,8 mg %
10 ccm „ + 0,5 mg „		4,5 mg %	5,0 mg %
4. 10 ccm „		1,3 mg %	1,3 mg %
10 ccm „ + 0,5 mg „		3,5 mg %	3,4 mg %
5. 10 ccm „		5,5 mg %	4,0 mg %
10 ccm „ + 0,5 mg „		7,0 mg %	8,1 mg %
6. 10 ccm „		4,5 mg %	2,8 mg %
10 ccm „ + 0,5 mg „		8,2 mg %	3,5 mg %

Die Werte für die wiedergefundene Harnsäure schwanken zwischen 22% und 82% und betragen im Mittel 50%. Die Fehler sind also recht erheblich und durchaus nicht konstant.

¹⁾ Zu diesem Zweck wurde eine wässrige Lösung von harnsaurem-Kalium stets frisch bereitet, der 50 mg. Harnsäure in 100 ccm entsprach.

Eine wesentliche Vereinfachung des Folin-Denisschen Verfahrens versuchten Maasse und Zondek¹⁾.

„Man entnimmt dem Pat., am besten nüchtern, 6—7 ccm Blut durch Punktion aus der Vena cubitalis und fängt dasselbe in einem mit etwas Fuornatrium beschickten Erlenmeyerkölbchen auf. Darauf überführt man 5 ccm, die mittelst Pipette genau abgemessen werden, in 25 ccm n/100 Essigsäure und läßt unter Umrühren bis zur vollständigen Koagulation tüchtig aufkochen. Hiernach wird heiß in ein kleines Porzellanschälchen filtriert. Das Filtrat ist meistens völlig klar und fast wasserhell, jedoch schadet auch ein leicht gelblicher Farbenton nichts. Der Filtrerrückstand und Schale werden sodann mit ca. 60—70 ccm kochendem Wassers, dem zur Vermeidung kolloidaler Lösungen ca. $\frac{1}{2}$ g Natriumacetat hinzugefügt ist, ordentlich nachgewaschen. Man erhält auf diese Weise ca. 100 ccm Filtrat. Dieses wird mit 2,5 ccm 5 proz. Essigsäure angesäuert und auf dem Wasserbad bis auf 5 ccm eingengt. Dabei fällt im allgemeinen aus der Lösung nichts aus. Sollte sich aber trotzdem ein Niederschlag gebildet haben, so tut das nichts. Nach Neutralisation durch tropfenweises Zusetzen gesättigter Natriumcarbonatlösung wird der Inhalt der Schale quantitativ in ein Meßkölbchen von 25 ccm überführt, und die Schale mit kaltem Wasser nachgewaschen. Nun werden 2,5 ccm gesättigter Natriumcarbonatlösung und 1 ccm Phosphorwolframsäurereagens hinzugegeben und die Gesamtflüssigkeit auf 25 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Dann muß die Flüssigkeit noch etwa 10 Minuten stehen, weil die aufgetretene durch Harnsäure bedingte Blaufärbung nachdunkelt und erst nach einiger Zeit ihre größte Intensität erlangt hat.“

Wir führen einige von uns mit dieser Methode erhaltene Versuchsergebnisse an:

1.	5 ccm Blut		3,2 mg %	4,0 mg %
	5 ccm „	+ 0,27 mg Harnsäure	8,0 mg %	7,7 mg %
2.	5 ccm „		4,0 mg %	5,2 mg %
	5 ccm „	+ 0,27 mg „	8,6 mg %	6,8 mg %
3.	5 ccm „		3,2 mg %	4,0 mg %
	5 ccm „	+ 0,65 mg „	8,0 mg %	10,3 mg %
4.	5 ccm „		3,7 mg %	4,5 mg %
	5 ccm „	+ 0,4 mg „	8,7 mg %	6,8 mg %
5.	5 ccm „		5,7 mg %	5,5 mg %
	5 ccm „	+ 0,4 mg „	8,7 mg %	10,5 mg %

Die wiedergefundenen Harnsäuremengen schwanken zwischen 29% und 80% und betragen im Mittel nur 44,2%.

Endlich prüften wir die Methode nach Neubauer und Bass²⁾:

„3 ccm Serum werden mit genau dem doppelten Volumen 1 proz. Uranacetatlösung in einem präzise geeichten Meßzylinder entweißt und nach gründlichem Durchschütteln durch ein trockenes Filter filtriert. Vom Filtrat werden 3 ccm mit einer Ostwald-Pipette abgemessen, hierzu 0,2 ccm Phosphorwolframsäurelösung und ebenfalls mit einer Ostwald-Pipette 3 ccm gesättigte Natriumcarbonatlösung gegeben. Gleichzeitig wird eine blaue Vergleichslösung hergestellt, indem man von einer Standardlösung von Harnsäure, die 1 mg in 1 ccm enthält, entsprechend den Vorschriften Folin's 1 bzw. 2 ccm abmißt und in gleicher Weise

¹⁾ Maasse und Zondek, Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 1110.

²⁾ Zit. nach Bass und Herzberg, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 119. 1916.

in einem 100 ccm Meßkolben mit den entsprechenden Mengen Phosphorwolframsäure und 30 ccm Natriumcarbonatlösung zur Reaktion bringt. Der Vergleich geschieht mit völlig ausreichender Genauigkeit in einem Authenriethschen Kolorimeter.“

Folgendes sind einige unserer mit dieser Methode erhaltenen Resultate:

1. 3 ccm Serum		4,0 mg	%	3,4 mg	%
3 ccm ..	+ 0,12 mg Harnsäure	5,0 mg	%	6,4 mg	%
2. 3 ccm ..		4,7 mg	%	4,3 mg	%
3 ccm ..	+ 0,12 mg ..	6,8 mg	%	6,0 mg	%
3. 3 ccm ..		3,3 mg	%	3,0 mg	%
3 ccm ..	+ 0,12 mg H.	4,9 mg	%	5,4 mg	%
				4,1 mg	%

Die wiedergefundene Harnsäure schwankt zwischen 25% und 50%, im Mittel beträgt sie 41%.

Die von uns gewonnenen Resultate waren recht wenig erfreulich, da die Fehler bei der Bestimmung der Harnsäure nach allen drei Methoden sehr erheblich und völlig unregelmäßig waren.

Für die Erklärung der zutage getretenen Mängel scheinen uns folgende Faktoren in Betracht zu kommen.

1. Das Eiweißkoagulum kann Harnsäure adsorbieren oder evtl. auch in chemischer Bindung enthalten [Schittenhelm¹⁾, Richter-Quittner²⁾].

2. Die Enteiweißung ist eine ungenügende und die in Lösung verbleibenden Eiweißkörper oder Eiweißabkömmlinge hemmen die Ausfällung der Harnsäure.

3. Die zur Anstellung der Phosphorwolframsäurereaktion verwendete, aus dem Blut gewonnene Flüssigkeit enthält Stoffe, welche selbst eine Blaufärbung mit Phosphorwolframsäure in alkalischer Lösung geben.

4. Die Methode arbeitet mit derartig kleinen Blutmengen, daß geringe, bei der colorimetrischen Ablesung vielleicht nicht vermeidbare Differenzen mit der Umrechnung auf 100 ccm Blut schon erhebliche Fehler bedingen.

Bei der nach Steinitz angegebenen Methode vermeidet der Silbermagnesianiederschlag den unter 3 genannten Fehler. Die verwendete, Blutmenge ist noch so groß, daß auch der rechnerische Fehler bei sorgfältiger, colorimetrischer Ablesung sich auf ein erträgliches Maß beschränkt. Dagegen ist die Enteiweißung trotz des zweimaligen Koagulierens mit Essigsäure und unter Anwendung von Talkum keine vollständige, da wir mehrfach in den Filtraten mit Gerbsäure oder Phosphorwolframsäure eine Trübung erhielten, also Eiweißabkömmlinge der Niederschlagung entgangen sein mußten. Da die Silbermagnesiafällung der Harnsäure gegen Peptone sehr empfindlich ist und es sich hier um einige

¹⁾ Schittenhelm, Münch. med. Wochenschr. 1913, N. 44.

²⁾ Richter-Quittner Biochem. Zeitschr. 95, 191. 1919.

Zehntelmilligramm handelt, muß diese Fehlerquelle sehr ernstlich in Betracht gezogen werden.

Um festzustellen, wo die fehlende Harnsäure bleibt, fügten wir sowohl zum Blut als zum enteiweißten Filtrat Harnsäure hinzu. Als Beispiel werden folgende Versuchsergebnisse angeführt:

1. 10 ccm Blut	1,7 mg	%	1,4 mg	%
10 „ „ + 0,5 mg Harnsäure	4,5 mg	%	4,0 mg	%
enteiweißtes Filtrat von 10 ccm Blut + 0,5 mg Harnsäure	5,3 mg	%	5,4 mg	%
2. 10 ccm Blut	1,7 mg	%	1,8 mg	%
10 „ „ + 0,5 mg Harnsäure	4,0 mg	%	3,8 mg	%
enteiweißtes Filtrat von 10 ccm Blut + 0,5 mg Harnsäure	4,9 mg	%	5,0 mg	%

Von der dem Filtrat zugesetzten Harnsäure wurden 70% wiedergefunden, von der dem Blut zugefügten nur 48,5%.

Beschickten wir dagegen je 100 ccm Normosallösung mit 0,5 mg Harnsäure und behandelten es weiter wie ein Blutfiltrat, so fanden wir

Normosallösung + 0,5 mg Harnsäure
0,52 mg, 0,50 mg, 0,45 mg.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich:

Aus Normosallösung ist die Harnsäure colorimetrisch annähernd quantitativ wiederzugewinnen. Bei der Enteiweißung muß Harnsäure vom Koagulum retiniert werden und endlich müssen im Blutfiltrat Stoffe sein, die die quantitative Fällung der Harnsäure verhindern.

Daß bei der Koagulation von Eiweiß Harnsäure mitgerissen wird, hat Richter-Quittner¹⁾ gezeigt. Er fügte zu Ovalbuminlösungen Harnsäure, koagulierte, und konnte im Filtrat und Koagulum nach dem Verfahren von Ludwig-Salkowski Harnsäure nachweisen. Um uns über das Verhalten der Eigenharnsäure des menschlichen Blutes noch weiter Aufschluß zu verschaffen, machten wir folgenden Versuch:

Das gut ausgewaschene Eiweißkoagulum von 50 ccm Blut wurde, nachdem wir uns in einem Leerversuch überzeugt hatten, daß Harnsäureaufschwemmungen durch gleiche Behandlung nicht verändert werden, unter Rückflußkühler 16 Stunden mit 25 proz. Schwefelsäure hydrolysiert. Das Hydrolysat neutralisierten wir mit Natronlauge, machten es mit Essigsäure schwach sauer, filtrierten und wuschen aus. Im Filtrat wurde die Kupferoxydul-fällung gemacht, filtriert und sehr sorgfältig aminosäurefrei gewaschen. Filter mit Filtrerrückstand zersetzten wir mit Natriumsulfid, filtrierten vom Schwefelmetall und dem durch Ansäuerung mit Essigsäure geballten Schwefel ab und wuschen aus. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad auf 5 ccm eingengt, in ein Kölbchen quantitativ überführt und durch Zusatz von 2 ccm Phos-

¹⁾ Richter-Quittner, l. c.

phorwolframsäurelösung und 10 ccm gesättigter Sodalösung die Harnsäure colorimetrisch bestimmt. Wir erhielten 2,5 mg Harnsäure.

Die Versuche wurden wiederholt und zwei weitere Beispiele zeigen, daß der Prozentsatz der bei der Enteiweißung mitgerissenen Harnsäure recht erheblich ist:

1. 20 ccm Blut	4,5 mg %	5,5 mg %
aus dem Eiweißkoagulum dieses Blutes erhalten	1,3 mg %	1,2 mg %
2. 20 ccm Blut	1,3 mg %	3,0 mg %
aus dem Eiweißkoagulum dieses Blutes erhalten	4,0 mg %	1,0 mg %

Damit ist der Beweis erbracht, daß durch die Enteiweißung ein nicht unbeträchtlicher und vollkommen unregelmäßiger Fehler bei der Bestimmung der Blutharnsäure verursacht wird.

Dieser Fehler ist natürlich in gleicher Weise bei der Modifikation nach Maasse und Zondek vorhanden. Hierzu kommt, daß dabei die Silbermagnesiafällung wegbleibt und damit die Sicherheit fehlt, die Farb-reaktion in einer Flüssigkeit anzustellen, die neben der Harnsäure keine anderen sich blau färbenden Stoffe enthält. Es gelingt auch manchmal nicht, nach den gegebenen Vorschriften das Filtrat der Eiweißfällung vor Anstellung der Colorimetrie völlig wasserklar zu erhalten, was die Ablesung ungünstig beeinflußt. Weiter versäumen es die Autoren, die Abdampfschale, in der sie das Filtrat einengen, mit Lithium- oder Natriumcarbonat nachzuwaschen. Ob das Nachspülen mit kaltem Wasser in allen Fällen genügt, um beim Eindampfen ausgefallene Harnsäure quantitativ zu überführen, erscheint uns fraglich. Endlich ist noch zu erwähnen, daß der rechnerische Fehler doppelt so groß ist wie bei Steinitz und 3—4 mal so groß wie bei der ursprünglichen Methode von Folin und Denis.

Gleiche Erwägungen wie die eben angestellten, gelten für die von Bass und Neubauer angegebene colorimetrische Harnsäurebestimmung. Sie hat zwar den Vorteil höchster Einfachheit, doch ist hier neben allem anderen der rechnerische Fehler außerordentlich groß, da der Harnsäuregehalt von nur 1 ccm Serum colorimetrisch bestimmt wird.

Nach all dem glauben wir für die Bewertung der Resultate, die man bei der colorimetrischen Harnsäurebestimmung im Blut nach den von uns nachgeprüften Methoden erhält, große Vorsicht empfehlen zu müssen. Sie scheinen uns nicht mehr als eine zahlenmäßige Schätzung des Harnsäuregehaltes zu erlauben, sodaß man sich besser darauf beschränken würde, je nach dem Ergebnis von hohem, mittlerem oder niedrigem Harnsäuregehalt zu sprechen, als Unterschiede von 1—2 mg% oder weniger zu irgendwelchen Schlüssen diagnostischer oder theoretischer Art zu benutzen.

Die physikalischen Grundlagen einer rationellen Methodik zur Bestimmung der Gerinnungszeit des Venenblutes.

(Untersuchungen über Blutgerinnung. IV.)*)

Von
Edgar Wöhlisch.

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

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. Januar 1922.)

Jeder, der sich einmal mit Blutgerinnungsuntersuchungen, insbesondere mit der Bestimmung der zeitlichen Gerinnungsdaten eingehender beschäftigt hat, wird die Erfahrung gemacht haben, daß die „Tücke des Objekts“ bei derartigen Versuchen sehr häufig eine äußerst störende Rolle spielt. Selbst dem Geübten wird es immer wieder einmal begegnen, daß er in einem Versuch gänzlich unerwartete und unerklärliche Ausschläge erhält, obwohl scheinbar sämtliche Versuchsbedingungen die gleichen sind wie sonst.

Die ungewöhnlich große Diffizilität der Gerinnungsuntersuchungen hat die Erfindung einer ungewöhnlich großen Zahl von Methoden zur Folge gehabt: „Ihre Zahl ist Legion“ sagt Morawitz¹⁾, der beste deutsche Kenner unseres Gebietes.

Aus dem zeitlichen Ablauf des Gerinnungsvorganges heben sich zwei Zeitpunkte besonders hervor: es sind dies der Moment des Beginnes der Gerinnung und der ihrer Beendigung. Beide Zeitpunkte können zur Charakterisierung der zeitlichen Verhältnisse beim Gerinnungsvorgang Verwendung finden. Man kann hiernach die Methoden einteilen in solche zur Bestimmung der Zeit bis zum Gerinnungsbeginn, der sog. „Reaktionszeit“ (**), und solche zur Ermittlung der eigentlichen „Gerinnungszeit“, wenn man, wie es zweckmäßig ist, diesen Ausdruck für die Zeitspanne von der Entnahme des Blutes bis zur Vollendung der Gerinnung reserviert.

Während der Augenblick des Beginnes der Gerinnung eindeutig ist, bedarf es für jede Methode einer besonderen Definition, welcher

*) Mittlg. I. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8. Mittlg. II. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30. Mittlg. III. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43.

***) Der Ausdruck stammt von Fonio.

Zeitpunkt als Ende der Gerinnung angesehen werden soll, da das wirkliche Ende der Gerinnung, d. h. der Moment, von dem ab gar kein Fibrin mehr gebildet wird, mit Sicherheit wohl überhaupt nicht bestimmt werden kann. .

Die soeben vorgenommene Einteilung der Methoden in solche zur Bestimmung der Reaktionszeit (RZ) und der Gerinnungszeit (GZ) ist von praktischer Wichtigkeit, da von dem Prinzip der Methode die Art und Zahl der in Betracht kommenden Fehlerquellen abhängig ist.

Mir scheint, daß eine Analyse der Fehlerquellen in ihrer Bedingtheit durch das Prinzip der Methode bisher noch nicht vorliegt. Ich glaube auch nicht zu viel zu sagen mit der Behauptung, daß viele Autoren, die sich mit der Ermittlung zeitlicher Gerinnungsdaten befassen, ohne eine bewußte Kenntnis der Eigenarten und damit der Fehlerquellen der von ihnen verwendeten Methode arbeiten.

Wir besitzen eine ausführliche Darstellung der verschiedenen Methoden zur Untersuchung des Gerinnungsvorganges aus der Feder von Morawitz¹⁾. Aber auch in dieser im übrigen ausgezeichneten Darstellung ermangelt das Kapitel, das sich mit den „Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit“ befaßt, einer konsequenten logischen Durchführung, wie im folgenden gezeigt werden wird.*)

Es sind nur einige wenige Methoden, die sich in der Praxis bewährt zu haben scheinen und denen man schon aus theoretischen Erwägungen geneigt sein dürfte, einiges Vertrauen zu schenken.

Die Methoden zur Bestimmung der Reaktionszeit werden vertreten durch die bekannte Methode von Bürker²⁾. Bei dieser genügt zur Untersuchung ein Tropfen Blut (Kapillarblut), der in einer auf möglichst konstanter Temperatur gehaltenen Kammer aufbewahrt wird und durch den man jede halbe Minute einmal mit einem feinen Glasstäbchen durchfährt bis an diesem ein Fibrinfädchen hängen bleibt.

Die Bürkersche Methode, deren ich mich selbst in zahlreichen Versuchen bedient habe, ist zweifellos sehr brauchbar, ganz besonders für orientierende klinische Untersuchungen. Ihre Hauptvorteile sind die Kurzfristigkeit eines Versuches und die große Sicherheit der Ausführung, wenn man die Methode einmal richtig gelernt hat. Ferner der Umstand, daß die Versuchstemperatur beliebig gewählt und mit einer für die meisten Zwecke hinreichenden Genauigkeit konstant gehalten werden kann. Es ist von Bedeutung, daß infolge der exakten Definition aller Versuchsbedingungen, wie sie Bürker bei seiner Methode durchgeführt hat, die gewonnenen RZ-Werte den Charakter absoluter

*) Anm. bei der Korrektur: An meinen diesbezüglichen Ausführungen habe ich auch nach Kenntnisnahme der neuesten Auflage (1921) des „Handbuches der biologischen Arbeitsmethoden“ von Abderhalden nichts zu ändern.

Daten haben, die einen Vergleich der Zahlen verschiedener Untersucher zulassen.

Bei der Wichtigkeit dieses Umstandes für das eigentliche Thema dieser Arbeit muß ich mich hierüber etwas ausführlicher verbreiten.

Man kann wohl sagen, daß eine naturwissenschaftliche Untersuchungsmethode ihren Zweck vollkommen erst dann erfüllt, wenn sie soweit ausgebaut ist, daß verschiedene Untersucher mit der Methode dieselben Resultate erhalten. In den Naturwissenschaften gewähren überhaupt erst derartige Daten dem Theoretiker, der sich zu seinen Untersuchungen auf die Beobachtungen vieler experimenteller Forscher stützt, die Möglichkeit des Arbeitens. In der Medizin, wo es darauf ankommt, zu wissen, was „normal“ und was „pathologisch“ ist, haben natürlich absolute Daten eine ganz besondere Bedeutung.

Welche äußeren Umstände sind es denn nun, von denen die Reaktionszeit eines Blutes abhängig ist? Wir wollen als konkretes Beispiel zur Erläuterung dieser Verhältnisse die Bürkersche Methode heranziehen.

An erster Stelle müssen wir den Einfluß der Versuchstemperatur nennen, der außerordentlich groß ist. So beträgt z. B. (nach der von Bürker aufgestellten Kurve der Reaktionszeit in ihrer Abhängigkeit von der Temperatur) die RZ eines Blutes bei 10° ca. 50 Minuten, bei 15° dagegen nur 15 Minuten und bei 20° 8,5 Minuten. Das zu untersuchende Blut kommt nun bei Bürker auf einen hohlgeschliffenen mit einem Tropfen Wasser in der Mitte des Hohlschliffs versehenen Objektträger, der auf dem Metalldeckel eines Wasserbades ruht und so auf der gewünschten Temperatur gehalten wird. Dagegen hat man es bei Bürker nicht in der Hand, die Temperatur der Luft, in welcher der Versuch stattfindet und die doch auch die endgültige Temperatur des Blutwassertropfens mitbedingt, zu regulieren. Praktisch soll diese Fehlerquelle nach den Angaben des Erfinders der Methode nicht viel ausmachen, immerhin liegt eine ideale Lösung der Temperaturfrage nicht vor.

Ferner hängt die RZ des Blutes davon ab, wie oft in der Zeiteinheit man das Glasstäbchen durch den Blutwassertropfen zieht. Es wird daher das Durchführen des Glasstäbchens in allen Versuchen in gleichen zeitlichen Abständen und in gleicher Weise vorgenommen.

Die RZ hängt nicht ab von der Menge des angewendeten Blutes, worauf schon Bürker hingewiesen hat, und auch nicht von der Form der Glasoberfläche, wie mir eigene Versuche in Bestätigung entsprechender Überlegungen zeigten. Nachdem, was wir über das Wesen des Gerinnungsvorganges wissen, ist die Unabhängigkeit der RZ von der Blutmenge und von der Form der benetzten Glasoberfläche eigentlich selbstverständlich: denn die Produktion des Thrombins

geht an der Glaswand vor sich und hier muß demgemäß auch die Ausfällung des Fibrins beginnen. Es ist nicht einzusehen, in welcher Weise sich ein Einfluß der verschiedenen Größe der Blutmenge auf den Vorgang an der Wand geltend machen sollte. Ebensovienig läßt sich erwarten, daß dieser Vorgang, der sich in gleicher Weise an jedem kleinsten Teilchen der Wand abspielt, durch die Form der Gefäßwand, d. h. durch die gegenseitige relative Lage der kleinsten Teilchen beeinflusst werden sollte.

Wir haben also bei der Bürkerschen Methode zur Bestimmung der RZ, und das gleiche dürfte für alle derartigen Methoden gelten, eine Abhängigkeit der RZ desselben Blutes lediglich von zwei Faktoren: von der Versuchstemperatur und von mechanischen Manipulationen, die mit dem Blute vorgenommen werden.

Ich muß an dieser Stelle auf meine weiter oben gemachte Bemerkung über die Morawitzsche Darstellung der Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit zurückkommen.

Das Kapitel „Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit“ beginnt mit einem Abschnitt A „Allgemeines und Fehlerquellen“. Hier definiert Morawitz die Gerinnungszeit als „den Zeitraum, den Blut außerhalb der Gefäße bis zum Festwerden braucht“. In dem folgenden Abschnitt B, der die „Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit“ einzeln bespricht, ist dann auch die Bürkersche Methode aufgeführt, die schon nach der Definition der „Gerinnungszeit“ garnicht hierher gehört. Infolgedessen trifft auch das im Abschnitt A über die Fehlerquellen Gesagte auf die Bürkersche Methode und die anderen am gleichen Orte besprochenen Methoden zur Bestimmung der RZ nicht zu. Morawitz sagt nämlich auf S. 231 loc. cit.¹⁾:

„Folgende Momente beeinflussen die Gerinnungszeit:

1. Berührung mit benetzbaren Fremdkörpern kürzt die Gerinnungszeit um so mehr ab, je größer die Berührungsfläche ist. Eine größere Blutmenge wird daher in einem Glasgefäße längere Zeit zur Gerinnung brauchen als eine kleinere, bei der die mit den Glaswänden in Berührung tretende Oberfläche verhältnismäßig groß ist . . . Zu Gerinnungsbestimmungen müssen daher stets gleichgroße Blutmengen Verwendung finden, außerdem Glasgefäße von gleicher Größe . . .“

Wie wir sehen ist diese Darstellung der Fehlerquellen, bei der die Methoden zur Ermittlung des Gerinnungsbeginns und des Gerinnungsendes in einen Topf geworfen werden, durchaus geeignet bei einem nicht außergewöhnlich kritischen Leser Mißverständnisse zu erwecken und unter Umständen sogar eine an sich recht gute Methode zu diskreditieren: man könnte z. B. ohne weiteres auf den Gedanken kommen, daß die Bürkersche Methode nichts taugen kann, da sie ja auf eine

genaue Abmessung der zu untersuchenden Blutmenge (mit Recht) verzichtet.

Morawitz erwähnt dann weiter den Temperatureinfluß, der allgemein für sämtliche Methoden gilt. Ferner die ausgedehntere Berührung mit Blutgerinnseln und Geweben, weshalb er empfiehlt Blut zur Bestimmung der Gerinnungszeit am besten durch Venenpunktion zu entnehmen. Endlich nennt er den wechselnden Gasgehalt des Blutes: Der Kohlen säuregehalt des Blutes soll die Gerinnung verlangsamen. Nach meinen Erfahrungen trifft das Gegenteil zu. Der Satz: „Wie groß die praktische Bedeutung der vermehrten CO₂-Spannung ist, scheint noch nicht näher untersucht zu sein“, besteht anscheinend auch heute noch zu Recht. Über eigene Untersuchungen dieser Frage, die noch im Gange sind, soll später einmal berichtet werden.

Morawitz erwähnt dagegen unter den Fehlerquellen merkwürdigerweise nicht den Einfluß mechanischer Manipulationen, die man mit dem Blute während der Gerinnung vornimmt, obwohl gerade diese Fehlerquelle ausnahmslos bei sämtlichen Methoden in Betracht kommt. Eine Untersuchung dieses Gegenstandes findet sich in der vorliegenden Arbeit.

Die Forderung von Morawitz, zur Bestimmung der Gerinnungszeit am besten Blut aus einer Vene zu entnehmen, führt uns zur Besprechung der Methode, mit der sich in der Hauptsache diese Arbeit beschäftigt. Es ist dies die heute wohl meist gebräuchliche Methode zur Bestimmung der eigentlichen Gerinnungszeit (im Gegensatz zur Reaktionszeit); ihr Prinzip stammt von Morawitz und Bierich³⁾ [siehe auch ¹⁾]. Die Autoren arbeiten mit größeren Blutmengen — 5 ccm — und bringen diese in sorgfältig gereinigte Wiegegläschen. Diese werden von Zeit zu Zeit geneigt und dann der Zeitpunkt bestimmt, in welcher die Oberfläche des Blutes der Neigung nicht mehr folgt. (Gleichzeitig kann man auch nach Morawitz den Gerinnungsbeginn an dem Auftreten eines leichten roten Belages auf der Glaswand erkennen.) Die Autoren haben „annähernde Temperaturkonstanz“ dadurch zu erreichen gesucht, daß sie die Wiegegläschen in eine feuchte Kammer stellten, die z. T. mit Wasser von der gewünschten Temperatur gefüllt war. Zur Beobachtung der Blutoberfläche ist jedoch ein jedesmaliges Abnehmen des Deckels der Kammer notwendig; eine befriedigende Lösung der Temperaturfrage liegt also auch hier keineswegs vor.

Morawitz macht darauf aufmerksam, daß möglichst gleichmäßiges Vorgehen beim Herausnehmen und Neigen der Gläschen anzustreben ist. Der Deckel soll nicht öfter als alle 2 Minuten gelüftet werden. Nähere Angaben über die Wirkung der Bewegung der Gläser auf die Gerinnung findet man jedoch nicht, auch führt Morawitz die Ausmaße der von ihm benutzten Gläser nicht an. Er sagt nur, daß er meist bei 20°

gearbeitet habe, macht dann aber trotzdem eine Angabe der erhaltenen Gerinnungszeit. Es soll nämlich die Gerinnungszeit „unter diesen Bedingungen“ (?) 15–20 Minuten betragen. Eine Differenz von 20% könne noch in den Bereich der Fehler fallen.

Eine Modifikation der Morawitzschen Methode wandte Fonio⁴⁾ an. Er benutzte statt der Wiegegläschen Uhrsälchen, die er in eine feuchte Kammer stellte und arbeitete mit wesentlich kleineren Blutmengen. Die Bestimmung des Gerinnungsendes geschah jedoch nach demselben Prinzip. Auf Einhaltung konstanter Temperatur hat Fonio nicht geachtet, er arbeitete vielmehr bei Zimmertemperatur. In der Fonioschen Modifikation hat die Morawitzsche Methode in neuerer Zeit vielfach Anwendung gefunden. Alle Autoren haben jedoch ebenso wie Fonio auf Temperaturkonstanz verzichtet, so daß schon aus diesem Grunde Vergleiche der von den verschiedenen Beobachtern erzielten Daten nicht erlaubt sind. Wohl die meisten Autoren haben dies als einen erheblichen Mangel der sonst als brauchbar anerkannten Methode empfunden, einige sprechen sich auch in diesem Sinne aus; trotzdem ist von keiner Seite der Versuch unternommen worden, die von der Morawitzschen Methode gelieferten Daten auf eine Norm zu bringen.

Man muß sich nun die Frage vorlegen, ob nicht eine einfache Methode, wie die Bürkersche, allen Anforderungen, die auf dem Gebiete der Blutgerinnungsuntersuchungen an zeitmessende Methoden gestellt werden können, genügt und ob überhaupt das Bedürfnis nach einer mit größeren Blutmengen arbeitenden Methode besteht. Hier ist zunächst zu sagen, daß die Bürkersche Methode wohl für orientierende Untersuchungen am Krankenbett in den meisten Fällen ausreichen wird, daß sie jedoch anscheinend in manchen Fällen von selbst schweren Störungen des Gerinnungsablaufs keine sehr eindrucksvollen Maßzahlen für den Grad der Störung liefert. Ich denke hier an einen schweren Fall von echter Hämophilie, den ich vor kurzem untersuchte. Ich erhielt bei diesem eine Reaktionszeit von 11,5 Minuten bei 25° gegenüber einem Normalwert von ca. 6–7 Minuten, also eine relativ geringe Verzögerung. Eine Untersuchung von 20 Tropfen Venenblut bei 37° nach der im folgenden beschriebenen Methode ergab, daß selbst nach 3½ Stunden noch keine vollständige Gerinnung eingetreten war, während die gleiche Menge Normalblut unter den gleichen Bedingungen in ca. 15 Minuten zu einem festen Koagulum erstarrt ist. Hierdurch war der Fall als eine äußerst schwere Hämophilie charakterisiert und man verstand, weshalb der Patient aus einer kleinen Schnittwunde ca. 14 Tage lang geblutet hatte.

Noch wichtiger als für derartige immerhin einfache Bestimmungen ist jedoch die Bedeutung der Methode für kompliziertere Gerinnungsversuche, also beispielsweise für solche, bei denen man die gerinnungsbeeinflussende Wirkung von Blutkörperchensuspensionen — wie Sahli⁵⁾

und Verf.⁶⁾ dies in Untersuchungen über das Wesen der Hämphilie getan haben — feststellen will. Auch lassen sich nach der Methode sehr bequem Gerinnungsversuche z. B. mit recalciniertem Oxalatplasma usw. anstellen.

Für derartige Zwecke ist die Methode meines Erachtens unentbehrlich, da sie wegen der relativ großen angewendeten Blutmenge eine sehr genaue Abmessung der zu untersuchenden zuzusetzenden Substanz erlaubt, ja überhaupt erst ein quantitatives Arbeiten gestattet. Die bei der Methode gegenüber der Bürkerschen erhaltenen erheblich größeren zeitlichen Gerinnungsdaten sind für derartige Versuche ein großer Vorteil, da so die abgelesenen Unterschiede deutlicher werden. Nur für gewisse Zwecke, vor allem zur Feststellung der gerinnungsbeschleunigenden Kraft eines Serums wird die Methode besser ersetzt durch eine vom Verf. stammende neue Methode zur Bestimmung der „Reaktionszeit im hämolysierten Blut“⁷⁾.

Mein Bestreben ging nun dahin, die Methode so weit zu entwickeln, daß es möglich ist, sämtliche in einem Versuch gegebenen Bedingungen in meßbaren Daten festzulegen, so daß man bei späteren Versuchen der gleichen Art genau die gleichen Bedingungen wiederherstellen und damit einen einwandfreien Vergleich zeitlich beliebig lange auseinander liegender Versuche anstellen kann. Aber darüber hinaus wollte ich so weit kommen, daß auch die von einem Autor erhaltenen zeitlichen Gerinnungsdaten infolge exakter Reproduzierbarkeit der Versuchsbedingungen der Nachprüfung durch andere Untersucher zugänglich würden. Über das bisher Erreichte zu berichten ist der Zweck der folgenden Zeilen.

Die Fragestellung, die mich interessierte, war die folgende: Wie groß ist der Einfluß der verschiedenen bei der Ermittlung der GZ in Betracht kommenden Fehlerquellen und wie kann man diese Einflüsse eliminieren?

Als Kriterium dafür, daß die Ausschaltung eines als Fehlerquelle in Betracht kommenden Einflusses gelungen war, mußte der Umstand angesehen werden, daß Parallelversuche an einer Gerinnungsflüssigkeit mit konstanten Eigenschaften den gleichen Wert der GZ lieferten, wenn für numerische Gleichheit des betreffenden Einflusses in jedem der Versuche bewußt Sorge getragen war. Hierbei machte ich sehr bald die Erfahrung, daß man unter einer „Gerinnungsflüssigkeit von konstanten Eigenschaften“ keinesfalls das durch verschiedene Punktionen gewonnene Blut desselben Individuums verstehen darf: eine so weitgehende Gleichmäßigkeit der Gerinnungsfähigkeit, wie sie für die folgenden Untersuchungen nötig war, ist auf diese Weise nicht

zu erzielen. Verwendbar ist vielmehr stets nur Blut, das von der gleichen Punktion stammt. Auch ein solches Blut gewährleistet eine ausreichende Konstanz seiner Gerinnungseigenschaften nur bei Einhaltung bestimmter Bedingungen, die wir im folgenden kennenlernen werden (Abschnitt 2).

1. Die Abmessung der Blutmenge.

Eine genaue Abmessung der zur Untersuchung verwendeten Blutmenge ist absolutes Erfordernis. Denn die Gerinnungszeit einer größeren Blutmenge muß in demselben Gefäß und unter Gleichheit der übrigen Bedingungen — wie schon Morawitz erwähnt — größer sein, weil eine größere Flüssigkeitsmenge aus geometrischen Gründen zwar mit einer absolut größeren aber relativ kleineren Wandfläche in Berührung sein wird wie eine kleinere Flüssigkeitsmenge. Da aber das Thrombin an der benetzten Wandfläche gebildet wird, so entfällt auf die größere Blutmenge eine relativ kleinere in der Zeiteinheit gebildete Thrombinmenge. Für eine Bestimmung der GZ in schalenförmigen Gefäßen, wie in der hier besprochenen Methode gibt es aber noch einen zweiten Grund für die Abhängigkeit der GZ von der Menge des verwendeten Blutes: Dies ist der größere Abstand der Mitte des Flüssigkeitsspiegels von der Glaswand bei einer größeren, also im Glase höher stehenden Flüssigkeitsmenge gegenüber einer kleineren. Denn die Gerinnung schreitet in schalenförmigen Gefäßen konzentrisch von der Wand aus fort, die Mitte des Flüssigkeitsspiegels aber ist der auf diese Weise zuletzt von der Gerinnung ergriffene Teil der Blutmenge. Er muß bei größerem Abstände von der Wand später zur Gerinnung kommen als bei kleinerem.

Eine gleichmäßige Abmessung der Blutmenge ist nun auf verschiedene Weise möglich. Man kann z. B. das Blut aus einer Spritze in die Gläser tropfen, indem man sich nach der Graduierung richtet. Dies ist jedoch nur vorteilhaft bei Verwendung kleiner, hinreichend genau graduierter Spritzen. Die Verwendung derartiger Spritzen empfiehlt sich aber aus verschiedenen Gründen nicht: einmal, weil man eben oft zu mehreren Parallelversuchen mehr Blut braucht als eine derartige Spritze faßt. Dann aber scheint nach meinen Erfahrungen das Blut in derartigen Spritzen bereits sehr frühzeitig zu gerinnen; man muß dann unter Druck ausspritzen, was zu erheblichen Fehlern führen kann, wie wir im folgenden noch sehen werden (Abschnitt 2).

Das Zweckmäßigste ist es daher, die in das Glas gespritzte Tropfenzahl zu zählen. Die absolute Blutmenge kennt man, wenn man vor den Versuchen für die zum Einspritzen verwendete Nadel ermittelt, wieviel Tropfen Blut auf 1 ccm entfallen.

Bei dieser Art des Abmessens der Blutmenge ist nun sogleich eine sehr wichtige Fehlerquelle zu beachten. Es ist dies die bei verschiedener

Haltung der Nadel ganz verschiedene Größe der abfallenden Tropfen.

Bei vertikal nach unten gerichteter Nadel hängt der Tropfen direkt an der feinen Spitze und um ihn loszureißen genügt daher ein sehr geringes Tropfengewicht. Das andere Extrem haben wir bei horizontaler Nadelstellung. Die Größe des Einflusses dieser Fehlerquelle ist ersichtlich aus der folgenden Tabelle, wo die auf 1 ccm entfallende Anzahl Tropfen bei verschiedener Nadelstellung bestimmt ist

Tabelle I.

Stellung der Nadel	Tropfenzahl in 1 ccm
Horizontal	31
Um 45° geneigt . .	49
Vertikal	64

Beachtet man diese Fehlerquelle, indem man beim Eintropfen des Blutes stets auf genau gleiche Haltung der Nadel achtet, so kann man die Blutmenge mit einer völlig ausreichenden Genauigkeit abmessen.

2. Die Konstanz der Gerinnungszeit.

Ich sagte schon, daß sich zu Parallelversuchen für unsere Fragen nur das von derselben Punktion stammende Blut eignet. Tropft man nun in verschiedene Gläser nach einander Blut aus derselben Spritze, so sind die Bedingungen für die verschiedenen Blutproben insofern nicht ganz identisch, als das später ausgespritzte Blut länger in der allseitig geschlossenen Spritze verweilt hat als die früher entnommenen Blutmengen. Es hat dadurch z. B. länger unter einer höheren CO₂-Spannung gestanden, es gibt unter Umständen seine Wärme weniger schnell ab, als in den Gerinnungsgefäßen, und es hat länger mit der mattgeschliffenen Wand der Spritze bzw. dem Metallkolben in Berührung gestanden — alles Einflüsse, die sich bei einem so empfindlichen Vorgang, wie es die Gerinnung des Blutes ist, möglicherweise bemerkbar machen könnten. Es wurde deshalb eine Anzahl von Versuchen ausgeführt, die darin bestanden, daß das Blut in die verschiedenen zu Parallelversuchen dienenden Gläser in Abständen von etwa je einer Minute eingespritzt und die Gerinnungszeit, bezogen auf den Augenblick der Füllung des ersten Glases, bestimmt wurde. Das Ergebnis.

Tabelle II.

Füllung der Gläser	Bemerkungen	GZ
sofort	Spritze geht leicht	66
1 Minute später	Spritze geht leicht	63
2 Minuten später	Spritze geht leicht	65
3 ¹ / ₂ Minuten später	Spritze geht sehr schwer	43

das durch die Tab. II, die einen besonders typischen Versuch wiedergibt, illustriert wird, war kurz das folgende: Solange das Ausspritzen des Blutes aus der Spritze ganz ohne Widerstand vor sich geht, ist keine Gefahr vorhanden, daß durch das längere Verweilen in der Spritze eine Störung bei Parallelversuchen eintritt. Läßt sich das Blut jedoch schwer ausspritzen, da in der Spritze bereits die Gerinnung einsetzt, so erhält man bei de auf diese Weise gewonnenen Blutportion unter Umständen einen wesentlich kleineren GZ-Wert.

Das Ergebnis erklärt sich wohl dadurch, daß infolge der bereits in der Spritze beginnenden Gerinnung mit dem ausgetropften Blut etwas Fibrin in die Gläschen gelangt und dort den Gerinnungsvorgang beschleunigt. Daß Fibrinzusatz die Gerinnung eines Blutes beschleunigt, ist ja eine bekannte Tatsache der Gerinnungsphysiologie. Diese Erklärung wird auch durch die Beobachtung sehr wahrscheinlich gemacht, daß öfter in dem Blute, dessen Einfüllung in die Gläser Schwierigkeiten machte, einzelne inselförmige Stellen zu sehen waren, die schneller erstarrten, als die übrige Oberfläche. Es handelt sich hier wohl um Gerinnungszentra, die aus den in der Spritze gebildeten Fibrinflöckchen bestehen.

3. Die Form des Gerinnungsgefäßes.

Wie schon erwähnt, benutzte Morawitz zur Bestimmung der GZ Wiegegläschen, Fonio und im Anschluß an diesen auch Stephan⁹⁾ nahmen Uhrgläser. Um Störungen durch verschiedenartiges Ausfallen der Gläser zu vermeiden, titrierte Stephan seine Gläser vor der eigentlichen Benutzung im Gerinnungsversuche aus und benutzte nur solche Gläschen, in denen gleiche Blutmengen in derselben Zeit gerannen.

Mein Bestreben ging dahin, Gerinnungsgefäße ausfindig zu machen, die eine mathematisch exakt definierbare Oberfläche aufweisen. Als sehr geeignet für meine Zwecke erwiesen sich Brillengläser. Ihre Oberfläche ist ein Teil einer Kugelfläche von bekannter Krümmung. Die Krümmung wird in der Brillenoptik gemessen in Dioptrien und ich behalte dieses Maß im folgenden bei. Hat man bikonkave Gläser, so weisen beide Oberflächen gleiche Krümmung auf. Die Dioptrienzahl der einzelnen Krümmung ist in diesem Fall gleich der halben brechenden Kraft des Glases, die ebenfalls in Dioptrien gemessen wird. Ein bikonkaves Glas von $-20,0$ Dioptrien, wie ich es hauptsächlich verwende, hat also zwei konkave Oberflächen von je $-10,0$ Dioptrien Krümmung. Bei periskopischen Gläsern ist das natürlich anders: ein konvex-konkaves Punktalglas von Zeiß von $-13,0$ Dioptrien brechender Kraft hat z. B. eine konvexe Fläche von $+2,0$ Dioptrien und eine konkave von $-15,0$ Dioptrien. In diesem Fall muß man die einzelnen Flächen durch Aufsetzen eines Sphärometers ausmessen.

Ein Uhrglas ist nun, wie ich durch Messungen mit dem Sphärometer feststellte, nichts weniger als ein geometrisch einfach definierbares Gebilde: Es nimmt im allgemeinen die Krümmung eines Uhrglases von der Mitte nach den Rändern hin zu, und verschiedene Uhrgläser unterscheiden sich unter Umständen sehr erheblich voneinander, wenn man die Krümmung an anologen Stellen, am besten möglichst genau in der Mitte mißt: man findet an dieser Stelle bei verschiedenen Uhrgläsern Krümmungen, die etwa zwischen $-4,0$ und $-10,0$ Dioptrien schwanken.

Es ist nun bei Anwendung von Gläsern mit kugelförmiger Oberfläche ein ganz bestimmter Einfluß des Krümmungsgrades auf die GZ-Werte vor auszusehen. Aus geometrischen Gründen steht nämlich die gleiche Flüssigkeitsmenge, gleichmäßige Ausbreitung vorausgesetzt, in flacheren Gläsern mit einer größeren Oberfläche in Berührung als in stärker gekrümmten. Dies läßt sich auch ohne lange Rechnung leicht einsehen, wenn man sich den Grenzfall vorstellt, nämlich die Ausbreitung der Flüssigkeit auf einem Glase ohne jede Krümmung, auf einer planen Glasplatte. Eine vollkommen benetzende Flüssigkeit wird sich hier so lange auszubreiten suchen, bis alle Flüssigkeitsteilchen der Glaswand direkt anliegen; die Berührungsfläche zwischen Flüssigkeit und Wand ist dann maximal, es gibt keine „im Innern“ der Flüssigkeit liegenden Teilchen mehr. Je geringer also die Krümmung, desto größer bei gleicher Flüssigkeitsmenge die thrombinbildende Berührungsfläche zwischen Glas und Blut, — desto kürzer die Gerinnungszeit.

Es gibt jedoch noch einen zweiten Grund für die Abhängigkeit der GZ von der Krümmung, und zwar muß dieser seine Wirkung im gleichen Sinne äußern wie der oben besprochene. Es wird nämlich in einem flacheren Glase die Mitte des Flüssigkeitsspiegels gleicher Blutmengen einen kleineren Abstand von der Glaswand haben als in einem stärker gekrümmten Glase, und auch aus diesem Grunde früher zur Gerinnung kommen. Wir haben hier also denselben Einfluß, wie wir ihn soeben im Abschnitt I dieser Arbeit kennengelernt haben.

Aus unsern Betrachtungen folgt weiter: bei maximaler Ausbreitung der Blutmenge auf der Glasfläche — oder, was dasselbe ist, bei minimaler Dicke der Blutschicht — muß im Augenblicke des Gerinnungsbegins sogleich die ganze Fibrinmenge niedergeschlagen werden, da ja alle Blutteilchen der thrombinbildenden Wand anliegen. Die Begriffe der Reaktionszeit und der Gerinnungszeit verschmelzen hier also miteinander: die Gerinnungszeit einer beliebig großen Blutmenge muß bei maximaler Ausbreitung gleich sein der Reaktionszeit desselben Blutes bei derselben Temperatur. Je stärker die Krümmung des Glases, je kleiner die vom Blut benetzte Fläche, desto weiter liegen Gerinnungszeit und Reaktionszeit auseinander.

Nun sahen wir, daß die Reaktionszeit eines Blutes von einer geringeren Anzahl Komponenten abhängig ist als die Gerinnungszeit, nämlich nur von Temperatur und Bewegung, nicht dagegen von angewandeter Blutmenge und nicht von der Form des Gerinnungsgefäßes. Hieraus und aus dem soeben abgeleiteten Satz vom allmählichen Zusammenfließen der Reaktionszeit und der Gerinnungszeit mit abnehmender Krümmung folgt sofort, daß die Einflüsse, die sich nur in der Gerinnungszeit im Gegensatz zur Reaktionszeit geltend machen*), dies um so deutlicher tun müssen, je stärker die Krümmung des Gerinnungsglases ist, da ja mit steigender Krümmung die GZ sich immer mehr von der RZ und deren Eigenheiten entfernt.

Nach diesen etwas komplizierten Erörterungen wenden wir uns den Versuchen zu, die den soeben deduzierten Einfluß der Krümmung des Gefäßes belegen sollen. Die Tab. III zeigt an 5 beliebig herausgegriffenen Versuchen, daß unter sonst gleichen Bedingungen die GZ-Werte tatsächlich einen erheblichen Anstieg mit zunehmender Krümmung des Gerinnungsglases erkennen lassen.

Tabelle III.

Krümmung in Dioptrien	GZ-Werte				
	Vers. I	Vers. II	Vers. III	Vers. IV	Vers. V
— 2,5	35	36	40	27	22
— 5,0	37	45	45	45	28
— 10,0	42	61	50	48	34
— 15,0	46	67	55	58	41

Es erhebt sich nun die weitere Frage, ob es für die praktische Brauchbarkeit der Methode völlig gleichgültig ist, welche Art von Gläsern man zu seinen Versuchen benutzt, schärfer gekrümmte oder flachere. Dies ist nicht der Fall; es läßt sich vielmehr sehr deutlich zeigen, daß die Übereinstimmung zweier Parallelbestimmungen um so genauer ausfällt, je tiefer die verwendeten Gläser sind. In flachen Gläsern erhält man sehr stark schwankende Werte und zwar aus folgenden Gründen: In einem tiefen Brillenglase breitet sich eine Flüssigkeitsmenge nach allen Seiten gleichmäßig aus, so daß ihre Oberfläche die Form eines Kreises annimmt. Je flacher das Glas, desto unregelmäßiger wird die von der Flüssigkeit angenommene Form. Diese Erscheinung macht sich ganz besonders bei einer so viskösen Flüssigkeit, wie das Blut sie vorstellt, geltend. Nur in Gläsern von einiger Tiefe erreichen wir also in Parallelversuchen Gleichheit der von der Blutmenge angenommenen Form und daher auch Übereinstimmung der GZ-Werte.

*) Nämlich Blutmenge und Form des Gefäßes.

Abb. 1 soll das eben Gesagte verdeutlichen; sie gibt in $\frac{2}{3}$ der natürlichen Größe die Formen wieder, die je 1 ccm Blut in einem Versuche auf Brillengläsern verschiedenen Krümmungsgrades annahm: wir sehen im $-2,5$ -Glas eine völlig unregelmäßige, kaum noch an den Kreis erinnernde

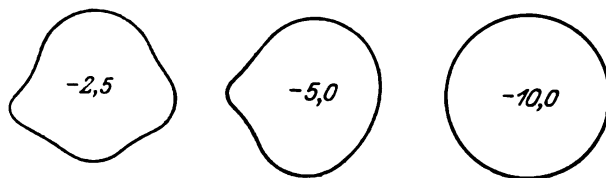


Abb. 1.

Figur, im $-5,0$ -Glas wird die Annäherung an die Kreisform schon wesentlich besser erreicht und im $-10,0$ -Glas endlich haben wir wirklich eine kreisförmige Oberfläche vor uns.

Die Tab. IV endlich gibt die Ergebnisse einiger Parallelbestimmungen der Gerinnungszeit in Gläsern verschiedener Krümmung wieder.

Tabelle IV.

Krümmung in Dioptrien	GZ-Werte	
	Vers. I	Vers. II
$-2,5$	27	26
	37	35
$-10,0$	48	44
	51	45
$-15,0$	58	50
	59,5	50

Wir finden also sehr große Differenzen der beiden Parallelbestimmungen in den flachen $-2,5$ -Gläsern, ausgezeichnete Übereinstimmung dagegen in den scharf gekrümmten Gläsern von $-10,0$ und $-15,0$ Dioptrien.

In einer großen Zahl von Bestimmungen überzeugte ich mich, daß die Krümmung von $-10,0$ Dioptrien für alle Zwecke genügt. Diese Gläser haben vor den mit $-15,0$ Dioptrien Krümmung auch den Vorteil größerer Billigkeit, denn es sind gewöhnliche bikonkave Gläser, die Krümmung von $-15,0$ Dioptrien ist dagegen meines Wissens nur in den recht teuren Zeißschen Punktalgläsern von $-13,0$ Dioptrien brechender Kraft erhältlich.

Es sei hier noch bemerkt, daß Brillengläser von $-10,0$ Dioptrien Krümmung den gewöhnlichen Uhrgläsern nicht nur wegen der exakteren Oberfläche, sondern auch wegen ihrer meist größeren Tiefe vorzuziehen sind, denn die im Handel befindlichen Uhrgläser weisen in der Mitte eine mit dem Sphärometer gemessene Krümmung auf, die gewöhnlich kleiner

als $-10,0$ Dioptrien ist. Krümmungen von $-5,0$ bis $-6,0$, wie sie sich bei den Uhrgläsern anscheinend am häufigsten finden, reichen zur Erzielung guter Übereinstimmung bei Parallelversuchen noch nicht ganz aus.

Die folgende Betrachtung aber wird uns die Notwendigkeit der Wahl von Gerinnungsgläsern geeigneter Krümmung ganz besonders deutlich vor Augen führen. Werfen wir noch einen Blick auf Tab. III.

Wir wollen einmal die in den vier verschiedenen Horizontalreihen stehenden GZ-Werte ihrer Größe nach in absteigender Reihenfolge anordnen. Wir erhalten dann in der Horizontalreihe $-15,0$ diese Reihenfolge:

Vers. II
 „ IV
 „ III
 „ I
 „ V

und in der Reihe $-15,0$ die folgende:

Vers. II
 „ III
 „ IV
 „ I
 „ V

Daß in diesen beiden Reihen die Versuche III und IV ihren Platz gewechselt haben, erklärt sich daraus, daß die Unterschiede der GZ-Werte der Versuche III und IV bereits innerhalb der Fehlergrenzen der Methode liegen, denn es handelt sich um Differenzen von 2–3 Minuten, das sind ungefähr 4–5% der absoluten Werte. Die GZ-Werte von Versuch III und IV sind also praktisch gleich und die richtige Reihenfolge der Gerinnungszeiten, wie man sie immer finden sollte, wäre also die folgende:

Vers. II
 Vers. III = Vers. IV
 Vers. I
 Vers. V

Vergleichen wir mit diesem Ergebnis nunmehr das mit den Gläsern schwächerer Krümmung erhaltene. Die Horizontalreihe $-5,0$ liefert die falsche Reihenfolge:

Vers. II = Vers. III = Vers. IV
 Vers. I
 Vers. V

die Horizontalreihe $-2,5$ endlich das noch schlechtere Resultat:

Vers. III
 Vers. I = Vers. II
 Vers. IV
 Vers. V

Schlagender als durch den so erbrachten Nachweis, daß man mit Gläsern zu schwacher Krümmung unter Umständen zu völlig falschen Ergebnissen kommen kann, läßt sich die Wichtigkeit der Wahl rationeller Gerinnungsgefäße wohl nicht zeigen.

Es ist nach dem Gesagten selbstverständlich, daß eine Verwendung von Uhrgläsern, die man durch einen Probegerinnungsversuch aus- titriert, wie dies Stephan tut, nicht annähernd dieselbe Sicherheit für wirkliche Übereinstimmung der Gläser gewährt, wie meine Methode. Denn bei den starken Schwankungen, welche die Gerinnungszeit in flacheren Gläsern aufweist, können einmal praktisch gleiche GZ-Werte in erheblich verschiedenen Gläsern zustande kommen (siehe Tab. III, Vers. I. — 2,5 GZ = 35; — 5,0 GZ = 37), während vielleicht ein anderer Versuch zu gänzlich verschiedenen Werten führt.

4. Der Einfluß der Bewegung des Blutes.

Über den Einfluß der mit dem Blute während des Gerinnungsvor- ganges vorgenommenen Bewegungen orientiert die folgende Tabelle. Benutzt wurden wie gewöhnlich Brillengläser von — 10,0 Dioptrien.

Tabelle V.

Versuch	Neigung der Gläser	GZ
1	a) jede Minute mehrmals	28
	b) jede V Minute 2 mal	58
2	a) jede Minute 2 mal	28
	b) jede III Minute 2 mal	37
3	a) jede Minute mehrmals	20
	b) erst gegen Ende der Gerinnung einigemale	47
4	a) jede Minute 2 mal	37
	b) jede V Minute 2 mal	57

Der Einfluß der Bewegung auf die Gerinnungszeit ist also ganz über- raschend groß. Die hieraus resultierende Fehlerquelle ist jedoch leicht unschädlich zu machen dadurch, daß man das Neigen der Gläschen nach der Uhr in regelmäßigen Abständen vornimmt — ich tue es jede Minute einmal — und nach Möglichkeit darauf achtet, daß die Bewegung auch gleich weite Exkursionen macht und mit annähernd derselben Geschwindigkeit ausgeführt wird. Bei Beobachtung dieser Vorsichts- maßregeln erhält man sehr gute Übereinstimmung der Parallelversuche. Will man also nachprüfbare Werte der Gerinnungszeit angeben, so hat man die Art und Weise, in welcher man die Bewegungen zur Kontrolle des Gerinnungsvorganges ausführte, genau zu beschreiben.

Die Ursache der Gerinnungsbeschleunigung durch die Bewegung hat man wahrscheinlich in einer besseren Durchmischung der Blutflüssigkeit mit dem an der Wand gebildeten Thrombin zu suchen.

5. Der Temperatureinfluß.

Die Ausschaltung des Temperatureinflusses gelang durch die Konstruktion des nebenstehend im Längsschnitt abgebildeten Gerinnungsthermostaten*).

Der Apparat besteht aus einem auf 4 Füßen ruhenden Blechkasten mit doppelten Seitenwänden und doppeltem Boden. Der Außenmantel M des Apparates dient zur Aufnahme des Heizwassers, dessen Temperatur durch ein von oben hineinragendes Thermometer Th_1 kontrolliert werden kann.

Durch eine unter den Thermostaten gestellte kleine Gasflamme kann die Wassertemperatur reguliert werden.

Das herausnehmbare Dach D des Apparates ist zur Vermeidung von Wärmeverlusten ebenfalls doppelwandig und mit einer Öffnung in Form eines kurzen Rohrstutzens versehen. Der Apparat hat 2 Doppelfenster, das eine F_1 an der Vorderwand zur Beobachtung des Innenraumes, das zweite F_2 dem ersten genau gegenüberliegend an der Hinterwand zur Beleuchtung des Innenraumes durch Tageslicht oder eine künstliche Lichtquelle. Die Fenster sind als Doppelfenster ausgebildet zwecks besserer Wärmeisolierung. Während das hintere Fenster fest eingekittet ist, liegt das vordere Fenster in einer doppelwandigen Blechtür T , die den Zugang zum Innern des Apparates vermittelt. Sowohl die Tür wie das Dach des Apparates erlauben mittels einer

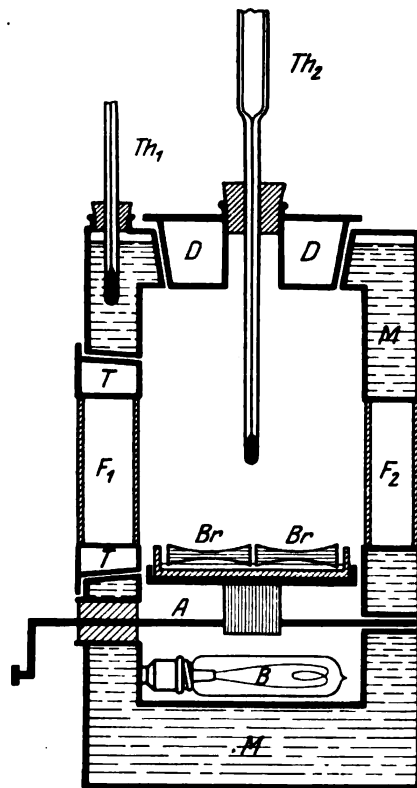


Abb. 2.

Gummiabdichtung einen luftdichten Verschuß. Das feste Anpressen der Tür und des Daches wird durch einige drehbare Riegel besorgt.

Dicht über dem Boden des Apparates ist in horizontaler Lage eine schmale zylindrisch geformte Glühbirne B angebracht, die als Wärmequelle für das Innere dient, um dieses durch kurzes Einschalten des Stromes schnell auf die gewünschte Temperatur bringen zu können; wegen der schlechten Wärmeleitfähigkeit der Luft dauert es sonst nämlich

*) Eine kurze Beschreibung des Prinzips dieses Apparates gab ich bereits in einer früheren Arbeit⁶⁾.

ziemlich lange, bis das Innere der Kammer die Temperatur des Heizwassers angenommen hat.

Dicht unterhalb der Mitte der Türe führt unter luftdichtem Abschluß quer durch den Apparat von vorn nach hinten eine horizontale Metallachse *A*, deren vorderes Ende als Griff ausgebildet ist, vermittels dessen man die Achse in ihren Lagern drehen kann. Die Achse trägt im Innern des Apparates abnehmbar aufmontiert eine Blechscheibe mit hochgebogenen Seitenrändern. Diese Scheibe dient als Unterlage für eine Petrischale und diese wieder zur Aufnahme der Brillengläser *Br* für den Gerinnungsversuch. In Höhe der Petrischale wird die rechte Seitenwand durchsetzt von einem kurzen Rohr. Durch dieses hindurch erfolgt mittels einer längeren Kanüle das Einspritzen des Blutes in die Gläser. Das Rohr ist für gewöhnlich durch einen Gummistopfen verschlossen.

Durch Drehen der Achse kann man ein seitliches Neigen der Gläser zum Zwecke der Kontrolle des Gerinnungsvorganges bewerkstelligen. Die Fenster liegen mit ihrem unteren Rande gerade in Höhe der Petrischale, so daß man sehr flach über die Blutoberfläche hin gegen die Lichtquelle visieren kann, was die vorteilhafteste Art der Beobachtung erlaubt.

Durch die mit durchbohrtem Korken versehene Öffnung des Deckels führt man ein langes möglichst empfindliches Thermometer Th_2 ein. Da Wärmeverluste während des Einspritzens des Blutes durch die kleine seitliche Öffnung nicht eintreten, so kann man sagen, daß die Forderung der Temperaturkonstanz bei diesem Apparat in vollkommener Weise erfüllt ist.

Um Verdunsten des Blutes während der Gerinnung zu verhindern, hat man Sorge zu tragen, daß die Luft im Apparat wasserdampfgesättigt ist. Ich erreiche dies, indem ich das als Unterlage für die Brillengläser in der Petrischale dienende Stück Zellstoff mit Wasser durchtränke.

6. Die Ausführung eines Gerinnungsversuches.

Man stellt zwei sorgfältig mit destilliertem Wasser, Alkohol und Äther gereinigte Brillengläser von $-10,0$ Dioptrien innerer Krümmung und ca. 4 cm Durchmesser in Richtung der Achse hintereinander in die mit einer Schicht wassergetränktem Zellstoff ausgekleidete Petrischale, verschließt die Tür und bringt das Wasser im Mantel und die Luft im Beobachtungsraum auf die gewünschte Temperatur. Man wartet einige Zeit, damit die Gläser ebenfalls die richtige Temperatur annehmen können. Dann Venenpunktion mit sauberer und trockener 10 ccm-Spritze und Einspritzen der gleichen Anzahl Tropfen Blut durch die seitliche Öffnung in jedes der beiden Gläser. Ich verwende gewöhnlich Blutmengen von 0,75 oder 1,0 ccm.

Beim Eintropfen hat man auf genau gleiche Haltung der Nadel zu achten. Besonders praktisch wäre vielleicht die Verwendung einer vorn rechtwinklig abgebogenen Kanüle ohne Spitze. Aus einer solchen Kanüle könnte man bei horizontaler Haltung der Spritze das Blut in vertikaler Richtung in die Gläser tropfen lassen.

Man achtet darauf, daß die Tropfen auf die tiefste Stelle der Gläser fallen, da nur so eine gleichmäßige Ausbreitung des Blutes zu genauer Kreisform gewährleistet ist. Dann Verschließen des Eintropfrohrs durch Stopfen.

Notieren der Zeit. Kontrolle der Temperatur.

Jede Minute einmal sanftes Neigen der Schälchen nach beiden Seiten, wobei darauf zu achten ist, daß das Blut nicht durch Überfließen seine ursprüngliche kreisförmige Berührungsfläche mit dem Glase vergrößert, da sonst schnellere Gerinnung erfolgt. Der Zeitpunkt, in welchem bei Neigung der Schälchen nicht die geringste Bewegung der Oberfläche des Blutes mehr wahrzunehmen ist, wird als Ende der Gerinnung vermerkt.

Die Übereinstimmung der beiden Kontrollen ist bei genauer Beobachtung aller besprochenen Vorsichtsmaßregeln ausgezeichnet. Die Unsicherheit in der Bestimmung des Gerinnungsendes, das ja nicht einen scharf charakterisierten Augenblick vorstellt wie der Gerinnungsbeginn, ist nach meinen Erfahrungen nur klein. Derselbe Beobachter erhält zweifellos Resultate, die ausgezeichnet miteinander vergleichbar sind. Aber auch die Gerinnungszeiten, die von verschiedenen Beobachtern unabhängig voneinander an demselben Blut bestimmt werden, scheinen nur wenig voneinander zu differieren, so daß von hier der Aufstellung von Normen für die Gerinnungszeit nichts im Wege stehen dürfte.

7. Die Fehlergrenzen der Methode.

Wir haben zum Schluß noch die Fehlergrenzen der besprochenen Methode zur Bestimmung der Gerinnungszeit zu erörtern. Hierzu noch einige prinzipielle Bemerkungen:

Wir haben voneinander zu unterscheiden zwei verschiedene Arten von Fehlerquellen:

A) diejenigen, welche zu Schwankungen in der Bestimmung der Gerinnungszeit einer Gerinnungsflüssigkeit von konstanten Eigenschaften führen. Nur mit diesen Einflüssen hat sich unsere Arbeit eingehend beschäftigt und gezeigt, wie man die Störungen eliminieren kann.

B) die in der Methode zur Blutentnahme liegenden Fehlerquellen. Diese müssen also allen Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit oder der Reaktionszeit des Venenblutes gemeinsam sein. Durch diese Fehlerquellen wird bewirkt, daß man das Blut nicht in dem Zustande

in die Spritze und damit auch in die Gerinnungsgefäße bekommt, wie es für gewöhnlich in den Gefäßen kreist.

Ein Eingehen auf diese zweite Art der Fehlerquellen, die sich störend bemerkbar machen können, wenn man etwa die Beeinflussung der Gerinnungsfähigkeit des Venenblutes durch therapeutische Maßnahmen studieren will, lag außerhalb des Rahmens dieser Arbeit, die sich nur mit den physikalischen Grundlagen der Methodik befassen sollte, während bei der Klasse B der Störungen hauptsächlich chemische oder physikalisch-chemische Einflüsse in Frage kommen dürften. Hier ist zu denken an Unterschiede der CO_2 -Spannung oder andersartige Beeinflussungen der Zusammensetzung des Blutes infolge verschiedenartiger Maßnahmen bei der Venenpunktion.

Der Gesamtfehler bei einer Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit des Venenblutes setzt sich also zusammen aus den einzelnen Fehlern der Sorte A und B. Wir sind in der Lage, ihre relative Beteiligung am Gesamtfehler abzuschätzen.

Beobachtet man die in dieser Arbeit besprochenen Vorsichtsmaßnahmen zur Eliminierung der störenden Einflüsse der Klasse A, so wird man an einem Blut von sicher konstanten Eigenschaften nur sehr geringe Schwankungen der GZ-Werte erhalten, die maximal 6% betragen dürften. In der Regel wird sogar die Übereinstimmung weit besser sein. Untersuchen wir aber das Blut eines Menschen, indem wir in möglichst kurzem zeitlichen Abstände zwei möglichst gleichartige Venenpunktionen ausführen und an beiden Blutproben die Gerinnungszeit bestimmen, so werden wir häufig GZ-Werte finden, die weit weniger gut miteinander übereinstimmen. Da man nicht gut annehmen kann, daß das Blut in so kurzer Zeit aus inneren Ursachen eine erheblichere Änderung seiner Eigenschaften erfährt, so muß man den Grund für die mangelhafte Übereinstimmung in unbeabsichtigten Verschiedenheiten in der Ausführung der Blutentnahme erblicken.

Der Anteil dieser Fehlerquelle ist wie gesagt größer als der unter A besprochene, jetzt praktisch eliminierte.

Die gesamte Fehlergrenze der Methode schätze ich in Übereinstimmung mit Morawitz auf ca. 20%.

Systematische Untersuchungen über die durch die Ausführung der Blutentnahme bedingten Fehlerquellen und ihre Vermeidung sind noch im Gange. Es ist zu hoffen, daß es durch eine besondere Methode der Venenpunktion gelingen wird, auch diese Fehlerquelle ebenso unschädlich zu machen wie die in dieser Arbeit besprochenen.

Von der Lösung dieser Aufgabe hängt also nunmehr die Erreichung unseres Zieles ab: die Aufstellung möglichst engbegrenzter Normen für die Gerinnungszeit des Venenblutes.

Nicht dagegen ist dieses Ziel auf dem aus Unkenntnis des relativen Anteils der verschiedenen Fehlerquellen bisher üblichen Wege zu erreichen, der in der Erinnerung immer neuer, mehr oder minder komplizierter Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit bestand.

Zusammenfassung.

Bei den Methoden zur Ermittlung zeitlicher Gerinnungsdaten sind dem Prinzip nach zu unterscheiden

1. die Methoden zur Bestimmung der „Reaktionszeit“, d. i. der Zeit von der Blutentnahme bis zum Beginn der Gerinnung und
2. die Methoden zur Bestimmung der eigentlichen „Gerinnungszeit“ (GZ), d. h. der Zeit von der Blutentnahme bis zum Festwerden des Blutes.

Die Unterscheidung hat praktische Wichtigkeit, da von dem Prinzip der verwendeten Methode die Zahl und Art der in Betracht kommenden Fehlerquellen abhängt.

Hat man eine Gerinnungsflüssigkeit mit konstanten Eigenschaften, so ist die ermittelte Reaktionszeit abhängig von folgenden äußeren Bedingungen:

- a) von der Versuchstemperatur,
- b) von den mechanischen Manipulationen, die mit dem Blut während des Gerinnungsvorganges vorgenommen werden; die Reaktionszeiten sind dagegen unabhängig von der verwendeten Blutmenge und von der Form des zur Untersuchung benutzten Glasgefäßes.

Bei den Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit sind dagegen diese beiden Faktoren mit von ausschlaggebender Bedeutung.

Es werden an einer Methode zur Bestimmung der Gerinnungszeit, deren Prinzip von Morawitz und Bierich stammt, Untersuchungen angestellt über den zahlenmäßigen Einfluß der verschiedenen Fehlerquellen. Die Untersuchungen haben im wesentlichen folgende Ergebnisse:

1. Es wird eine Fehlerquelle bei der Abmessung der zu untersuchenden Blutmenge aufgedeckt, die darin besteht, daß die Tropfengröße eine starke Abhängigkeit von der Haltung der Spritze beim Austropfen des Blutes aufweist.
2. Es wird gezeigt, daß nur die Blutportionen einer Punktion zu Gerinnungsuntersuchungen verwendet werden dürfen, die sich ohne Anwendung von stärkerem Druck aus der Spritze in die Gläser bringen lassen. Setzt die Gerinnung bereits in der Spritze ein, was man an dem größeren Widerstande beim Ausspritzen erkennt, so erhält man unter Umständen viel zu kurze Gerinnungszeiten infolge der Beschleunigung des Gerinnungsvorganges durch in der Spritze vorgebildetes Fibrin.
3. Es wird der Einfluß der Form des Gerinnungsgefäßes auf die Größe der Gerinnungszeit untersucht. Benutzt werden hierbei Brillengläser

verschiedenen Krümmungsgrades. Unter sonst gleichen Bedingungen ist die Gerinnungszeit um so größer, je stärker die Krümmung des verwendeten Glases ist. Bei vollkommener Ausbreitung der Gerinnungsflüssigkeit auf einer planen Glasfläche müssen die Begriffe „Reaktionszeit und „Gerinnungszeit“ zusammenfallen. Es werden die theoretischen Gründe für dieses Verhalten erörtert.

Es wird dann gezeigt, daß die Übereinstimmung von Parallelversuchen um so besser ist, je tiefer die benutzten Gläser sind. Als gut geeignet für Gerinnungsuntersuchungen werden bikonkave Brillengläser von $-20,0$ Dioptrien brechender Kraft = $-10,0$ Dioptrien Oberflächenkrümmung empfohlen. Es wird nachgewiesen, daß die Verwendung zu flacher Gläser zu völlig falschen Ergebnissen bei der Bestimmung der Gerinnungszeiten führen kann.

4. Es wird gezeigt, daß häufigeres Bewegen der Gerinnungsgläser den Vorgang der Gerinnung außerordentlich stark beschleunigt.

5. Es wird die Konstruktion eines Gerinnungsthermostaten beschrieben, der gestattet, die Beobachtung des Gerinnungsvorganges bei beliebig einstellbarer konstanter Temperatur vorzunehmen.

Bei Einhaltung aller besprochenen Vorsichtsmaßregeln ist die Übereinstimmung von Parallelversuchen an einer Gerinnungsflüssigkeit mit konstanten Eigenschaften sehr befriedigend. Nach Ausschaltung der in der Arbeit untersuchten Fehlerquellen liegen die Hauptschwierigkeiten bei Gerinnungsuntersuchungen in der Methode der Blutentnahme aus der Vene. Diese Fehlerquelle bedarf zu ihrer Beseitigung noch weiterer eingehender Untersuchungen, über deren Ergebnisse später berichtet werden wird.

Literaturverzeichnis.

1) Morawitz, Die Blutgerinnung, in Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 5, 1. — 2) Bürker, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 102, 36; 118, 452. — 3) Morawitz und Bierich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 56, 115. 1906. — 4) Fonio, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 27. — 5) Sahli, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1910, S. 99. — 6) Wöhlisch, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43. — 7) Wöhlisch und Pieritz, dieses Heft. — 8) Wöhlisch, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31. — 9) Stephan, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 11.

Untersuchungen zur Methodik der vergleichenden Thrombinbestimmung im Serum.

(Wöhlisch, Untersuchungen über Blutgerinnung, V.)*)

Von

Edgar Wöhlisch und Konrad Pieritz.

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

(Eingegangen am 16. Januar 1922.)

Der Vorgang der Gerinnung des Blutes zeigt in seinem zeitlichen Verlauf eine komplizierte, noch keineswegs voll aufgeklärte Abhängigkeit von einer ganzen Anzahl verschiedener Faktoren.

Hier wären unter anderen zu nennen die Konzentration des Fibrinogens im Plasma sowie der durch das jeweilige physikalisch-chemische Milieu bedingte Dispersitätsgrad dieses Eiweißkörpers. Des weiteren hat man zu denken an die Anwesenheit von gerinnungshemmenden oder fördernden Stoffen, die in anderer Weise als durch Änderung des Dispersitätsgrades die Geschwindigkeit der Gerinnung beeinflussen können.

Endlich ist von ausschlaggebender Bedeutung die im Blute gebildete mehr oder minder große Menge des Thrombins, also jener gerinnungsauslösenden Substanz, die nach den älteren Gerinnungstheorien von A. Schmidt und C. Morawitz als ein Ferment aufgefaßt wird, durch das die Umwandlung des gelösten Fibrinogens in das unlösliche Fibrin bewirkt wird, während neuere Theorien der Gerinnung (z. B. die von A. Nolf oder von Herzfeld und Klinger) dem Thrombin den Fermentcharakter absprechen wollen.

Aufgabe der wissenschaftlichen Analyse ist es, nach Möglichkeit den jeweiligen Angriffspunkt eines gerinnungsbeeinflussenden Agens aufzudecken.

Uns interessiert hier insbesondere die Summe jener Agenzien, die sich im Serum des Blutes nach Ablauf des Gerinnungsvorganges nachweisen lassen, wobei der Wichtigkeit nach an erster Stelle der wechselnde Thrombingehalt des Serums stehen dürfte. Es ist hier zu bemerken,

*) Mitteilung I. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8. Mitteilung II. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30. Mitteilung III. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43. Mitteilung IV. Dieses Heft, vorstehende Arbeit.

daß die quantitative Ermittlung der im Serum vorhandenen Thrombinmenge keineswegs der Bestimmung der gesamten während der Gerinnung gebildeten Thrombinmenge gleichkommt. Denn einmal wird, wie besonders Stromberg, ein Schüler von Morawitz, nachgewiesen hat, ein großer Teil des gebildeten Thrombins von dem Fibrin wahrscheinlich durch einen Adsorptionsvorgang gebunden. Außerdem geht aber auch das im Serum vorhandene Thrombin im Laufe der Zeit in einen inaktiven Zustand (Metathrombin nach Morawitz) über. Trotz alledem ist eine vergleichende Bestimmung des Thrombingehaltes des Serums von großer Bedeutung, wie im folgenden noch an einigen Beispielen erläutert werden wird.

Zur möglichst genauen quantitativen Bestimmung des Thrombins liegt eine Methode von Wohlgemuth¹⁾ vor, die darauf beruht, daß das Thrombin durch Magnesiumsulfat unter Geltung stöchiometrischer Beziehungen paralytisch werden soll. Bei der Wohlgemuthschen Methode wird demgemäß eine Reihe von Reagensgläsern mit absteigenden Quantitäten Serum beschickt, die Volumdifferenzen mit den entsprechenden Mengen 1proz. kalkfreier Kochsalzlösung ausgeglichen und jedem Glas 2 ccm eines nach A. Schmidt bereiteten Magnesiumsulfatplasmas zugesetzt. Indem man nach 24stündigem Verweilen der Gläser im Eisschrank kontrolliert, welche Serummenge eben noch gerinnungsauslösend wirkt, kann man den Grenzwert der koagulierenden Kraft des Serums bestimmen und hat damit ein relatives Maß für seinen Thrombingehalt.

Über eine neue, besonders einfache und schnell zum Resultat führende Methode berichtete R. Stephan²⁾. Er ermittelte die von einer bestimmten Menge des zu untersuchenden Serums durch Zusatz zu einem frischen Kontrollblute in diesem hervorgerufene Beschleunigung der Gerinnung. Man bestimmt zu diesem Zweck einmal die Gerinnungszeit (GZ) von 1 ccm des Blutes ohne Serumzusatz, indem man den Zeitpunkt ermittelt, in dem das in einem Uhrschälchen befindliche Blut bei einer Neigung des Schälchens keine Bewegung seiner Oberfläche mehr erkennen läßt. In gleicher Weise bestimmt man die GZ von 1 ccm desselben Blutes, dem 0,05 ccm des zu untersuchenden Serums zugesetzt sind.

Den Quotienten aus den GZ-Werten des Kontrollblutes ohne Serum und mit Serumzusatz bezeichnet Stephan als „Gerinnungsbeschleunigungsfaktor“. Über diese Größe äußert sich Stephan folgendermaßen: „Der GBF des Normalserums hat sich in sehr zahlreichen Versuchen als Konstante erwiesen, die zwischen 1,4 und 1,8 schwankt, vorausgesetzt, daß Normalblut zum Gerinnungsversuch verwendet wird.“

Es muß hier sogleich bemerkt werden, daß die Stephensche Methode streng genommen nicht lediglich den Thrombingehalt des Serums ermit-

telt, sondern vielmehr die Summe der im Serum enthaltenen gerinnungsaktiven Einflüsse. Denn „gerinnungsbeschleunigend“ können die verschiedensten Substanzen wirken, die mit dem Thrombin nicht das geringste zu tun haben; nur solchen Agenzien dagegen, die fähig sind, den Gerinnungsvorgang wirklich „auszulösen“ können wir vorläufig definitionsgemäß den Thrombincharakter zuerkennen. Dabei bleibt vorerst dahingestellt, ob das Thrombin überhaupt eine einheitliche, chemisch charakterisierbare Substanz darstellt.

Da es indessen alle Wahrscheinlichkeit für sich hat, daß der bei weitem größte Anteil an der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung eines Serums auf das Thrombin entfällt, so soll auch in dieser Arbeit, die sich mit Methoden zum Nachweis einer Gerinnungsbeschleunigung befaßt, der Einfachheit halber vom wechselnden Thrombingehalt gesprochen werden, statt, wie es richtiger wäre, von der „Summe der gerinnungsbeschleunigenden Einflüsse“.

Die eben besprochene Methode hat bisher folgende Anwendung gefunden: Stephan stellte fest, daß durch eine Röntgenbestrahlung der Milz der GBF-Wert eines Serums ansteigt, während gleichzeitig die Gerinnungszeit eines Blutes abnimmt. Während aber nach einigen — etwa 3 — Stunden die GZ ihr Minimum erreicht, um bald wieder zum Normalwert zurückzukehren, steigt der GBF weiter an und soll sein Maximum erst wesentlich später erlangen. Derselben Methode bedienen sich weiter Nonnenbruch und Szyska bei ihren Untersuchungen über Gerinnungsbeschleunigung durch Milzdiathermie³⁾ sowie durch Injektion von Euphyllin und anderen Amininen⁴⁾. Sie verwendeten die Stephansche Methode neben der von Wohlgemuth und konnten ein Parallelgehen der mit den beiden Methoden erzielten Ergebnisse feststellen. Ein Beweis für die Richtigkeit der eben geäußerten Ansicht, daß der Hauptanteil der Gerinnungsbeschleunigung dem Thrombin zu verdanken ist.

Mit der GBF-Methode arbeitete ferner der eine von uns (Wöhlisch) in Untersuchungen über Blutgerinnung bei Splenektomierten⁵⁾. Es konnte gezeigt werden, daß tatsächlich nach Exstirpation der Milz eine Röntgenbestrahlung der Milzgegend keinen Effekt auf GZ und GBF ausübt. Ferner zeigte Wöhlisch, daß GZ und GBF bei Hämophilen⁶⁾ durch Röntgenbestrahlung im selben Sinne beeinflußt werden wie beim Normalen und endlich⁷⁾, daß der GBF-Wert des Hämophilen durchaus von derselben Größenordnung ist wie der des Normalen, trotz der enormen Verlangsamung der hämophilen Blutgerinnung.

In einer kürzlich erschienen Arbeit berichtet Stephan⁸⁾, daß solche Einwirkungen auf den Organismus, die eine Erhöhung der gerinnungsbeschleunigenden Kraft des Serums bewirken, auch zu einer Steigerung der proteolytischen Fähigkeit des Serums führen. Stephan bringt beide

Erscheinungen in ursächlichen Zusammenhang, indem er annimmt, daß der höhere Trypsingehalt des Serums zu einer vermehrten Bildung von niederen Eiweißabbauprodukten und ihren Ca-Verbindungen — d. h. von Thrombin nach Herzfeld und Klinger — führe.

Wir sehen aus den vorstehenden kurzen Andeutungen, daß eine Thrombinbestimmung im Serum ein großes theoretisches Interesse besitzt.

Hatte die vorstehende Arbeit das Ziel, die Methodik zur Bestimmung der Gerinnungszeit eines Blutes auf eine möglichst exakte Basis zu stellen, so soll diese Arbeit einen kritischen und experimentellen Beitrag liefern zur Methodik der Thrombinbestimmung im Serum. Dabei befaßt sich der erste Teil unserer Arbeit mit der Frage, ob tatsächlich die von Stephan eingeführte, als Gerinnungsbeschleunigungsfaktor bezeichnete Größe die Eigenschaften einer Konstante aufweist. Im zweiten Teil der Arbeit berichten wir über eine neue Methode zur Bestimmung der gerinnungsbeschleunigenden Kraft eines Serums, die sich durch besondere Einfachheit und Exaktheit auszeichnet.

Teil I.

Stellt der Gerinnungsbeschleunigungsfaktor eine Konstante vor?

Der Gedanke, daß der Quotient aus den GZ-Werten eines Blutes mit und ohne Serumzusatz sich als eine Konstante erweisen soll, erscheint bei oberflächlicher Überlegung recht einleuchtend. Denn es ist ja denkbar, daß die Änderung der beiden Gerinnungszeiten, die an sich eine starke Variabilität mit den äußeren Bedingungen aufweisen, stets in proportionalem Verhältnis erfolgte, so daß ihr Quotient den gleichen Wert beibehält.

Ob dies zutrifft, soll durch die folgenden Untersuchungen entschieden werden. Im Anschluß an die Untersuchungen der vorherstehenden Arbeit über die Abhängigkeit der Gerinnungszeit eines Blutes von der Temperatur, der Krümmung der Oberfläche des Schälchens, mit der das Blut während der Gerinnung in Berührung steht, sowie von der mechanischen Bewegung des Blutes prüften wir, ob sich diese Einflüsse durch Bildung des Quotienten gerade kompensieren, so daß eine Konstante resultiert.

Ferner wurde noch untersucht, wie groß die Schwankung des GBF-Wertes eines Serums ist, wenn man sich zur Ermittlung dieses Wertes verschiedener Kontrollblute bedient.

1. Besteht ein Einfluß der mechanischen Bewegung des Blutes während des Gerinnungsvorganges auf die Größe des GBF-Wertes?

Wir sagten eben, daß sich der Gedanke von der Konstanz des GBF-Wertes bei oberflächlicher Überlegung als einleuchtend erweist.

Überlegt man sich die Sachlage jedoch genauer, so kommen sofort Bedenken, die wir an dieser Stelle eingehender besprechen wollen:

Die Gerinnungszeit eines Blutes wird durch Bewegung (Rühren, Schaukeln) stark abgekürzt. Dies beruht sicherlich zum großen Teil, wenn nicht sogar ausschließlich, darauf, daß durch die Bewegung dem an der Glaswand entstehenden Thrombin die Vermischung mit der Blutflüssigkeit erleichtert wird. Physikalisch gesprochen: Die Vermischung erfolgt bei Bewegung des Blutes zum größten Teil durch „Konvektion“, während sie in der Ruhe nur durch den langsamen Vorgang der Diffusion besorgt wird.

Neben dieser Art der Beschleunigung der Gerinnung durch Bewegung ist noch eine zweite Möglichkeit hierfür denkbar; es kann nämlich durch die Bewegung direkt die Ausflockung des Fibrinogens erleichtert werden. Ob dies der Fall ist, bzw. ob diese Frage überhaupt untersucht ist, darüber ist uns nichts bekannt. Es soll dieser Punkt ebenso wie andere Fragen aus der physikalischen Chemie der Gerinnung einer speziellen Untersuchung unterzogen werden. Da es sich bei der Bestimmung der GZ eines Blutes stets nur um ein sehr sanftes Neigen der Gläschchen handelt, so dürfte diese zweite mögliche Art der Beschleunigung des Gerinnungsvorganges kaum eine wesentliche Rolle spielen. Denn die Hauptbewegung ist hierbei eine Bewegung des Blutes relativ zur Glasoberfläche, also gerade eine Bewegung der thrombinbildenden Blutschicht, während das Innere des Blutes um so mehr in Ruhe bleibt, je weiter der Abstand von der Glaswand ist.

Was folgt aus diesen Betrachtungen für unsere Frage nach der Konstanz des GBF?

In dem Gläschen, welches das Kontrollblut ohne Serumzusatz enthält, muß der Einfluß der Bewegung des Schälchens sich in der üblichen Weise geltend machen. In dem Gläschen mit Serumzusatz jedoch erfolgt die Gerinnung zum größten Teil durch das von vornherein mit der Blutflüssigkeit gut vermischte zugesetzte Thrombin. Da nun diese Phase der Gerinnung, die Einwirkung des Thrombins auf das Fibrinogen nach dem oben Gesagten von der Bewegung unbeeinflusst bleiben dürfte, so kann sich in dem Gläschen mit Serumzusatz nur eine geringe oder gar keine Beschleunigung der Gerinnung durch stärkeres Schaukeln der Gläser bemerkbar machen. (Selbstverständliche Voraussetzung ist stets, daß das Glas ohne und mit Serum gleich oft und in gleicher Weise bewegt wird.)

Wir werden also vermuten, daß der Quotient aus den Gerinnungszeiten der Kontrolle ohne Serum und mit Serum durch häufigere Bewegung der Gläser zum Zwecke der Bestimmung des Gerinnungsendes kleinere Werte annehmen wird.

Die Richtigkeit dieser Überlegungen wurde durch die Versuche voll- bestätigt, deren zwei in der Tab. I zusammengestellt sind.

Tabelle I.

Versuch	Bewegung der Gläser	Gerinnungssystem	GZ	GBF
1	Jede Minute 5 mal	Blut A allein	36	2,0
		Blut A + Ser.	18	
	Jede III Minute 1 mal	Blut A allein	55	3,1
		Blut A + Ser.	18	
2	Jede Minute 5 mal	Blut B allein	25	2,3
		Blut B + Ser.	11	
	Jede IV Minute 2 mal	Blut B allein	45	3,8
		Blut B + Ser.	12	

2. Ist der GBF abhängig von der Form des zum Gerin- nungsversuch verwendeten Gefäßes?

In der vorherstehenden Arbeit wurde gezeigt, daß die Gerinnungszeit eines Blutes in erheblichem Maße von der Form des Gefäßes, in welchem der Gerinnungsversuch vorgenommen wird, abhängt, und zwar derart, daß die gleiche Blutmenge unter sonst gleichen Bedingungen in einem flacheren Gefäße schneller gerinnt als in einem tieferen. Es hat daher keinen Sinn, absolute Angaben über Gerinnungszeiten zu machen, wenn man nicht dabei mit angibt, wie stark die Krümmung der Ober- fläche des Gerinnungsgefäßes ist. Es lag nahe, zu untersuchen, ob man mit demselben Serum und demselben Kontrollblute in Gläsern verschie- dener Krümmung gleiche oder verschiedene GBF-Werte erhält. Tab. II

Tabelle II.

Versuch	t	Kr.	GZ _I	GZ _{II}	GBF
1	21,5°	—15	98	53	1,8
		—10	86	42	2,0
		— 2,5	53	27	1,9
2	20,0°	—15	48	12	4,0
		— 2,5	42	11	3,8
3	18,0°	—10	71	17	4,2
		— 2,5	57	13	4,4
4	16,0°	—15	169	20	8,5
		—10	141	14	10,1
		— 2,5	85	8	10,6
5	18,0°	—15	64	10	6,4
		—10	60	9	6,7
		— 2,5	40	7	5,7
6	18,5°	—15	89	22	4,0
		—10	51	14	3,6
		— 2,5	46	12	3,8
7	17,0°	—15	102	15,5	6,8
		—10	79	12,5	6,7
		— 2,5	47	8	5,9

enthält die Ergebnisse der Versuche. Unter Kr. ist die Krümmung der inneren Oberfläche des verwendeten Brillenglases, gemessen in Dioptrien, verzeichnet. GZ_I ist die Gerinnungszeit des Kontrollblutes ohne Serum, GZ_{II} die des Kontrollblutes mit Serumzusatz.

Ergebnis: Eine eindeutige Abhängigkeit des GBF-Wertes von der Krümmung des Glasfläche ist nicht nachzuweisen. Die in einigen Versuchen nicht unerheblichen Schwankungen des GBF zeigen keinerlei Regelmäßigkeit, sie fallen der Ungenauigkeit der Methode zur Last.

3. Besteht eine Abhängigkeit des G B F von der Versuchstemperatur?

Aus theoretischen Gründen ist ein Einfluß der Temperatur zu erwarten, da nur die eine der beiden Phasen der Gerinnung, die Bildung des Thrombins, einen erheblichen Temperaturkoeffizienten besitzt, während die Einwirkung des fertigen Thrombins auf das Fibrinogen von der Temperatur nur sehr wenig abhängig ist. Die Verhältnisse liegen hier also ähnlich wie bei der Frage nach dem Einfluß der Bewegung auf den GBF.

Unsere Versuche hatten kein ganz eindeutiges Resultat, weshalb wir auf eine Wiedergabe derselben verzichten. Einige zeigten tatsächlich die Temperaturabhängigkeit in dem erwarteten Sinne, während sich in anderen Versuchen kein Einfluß der Temperatur nachweisen ließ.

Die fehlende Eindeutigkeit der Versuche schreiben wir dem Umstande zu, daß die noch zu besprechende Ungenauigkeit der Bestimmung des Gerinnungsendes bei Zusatz von Serum sich in diesem Falle, wo Parallelbestimmungen des GBF bei Zimmertemperatur und bei 37° ausgeführt wurden*), ganz besonders störend bemerkbar machte.

Aus Gründen der Theorie und nach dem Ausfall einiger von unsern Versuchen möchten wir jedenfalls dafür halten, daß nur G B F - Werte gleicher Temperatur vergleichbare Daten vorstellen.

4. Die Schwankungen des G B F eines Serums bei Verwendung verschiedener Kontrollblute.

Nach Stephan soll der GBF bei Verwendung von Normalblut nur innerhalb ziemlich enger Grenzen (1,4—1,8) schwanken. Es interessierte uns die Frage nach der Größe der Schwankung bei wahlloser Verwendung von Kontrollbluten, wie sie uns in dem Patientenmaterial der Klinik zur Verfügung stehen. Da mit Sicherheit normale Menschen selbst in einer größeren Klinik durchaus nicht immer zur Verfügung stehen, wenn man ihrer als Spender eines Kontrollblutes bedarf, so hatte unsere Frage praktisches Interesse. Ausgeschlossen wurden bei unsern Untersuchungen nur solche Patienten, bei denen von vornherein ein

*) Letztere in dem in der vorherstehenden Arbeit beschriebenen Gerinnungsthermostaten.

pathologisches Gerinnungssystem zu erwarten war, wie z. B. Hämophile oder Ikterische.

Da uns die Absolutwerte des GBF nicht interessierten, so wurde auf das Alter der verschiedenen verwendeten Sera nicht besonders geachtet.

Eigentlich pathologische Gerinnungszeiten wurden in dieser Versuchsreihe, in der 20 verschiedene Kontrollblute (Tab. III, Versuch 1—10, Blut a und b) und 10 verschiedene Sera untersucht wurden, nicht beobachtet, auffallend waren nur einige besonders kleine GZ-Werte (Versuch 7a und 9b), so daß wir nicht anstehen möchten, den meisten der Untersuchten ein normales Gerinnungssystem zuzusprechen. Da die Einhaltung einer konstanten Temperatur in der ganzen Versuchsreihe kein Interesse hatte, so wurden die Versuche bei Zimmertemperatur angestellt.

Tabelle III.

Versuch	GZ _I	GZ _{II}	GBF	Versuch	GZ _I	GZ _{II}	GBF
1 a	93	8,5	10,9	6 a	80	47	1,7
b	77	9	8,6	b	63	32	2,0
2 a	80	17	4,7	7 a	22	10	2,2
b	63	22	2,9	b	52	15	3,5
3 a	84	42	2,0	8 a	117	20	5,9
b	76	19	4,0	b	118	14	8,4
4 a	79	15	5,3	9 a	106	47	2,3
b	53	17	3,1	b	39	11	3,5
5 a	83	26	3,2	10 a	67	9	7,4
b	65	17	3,8	b	77	14	5,5

Die Schwankungen des GBF-Wertes im selben Versuche sind also unter Umständen recht erheblich (siehe besonders die Versuche 2, 3 und 4). Eine eindeutige Beziehung des GBF zur GZ des Kontrollblutes ist nicht zu erkennen, denn in einigen Versuchen liefert die Kontrolle mit der kürzeren Gerinnungszeit den kleineren GBF-Wert (Versuch 1, 2, 4 und 7), während sich in anderen Versuchen gerade das entgegengesetzte Verhalten findet.

Unsere Erfahrungen mit der Stephanschen Methode können wir etwa folgendermaßen zusammenfassen: Die Methode ist zur schnellen Orientierung über den Gehalt eines Serums an gerinnungsbeschleunigenden Stoffen sehr wohl geeignet. Sie liefert jedoch nur bei einiger Übung zuverlässige Resultate. Es fiel uns nämlich stets auf, daß sich der Endpunkt der Gerinnung bei Zusatz von Serum bei weitem nicht mit derselben Genauigkeit feststellen läßt wie bei einem Blute ohne Serumzusatz. Selbst der Geübte wird häufig im Zweifel sein, welchen Zeitpunkt er sich als Gerinnungsende notieren soll. Das liegt daran, daß der Gerinnungsvorgang nicht so gleichmäßig vor sich geht wie im Blut ohne Zusatz, sondern anfangs.

wo der Thrombengehalt des zugesetzten Serums am größten ist, mit größerer Geschwindigkeit abläuft als später, wo schon ein Teil des zugesetzten Thrombins verbraucht ist. Es kommt dann schließlich oft ein Moment, von dem ab die Gerinnung keine Fortschritte mehr zu machen scheint, obwohl die Blutmasse noch nicht völlig erstarrt ist. Der Geübte wird trotzdem selten im Zweifel sein, welchem von zwei Seris, die er unter Benutzung desselben Kontrollblutes untersucht, er die stärkere Gerinnungsaktivität zuschreiben soll. Denn er kann den Ablauf der Gerinnung beobachten und daraufhin meist schon vor völliger Beendigung derselben angeben, welches Blut schneller gerinnt. Seine Zahlenangaben endlich werden untereinander vergleichbar sein, da er wirklich einander entsprechende Stadien der Gerinnung als Endpunkt ansehen wird.

Infolge der Unsicherheit in der Bestimmung des Gerinnungsendpunktes haftet der Methode aber eine gewisse Willkür an, und es können zwei verschiedene Beobachter, was die absolute Dauer des Gerinnungsvorganges anbelangt, zu erheblich verschiedenen Resultaten kommen. Da sich diese Unsicherheit nur bei der Bestimmung der GZ des Blutes mit Serumzusatz findet, nicht dagegen beim unvermischten Blut, so folgt, daß verschiedene Beobachter zu ganz verschiedenen absoluten GBF-Werten kommen können. Die GBF-Werte haben daher unseres Erachtens als Absolutwerte, als „Konstante“, wie sie Stephan verstanden wissen will, keine Bedeutung, selbst wenn man, was Stephan nicht getan hat, bemüht ist, auf möglichste Gleichheit in den äußeren Versuchsbedingungen — Bewegung der Gläser, Temperatur — zu achten. So sind mit Ausnahme eines unsere sämtlichen GBF-Werte der Tab. III höher als der von Stephan aufgestellte Normalwert.

Eine weitere Unannehmlichkeit ist die, daß bei Serumzusatz der sich bildende Blutkuchen oft eine geringere Neigung zum Haften an der Glasfläche besitzt als beim unveränderten Blut, so daß durch vorzeitige Ablösung des Gerinnsels der Versuch vor Erzielung eines Ergebnisses unterbrochen wird. Es ist deshalb ratsam, beim Neigen der Schälchen ganz besondere Vorsicht walten zu lassen.

Teil II.

Eine neue Methode zur Messung der Gerinnungsbeschleunigung durch ein Serum (nach Wöblisch).

Die besprochenen Mängel der Stephanschen Methode zur Messung der gerinnungsbeschleunigenden Kraft eines Serums erweckten den Wunsch nach einer Methode, die an Schnelligkeit und Einfachheit der Ausführung der Stephanschen nicht nachsteht, sie jedoch darin übertrifft, daß sie eine mit weniger Fehlerquellen behaftete, exaktere und vom subjektiven Ermessen weniger abhängige Bestimmung der zeit-

lichen Gerinnungsdaten zuläßt. Diese Bedingungen scheint die im folgenden beschriebene neue Methode zu erfüllen.

Ihr Prinzip besteht darin, daß die Gerinnungsbeschleunigung eines Serums nicht durch Ermittlung der Gerinnungszeiten eines Kontrollblutes, sondern der Reaktionszeiten erfolgt, d. h. durch Bestimmung der Zeit, die von der Entnahme des Blutes bis zum Beginn des Gerinnungsvorganges verläuft. Die Ermittlung der Reaktionszeit geschieht nach einem neuen, für unsere Zwecke besonders geeigneten Verfahren. Es wird nämlich das zu untersuchende Blut durch destilliertes Wasser hämolysiert und dadurch durchsichtig gemacht. In der so erhaltenen fast völlig klaren roten Flüssigkeit, die man in einem Reagensglase gegen eine helle Lichtquelle beobachtet, markiert sich der Moment des Gerinnungsbeginnes mit erstaunlicher Schärfe durch das plötzliche Auftreten einer flockigen Trübung.

Die Methode unterscheidet sich von allen bisherigen Methoden zur Ermittlung der zeitlichen Gerinnungsdaten dadurch, daß bei ihr die Zellen des Blutes zerstört werden und dabei wahrscheinlich ihre gerinnungsfördernden Substanzen an die Blutflüssigkeit abgeben. Will man daher die neue Methode lediglich zu Untersuchungen über die Gerinnungsfähigkeit verschiedener Blutsorten verwenden, so ist es von vornherein fraglich, ob die auf diese Weise erhaltenen Werte stets mit den z. B. nach Bürker erhaltenen Reaktionszeiten oder den im Brillenglase ermittelten Gerinnungszeiten parallel gehen werden. Denn es ist der Fall denkbar, daß etwa eine bestimmte Blutsorte aus dem Grunde langsamer gerinnt als eine andere, weil die in ihren Blutzellen zwar in normaler Menge vorhandenen gerinnungsfördernden Substanzen aus irgendeinem Grunde besonders langsam an die Blutflüssigkeit abgegeben werden. Bei einem Vergleich der beiden Blutsorten auf ihre Gerinnungsfähigkeit nach erfolgter Hämolysie könnte der Unterschied möglicherweise fortfallen, da dann bei beiden Bluten die gerinnungsfördernden Stoffe momentan in Freiheit gesetzt werden. Es bedarf daher noch besonderer Untersuchung, ob die mit der neuen Methode erhaltenen Gerinnungsdaten stets ein den mit den älteren Methoden gewonnenen Daten paralleles Verhalten aufweisen. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die noch im Gange sind, soll später einmal berichtet werden.

Uns interessiert hier aber vorläufig nur, wieweit sich die neue Methode zur Bestimmung der gerinnungsfördernden Kraft eines Serums eignet und für diesen Zweck ist die eben erörterte noch unentschiedene Frage natürlich ohne Belang, da ja hier stets ein und dasselbe Kontrollblut für einen Versuch gebraucht wird.

Bevor wir auf die Untersuchungen über die Methode eingehen, lassen wir eine genaue Beschreibung der Ausführung eines Versuches zur Bestimmung der „Reaktionszeit im hämolysierten Blut“ (RZH) folgen.

Ausführung eines Versuches: Die Methode erfordert keine besondere Apparatur. Man bedarf nur eines kleinen Kochtopfes als Wasserbad, eines kleinen in das Wasserbad passenden metallenen Reagensglasständers, einiger Reagensgläser, einiger Glasstäbe, eines Dreifußes für das Wasserbad, ferner eines Thermometers, eines Bunsen- oder andern kleinen Brenners und einer möglichst hellen Lampe.

Aus einigen Glasstäben von ca. 15 cm Länge und 4 mm Dicke stellt man sich Rührer her, indem man das glühend gemachte Ende des Stabes durch Aufdrücken auf eine Unterlage stempelartig auseinanderpreßt, so daß der Durchmesser des Stempels etwa 8 mm beträgt.

Die für die Versuche benutzten Reagensgläser sollen möglichst von gleicher Weite sein, was man am einfachsten daraus erkennt, daß abgemessene gleich große Flüssigkeitsmengen in allen Gläsern gleich hoch stehen. So ist Gewähr gegeben, daß das Blut in allen Gläsern mit einer gleich großen Glasfläche in Berührung steht.

Die Gläser werden mit gleichen Mengen destillierten Wassers gefüllt, dem man im Falle der Untersuchung eines Serums eine möglichst genau abgemessene Menge davon zusetzt, und kommen dann in das im Wasserbade befindliche kleine Reagensglasgestell. Das auf dem Dreifuß stehende Bad ist mit Wasser der gewünschten Temperatur gefüllt, und zwar bis etwas oberhalb des Flüssigkeitsspiegels, den nachher die Blutlösung in den Reagensgläsern einnimmt. Man läßt die Gläser einige Zeit im Wasserbade, damit das Wasser in ihnen die Temperatur der Außenflüssigkeit annimmt. Durch einen kleinen Brenner kann man für Temperaturkonstanz im Wasserbade sorgen.

Dann entnimmt man durch Punktion aus der Armvene Blut und gibt in jedes der Gläser durch Abzählen der Tropfenzahl die gleiche Menge Blut, wobei auf stets gleiche Haltung der Nadel beim Eintropfen zu achten ist, da sonst die Tropfengröße verschieden ausfällt. (Über die Größe dieses Fehlers siehe die vorherstehende Arbeit.)

Nach dem Einspritzen des Blutes nimmt man je zwei Gläser zusammen aus dem Wasserbad, hält sie zur Beobachtung gegen die Lichtquelle und vermischt durch mehrmaliges Auf- und Abbewegen des Glasrührers das zu Boden gesunkene Blut gut mit dem Wasser bis eine vollständig gleichmäßige rote Lösung entstanden ist. Man stellt die Gläser ins Wasserbad zurück und notiert sich den Zeitpunkt des Versuchsbeginns.

Jede Minute beobachtet man nun das Blut vor der Lichtquelle unter zweimaligem langsamen Auf und Ab des Rührers. Es ist absolut notwendig, daß die Rührbewegungen in allen Gläsern gleich oft und in genau gleicher Weise vorgenommen werden, da durch das Rühren der Eintritt der Gerinnung beschleunigt wird. Es liegt hier derselbe Effekt vor.

wie er bei der Methode zur Bestimmung der GZ durch das Schaukeln der Brillengläser bewirkt wird: eine Unterstützung der Diffusion des an der Glaswand gebildeten Thrombins in das Innere der Flüssigkeit.

Der Beginn der Gerinnung verrät sich durch das plötzliche Auftreten einer feinen Trübung, die sich schnell vergrößert, besonders wenn man etwas umrührt, so daß man oft schon nach wenigen Sekunden deutliche Flöckchen in der Flüssigkeit herumschwimmen sieht. Man ist deshalb bei dieser Methode niemals im Zweifel, welchen Zeitpunkt man als Eintritt der Gerinnung zu vermerken hat.

Wichtig für die Beobachtung ist eine genügende Helligkeit der Lichtquelle und die Herstellung einer gut durchsichtigen Blutlösung durch geeignete Wahl der Verdünnung mit Wasser, beides leicht zu erfüllende Forderungen.

Die mit der neuen Methode gewonnenen RZH-Werte sind natürlich wegen der starken Verdünnung des Blutes viel größer, als etwa die bei gleicher Temperatur bestimmten Reaktionszeiten des unverdünnten Blutes. Da sich trotzdem der Gerinnungseintritt ganz ebenso scharf bestimmen läßt, wie im unverdünnten Blut, so kommt die Verlängerung der Reaktionszeit durch die Verdünnung der Genauigkeit der Methode zustatten.

Man hat es bei der RZH-Methode sehr bequem in der Hand, die Größenordnung der Reaktionszeiten in einer dem jeweilig verfolgten Zweck am besten entsprechenden Weise einzustellen, und zwar durch Änderung des Verdünnungsgrades und der Temperatur.

Die für die Bestimmung des Thrombingehaltes zugesetzte Serummenge kann beliebig groß gewählt und deshalb beliebig genau abgemessen werden.

Das Kriterium für die Brauchbarkeit einer Methode zur Ermittlung zeitlicher Gerinnungsdaten muß man (siehe die vorstehende Arbeit) darin erblicken, daß die betreffende Methode in zwei an demselben Blut — d. h. Blut von derselben Punktion, nicht nur von demselben Spender — unter identischen Bedingungen vorgenommenen Kontrollbestimmungen stets nahezu gleiche Daten liefert. Die folgende Versuchsreihe bringt eine Anzahl von Parallelbestimmungen, um den Genauigkeitsgrad der Methode vor Augen zu führen. In der Rubrik RZH stehen in je einer Horizontalspalte die Reaktionszeiten der beiden an demselben Blute ausgeführten Kontrollbestimmungen. Es sind dies Versuche ohne Zusatz von Serum.

Die Tabelle ist nicht etwa eine Zusammenstellung besonders gut gelungener Versuche, sondern sie enthält einige aus einer großen Zahl von Versuchen wahllos herausgegriffene. Wie man sieht, ist die Übereinstimmung der Parallelversuche ganz ausgezeichnet.

Tabelle IV.

Versuch	Blutmenge Tropfen	Wassermenge ccm	t	RZH	Versuch	Blutmenge Tropfen	Wassermenge ccm	t	RZH
1	30	7,0	30°	33,5 32,5	5	30	7,0	30°	20,0 20,75
2	30	7,0	30°	22,0 23,0	6	30	7,0	32°	16,0 16,0
3	30	7,0	30°	19,0 18,0	7	30	7,0	32°	17,0 17,0
4	30	7,0	30°	14,0 14,5					

Es ist zu erwarten, daß sich dieses Verhalten bei Zusatz von Serum nicht ändert; dies wird durch die Zahlen der folgenden Versuchsreihe bestätigt.

Tabelle V.

Versuch	Blutmenge Tropfen	Wassermenge ccm	Serummenge ccm	t	RZH
1	20	7,0	0,1	32°	15,0 16,5
2	20	7,0	0,15	32°	11,5 11,5
3	20	7,0	0,15	30°	16,0 18,0
4	20	7,0	0,2	30°	18,0 17,0
5	15	4,0	0,2	20°	26,0 26,0

Differenzen von zwei Minuten, wie im Versuch Nr. 3, sind eine Seltenheit, die Übereinstimmung ist also auch bei Serumzusatz eine ganz ausgezeichnete. Besonders wichtig ist der Umstand, daß sich der Eintritt der Gerinnung bei Zusatz von Serum genau ebenso scharf ermitteln läßt, wie bei einem Versuch ohne Serumzusatz. Dies ist der Hauptvorteil der neuen Methode gegenüber der von Stephan. Während es sich bei der Stephanschen Methode bei einem Versuch mit Zusatz von Serum häufig mehr um ein Schätzen der GZ als um eine scharfe Bestimmung handelt, und man beim Vergleich der Kontrollen mit verschiedenen Seris oft nicht mehr sagen kann, als daß die eine etwas schneller zu gerinnen scheint als die andere, ohne daß man jedoch die Differenz in Minuten genau angeben könnte, fällt diese Unsicherheit bei der neuen Methode vollständig weg.

Wir möchten nicht unterlassen, an dieser Stelle gleich auf einen wichtigen Faktor hinzuweisen, der auf die Größenordnung der erzielten RZH-Werte von starkem Einfluß ist: es ist dies der mehr oder minder

große Kohlensäuregehalt des zur Hämolyse benutzten Wassers. Wir fanden, daß die Gerinnung um so schneller vor sich geht, je CO₂-haltiger das Wasser ist. Dies müßte berücksichtigt werden, falls man mit der Methode etwa absolute RZH-Werte bestimmen wollte. Man dürfte dann nur Wasser benützen, das durch Auskochen völlig entgast worden ist. Da es für unsere Zwecke nur auf die Gewinnung relativer Werte ankommt, so braucht man sich um den CO₂-Gehalt des Wassers nicht zu kümmern.

Es interessierte nunmehr die Frage nach der quantitativen Beziehung zwischen der einem Blute zugesetzten Thrombin- (Serum-) Menge und der hierdurch erzielten Gerinnungsbeschleunigung. Ist ein Rückschluß aus der Beschleunigung auf die Thrombinmenge zulässig, ist sie dieser direkt proportional oder liegen die Beziehungen, wie zu erwarten, komplizierter?

Wir versuchten dieser Frage mit beiden Methoden, der von Stephan und der neuen, nachzugehen.

In Brillengläsern wurde je 1 ccm Kontrollblut mit steigenden Mengen (0,05; 0,1; 0,15 ccm) versetzt und die Volumdifferenzen mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeglichen. Bei diesen Versuchen trat in den Gläsern mit größerer Serummenge eine schnelle Gerinnung ein, ohne daß es zu einem Haftenbleiben des Gerinnsels an der Glaswand kam, wodurch ein Bestimmung der GZ unmöglich wurde.

Dagegen lieferte die neue Methode recht gut verwertbare Daten, deren einige wir in der folgenden Tabelle wiedergeben. Die angewandte Blutmenge betrug in allen Versuchen 20 Tropfen, die Wassermenge 7 ccm.

Tabelle VI.

Versuch	Serummenge ccm	t	RZH	GBF	Versuch	Serummenge ccm	t	RZH	GBF
1	0,00	30°	30	—	3	0,00	30°	62	—
	0,05		23	1,30		24		2,58	
	0,10		17	1,76		15		4,13	
	0,15		13	2,30		10		6,20	
2	0,00	30°	23	—	4	0,00	30°	63	—
	0,05		16	1,44		37		1,70	
	0,10		13	1,77		25		2,52	
	0,15		11	2,09		14		4,50	

Wir sehen, daß in sämtlichen Versuchen die Gerinnungsbeschleunigung, als deren Maß die GBF-Werte aufgeführt sind, nicht der Serummenge proportional, sondern langsamer als diese ansteigt. Einem doppelten GBF-Wert entspricht also nicht die doppelte Thrombinmenge, sondern eine unter Umständen erheblich größere.

Zum Schluß wollen wir noch an zwei Beispielen zeigen, daß die mit unserer Methode erzielten Gerinnungsdaten mit den nach Stephan

bestimmten parallel gehen, wie dies nicht anders zu erwarten ist. Wir bestimmten die GZ- bzw. RZH-Werte desselben Kontrollblutes unter Zusatz verschiedener Sera. Für die Stephansche Methode wurden wie gewöhnlich 1 ccm Blut und 0,05 Serum verwendet, für die Bestimmung nach Wöhlisch diesmal 0,2 ccm Serum, 15 Tr. Blut und 3,5 ccm Wasser.

Tabelle VII.

Versuchsordnung			GZ	RZH	Versuchsordnung			GZ	RZH
Kontrolle I	+	Serum A	23	21	Kontrolle II	+	Serum D	18	23
	+	Serum B	23	20		+	Serum E	15	17
	+	Serum C	21	18		+	Serum F	8	12

Die Reihenfolge ist in beiden Versuchen die gleiche; nach unsern bisherigen Erfahrungen mit den beiden Methoden kann jedoch kein Zweifel bestehen, daß die RZH-Werte als die wesentlich verlässlicheren anzusehen sind.

Zusammenfassung.

1. Unsere Untersuchungen ergaben, daß dem von Stephan eingeführten als „Gerinnungsbeschleunigungsfaktor“ (GBF) bezeichneten Ausdruck die Bedeutung einer Konstanten nicht zukommt. Denn der GBF ist sicherlich abhängig von der Häufigkeit der Bewegung der Gerinnungsgefäße, wahrscheinlich außerdem von der Temperatur. Auch mit verschiedenen Kontrollbluten erhält man meist verschiedene GBF-Werte. Besonders störend aber ist der Umstand, daß die Bestimmung des Gerinnungsendes eines Blutes bei Zusatz von Serum vom subjektiven Ermessen des Beobachters stark abhängig ist, damit auch der GBF-Wert.

Nur die GBF-Werte desselben Autors können daher miteinander verglichen werden und auch diese nur, wenn sie unter strenger Einhaltung identischer Bedingungen gewonnen wurden, was Kontrollblut usw. anbelangt.

2. Es wurde eine neue Methode (Wöhlisch) zur Bestimmung der gerinnungsbeschleunigenden Kraft eines Serums beschrieben, bei der sich die erforderlichen Gerinnungsdaten mit großer Exaktheit und in sehr einfacher Weise ermitteln lassen. Es wird hierbei ein neues Prinzip, das der Bestimmung der „Reaktionszeit im hämolysierten Blut“, benutzt.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **27**, 79. 1910. — ²⁾ Stephan, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 11. — ³⁾ Nonnenbruch u. Szyszka, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 37. — ⁴⁾ Nonnenbruch u. Szyszka, Arch. f. klin. Med. **134**, 1920, Nr. 3/4. — ⁵⁾ Wöhlisch, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 8. — ⁶⁾ Wöhlisch, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 30. — ⁷⁾ Wöhlisch, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 43. — ⁸⁾ Stephan, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921.

Über postoperativen Eiweißzerfall. I.

Von

Max Bürger und Max Grauhan.

(Aus der Medizinischen Klinik [Direktor Prof. Schittenhelm] und der Chirurgischen Klinik [Direktor Geheimrat Anschütz] der Universität Kiel.)

Mit 17 Kurven im Text.

(Eingegangen am 3. Januar 1922.)

Jede Gewebsdurchtrennung führt notwendigerweise zum Zerfall eines mehr oder minder großen Zellmaterials. Diese Degeneration ist nach Marchand¹⁾ einmal die unmittelbare Folge des die Kontinuitätstrennung bewirkenden Traumas, das die getroffenen Gewebsbestandteile zerstört und zum andern eine sekundäre Nekrose verursacht durch die unvermeidliche Durchschneidung zahlreicher Gefäße. Je höher organisiert das Gewebe ist, desto empfindlicher ist es gegen beide Schädigungen, so wird beim Bindegewebe die Degeneration geringer sein als bei den quergestreiften Muskeln und den parenchymatösen Organen. Der fermentative Abbau des nekrotisch gewordenen Zellmaterials und seine Resorption ist nach von Gaza²⁾ die Vorbedingung zur Wiedervereinigung der durchtrennten Gewebe. Bei den operativ gesetzten Wunden werden durch die Ligaturen und die Nähte weitere Zellkomplexe aus der Ernährung ausgeschaltet und dem Abbau überantwortet. Man denke nur an die zahlreichen Netzligaturen bei einer Magenresektion und an die Muskelnähte bei einer Bassinischen Operation.

Die Bedeutung dieser Gewebsdegeneration ist eine doppelte. Einmal disponiert sie zur örtlichen Infektion, der Destruktionsinfektion Brunners³⁾; zum andern können aber die Produkte dieses Gewebszerfalls, je nach dem Grade des Abbaus und der Resorptionsgröße toxische Allgemeinstörungen zur Folge haben. Sauerbruch hat diesem letzterwähnten Moment eine erhebliche Bedeutung für die im Anschluß an schwere Gewebsverletzungen auftretenden Krankheitserscheinungen beigemessen.

¹⁾ Marchand, Der Prozeß der Wundheilung. Stuttgart 1901.

²⁾ von Gaza, Der Stoffwechsel im Wundgewebe. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 110, 1918.

³⁾ Brunner, Handbuch der Wundbehandlung. Neue dtsh. Chirurg. Nr. 29.

Die Franzosen fassen einen Teil der Fälle von Wundshok auf als eine Folge der Resorption von Eiweißzerfallsprodukten in der Wunde. Die akute Gangrän nach Ligatur oder embolischen Verschuß eines größeren Blutgefäßes sei als weiteres Beispiel einer Zerfallstoxikose erwähnt.

Klinisch und experimentell unter dem Gesichtspunkt einer Eiweißzerfallstoxikose am besten studiert ist die Verbrennung. Mit besonderem Nachdruck hat Wilms¹⁾ betont, daß die Erscheinungen bei der Verbrennung als Folge des toxischen Eiweißzerfalls des verbrühten Gewebes zu deuten seien, was er aus dem auftretenden Fieber und der Albuminurie erschloß. In einer sehr eingehenden experimentellen Studie hat Pfeiffer²⁾ die toxischen Folgeerscheinungen der Verbrennung studiert.

Unser Ziel war zunächst einmal zu untersuchen, wie sich nach operativ gesetzten Wunden eine Resorption von Eiweißzerfallsprodukten nachweisen ließe, um eine gesicherte Basis für die Beurteilung zu gewinnen, ob dieser Resorption unter gewissen Voraussetzungen eine größere Bedeutung im Wundverlauf zukomme.

Methodik.

Der chemische Nachweis eines eingetretenen Eiweißzerfalls kann sich stützen einmal auf Störungen des Stickstoffwechsels im Sinne einer negativen N-Bilanz — worüber wir in einer zweiten Mitteilung berichten werden —; andererseits auf qualitative und quantitative Änderungen der Blutzusammensetzung, die am ehesten in der Richtung einer Vermehrung des Reststickstoffs zu erwarten wären. Bei intaktem Ausscheidungsapparat werden hier meßbare Ausschläge in der Regel fehlen. Positive Befunde sind bei akuten Infektionskrankheiten von Wagner³⁾, bei akuter gelber Leberatrophie von Feigl⁴⁾ mitgeteilt worden. Aber schon das letztere Beispiel zeigt, daß erst eine sehr weitgehende und rasch einsetzende Gewebsautolyse meßbare Ausschläge aufweist.

Unter den von Pfeiffer zum Nachweise eines Eiweißzerfalls gewählten Methoden gab die Bestimmung des sog. „antitryptischen Titors“ die sinnfälligsten Ausschläge. Wir hofften auch einen weniger ausgedehnten Gewebsuntergang, als er bei Verbrennungen eintritt, mit dieser Methode im Blut nachweisen zu können.

Die verdauende Wirkung von Trypsin auf ein Eiweißgemisch oder besser auf eine Caseinlösung bekannter Zusammensetzung wird durch

¹⁾ Wilms, Mitteilg. a. d. Grenzgeb. 1901.

²⁾ Hermann Pfeiffer, Das Problem des Verbrühtungstodes. Wien 1913.

³⁾ Wagner, Wiener Arch. f. inn. Med. I, Nr. 3, 575.

⁴⁾ Feigl und Luce, Biochem. Zeitschr. 79, 162, 97.

Serumzusatz in ganz gesetzmäßiger Weise gehemmt. Darin sind sich alle Autoren, die sich mit dem Gegenstand beschäftigt haben, einig. Die Deutung, die man dieser Tatsache gegeben hat, ist allerdings eine wechselnde. Während die eine Gruppe der Untersucher dafür eintritt, daß es sich um ein echtes Antiferment handle, dem physiologischerweise die Aufgabe zufalle, das bei der Verdauung resorbierte Trypsin unschädlich zu machen [Abderhalden¹⁾], treten andere dafür ein, daß es sich um eine unspezifische Hemmung der Trypsinwirkung durch Eiweiß resp. Eiweißzerfallsprodukte handle. Für diese letztere Auffassung lassen sich folgende gesicherte Tatsachen anführen: Das von Trypsin nahezu unangreifbare Serumalbumin geht mit demselben wie andere Eiweißkörper eine Verbindung ein, entzieht so leichter spaltbaren Eiweißkörpern das Trypsin, wirkt also dadurch „antitryptisch“ [Hedin²⁾]. Bayliss³⁾ fand zudem, daß die trypische Caseinverdauung durch Peptone, Albumosen und Aminosäuren gehemmt wird. Diese Erfahrungen mahnen zu großer Vorsicht bezüglich der Auffassung der antitryptischen Substanzen als typische Antifermente. Auch die Erfahrungen von Bergmann und Bamberg⁴⁾, die fanden, daß der antitryptische Seramtiter bereits 24 Stunden nach Injektion von Trypsin bei Hunden seinen Höhepunkt erreicht hat, sprechen gegen die Antigennatur der fraglichen Substanzen, da nach allen serologischen Erfahrungen die Bildung spezifischer Antikörper einen längeren Zeitraum als einen Tag erfordert. Das fragliche Antitrypsin läßt sich ebenso wenig durch Inaktivierungstemperaturen mit Sicherheit unwirksam machen [Rosenthal⁵⁾, Kämmerer⁶⁾, Bergmann⁷⁾, eigene Untersuchungen]. Für die hier zu behandelnden Fragen hat die Entscheidung des diskutierten Problems nur nebensächliche Bedeutung. Wenn es sichergestellt ist, daß tryptische Produkte des Eiweißabbaus resp. Gewebszerfalls die proteolytische Wirkung des Trypsins zu hemmen imstande sind, müssen bei allen Zuständen, welche mit einer Zerstörung von Zellmaterial und Resorption der Zelltrümmer in das Blut einhergehen, Änderungen des antitryptischen Seramtiters erwartet werden.

Steigerungen des antitryptischen Titers sind in reichem Maße bei den verschiedensten Krankheitszuständen gefunden und diesen Feststellungen anfänglich recht weitgehende diagnostische Bedeutung beigelegt worden. So wurde vor allem für die Krebsdiagnose die Steigerung des

¹⁾ Abderhalden, Lehrb. d. physiolog. Chemie, 2. Aufl. 1909, S. 635.

²⁾ Hedin, Zeitschr. f. physiol. Chemie, **52**, 412. 1907.

³⁾ Zit. nach Rosenthal (Folia serologica) **6**, 285. 1910.

⁴⁾ Bergmann u. Bamberg, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 30.

⁵⁾ Rosenthal l. c.

⁶⁾ Kämmerer, zit. nach Wuelli, Grenzgebiete **29**.

⁷⁾ Bergmann u. Bamberg, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 30.

antitryptischen Titers als diagnostisches Hilfsmittel verwandt [Brieger-Trebing¹⁾, Bergmann und Meyer²⁾, Weil³⁾].

Unter physiologischen Bedingungen fand sich in der Schwangerschaft eine Steigerung des Titers. Die höchsten Werte wurden bei eitrigen, vor allem septischen Prozessen gefunden. Spezifisch ist die Steigerung des antitryptischen Titers für keinen Krankheitsprozeß, sondern ist als ein allgemeines Symptom gesteigerten Eiweißzerfalls im Organismus aufzufassen und kann nur in diesem beschränkten Sinn diagnostisch Verwendung finden. Um einen Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren zu ermöglichen, führen wir die Art und Weise unseres Vorgehens bei der Bestimmung des antitryptischen Titers im Serum hier kurz an.

Das Blut wurde im allgemeinen morgens gegen 11 Uhr mehrere Stunden nach dem Frühstück durch Venenpunktion gewonnen. Das aus dem Blutkuchen nach 24 Stunden im Eisschrank ausgepreßte Serum wurde entweder direkt oder, wenn nötig, nach Abzentrifugieren der zelligen Bestandteile in einer Verdünnung von 0,5 auf 9,5 physiologische Kochsalzlösung verwandt. Die Casein- und Trypsinlösungen wurden unter den von Pfeiffer und Jarisch⁴⁾ angegebenen Kautelen vor jeder Untersuchungsreihe frisch hergestellt. Caseinlösung:

1 g Casein n. Hammarsten (Merk),
85,0 physiologische Kochsalzlösung,
15,0 $\frac{\text{NaOH}}{10}$.

Nach dem Erwärmen auf dem Wasserbade bei ca. 40° C resultierte eine fast klare, schwach opalisierende Lösung nach etwa 10—15 Minuten. Die alkalische Lösung wurde durch tropfenweises Zusetzen von $\frac{\text{HCl}}{10}$ gegen Lakmus neutralisiert und dann durch Zusatz von 0,85% NaCl-Lösung auf 500 cem aufgefüllt (Lösung I).

Zur Herstellung der Trypsinlösung verwandten wir das Trypsinum siccum Grüber. Das Trypsin wurde im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet und aufbewahrt.

Ca. 1 g Trypsinum siccum Grüber in 20 cem 0,85% NaCl nach Zusatz von 0,1 Normalsoda gelöst und dann auf 100 cem aufgefüllt. Die leicht getrübe Lösung war von sehr starker proteolytischer Kraft (Lösung II).

Bei der Herstellung des verdauenden Systems verwandten wir die Original-Caseinlösung I. Es erwies sich als zweckmäßig, die Lösung II ää mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen.

Das System wurde in folgender Weise in den für die WaR. gebrauchten Gläsern angesetzt.

Casein (Lösung I)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
NaCl 0,85%	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,5
NaCl 0,85%	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Trypsinlösung II ää mit 0,85% NaCl-Lösung verdünnt	1,6	1,4	1,2	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1

¹⁾ Brieger und Trebing, Berl. klin. Wochenschr. 1908.

²⁾ Bergmann und Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 37.

³⁾ Weil, Mitteil. a. d. Grenzgeb. 29. 1917; hier genaues Literaturverzeichnis.

⁴⁾ Zur Kenntnis der Eiweißzerfallstoxikosen, von H. Pfeiffer und A. Jarisch, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 16. 1913.

Dieses tryptische System kam auf genau 30 Minuten in einen Brutschrank von 37°. Dann wurde genau 0,1 ccm folgender Lösung zur Ausfällung des unverdauten Caseins zugesetzt:

5 ccm acid. acet. glaciale,
45 ccm Alkohol 95%,
50 ccm Wasser (Lösung III).

Es ist von Wichtigkeit, sich vorher zu überzeugen, daß bei Zusatz dieser Lösung zum Casein eine optimale Fällung eintritt, da Säureüberschuß das Casein löst.

Bei Anwendung dieses Systems unter Benutzung stets des gleichen Trypsinpräparates erhielten wir mit großer Regelmäßigkeit unter den angegebenen Bedingungen eine restlose Verdauung des Caseins in den ersten 7 Röhrchen, also noch mit 0,4 ccm unserer Trypsinverdünnung. Vor Anstellung eines größeren Reihenversuches wurden stets zwei oder drei derartige Systeme geprüft; diese Vorsicht ist nötig, da selbst bei Verwendung des gleichen Präparates Unterschiede durch Abschwächung der tryptischen Kraft infolge langer Lagerung möglich sind. Der eigentliche Versuch wird so angestellt, daß statt der im System zugesetzten physiologischen NaCl-Lösung (0,5 ccm) 0,5 ccm einer Serumverdünnung von 0,5 auf 9,5 NaCl-Lösung verwendet werden. Ausnahmslos tritt unter dieser Bedingung eine Verminderung des tryptischen Vermögens der Standardlösung ein, dadurch gekennzeichnet, daß nach halbstündiger Verdauungszeit sich bei Zusatz der Fällungslösung in weiteren Röhrchen der fallenden Trypsinreihe (z. B. noch bei 0,6 Trypsinlösung, Röhrchen 5 unseres Systems) unverdautes Casein nachweisen läßt.

Um einen Vergleich der Befunde zu ermöglichen, wird der „antitryptische Titer“ berechnet, z. B.

Komplette Verdauung im Normalsystem (ohne Serumzusatz) bei 0,4 Trypsinlösung
komplette Verdauung nach Serumzusatz bei 0,8 Trypsinlösung.

$$\text{A.T.} = \text{Antitryptischer Titer} = (0,8 - 0,4) \times 100 = 40.$$

Um uns zu überzeugen, wie weitgehend Eiweißabbauprodukte die tryptische Verdauung hemmen, wurde in einigen Reihen statt Serum dem System Glykokoll oder Pepton (Witte) zugesetzt. Die komplett verdauende Menge war wie in früheren Versuchen bei 0,4 Trypsinlösung.

Es wurde folgende Anordnung getroffen:

Trypsinlösung:	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Casein:	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Pepton 0,3%:	1,7	1,5	1,3	1,1	0,9	0,7	0,5	0,2	0,1	0
NaCl 0,95%:	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2	1,5	1,6	1,7
nach 1/2 Std. bei 37° gefällt:	+	+	+	+	0?	0?	0	0	0	0

Der Ausfall des Versuchs zeigt, daß der Zusatz von 0,003 g Pepton eine Hemmung der Trypsinverdauung unter den angegebenen Bedingungen zur Folge hatte.

Für Glykokoll lag die hemmende Dosis bei 0,0049 g.

Wurde der gleiche Versuch angestellt bei Gegenwart von Serum und einer Trypsinmenge, deren proteolytische Wirkung durch das Serum nicht aufgehoben wurde, so genügten von Glykokoll wie von Pepton begrifflicherweise weit geringere Mengen zur Hemmung der Trypsinverdauung. Z. B. komplett verdauende Trypsinmenge 0,8 bei Gegenwart von 0,5 Serum 5%.

Verwendete Trypsinmenge 1,0.

Hemmung bei Gegenwart von 0,0018 Pepton oder Glykokoll.

Da es sich bei den praktischen Verhältnissen um ein Gemisch vielleicht weit wirksamerer Abbauprodukte handelt, genügen Mengen von weniger als 1 mg, um im Reihenversuch deutlich antitrypsische Wirkung erkennen zu lassen. Selbstverständlich sind in diesem Beispiel nur Annäherungswerte gegeben; nicht jedes Peptonpräparat wird sich ebenso verhalten.

Eigene Untersuchungen.

Ergebnisse bei Nichtoperierten.

I. Resultate bei Patienten ohne Eiweißzerfall (Patienten mit Leistenhernien, Krampfadern, orthopädische Kranke usw.).

Anzahl der untersuchten Fälle	Antitryptischer Seruntiter		
	60	40	20
26	4	17	5
Mittelwert	39,2		

Die Übersicht zeigt, daß unter genauer Einhaltung der Versuchsbedingungen der A. T. nur in engen Grenzen schwankt und im Mittel 39,2 beträgt.

II. Prostatahypertrophie: 10 Fälle.

Nr.	Alter	Klin. Bem. Restharn	Rest-N % Ser.	δ	Antitryptischer Titer
1.	63 J.	1 Liter	0,053	0,59°	80
2.	68 J.	1½ Liter	0,051	0,57°	60
3.	54 J.	1 Liter	0,050	0,58°	30
4.	68 J.	1 Liter	0,045	0,59°	50
5.	72 J.	Blasenfistel	0,038	0,58°	40
6.	70 J.	Blasenfistel	0,046	0,56°	60
7.	60 J.	600 cbcm R. H.	0,056	0,66°	50
8.	68 J.	Blasenfistel	0,045	0,59°	20
9.	73 J.	200 cbcm R. H.	0,078	0,59°	50
10.	74 J.	750 cbcm R. H.	0,043	0,56°	60
Mittel					55

In dieser Gruppe zeigen sich die Schwankungen erheblich größer; die Ausschläge sind mit einer Ausnahme im Sinne einer Erhöhung des A. T., welcher im Mittel 55,0 gegen 39,2 unserer Normalfälle beträgt. Eindeutige Beziehungen zum Rest-N. bzw. zur Gefrierpunktsdepression lassen sich aus diesem kleinen Material nicht ableiten.

III. Leichtentzündliche, afebrile Prozesse: 22 Fälle (ulcus ventriculi und Perigastritis, chron. Osteomyelitis, Furunkulose, Epididymitis).

Anzahl der Fälle	Antitryptischer Titer normal				A. T. Mittelwert
	80	60	40	20	
22 davon:	4	14	4	0	55

Auch in dieser Gruppe liegen die Abweichungen durchweg im Sinne einer Erhöhung.

IV. Maligne Tumoren: 17 Fälle.

	Anzahl der Fälle	Antitryptischer Titer normal					A. T. Mittelwert
		100	80	60	40	20	
ausgedehnte Tumoren	10 davon:	2	2	2	0	1	68
kleinere Tumoren	7 davon:	0	2	3	2	0	59,6

In Übereinstimmung mit den früheren Autoren sind in dieser Gruppe Erhöhungen des Titers die Regel. Mit zunehmender Ausdehnung der Neubildung werden im allgemeinen höhere Werte gefunden. Eine Abweichung nach unten fand sich in 1 Fall von stenosierendem Oesophagus-Carcinom, bei welchem eine Gastrotomie ausgeführt worden war. Der Patient befand sich in schwer kachektischem Zustand mit ausgedehntem Haut- und Höhlenhydrops. Die nächstliegende Erklärung der Verminderung des A. T.-Vermögens ist die Verwässerung des Blutes infolge der Inanition.

V. Eitrige Prozesse mit Temperatursteigerung (akute Lymphangitiden, Mastitiden, eitrige Appendicitis, Peritonitis, akute Osteomyelitis): 16 Fälle.

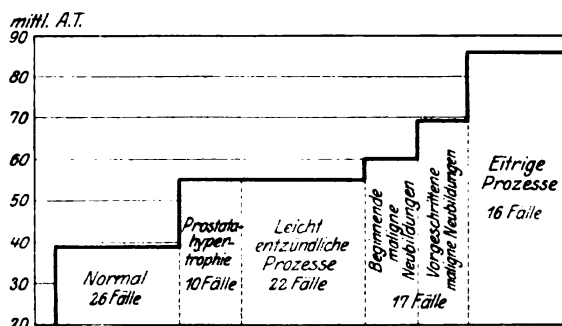
Anzahl der Fälle	Antitryptischer Titer normal					A. T. Mittelwerte
	120	100	80	60	40	
16 davon:	3	5	5	3	0	86,8

Die höchsten überhaupt gefundenen Werte gehören dieser Gruppe der septischen eitrigen Prozesse an. Das Mittel für die 16 untersuchten Fälle liegt bei 86,8.

Diese Übersicht zeigt, daß mit zunehmender Ausdehnung der Gewebseinschmelzungsprozesse der antitryptische Titer ansteigt, und lehrt,

daß für die Differentialdiagnose der Bestimmung des A. T. nur ein relativer Wert beizumessen ist. Unsere Erfahrungen stehen mit denen der Literatur in guter Übereinstimmung.

Uns lag zunächst daran, eine Basis zu schaffen, von der aus wir die Frage beantworten können, ob die Methode überhaupt als Indikator für den parenteralen Eiweißabbau verwertbar ist. Diese Frage



Kurve 1. Übersicht über das Gesamtmaterial, geordnet nach den Mittelwerten in den einzelnen Krankheitsgruppen.

glauben wir bejahen zu sollen: Insbesondere soll betont werden, daß nicht etwa die Entzündung als solche die Erhöhung des Titer bedingt, sondern daß auch sicher aseptisch verlaufende Prozesse zu einer Produktion von Stoffen führen, die die tryptische Verdauung hemmen. Außer den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen über Erhöhung des A. T. in der Gravidität, bei der experimentellen Phosphorvergiftung, bei der Anaphylaxie verfügen wir über eine Gruppe von geschlossenen, sicher nicht infizierten Tumoren, die eine deutliche Erhöhung des A. T. aufweisen, z. B.:

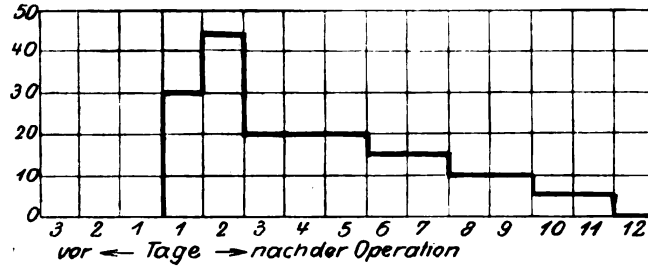
Diagnose:	antitryptischer Titer:
Fasciensarkom am Oberschenkel	80
Mamma-Carcinom	80
branchiogenes Carcinom	70

Einfluß operativer Maßnahmen auf den antitryptischen Titer.

Das uns interessierende Problem ist folgendes: Sind die durch jede Operation gesetzten Gewebsschädigungen und ihre Folge derartige, daß sie sich in einer Änderung des A. T. nachweisen lassen, und ferner, stehen diese Änderungen in bestimmter Beziehung zur Größe und evtl. zum Erfolg des Eingriffs?

Wir stellten zunächst fest, daß in Fällen, welche primär keine Erhöhung des A. T. zeigten, auch vollständig aseptisch verlaufende Operationen (z. B. Bassini, Osteotomie aus orthopädischer Indikation, Nervendurchschneidung, Albeesche Operation usw.) mit einer Steigerung des A. T. einhergehen.

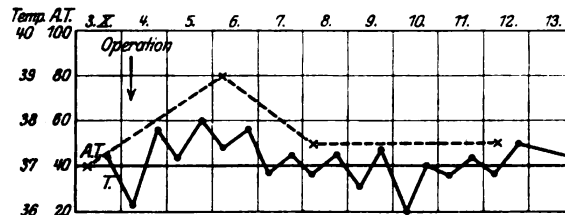
Die Kurve der mittleren Erhöhung des A. T. in antitryptischen Einheiten zeigt eine maximale Erhöhung um 44 Einheiten



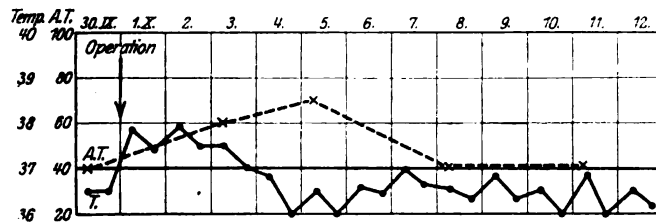
Kurve 2. Kurve der mittleren Erhöhung des antitryptischen Vermögens im Serum über den Ausgangswert in A. T.-Einheiten bei aseptisch verlaufenden Radikaloperationen von Leistenhernien.

2 Tage nach der Operation als nahezu eine Verdoppelung des Ausgangswerts. Die Werte erreichen etwa am 12. Tage nach der Operation wieder den Ruhewert.

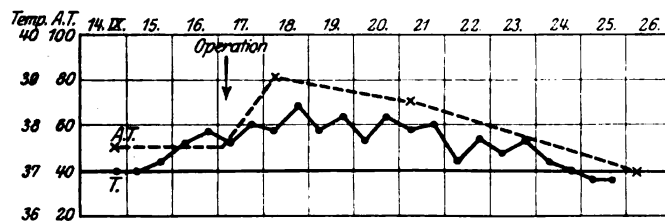
Als Beispiele geben wir die Kurven von 3 typischen Fällen (Kurven 3, 4, 5).



Kurve 3. W. H. Rechtsseitige Leistenhernie. Bassinische Operation. Nach 18 Tagen mit p. p. verheilten Wunden entlassen.



Kurve 4. I. D., 45 J. Rechtsseitige Leistenhernie. Bassinische Operation in Lokalanästhesie. Nach 14 Tagen mit p. p. verheilten Wunden entlassen.

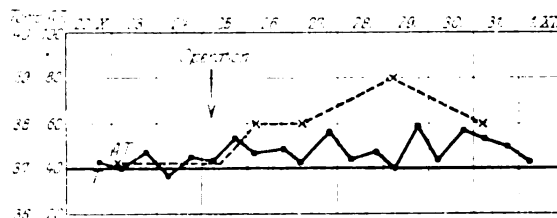


Kurve 5. H. B., 19 J. Leistenhoden. Bassini, Synorchidie. Am 15. Tage mit p. p. verheilten Wunden entlassen.

Sämtliche hier erörterte Fälle wurden in Lokalanästhesie operiert, keiner zeigt eine Störung der Wundheilung; alle wurden am 14. Tage p. op. geheilt entlassen.

Die Temperaturkurven zeigen eine leichte Steigerung der Körperwärme bis 38° C. Ein strenger Parallelismus zwischen A. T. und Temperaturverlauf besteht zwar nicht mehr; der allgemeine Verlauf zwischen beiden Kurven ist aber gleichsinnig (Rectalmessungen morgens und abends).

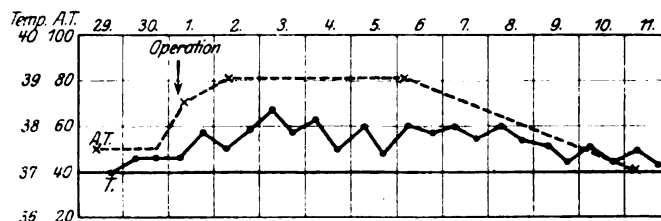
Als weitere Paradigmata völlig aseptischer Operationen werden angeführt: 1. doppelseitige intrapelvine Durchschneidung des Nervus obturatorius bei Little'scher Paraparese mit ungestörtem Heilungsverlauf (Kurve 6).



Kurve 6. M. G., 18 J. Little'sche Paraparese. Intrapelvine Durchschneidung des N. obturatorius bds. 30. X. mit p. p. verheilter Wunde entlassen, 5 Tage nach der Operation.

In diesem Fall liegt der Höhepunkt der Kurve am 4. Tag p. op.; auch hier eine Steigerung des Ausgangswerts um 100%.

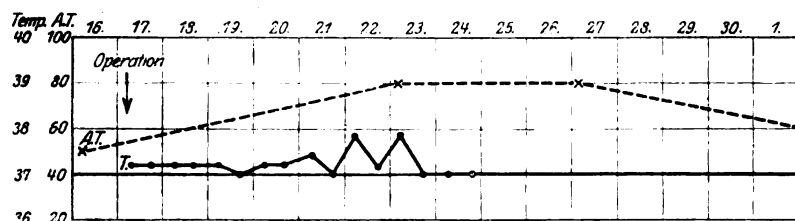
Kurve 7 zeigt einen Fall von Albee - Henlescher Operation bei Spondylitis tub. Der Ausgangspunkt liegt wenig über der Norm, die Steigerung beträgt 30 antitryptische Einheiten.



Kurve 7. P. B., 22 J. Tuberkulöse Spondylitis. Kompressionsfraktur d. 10. Br.W. Operation nach Henle-Albee (os mortuum).

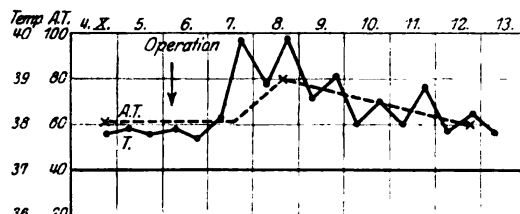
Kurve 8, doppelseitige Osteotomie bei Genu valgum (ein zweiter ganz ähnlicher Fall nicht abgebildet). In beiden Fällen bleibt der antitryptische Titer auffallend lange hoch, was vielleicht mit verzögerten Resorptionsverhältnissen an der Knochenwunde in Beziehung steht. Die Werte sind im Fall Kurve 8 noch am 10. Tage p. op. fast aufs doppelte erhöht; im andern Fall wird erst am 7. Tage das Maximum erreicht.

Besonderes Interesse mußten für unsere Frage Operationen an der Schilddrüse haben, welche nach allgemeiner chirurgischer Erfahrung auch dann regelmäßig zu erheblichem Fieber führen, wenn der Heilungsverlauf ungestört ist. Es ist naheliegend, hier eine gesteigerte Resorp-

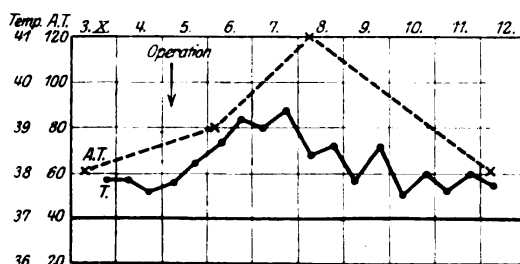


Kurve 8. H. B., 18 J. X-Beine, supracondyläre Osteotomie bds.

tion von Schilddrüsenstoffen, welche auf die Wärmeregulation einwirken, anzunehmen. Bei Basedowscher Erkrankung ist zudem der A. T. von allen Seiten stets erhöht gefunden worden, was mit dem gesteigerten Eiweißstoffwechsel dieser Kranken zu erklären ist.



Kurve 9. E. H., 21 J. Struma colloides faustgroß. Resektion. 15 Tage nach der Operation geheilt entlassen.

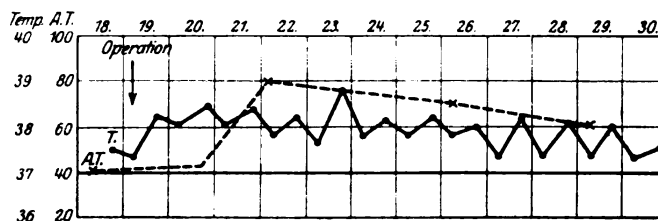


Kurve 10. G. L., 29 J. Struma colloides Resektion. 7 Tage nach der Operation mit p. p. verheiliter Wunde entlassen.

Kurve 9 und 10 zeigen den Verlauf nach Resektion einer Kolloidstruma; beide lassen die erwähnte Temperatursteigerung erkennen; beide zeigen, obwohl thyreotoxische Symptome fehlen, eine Erhöhung des A. T. schon vor dem Eingriff. Die Operation bedingt im Fall Kurve 9 eine Steigerung um 20 von 60 A. T. Ausgangswert, im Fall 10 eine solche um 40, von 60 auf 120 A. T. Einheiten.

Ein weiterer Fall zeigt nur geringe Steigerung um 20 A. T. Einheiten bei normalem Ausgangswert von 40 A. T. Einheiten.

Ein am Tage nach der Verletzung operierter Fall von Patellarfraktur mit ausgedehntem Hämarthros zeigte ein Ansteigen des Titers von 40 am Tage der Verletzung auf 80 am 3. und Absinken auf 60 am 10. Tage

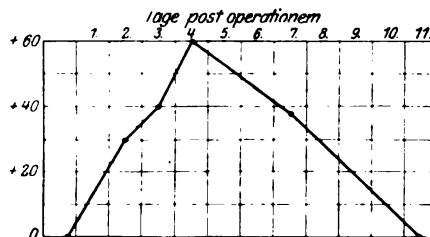


Kurve 11. B. R., 44 J. Bruch der Kniescheibe, großes Haemarthros. Patellarnaht.

nach der Operation; auch hier war der Wundverlauf vollkommen aseptisch. Trotzdem genügte das Trauma zu einer langdauernden Vermehrung der antitryptischen Stoffe im Serum, der ein langanhaltendes aseptisches Fieber entsprach (Kurve 11).

Ulcus ventriculi, 5 Fälle (3 Resektionen, 2 Gastroenterostomien).

Kurve der mittleren Erhöhung über den Ausgangspunkt (Kurve 12).



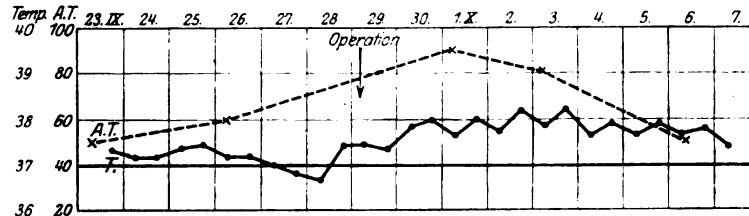
Kurve 12. Kurve der mittleren Erhöhung über den Ausgangswert bei Magenoperationen wegen Ulcus ventriculi. 5 Fälle (3 Resektionen, 2 Gastroenterostomien).

Der Mittelwert dieser Fälle vor der Operation liegt mit 48 deutlich über der Norm, was auf die bei jedem Ulcus festzustellenden Entzündungsvorgänge zu beziehen ist (Kurve 12a).

Die Kurve der mittleren Erhöhung zeigt einen stärkeren Anstieg als die nach Hernienoperationen. Die Werte bleiben länger hoch, sind am 7. Tage p. op. noch um 37 A. T. über dem Ausgangswert, während nach Hernienoperationen um diese Zeit der Ruhewert nahezu wieder erreicht ist. Die Verhältnisse sind nach unseren Vorstellungen, mit dem größeren Eingriff, welcher ausgedehnte Wundnekrosen (Netzlignaturen) schafft, einfach zu deuten. Bei ungestörtem Heilungsverlauf

sind etwa 11 Tage nach der Operation die Ausgangswerte wieder erreicht.

Als typisches Beispiel geben wir Kurve 12a.



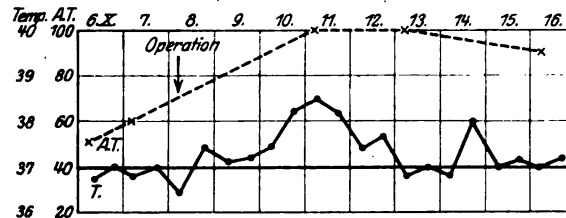
Kurve 12a. H. Z., 48 J. Ulcus ventriculi (pars media) Billroth I. 14 Tage nach der Operation mit p. p. verheiliter Wunde entlassen.

Operationen am Harntractus.

Bei den folgenden Operationen lagen insofern besondere Verhältnisse vor, als die untersuchten Prostataktomien und die Pyelotomie zu vorübergehender Harnfistelbildung und Infektionen des engeren Operationsbereichs führten.

Als Typus geben wir Fall R., Kurve 13, wieder.

Die Operation führt zu einem Anstieg des Titers von 50 auf 100. Noch acht Tage nach der Operation ist der antitryptische Titer hoch bei 90;



Kurve 13. H. R., 60 J. Prostatahypertrophie, Prostatactomie. 4 Wochen nach der Operation geheilt entlassen.

trotz guten Heilungsverlaufs, der dadurch gekennzeichnet ist, daß Pat. nach vier Wochen mit vollkommen verheiliter Blasenwunde entlassen wurde.

Auch bei den übrigen Fällen bleibt der Titer im Gegensatz zu dem geschilderten Verhalten der Bruchoperierten und Magenresizierten lange nach der Operation hoch.

Prostatektomie II.

Titer vor der Operation:	40
Titer 2 Tage nach der Operation:	60
Titer 9 Tage nach der Operation:	80

Prostatektomie III.

Titer vor der Operation:	60
Titer 3 Tage nach der Operation:	110
Titer 10 Tage nach der Operation:	60

Pyelotomie wegen Nierenstein bei Pyelitis.

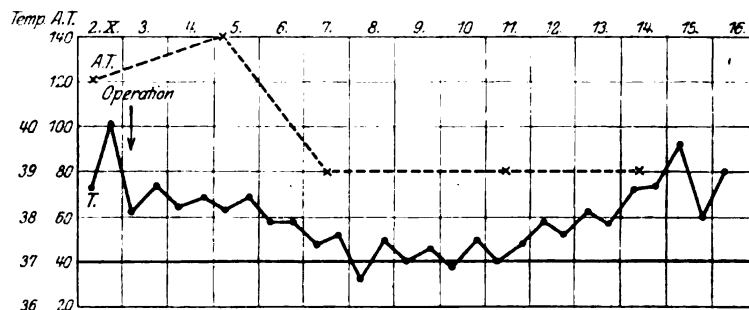
Titer vor der Operation: 30

Titer 1 Tag nach der Operation: 60

Titer 4 Tage nach der Operation: 80

Postoperativer Verlauf der A. T.-Kurve bei hohen Ausgangswerten (septische Operationen, Carcinome).

Die höchsten Ausgangswerte des A. T. fanden sich, wie eingangs erwähnt, bei septischen Prozessen. Es war für uns von besonderem Interesse, ob sich in diesen Fällen analog der Fieberkurve ein günstiger Verlauf im Abfallen der A. T.-Kurve und umgekehrt äußern würde. Nach den hier vertretenen Anschauungen mußte sich, wenn den Zerfallsprodukten durch Eröffnung von Abscessen und Freilegung von Entzündungsherden eine Entleerung nach außen ermöglicht und damit ihre Resorption verhindert wurde, ein Absinken der A. T.-Kurve



Kurve 14. R. M., 26 J. Appendicitischer Absceß. Laparatomie, Drainage, Appendix nicht entfernt.

resultieren. Gleichzeitig auch darum, weil weiterer Gewebseinschmelzung durch den Eingriff vorgebeugt wurde. Diese Erwartungen haben sich im allgemeinen erfüllt: Als Beispiel beginnen wir mit der Wiedergabe eines Falles von abgekapseltem appendicitischem Absceß, der entleert und drainiert wurde, ohne das die Appendix selbst entfernt wurde (Kurve 14).

Hoher Ausgangswert von 120, geringer Anstieg auf 140 nach der Operation mit Entleerung des Eiters nach außen, prompter Abfall auf 80, ohne aber normale Werte zu erreichen während der Dauer der Beobachtung.

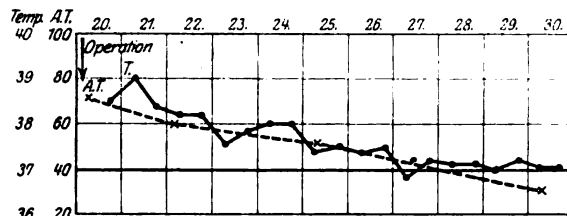
Den postoperativen Abfall der A. T.-Kurve bei völliger Beseitigung des Entzündungsherdes zeigt ein Fall von akuter gangränescierender Appendicitis (Kurve 15).

Erhöhter Titer von 70 bei der Operation, gleichmäßiges Absinken mit der Temperaturkurve auf 30 am 10. Tage nach der Operation.

Perigastrischer Absceß infolge Ulcus ventriculi perforans.

Titer am Tage der Operation 100, 2 Tage nach der Operation 90, 6 Tage nach der Operation 50.

Ein etwas anderes Verhalten zeigt eine akute Gangrän der Gallenblase. Der Ausgangswert vor der Operation betrug bei dem schwer kranken Mann 30 A. T., Temperatur 37,8.



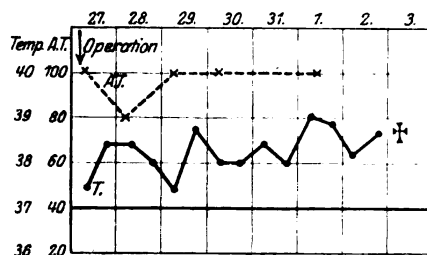
Kurve 15. J. A., 86 J. Akute gangränöse Appendicitis, Operation am 3. Krankheitstag. Appendektomie, Drainage. Günstiger Verlauf.

Nach Cholecystostomie und Entleerung des Emphyems der Gallenblase stieg der Titer zunächst hoch an auf 100, um dann entsprechend dem günstigen Verlauf auf 50 A. T. abzufallen.

Der trotz der Gangrän auffallend niedrige Ausgangswert ist wohl auf die in der Gallenblase ungünstigen Resorptionsverhältnisse zurückzuführen.

A. T.-Kurve bei ungünstigem Heilungsverlauf.

Wird durch den operativen Eingriff der entzündliche Prozeß und damit eine weitere Einschmelzung von Körpergewebe nicht gehemmt, so bleibt der Abfall der A. T.-Kurve aus, oder es kommt zu jenem weiteren Anstieg. Kurve 16:



Kurve 16. P. W., 53 J. Appendicitis perforata, Peritonitis. Appendektomie, Drainage, Spülung. †.

Kurve 16: Perforierter Appendix mit Unterbauchperitonitis, nach Appendektomie und Spülung der Bauchhöhle vorübergehendes Absinken von 100 auf 80 und Wiederanstieg bei Fortschreiten der Peritonitis auf 100 bis zu dem am 7. Tage p. op. erfolgenden Tod.

Ähnlicher Verlauf bei einer Hüftresektion wegen Osteomyelitis des Schenkelhalses mit eitriger Coxitis. Trotz der Operation weiteres

Ansteigen des Titers von 120 auf 140 mit geringem Absinken vor dem Tode.

Titer 3 Tage nach der Operation: 120
 Titer 5 Tage nach der Operation: 140
 Titer 9 Tage nach der Operation: 100
 13 Tage nach der Operation: Exitus.

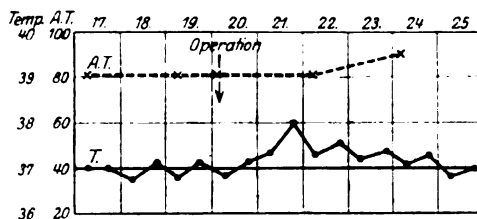
Carcinomoperationen.

Die hier aufzuführenden Fälle verteilten sich nicht ganz gleichmäßig:

1. Gastroenterostomie bei inoperablem Magencarcinom. 63 Jahre alter Mann.

Titer 1 Tag vor der Operation: 60
 Titer 1 Tag nach der Operation: 60
 Titer 3 Tage nach der Operation: 100
 Tod 6 Tage nach der Operation.

Der Wert vor der Operation ist gegen die Norm auffallend wenig erhöht. (Kurve 17).



Kurve 17. H. H., 54 J. Stenosierendes Carcinoma pylori. Billroth I. günstiger Verlauf der Resektion.

Kurve 17: 54-jähriger Mann. Großes stenosierendes Carcinoma pylori, das aus funktionellen Gründen reseziert wurde unter Zurücklassung von nicht entfernbaren Metastasen im Netz und an der kleinen Curvatur. Der schon vor der Operation hohe Titer von 80 steigt p. op. nur unwesentlich an (auf 90) und hält sich noch weitere 5 Tage in gleicher Höhe.

Der letzte Fall betrifft ein Mamma-Carcinom bei einer 60-jährigen Frau mit ausgedehnten Metastasen in den Lymphdrüsen. Der hohe Ausgangswert von 80 bleibt durch die Operation unbeeinflusst.

Titer 1 Tag vor der Operation: 80
 Titer 2 Tage nach der Operation: 80
 Titer 5 Tage nach der Operation: 80

Diskussion der Befunde.

Unsere Untersuchungen bestätigen zunächst die Erfahrungen früherer Autoren, daß die verschiedensten, mit Gewebsschädigung einhergehenden Prozesse zu einer Einschwemmung von Stoffen

in die Blutbahn Anlaß geben, welche die tryptische Verdauung in vitro mehr oder weniger weitgehend hemmen. Die Art der zugrundeliegenden Zerfallsprozesse ist dabei weitgehend irrelevant. Kolloide Strumen liefern ebenso antitryptisch wirksames Material wie geschädigte Muskulatur oder bösartige Neubildungen. In Reagensglasversuchen konnten wir derartige Wirkungen kopieren durch Pepton und Glykokoll; aus diesen Beobachtungen leiten wir die Berechtigung zu der Annahme ab, daß es sich bei der Erscheinung der Trypsinverdauungshemmung nicht um das Wirksamwerden eines echten Antiferments, sondern um Hemmungswirkungen von Abbauprodukten handelt. Im Verfolg dieser Vorstellungen wurde die Wirkung verschiedenster operativer Eingriffe bezüglich des Auftretens antitryptisch wirksamer Stoffe untersucht mit dem Resultat, daß praktisch jeder Eingriff eine Vermehrung der antitryptischen Serumstoffe bedingt. Im allgemeinen gingen die Ausschläge der Größe des Eingriffs parallel, wie besonders aus den Befunden bei aseptisch verlaufenden Operationen hervorgeht. Besonders hohe Ausschläge wurden bei Strumaoperationen gesehen, was mit den Befunden von C. Meyer¹⁾ gut übereinstimmt, der den gleichen Effekt durch Injektion von Schilddrüsensubstanzen erzielte.

Unter der Vielheit antitryptisch wirksamer Substanzen befinden sich sicher auch pyrogene Stoffe. Daher geht sooft die Kurve des A. T. mit dem Temperaturverlauf parallel. Ausnahmen kommen jedoch vor; z. B. wurde bei einer Darmresektion wegen Ileus gefunden:

A. T.	Temperatur	
80	37,8	1 Tag vor der Operation
120	37,6	3 Tage nach der Operation
80	37,4	7 Tage nach der Operation.

Dabei war Allgemeinbefinden und Wundverlauf normal; also keine Kollapstemperatur. Auch die bei Carcinom gefundenen Erhöhungen des Titers gehen ohne Fieber einher (Kurve 17).

Ist die als Folge des operativen Eingriffs einsetzende Gewebseinschmelzung nur geringen Umfangs, so kehrt der Titer rasch zur Norm zurück; das zeigen übereinstimmend normal verlaufende Bauchoperationen. Bei größeren Eingriffen (Magenresektionen) kreisen die Gewebserfallsprodukte längere Zeit im Blute.

Bei primär hohen antitryptischen Werten infolge eitriger Einschmelzungsprozesse konnten wir nach unseren Kurven zwei Verlaufstypen unterscheiden: Prompte Entleerung abgekapselter Eiterherde bedingt nach vorübergehendem Anstieg raschen Abfall! Führt die Operation nicht zum gewünschten Erfolg oder treten Sekundärinfek-

¹⁾ Meyer, Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 23.

tionen ein, so äußert sich das in weiterem Ansteigen resp. Hochbleiben der antitryptischen Werte. Es kommt in solchen Fällen immer neues Einschmelzungsmaterial in die Blutbahn. Diese Art der Betrachtung kann für die Beurteilung von Carcinomoperationen von Bedeutung werden. Abfall des vorher erhöhten Titors und dauerndes Einhalten von Normalwerten wird in der Richtung einer geglückten Radikaloperation zu verwerthen sein; während umgekehrt ein Hochbleiben resp. Ansteigen der Werte für das Zurückbleiben von Metastas spricht.

Wie wir in einer weiteren Mitteilung zeigen werden, führen auch aseptische Eingriffe infolge der Gewebseinschmelzung zu Stickstoffverlusten.

Die biologische Bedeutung solcher Einschmelzungsprozesse wird bei Operationen kleinen Umfangs nur von geringer Bedeutung sein. Daß sie auch hier schon nachweisbar sind, konnten wir dartun. Kommt es aber zur Ausbildung großer Wundflächen oder Zerstörung großer Gewebsmassen (Granatverletzungen, Oberschenkelexartikulationen), dann wird eine toxische Komponente dieser Eiweißabbauprodukte den Heilungsprozeß richtunggebend beeinflussen. Was als Wundchock lange bekannt ist, wird nunmehr teilweise unter dem Gesichtspunkt der proteinogenen Kachexie (Schittenhelm und Weichardt) zu betrachten sein. Die Richtlinien für die Therapie ergeben sich bei einer solchen Auffassung von selbst. Es muß stets das Ziel der weiteren Wundversorgung bleiben, die toxischen Gewebserfallsprodukte zu entfernen und damit einer drohenden „Wundkachexie“ vorzubeugen.

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

Untersuchungen über die Ableitung der Aktionsströme des Herzens vom Thorax.

Von
Dr. Fritz Schellong,
Assistent der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Januar 1922.)

Lewis¹⁾ und seine Mitarbeiter veröffentlichten eine Reihe von Arbeiten über das Vorhofsflattern- und -flimmern. In der einen dieser Arbeiten werden von Drury und Iliescu²⁾ elektrokardiographische Untersuchungen des klinischen Flimmerns mitgeteilt. Die Verfasser bedienen sich dabei einer lokalen Ableitung vom Thorax und erhalten dadurch Elektrokardiogramme, die die Aktion des flimmernden und flatternden Vorhofes in besonders deutlichen Wellen und Oszillationen wiedergeben. Bei den üblichen Ableitungen von den Extremitäten wird die Kurve durch extrakardiale Vorgänge leicht entstellt. Schon ein leichtes Zittern der Arme und Beine, das sich bei etwas aufgeregten Patienten nicht vermeiden läßt, bringt in die Saite eine stete Unruhe, die feinere Unterscheidungen, namentlich im Bereich der Vorhofszacken, nicht zuläßt. Die Verfasser benutzen ihre Art der Ableitung nur zu besonderen Untersuchungen des Flatterns und Flimmerns. Ich habe die Ableitungen nachgeprüft und sie bei einer Reihe normaler und herzpathologischer Fälle angewandt, indem ich gleichzeitig Abl. 2 schrieb und auch weitere Vergleiche mit Abl. 1 und Abl. 3 anstellte. Es haben sich dabei einige Vorteile ergeben, die die Methode einer Mitteilung wert erscheinen lassen, zumal sie noch nicht allgemein bekannt sein dürfte.

Methode: Die Ableitung geschieht durch zwei runde Kupferplättchen von 4—5 cm Durchmesser, die am Thorax mit einer steifen Paste aus Mehl, Salz und Wasser befestigt werden, und an denen Klemmschrauben für die Drähte angebracht sind, die zum Galvanometer führen. Als die günstigsten Stellen der Ableitung haben sich für Drury und Iliescu ergeben:

1. Die eine Kupferplatte wird auf den Ansatz der zweiten rechten Rippe aufgesetzt, die andere auf den 7. rechten Rippenknorpel.

¹⁾ Lewis, Observations upon flutter and fibrillation. Heart, Bd. 7—8, 1920 bis 1921. Ref. Kongr. Zentralbl. 14—18, 1921.

²⁾ Drury und Iliescu, Part. VIII, Heart Bd. VIII, Nr. 2 u. 3, 1921. Ref. Kongr. Zentralbl. 18, 538. 1921.

2. Die eine Platte auf die Mitte des Sternums, die andere auf den Rücken, 6 cm rechts von der Wirbelsäule in Höhe des Schulterblattwinkels.

Es erscheint zweckmäßig, die Haut vorher mit Äther gut zu reinigen und mit Kochsalzlösung anzufeuchten.

Untersuchungen: Von diesen beiden Ableitungen erwies sich mir die erste (Brustabteilung) als die günstigere. Da sie außerdem auch bequemer anzuwenden ist (Rückenlage des Patienten), habe ich sie bevorzugt und die zweite Art (Brust-Rücken) nur aushilfsweise herangezogen, ohne mit ihr je bessere Resultate zu erhalten.

Bei den Versuchen ergab sich, daß die durch die beschriebenen Ableitungen gewonnenen Kurven meist frei von extrakardialen Verzitterungen

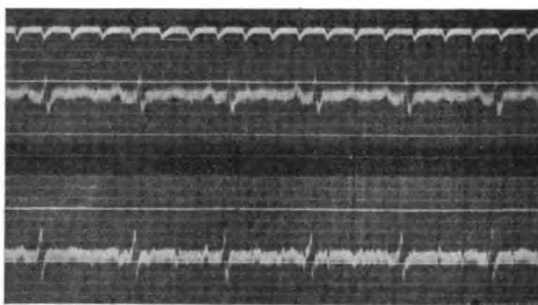


Abb. 1. Oben: Brustabl.; unten: Abl. II. In der Brustableitung deutliche P-Zacke. Abl. 2 verzittert. Normales P nicht erkennbar.

sind und die Vorhoffschwankungen deshalb meist klarer hervortreten lassen. Daß diese in Fällen von Flattern und Flimmern gut zum Ausdruck kommen, zeigen Drury und Iliescu an ihren Kurven. Aber auch für die Darstellung des normalen Vorhofs ist Saitenruhe von Bedeutung, wenn es sich z. B. um die Berechnung einer etwa verlängerten Überleitungszeit (P-R) handelt. Bei einem Patienten (Akromegalie und Paralysis agitans, chronische Arthritis) war das Zittern der Extremitäten so stark, daß Abl. 1, 2 und 3 eine normale Vorhofserhebung nicht erkennen ließen; erst die Brustableitung zeigte ein deutliches normales P und damit ein überhaupt normales Elektrokardiogramm (Abb. 1).

Immerhin folgten sich die R-Zacken auf dem Elektrokardiogramm dieses Falles in regelmäßigen Abständen, und aus diesem Grunde hätte man vielleicht schon von vornherein ein Vorhofflimmern ausschließen können.

Ein anderer Kranker dagegen hatte bei einer schwer dekompensierten Aorteninsuffizienz lange Zeit hindurch regelmäßigen Puls und zeigte dann plötzlich eigenartige Frequenzunterschiede: Nach einer kurzen tachykardischen Periode (Frequenz 120—130) wurde die Aktion langsamer bis zur kurzdauernden Bradykardie (Frequenz 50—60), um dann wieder allmählich beschleunigt zu werden. Diese wellenförmigen

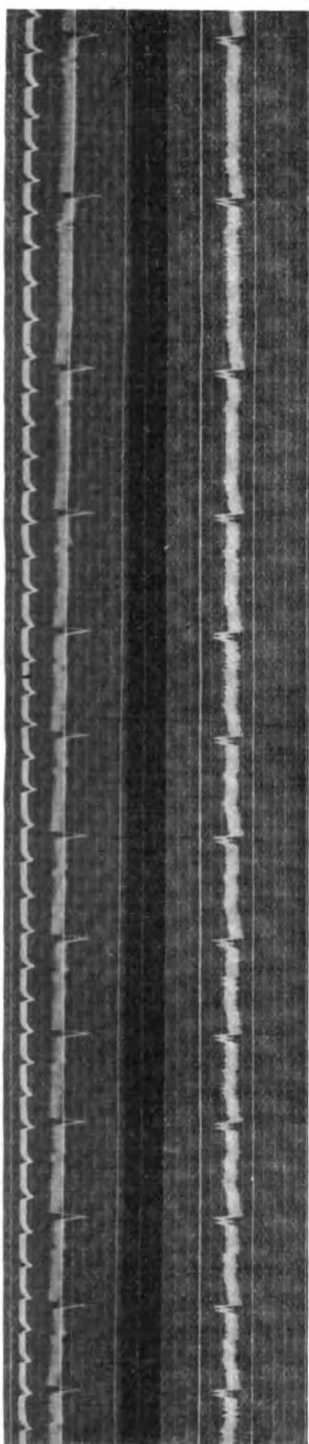


Abb. 2. Oben: Brustabl.; unten: Abl. II. Ekg während der tachykardischen Phase und im Übergang zur Bradykardie. In der Brustabl. deutliches P, in Abl. 2 weniger deutl., aber sicher zu erkennen.

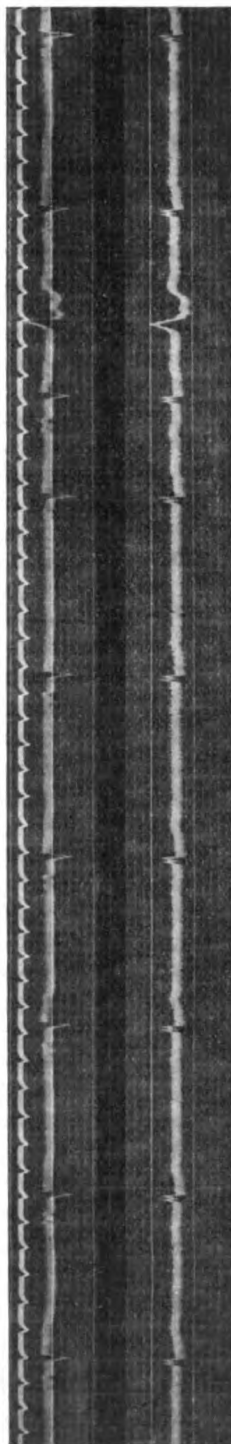


Abb. 3. Oben: Brustabl.; unten: Abl. II. Ekg wenige Sek. später als Abb. 2. Voll ausgebildete Bradykardie. In der Brustabl. deutl. zweizipfliges P. In Abl. 2 kein P sichtbar, scheinbares Flimmern.

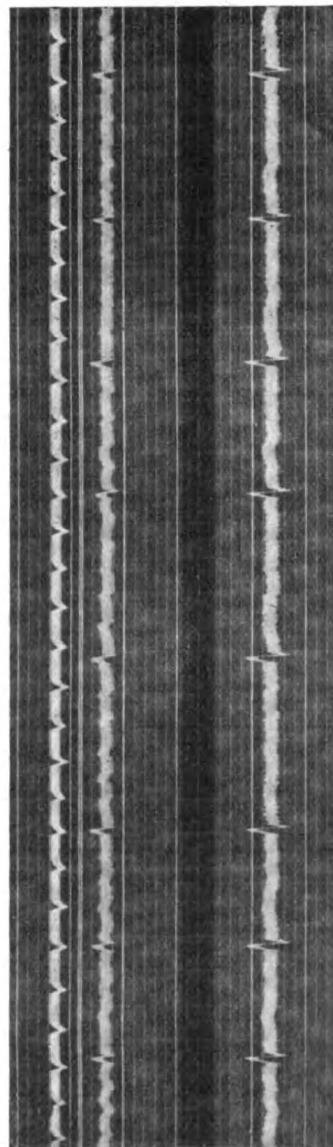


Abb. 4. Oben: Brustabl.; unten: Abl. II. Ekg eines Falles mit Vorhofslattern.

gen Rhythmusänderungen folgten sich ganz regelmäßig in gleichen Abständen. Von der voll ausgebildeten Tachykardie zählte ich bis zur vollen Bradykardie im Durchschnitt 25 Sekunden, von da bis zur wiederhergestellten Tachykardie ebensoviel. Gleichzeitig bestand Cheyne-Stokessches Atmen derart, daß die Atmungsexkursionen während der langsamen Herztätigkeit am größten waren.

Das Elektrokardiogramm in Abl. 2 zeigte (abgesehen von der atypischen R-Zacke) während der schnellen Frequenz eine nur kleine Vorhofserhebung, die sich von den Verzitterungen aber noch sicher unterscheiden ließ. Während der bradykardischen Phase dagegen schien in Abl. 2 Vorhofsflimmern zu bestehen. Die sofort vorgenommene Brustableitung zeigte dann aber ein deutliches (zweizipfeliges) P an den Stellen, an denen in Abl. 2 überhaupt kein Vorhof sichtbar war (Abb. 2 und 3). Damit war es klar, daß die Frequenzänderung vom Sinus ausging.

Demgegenüber stehen einige Fälle mit normalem Elektrokardiogramm, in denen die Gliederableitungen, besonders Abl. 2 die besten P-Zacken zeigten und die Brustableitung und auch die Brust-Rückenableitung in dieser Hinsicht versagten. In einem normalen Falle gab die Brustableitung keinen sichtbaren Vorhof.

Ebenso muß betont werden, daß diese Ableitungen auch in Fällen von Flattern und Flimmern nicht immer die souveräne Art der Darstellung sind. Sie leisten bisweilen nicht mehr — aber auch nicht weniger — als die üblichen Gliederableitungen, zumal da für die Diagnosestellung die vorhandene totale Irregularität bei fehlender Extrasystolie ja kaum Zweifel entstehen läßt. Meist aber ist der flatternde Vorhof recht deutlich sichtbar, und die Brustableitung ist daher zumindest ad demonstrationem etwa für Studenten zu empfehlen. Abb. 4 zeigt so einen Fall, bei dem auch in Abl. 1 und 3 kein klares Flattern zu erhalten war.

Hinzugefügt sei, daß der von Frey und Schittenhelm¹⁾ veröffentlichte Fall von Ventrikelautomatie mit stillstehenden Vorhöfen mit der beschriebenen Ableitung nachuntersucht worden ist. Auch dabei waren Aktionsströme des Vorhofes nicht erkennbar. Die Saite blieb ruhig bis zur jedesmaligen R-Zacke.

Die Vorzüge der hier besprochenen Methode mit direkter Ableitung vom Thorax sind also: Saitenruhe infolge des Wegfallens ekstrakardialer Einflüsse und dadurch Deutlichwerden der P-Schwankung, die auch gerade bei den von Drury und Iliescu gewählten Ableitungstellen meist größer als bei den Gliederableitungen ist. Besonders die Brustableitung wird in manchen Fällen Klarheit schaffen. Über die Aktionsströme der Kammern scheint sie keinen neuen Aufschluß zu geben. Sie ist aber nicht in allen Fällen der üblichen Art der Gliederableitung, insbesondere nicht Ableitung 2, überlegen.

¹⁾ Frey und Schittenhelm, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 12, H. 6. 1921.

Über den Calciumgehalt des Blutes bei der Guanidinvergiftung.

Ein Beitrag zur Tetaniefrage.

Von

Gustav Bayer.

(Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität Innsbruck.)

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. November 1921.)

Unter eingehender Kritik der zahlreichen bisher aufgestellten Hypothesen über die Pathogenese der parathyreogenen Tetanie gelangten kürzlich Noel Paton¹⁾ und seine Mitarbeiter zu dem Schlusse, daß diese durch die Anhäufung von Guanidin in der Zirkulation hervorgerufen sei, welches infolge des Ausfalles eines normalerweise von den Epithelkörperchen ausgehenden Stoffwechselregulation in abnormer Menge im Organismus kreist. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß Fühner bereits in seiner ersten Guanidinarbeit²⁾ auf den möglichen Zusammenhang von Tetanie und Guanidinwirkung hingewiesen hat.

In der Tat zeigt die Vergiftung mit diesen Stoffen in vielen Beziehungen eine weitgehende Übereinstimmung mit den Symptomen der parathyreopriven Tetanie: nach geringen Dosen wird durch das Guanidin zunächst nur die elektrische Erregbarkeit der motorischen Nerven gesteigert, nach größeren Giftdosen treten tonische und klonische Krämpfe der Muskulatur vom selben Typus wie bei der postoperativen und bei der idiopathischen Tetanie auf; daneben beobachtet man auch Störungen, die ihren Ausgang vom Zentralnervensystem nehmen und welche offenbar die gleichen Gebiete wie bei der Tetanie betreffen, wie sich aus der gleichen Beeinflussung durch Narkose, Durchtrennung nervöser Bahnen usw. ergibt. Ferner fand Burns¹⁾ als weitere Stütze für Noel Patons Ansicht über das Wesen der Tetanie, daß die Stoffwechseländerungen, die beim Hunde durch die Entfernung der Epithelkörperchen ausgelöst werden, mit den beim fastenden Hunde durch Vergiftung mit Methylguanidin hervorgerufenen Störungen des

¹⁾ Noel Paton, Findlay, Burns, Sharpe, Wishart, Quaterly journ. of physiol. **10**. 1917.

²⁾ H. Fühner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **58**. 1907.

Stickstoffwechsels identisch sind. Und Watanabe¹⁾ fand, daß die Injektion von Guanidinchlorhydrat beim Kaninchen ebenso wie die Entfernung der Epithelkörperchen zur Hypoglykämie führe. Andererseits hatte bereits F. W. Koch²⁾ diese Substanz und verschiedene Derivate derselben (Methylguanidin, Dimethylguanidin, Guanidinbutylamin- oder -propylamin) im Harn parathyreopriver Hunde nachgewiesen, ebenso fanden Burns und Sharpe³⁾ Guanidin und Methylguanidin bei Hunden nach Entfernung der Epithelkörperchen in vermehrter Menge im Harn und Blut, bei tetaniekranken Kindern im Harn und Sharpe⁴⁾ in bedeutend vermehrter Menge im Stuhl tetaniekranker Kinder.

So kann es nicht wundernehmen, daß Noel Patons nach so vielen Richtungen vorzüglich fundierte Hypothese heute die Tetaniefrage beherrscht. Ganz ohne Einspruch ist allerdings diese Hypothese doch nicht geblieben. Aus einer jüngst erschienenen Arbeit Klingers⁵⁾ läßt sich die auch durch unsere eigenen Erfahrungen bestätigte Tatsache entnehmen, daß das allgemeine Symptomenbild der Guanidin-, Methylguanidin- und Dimethylguanidinvergiftung bei der Ratte offenbar sehr verschieden ist, von dem durch Ausschaltung der Epithelkörperchen bei diesen Tieren erzeugbaren Krankheitsbild, wie es Erdheim und auch Iselin beschrieben haben. Und bei der Katze zeigt sich zwar nach Klinger eine sehr weitgehende Ähnlichkeit der Symptome der Vergiftung mit den genannten Stoffen einerseits und der parathyreopriven Tetanie andererseits⁶⁾, ein auffallender und für die Beurteilung der ganzen Frage vielleicht gewichtiger Unterschied ist dagegen in der ungleichen Wirksamkeit der Calciumsalze gelegen: bei der parathyreopriven Tetanie erhielt Klinger durch CaCl_2 und durch andere lösliche Kalksalze immer eine prompte Besserung der Symptome, häufig völlige, wenn auch nur vorübergehende Wiederherstellung der Gesundheit (wie dies auch nach den zahlreichen Angaben verschiedener Autoren bei anderen Versuchstieren gelingt⁷⁾), während bei der

¹⁾ C. K. Watanabe, Journ. of biol. chem. **33**; 1918; nach dem Referat im Chem. Zentralbl. **1**, 49. 1919.

²⁾ F. W. Koch, Journ. of biol. chem. **12** u. **15**. 1912 u. 1913.

³⁾ Burns und Sharpe, Quaterly journ. of physiol. **10**. 1917.

⁴⁾ Sharpe, Biochem. Journ. **14**. 1920.

⁵⁾ Klinger, Arch. f. experim. Pathol. und Pharmakol. **90**. 1921.

⁶⁾ Bei den eigenen Versuchen hatte ich doch den Eindruck, daß die Spastizität nach der Guanidinvergiftung nicht jene hohen Grade erreicht, welche die parathyreoprive Katze zeigt. Der von Klinger beobachtete Unterschied hinsichtlich des Appetites, der bei der postoperativen Tetanie völlig fehlt, bei der Guanidinvergiftung ungestört vorhanden ist, zeigte sich auch in auffallender Weise in den eigenen Versuchen. Hier mag aber vielleicht der Wundschmerz zur Erklärung herangezogen werden. Klinger, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **32**.

⁷⁾ Biedl, Innere Sekretion. III. Auflage. 1916. S. 167.

Guanidinvergiftung die gleichen und auch größere Kalkdosen ganz versagten. Auch Noel Paton und Findlay fanden bei guanidinvergifteten Katzen nach Calciumdarreichung zwar eine Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit, im übrigen aber wird von zwei Tieren bemerkt, daß die allgemeinen Symptome bei Katze 70 sogar noch ausgesprochenener in Erscheinung treten, während Katze 66 1 Stunde 20 Min. nach der intravenösen Injektion von Calciumlaktat seemed more comfortable and the want of balance was less marked, but „water shaking“ as before. Und ebenso fand auch Watanabe¹⁾, daß die durch Epithelkörperchenentfernung hervorgerufenen Tetaniesymptome, sowie die sie begleitende Hypoglykämie, durch Calciumlaktat zeitweilig behoben werden können, nicht aber die gleichen Erscheinungen nach Guanidinvergiftung. Dieser Unterschied zwischen Guanidinvergiftung und Tetanie legte uns die Frage nahe, ob die für die idiopathische und postoperative Tetanie nachgewiesenen Beziehungen zum Kalkstoffwechsel bzw. zum Calciumgehalt des Organismus auch für die Guanidinvergiftung Geltung besäßen. In der bisherigen Literatur liegt meines Wissens nur eine Angabe vor, welche zur Beantwortung unserer Fragestellung in Beziehung gebracht werden könnte: nämlich die von Heyde²⁾ mitgeteilte, von Löwit³⁾ bestätigte Beobachtung, daß die Gerinnbarkeit des Blutes guanidinvergifteter Tiere herabgesetzt sei. Eine bindende Antwort auf die Frage nach dem Ca-Gehalt des Blutes guanidinvergifteter Tiere läßt sich jedoch natürlich aus Heydes Beobachtungen nicht ableiten, da der Vorgang der Blutgerinnung ja doch ein sehr komplexer und noch von vielen anderen Faktoren außer dem Ca-Gehalt abhängig ist.

Während die Versuche einer Aufstellung einer Kalkbilanz, sowie die Kalkbestimmungen im Gehirne und in anderen Organen bei der Tetanie keine gleichmäßigen Resultate geliefert haben, weisen alle Untersuchungen über den Ca-Gehalt des Blutes bei dieser Krankheit nach einer Richtung. Zuerst hatte Neurath⁴⁾ den Kalkgehalt des Plasmas mit Hilfe der Wrightschen Methode zu bestimmen gesucht und fand sowohl bei tetaniekranken Kindern als auch bei einem parathyreopriven Hund eine Verminderung desselben. Auch Stheeman⁵⁾ fand mit derselben Methode bei Kindern mit positiven Facialisphänomenen einen geringeren Calciumgehalt des Plasmas als bei normalen Kindern. Mac Callum und Voegtlin⁶⁾ Analysen ergaben, daß der

¹⁾ Watanabe, Journ. biol. chem. **34**. 1918. Ref. Chem. Zentralbl. **1**, 115 bis 116. 1919.

²⁾ Heyde, Zeitschr. f. Physiol. **25**, 441. Experim. Med. **1**. 1913.

³⁾ Loewit, M., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **73**, 14. 1913.

⁴⁾ Neurath, Zeitschr. f. Kinderheilk. **1**. 1911.

⁵⁾ Stheeman, bei Trendelenburg l. c.

⁶⁾ Mac Callum und Voegtlin, Journ. of experim. med. **11**; 1909 und **18**; 1913.

Kalkgehalt des Blutes normaler Hunde zwei- bis dreimal so groß ist als der durch Parathyrektomie tetanisch gemachter Hunde und Kramer und Howland¹⁾ stellten bei tetaniekranken Kindern eine sehr bedeutende Abnahme des Serumcalciums fest. Neuerdings fand P. Trendelenburg²⁾, der eine feine biologische Methode zur schätzungsweisen Bestimmung des Ca-Ionengehaltes im Serum unter Benützung des Froschherzens als Indicator ausarbeitete, daß das Serum von Katzen nach Parathyrektomie eine Ca-Verminderung von ungefähr 35—45% gegenüber dem normalen Calciumgehalte aufweise.

Diese Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen aller Untersuchungen lassen es als höchstwahrscheinlich ansehen, daß bei der experimentellen wie bei der klinischen Tetanie eine Verminderung des Calciumgehaltes des Blutes bestehe. Diese Tatsache für die Klärung der Frage nach der Bedeutung des Guanidins für die Tetanie nutzbar zu machen, stellte ich mir die Frage, ob auch bei der Guanidinvergiftung eine Verminderung des Serumcalciums nachweisbar wäre.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, Meerschweinchen und Katzen, und zwar wurden entweder zu jedem vergifteten Tier normale Kontrolltiere, womöglich gleichen Wurfes, jedenfalls aber gleichgroße Tiere gleichen Geschlechtes, die vorher unter den gleichen Fütterungsverhältnissen gehalten worden waren, verwendet, oder es wurde dem zur Vergiftung bestimmten Tiere unmittelbar vor der Verabreichung der Substanz Blut behufs Bestimmung des normalen Ca-Gehalts entnommen. Die Blutentnahme erfolgte bei allen Tieren aus der Carotis mittels Kanüle, bei Kaninchen und Meerschweinchen ohne Narkose, bei Katzen, bei denen behufs Aufbindung auf das Operationsbrett Betäubung nicht zu vermeiden war, in Äthernarkose. Die Sera wurden 24—36 Stunden nach der Blutentnahme am Froschherzen nach der von P. Trendelenburg³⁾ angegebenen Methode geprüft. Ein Ca-Verminderung vortäuschender und dadurch störender Einfluß des injizierten, resorbierten und evtl. im Blute kreisenden Guanidins auf das Froschherz war nicht zu befürchten, wie bereits Trendelenburg festgestellt hatte und wie auch aus den Versuchen von Burns und Watson⁴⁾ sowie von Rosenow⁵⁾ hervorgeht, welche durch die erst überhaupt herzwirksamen $\frac{1}{4}$ proz. Guanidinslösungen, Konzentrationen die für unsere Tierversuche überhaupt nicht in Betracht kamen, Vergrößerung der Amplitude des Herzschlages erzielten.

¹⁾ Kramer and Howland, Journ. of biol. chem. **43**. 1920: Tisdall, Kramer and Howland. Proc. of the soc. for experim. biol. a. med. **18**. 1921.

²⁾ P. Trendelenburg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **89**. 1921.

³⁾ Trendelenburg, l. c. S. 190.

⁴⁾ Burns und Watson, Journ. of physiol. **53**, 306. 1920.

⁵⁾ Rosenow, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **12**. 1920.

Zur Vergiftung wurde teils Guanidinchlorhydrat der Firma Kahlbaum, teils Methylguanidin von Hofmann - La Roche, Basel, verwendet, welches letzteres Präparat mir von der erzeugenden Firma in dankenswerter Weise überlassen worden war. Die Applikation erfolgte mittels subcutaner oder intramuskulärer Injektion. Das Guanidin bzw. Methylguanidin wurde bei allen Versuchen in verteilten Gaben verabreicht, in der Art, daß bald akuterer, bald protrahierter verlaufenden Vergiftungen erzielt wurden. Die Entnahme des Blutes vom vergifteten Tiere erfolgte teils auf der Höhe der Vergiftung, teils in einem Zeitpunkte, in dem ein längeres Zuwarten mit Rücksicht auf den schweren Zustand des Tieres nicht ratsam war, bei den verschiedenen Versuchen zwischen der 3. und 31. Stunde nach dem Beginn der Giftdarreichung.

Die bei den Katzenversuchen nebenbei vorgenommene chemische Calciumbestimmung im Serum wurde nach Veraschung in der von Stolte¹⁾ vorgeschlagenen Weise nach der Methode von Kramer und Howland²⁾ ausgeführt.

Zur Beurteilung der Versuchsergebnisse mußte zunächst die Empfindlichkeit der verwendeten Froschherzen (meistens wurden Esculenten benützt) gegen Ca-Mangel festgestellt werden. Es geschah dies wie in Trendelenburgs Versuchen in der Weise, daß jedes zu prüfende Froschherz sukzessive mit Frosch-Ringerlösung verschiedenen Calciumgehaltes gespeist wurde und die jeder dieser Füllungen entsprechende Kontraktionshöhe graphisch registriert wurde. Natürlich wurde streng darauf geachtet, daß der hydrostatische Druck in der Fühner - Kanüle bei den verschiedenen Füllungen einer Versuchsreihe genau der gleiche war. Das hierbei erzielte Ergebnis ist in der Tab. I verzeichnet und dem der Trendelenburgschen Auswertungsversuche³⁾ gegenübergestellt.

Tabelle I.

Abnahme der Kontraktionshöhe des Froschherzen bei Verminderung des Ca-Gehaltes der zur Speisung verwendeten Ringerlösung.

Bei einer Verminderung des Kalkgehaltes der Ringerlösung	beträgt die Abnahme der Kontraktionshöhe im Mittel	
	in den eigenen Versuchen	in Trendelenburgs Versuchen
um 30 %	7 %	21 %
um 50 %	20 %	42 %
um 70 %	36 %	78 %

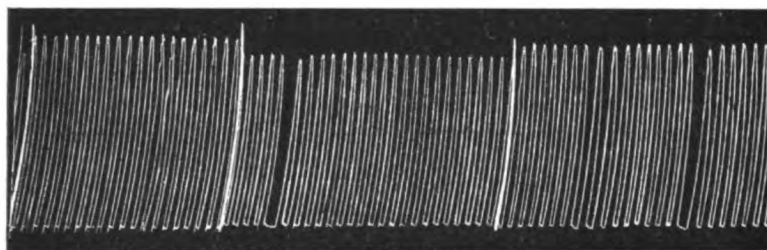
¹⁾ Stolte, Biochem. Zeitschr. 35. 1911.

²⁾ Kramer and Howland, l. c.

³⁾ Die entsprechenden Werte sind die Mittelwerte aus den Größen, welche sich aus den beiden von Trendelenburg, l. c. S. 183, wiedergegebenen Kurven ablesen lassen.

Es ergab sich mithin, daß die zu den eigenen Versuchen zur Verfügung stehenden Froschherzen eine sehr beträchtlich geringere Empfindlichkeit gegen Ca-Mangel aufwiesen als jene, die Trendelenburg zu seinen Untersuchungen verwendet hatte. Ob hierfür regionäre oder jahreszeitliche Verhältnisse in Betracht kommen (Trendelenburgs Versuche wurden, soweit aus seinen mitgeteilten Versuchsprotokollen ersichtlich, im Dezember bis Juli, unsere in der Zeit vom Juli bis Ende Oktober ausgeführt) bleibt unentschieden. In unseren Versuchen war häufig bei einer Verminderung des Ca-Gehaltes um 20% noch überhaupt keine Abnahme der Kontraktionshöhe bemerkbar.

Bei den nach diesen Vorversuchen zur Erledigung der vorhin umrissenen Fragestellung vorgenommenen Versuchen, in welchen das



A B A

Abb. 1. Kaninchenversuch.

9h 20 vormittag Erste Blutentnahme.
 9h 30 „ 0,25 g Guanidinchlorid subcutan
 11h 00 „ 0,40 g „ „
 2h 15 nachmittag 0,20 g „ „

Um 5h 15 wird das Tier, das seit 6 Stunden schwer tetanieähnliche Vergiftungserscheinungen zeigt, durch Entbluten getötet.

A = Kontraktionen des Froschherzens bei Durchspülung desselben mit dem Serum eines normalen Kaninchens.

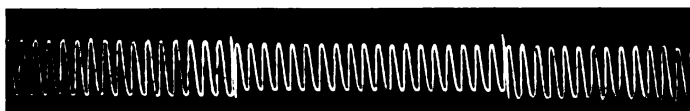
B = Kontraktionen des Froschherzens bei Durchspülung desselben mit dem Serum desselben Kaninchens auf der Höhe der Guanidinvergiftung.

Froschherz abwechselnd mit Normalserum und mit Vergiftungsserum¹⁾ gefüllt wurde, ergab sich, daß in den meisten Fällen das Froschherz bei Speisung mit dem Serum des guanidinvergifteten Tieres geringere Hubhöhe zeigte als bei Speisung mit dem Serum desselben Tieres vor der Guanidinvergiftung, bzw. bei Speisung mit dem Serum eines normalen Kontrolltieres (vgl. Abb. 1, 2 und 3). Die Verminderung der Amplitude betrug bis zu 17%, was nach unseren Auswertungsversuchen einen Ca-Mangel von etwa 45% entspräche. In anderen Versuchen war allerdings die Verminderung der Amplitude geringer, manchmal kaum angedeutet oder fehlte ganz. Da aber, wie die Auswertungsversuche gelehrt hatten, selbst ein recht beträchtliches Ca-Defizit von 20% im Durchschnitte nur sehr geringe, häufig an minder empfindlichen Herzen

¹⁾ Alle Sera wurden durch Verdünnen mit destilliertem Wasser im Verhältnis 10 + 3 auf Froschisotonie gebracht.

gar keine Veränderung der Kontraktionshöhe ergibt, mag auch in diesen scheinbar negativen oder fast negativen Versuchen ein immerhin namhafter Ca-Mangel des Vergiftungsserums bestanden haben.

Da für die Kontraktionsgröße des Froschherzens nicht die absolute Ca-Menge, sondern das Verhältnis Ca:K im Serum maßgebend ist,



A B A
Abb. 2. Meerschweinchenversuch.
 2^h 30 nachmittag 0,1 g Guanidinchlorid subcutan
 3^h 45 " 0,1 g " "
 5^h 00 " 0,15 g " "

Um 5^h 25 wird das Tier, das seit der zweiten Injektion typische Vergiftungserscheinungen zeigte, entblutet. Dazu als Kontrolle das Serum eines normalen Meerschweinchens.

A = Durchspülung mit dem Serum eines normalen Meerschweinchens.
 B = Durchspülung mit dem Serum eines guanidinvergifteten Meerschweinchens.

zeigt sich die relative Ca-Ver minderung des Serums im Froschherzversuche auch dann, wenn statt des nativen Serums Verdünnungen desselben mit destilliertem Wasser zur Speisung des Froschherzens



A B
Abb. 3. Katzenversuch.
 11^h 15 vormittag Erste Blutentnahme.
 11^h 30 " 0,8 g Guanidinchlorid subcutan (= 0,138 g pro kg Körpergewicht)
 8^h 00 nachmittag 0,5 g " "
 6^h 20 unter schweren Tetanieerscheinungen, die alsbald nach der ersten Injektion begonnen hatten, durch Entbluten getötet.
 Obere Kurve: Unverdünnte Sera.
 Untere Kurve: Mit destilliertem Wasser 10fach verdünnte Sera.
 A = Durchspülung mit dem Serum einer normalen Katze.
 B = Durchspülung mit dem Serum derselben Katze auf der Höhe der Guanidinvergiftung.

verwendet werden. Ja es zeigte sich sogar, daß die Speisung mit 10fach verdünntem Serum den Unterschied in der Kontraktionshöhe zwischen Normalserum und Vergiftungsserum mitunter viel deutlicher erkennen lasse als die Speisung mit konzentriertem Serum. Einen derartigen Versuch zeigt Abb. 3.

Es ergab sich mithin aus den mitgeteilten Versuchen, daß die Guanidinvergiftung bereits nach einigen Stunden bei Kaninchen, Katzen und Meerschweinchen zu einer Verarmung des Serums an Ca-Ionen führen kann. Diese Ca-Verarmung scheint im allgemeinen geringer zu sein als die nach Entfernung der Epithelkörperchen entstehende¹⁾, kann aber in einzelnen Fällen bis zur gleichen Größenordnung aufsteigen.

Über die Art und Weise, wie die Ca-Ionenverminderung bei der Guanidinvergiftung zustande kommt, kann vorläufig Sicheres nicht ausgesagt werden. Zwei Möglichkeiten sind hier ins Auge zu fassen: Entweder das Guanidin wirkt bei seinem Durchgang durch das Blut kalkbindend oder verschiebend auf das Gleichgewicht zwischen freien und gebundenen Kalk, oder es wirkt das Guanidin über ein den Kalkstoffwechsel regulierendes Organ.

Die erstaufgezeigte Möglichkeit wurde in der Weise geprüft, daß die bekanntlich von der Anwesenheit von freien Kalk abhängige Umwandlung des Fibrinprofermentes in das Fibrinferment als Indicator verwendet wurde. Dabei ergab sich, daß im System Fibrinogen + Serozym + Histozym + CaCl₂ durch vor dem Calciumchlorid zugesetzten Guanidin eine Beeinflussung des Gerinnungsvorganges nicht stattfindet; das Guanidin wirkt demnach nicht unmittelbar auf den Ca-Ionenbestand ein.

Wahrscheinlicher ist, daß die Ca-Ionenverarmung bei der Guanidinvergiftung auf dem Wege über die Epithelkörperchen zustande kommt in der Weise, daß die Nebenschilddrüsen durch den übermäßigen Zufluß von Guanidin, das sie in der Richtung gegen das Kreatinin zu verarbeiten haben, in bezug auf diese eine Teilfunktion dermaßen überbürdet sind, daß sie der andern ihnen übertragenen Aufgabe, der Calciumregulierung, nicht entsprechen können.

¹⁾ Diese wird von Trendelenburg auf 35—45% geschätzt.

Über die funktionellen Eigenschaften der Blutgefäße isolierter (normaler und pathologischer) Organe von Tieren und Menschen.

Von

Prof. N. P. Krawkow.

(Aus dem Pharm. Laboratorium an der Milit.-Mediz. Akademie in St. Petersburg.)

Mit 4 Textabbildungen und 36 Kurven.

(Eingegangen am 1. Dezember 1921.)

Die Untersuchungsmethodik. Die wichtigsten Untersuchungsmethoden, die gegenwärtig allgemein beim Studium der Gefäßtätigkeit an isolierten Organen Anwendung finden, können keinesfalls als völlig befriedigend angesehen werden. Die Methode von Läden-Trendelenburg¹⁾²⁾ besteht bekanntlich darin, daß die Ringer-Lockesche Flüssigkeit durch die hinteren Extremitäten des Frosches durchgeleitet wird. Dabei wird eine Kanüle in die Aorta descendens oberhalb der Stelle, wo sie sich in die Art. iliaca teilt, eingeführt, die zweite Kanüle führt man in die Vena abdominalis, die entlang der Hinterfläche der vorderen Bauchwand verläuft, ein. Die übrigen Venen, die ebenfalls Blut von den hinteren Extremitäten ableiten, werden unterbunden. Auf diese Weise fließt die Ringer-Lockesche Flüssigkeit, die unter einem konstanten Druck durch die Aortenkanüle einläuft, nur durch die Kanüle in der Vena abdominalis ab. Die Menge der abfließenden Flüssigkeit erlaubt uns über den Zustand des Gefäßlumens zu urteilen.

Soweit die Läden-Trendelenburgsche Methode. Wenn sie für kurzwährende Untersuchungen auch sehr wertvolle Dienste geleistet hat, so erwies sie sich als völlig ungeeignet bei Untersuchungen von längerer Dauer. Es tritt hier nämlich regelmäßig eine ödematöse Schwellung der Extremitäten des Frosches hinzu, wodurch die Beständigkeit im Abfließen der Flüssigkeit ungünstig beeinflusst wird. Die Ursache des eintretenden Ödems ist die Behinderung des natürlichen Abflusses der Durchleitungsflüssigkeit durch die Nieren- und Bauchvenen, welche beim Frosch hauptsächlich das Blut von den hinteren Extremitäten ableiten. Von diesen beiden ist die Nierenvene die größere, weil sie die Vena ischiadica (eine große Vene, die das venöse Blut von der hinteren, seitlichen Fläche des Oberschenkels sammelt)

aufnimmt. [Wiedersheim³]). Da bei der Isolierung der Extremitäten nach Læwen-Trendelenburg die Nierenvenen unterbunden werden, so hat die durch die Aortenkanüle infundierte Ringersche Flüssigkeit einen für ihren Abfluß bedeutend engeren Weg, als in der Norm und dadurch werden auch Bedingungen zur Entstehung eines Ödems geschaffen. Um diesem Übelstande zu steuern, modifiziert Pissemsky⁴) die Trendelenburgsche Methode folgendermaßen: Er schneidet die hinteren Extremitäten samt dem Beckengürtel vom Körper des Frosches ab, führt eine Kanüle in die Aorta descendens ein und läßt durch diese Kanüle die Nährflüssigkeit einlaufen. Der Abfluß erfolgt durch sämtliche durchschnittene Venen (ohne Kanülen). Um die Quantität der abfließenden Flüssigkeit besser ablesen zu können, wird an das isolierte Organ eine geneigte fünfeckige Glasplatte so angesetzt, daß die Flüssigkeit im Strahle an der Platte bis zu ihrem spitzen Winkel fließt und von dort niederfällt. Nach der Quantität der abfließenden Flüssigkeit kann man den jeweiligen Zustand der Gefäßlumina beurteilen. Die Experimente haben erwiesen, daß diese Modifikation ganz abgesehen von ihrer einfacheren Technik, den Vorteil hat, daß hier ein langanhaltender und konstanter Abfluß erzielt werden kann und außerdem die störende Schwellung der Extremitäten längere Zeit ferngehalten wird. Aber dessenungeachtet können auch mit dieser Methode keine präzisen Resultate erzielt werden. Störend wirkt in diesem „Froschgefäßpräparat“ der Umstand, daß das Muskelgewebe bei der Durchleitung der Gifte durch die Gefäße derart von den Giften imbibiert wird, daß es nur unter Aufwand von Zeit und Mühe gelingt, die Gifte mit der normalen Ringerschen Flüssigkeit zu entfernen. Noch komplizierter wird die Sache, wenn man Gifte, die unmittelbar auf das Muskelgewebe wirken, appliziert, oder wenn sich die Muskeln kontrahieren; dann kann der Abfluß der Flüssigkeit derart beeinflußt werden, daß von einem klaren Urteil über die Giftwirkung auf die Gefäßwände keine Rede mehr sein kann. Außerdem kann man nicht die Ergebnisse der an Gefäßen der Kaltblüter vorgenommenen Untersuchungen voll und ganz auf die Gefäße der Warmblüter übertragen; so ruft das Histamin z. B. bei den Warmblütern eine starke Verengung der peripheren Gefäße hervor, während es auf die Gefäße der Froschfüße keinen Einfluß ausübt [Handowsky und Pick⁵) Beresin⁶]). Ferner kann das Studium der Temperaturwirkungen auf das „Froschgefäßpräparat“ auch nur in verhältnismäßig engen Grenzen, d. h. unterhalb der Warmblütertemperatur, vollzogen werden.

Die zweite, allgemein anerkannte Untersuchungsmethode an isolierten Gefäßen wurde von Frey und Meyer⁷) ausgebildet. Man exzidiert zu diesem Zweck ein ringförmiges Stück aus einem verhältnismäßig großen Gefäße, z. B. aus der Carotis, Subclavia, Pulmonalis.

Coronaria usw., die einem kurz vor dem Experimente getöteten Tiere entnommen worden sind. Der Ring wird quer durchschnitten, in einen Streifen verwandelt und dessen eines Ende immobilisiert, während das andere vermittels eines Häkchens und Fadens mit einem aufzeichnenden und behufs Dehnung des Streifens belasteten Hebel verbunden wird. Der Arterienstreifen befindet sich in der Ringerschen Flüssigkeit, deren Temperatur auf die erwünschte Höhe gebracht werden kann. Die Kontraktion des Streifens entspricht der Verengerung des Gefäßlumens und äußert sich durch Hebung des Hebels, die Erschlaffung des Streifens hingegen bedeutet eine Erweiterung des Gefäßes und hat eine Senkung des Hebels zur Folge. Der wesentliche Nachteil dieser Methode besteht darin, daß hier nur Gefäße verhältnismäßig großen Kalibers zur Anwendung kommen, während feinere Verästelungen der Blutbahn unberücksichtigt bleiben, obwohl die Reaktionsfähigkeit der Gefäße in verschiedenen Abschnitten der Blutbahn eine verschiedene sein mag. So zeigt z. B. Cow⁸⁾, wie die Wirkung des Adrenalins eine allmähliche Abnahme erfährt, je nachdem wir von Streifen aus den großen Ästen der Pulmonalis, wo eine starke verengernde Wirkung des Adrenalins deutlich ausgesprochen zutage tritt, zu den kleineren Lungenarterien und schließlich zu den intrapulmonalen Gefäßen übergehen; in den letzten läßt sich keine Wirkung des Adrenalins mehr wahrnehmen. Zu den Mängeln dieser Methode gehört auch der Umstand, daß beim Exzidieren der Streifen die normalen Verhältnisse im Tonus der longitudinalen und circulären Elemente des elastischen und muskulösen Gewebes der Gefäßwände eine starke Läsion erfahren; das tritt besonders deutlich an denjenigen Gefäßen hervor, wo außer der circulären noch eine longitudinale Muskulatur vorhanden ist, wie z. B. den Coronarien, Carotiden usw. Ferner muß darauf hingewiesen werden, daß bei der Freyschen Methode die Tätigkeit der Arterienstücke nur durch eine Durchtränkung der Gefäßwände mit der Ringer-Lockeschen Flüssigkeit unterhalten wird, nicht aber durch Durchströmung der Vasa vasorum, d. h. der natürlichen (physiologischen) Bahnen. Bei längere Zeit sich hinziehenden Experimenten kommt außerdem noch der ungünstige Umstand hinzu, daß in der den Arterienstreifen umgebenden Ringerschen Flüssigkeit eine Anhäufung der Stoffwechselprodukte des tätigen Arterienstreifens stattfindet. Aus diesem Grunde wird zwecks Verdünnung und Entgiftung des Mittels das Volumen der Flüssigkeit beträchtlich gesteigert, z. B. von 20,0 auf 250,0 [Günther⁹⁾] gebracht, wodurch wiederum die Prozedur des nachträglichen Abspülens mit nachfolgender Applikation einer neuen Portion der Ringerschen Flüssigkeit (mit einem anderen Gift oder von einer anderen Konzentration) bedeutend erschwert wird.

Im Vergleich zu den vorstehend besprochenen Methoden der Untersuchung der Blutgefäße scheint die von mir vorgeschlagene und von Pissemsky¹⁰⁾¹¹⁾ ausgearbeitete Methode der Isolierung des Kaninchenohres größere Vorteile zu bieten. Sowohl von anatomischen als auch biologischen Gesichtspunkten ist das genannte Organ im höchsten Grade zu Untersuchungszwecken geeignet. Das Kaninchenohr besteht aus einem von beiden Seiten mit Haut überzogenen Knorpel und ist größtenteils muskelfrei. Bloß an seiner Basis befindet sich eine geringfügige Schicht von schwach entwickelten Muskelfasern, die bei der Isolierung abgeschnitten werden. Die das Ohr versorgende Art. auricularis posterior, ein Ast der Carotis, verläuft an der äußeren Fläche der Ohrmuschel, sich zwischen der Haut und dem Knorpel verästelnd. Das Venennetz fängt im oberen Teil des Ohres an, bildet drei Äste, die an der Ohrbasis zusammenfließend die Vena auricularis ergeben. Hier an der Basis wird das Ohr abgeschnitten, in die Arterie wird eine Kanüle eingeführt, in die man unter einem konstanten Druck die Ringer-Lockesche Flüssigkeit einlaufen läßt. Der Abfluß erfolgt durch die durchschnittenen Venen, die Flüssigkeit fließt durch anliegende Filtrierpapierstreifen auf ein dreieckiges Glasplättchen und wird quantitativ nach der Tropfenzahl resp. dem Volumen bestimmt. Die Beobachtungen zeigten, daß das Einführen einer Kanüle in die Vene nicht nur überflüssig, sondern eine unnütze Komplikation der Technik bedeutet und häufig den Eintritt eines Ödems im Ohr beschleunigt, weil es sehr schwierig ist, eine dem Kaliber der durchschnittenen Ohrvene entsprechende Kanüle zu finden. Gewöhnlich tritt bei der Durchleitung der Flüssigkeit schon in den ersten Minuten ein heftiger Spasmus der Gefäße des isolierten Ohres ein, so daß die Durchleitungsflüssigkeit kaum abfließt; aber allmählich läßt der Spasmus nach und es stellt sich ein von bestimmter konstanter Höhe, mehrere Stunden anhaltender Abfluß ein. Abgesehen davon, daß bei dieser Methode die Nährflüssigkeit auf den natürlichen Bahnen (auch durch die Vasa vasorum) in den Gefäßen zirkuliert, haben wir hier auch ein zum Studium der Temperaturwirkungen außerordentlich geeignetes Objekt. Das Ohr des lebenden Tieres stellt ein den verschiedensten Temperaturschwankungen hochgradig angepaßtes Organ dar und daher läßt es sich auch sowohl bei niedriger als hoher Temperatur als dankbares Untersuchungsobjekt verwenden. Zu den wesentlichen Vorteilen des „isolierten Kaninchenohres“ gehört auch die außerordentlich zähe Lebensfähigkeit seiner Gefäße. Die Kaninchenohren (auch dann, wenn sie ohne besondere Vorsichtsmaßregeln aufgehoben werden), desgleichen die Ohren auf der Jagd erlegter Hasen und aus Fleischläden bezogene Kalbsohren verlieren gegenüber verschiedenen Gefäßmitteln und anderen Agenzien ihre höchst empfind-

liche Reaktionsfähigkeit mehrere Tage hindurch nicht; werden diese Organe in der Kälte aufbewahrt, so bleiben ihre Gefäße wochenlang reaktionsfähig. Wie wir aus dem weiteren ersehen werden, können die Ohrgefäße unter bestimmten Konservierungsbedingungen ihre Lebensfähigkeit eine unbegrenzt lange Zeit bewahren. Außerdem stellt es sich heraus, daß die Gefäße des isolierten Ohres auf die Einwirkung verschiedener chemischer, mechanischer und thermischer Agenzien auf die Haut lebhaft reagieren können. Die soeben erörterten Eigenschaften dieses Präparats erlaubten mir somit, manche Frage sowohl speziell pharmakologischer als auch allgemein biologischer Natur zu lösen resp. ihre Lösung in Angriff zu nehmen. An diesem Präparat gelang es mir, die Wirkung der Gifte in verschiedenen Stadien ihres Verweilens in den Geweben (Phase des Eindringens in die Gewebe, Sättigungsphase und Phase des Austritts aus den Geweben) zu beobachten¹²). Außerdem konnte ich die Erscheinungen der Gewöhnung, der Immunität, der Anaphylaxie, der entzündlichen Reaktion der Gefäße und schließlich die erstaunliche Empfindlichkeit des lebenden Protoplasmas Giften und anderen Agenzien gegenüber wahrnehmen.

Ein zweites nicht minder zum Studium der peripheren Gefäße geeignetes und für die Lösung verschiedener allgemein biologischer und klinischer Fragen hochinteressantes Untersuchungsobjekt ist der menschliche Finger. Die prinzipiellen Erwägungen, von welchen wir uns bei Anwendung dieses Organs leiten ließen und die Methode der Isolierung — sind genau dieselben, wie wir sie bei der Besprechung der Kaninchenohrpräparate schon einmal erörtert haben.

Die Finger enthalten, genau wie das Ohr, kein Muskelgewebe. Der Finger oder die Zehen werden im Gelenk von der Hand resp. vom Fuß abgetrennt, in die beiden volaren Art. digit. propr. werden Kanülen eingeführt und mittels einer Y-förmigen Glasröhre mit einem gemeinsamen Gummischlauch verbunden. Ähnlich, wie das Ohr, wird auch der Finger an einer fünfeckigen Glasplatte fixiert. Die Ringer-Lockesche Flüssigkeit fließt unter einem bestimmten konstanten Druck und bei Körpertemperatur in die Art. digit. propr., fließt dann durch die durchschnittenen Venen ab, wird von Filtrierpapierstreifen am spitzen Winkel der Glasplatte angesogen und fällt tropfenweise nieder. Über die Quantität der abfließenden Flüssigkeit urteilt man ent-

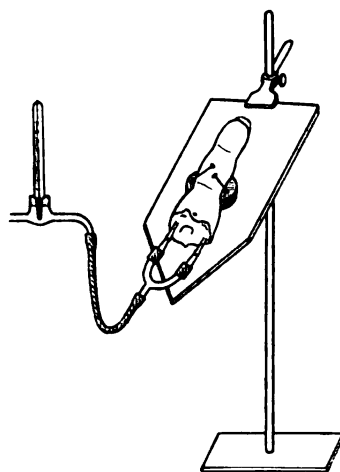


Abb. 1.

weder nach der Zahl der niederfallenden Tropfen oder nach dem Volumen (Abb. 1). Ursprünglich glaubten wir ein genaueres Urteil über die aus den durchschnittenen Venen abfließende Flüssigkeit dadurch zu gewinnen, daß wir Kanülen wohl in die volaren als auch dorsalen Venen einführten, aber Anitschkow, der sich mit der Ausarbeitung dieser Methode beschäftigte, gelang es nachzuweisen, daß auch ohne diese Vorsichtsmaßregel die Beständigkeit im Abfließen der Flüssigkeit auf der gehörigen Höhe bleibt und die Präzision der Beobachtung keineswegs leidet. Die zu untersuchenden Finger nahmen wir hauptsächlich von gesunden, bei Eisenbahn- und Autounfällen umgekommenen Individuen oder aus Anlaß von Verwundungen oder Tumoren amputierten Extremitäten. Wir bedienten uns ebenfalls Finger, die von Menschen stammten, die an verschiedenen Infektionskrankheiten zugrunde gingen. Die Experimente sind größtenteils gleich am ersten Tage schon in den nächsten auf den Tod resp. die Operation folgenden Stunden ausgeführt worden. Im Verlaufe der Arbeit stellte es sich heraus, daß die Fingergefäße, genau wie die Ohrengefäße bei der Durchleitung der Ringer-Lockeschen Flüssigkeit, ihre Lebenstätigkeit lange Zeit erhalten können, namentlich wenn sie bei niedriger Temperatur aufbewahrt werden. Unter besonderen Konservierungsbedingungen, worauf wir später noch zurückkommen werden, können die Gefäße ihre Reaktionsfähigkeit eine unbegrenzt lange Zeit erhalten. Die Lebenstätigkeit der isolierten Finger offenbart sich nicht nur seitens des Gefäßsystems, sondern auch seitens der übrigen Gewebe. So sehen wir, wie bei sorgfältiger Aufbewahrung der Untersuchungsobjekte (bei Zimmertemperatur) die Fingernägel wachsen, wie die Temperatur der Haut um $1\frac{1}{2}$ — 2° C die Temperatur des umgebenden Mittels übersteigt, wie empfindlich sich die Haut verschiedenen Reizen gegenüber verhält und wie sie schließlich, unter gewissen Bedingungen, Schweiß absondert. In einigen Fällen gelang es uns, die Schweißabsonderung an den Fingern 48 Stunden und noch später nach der Amputation zu beobachten, indem wir durch die Gefäße Ringer-Lockesche Flüssigkeit durchleiteten und gleichzeitig eine Pilocarpinlösung subcutan injizierten. Hierbei erweiterten sich die Gefäße erheblich, die Beugefläche der Finger wurde feucht und bedeckte sich mit Schweißtropfen, die trotz wiederholten Abtrocknens immer wieder auftraten. Dieses Bild der Schweißabsonderung erinnert sehr an das bekannte Phänomen, das wir an den Katzenpfoten bei Reizung des Ischiadicus oder Pilocarpininjektion hervorrufen können. Die soeben erwähnten Tatsachen erlaubten mir die Fragen der Lebens- und Reaktionsfähigkeit der Gefäße normaler und pathologischer Gewebe, wie z. B. bei Arteriosklerose, Entzündung, Infektionskrankheiten mit Hilfe dieser isolierten Finger einem ver-

gleichenden Studium zu unterwerfen. Die nachstehend dargelegten Untersuchungen der peripheren Gefäße sind von mir am Kaninchenohr und Menschenfinger ausgeführt worden.

Die Coronargefäße der isolierten Kaninchen- und Menschenherzen wurden nach der schon vor einigen Jahren von mir vorgeschlagenen Methode untersucht¹³⁾. Nach dieser Methode wird die Tätigkeit der Gefäße am unbeweglichen Herzen beobachtet, wodurch der unerwünschte Einfluß der Herzkontraktionen auf den Zustand des Gefäßlumens beseitigt wird. Zu diesem Zweck wurde die Herztätigkeit mittels einer durch die Gefäße durchgeleiteten Strophantinlösung zum Stillstand gebracht. Das Strophantin lähmt nämlich den neuro-muskulären Apparat des Herzens und das Herz bleibt dann auch nach längerer Durchspülung der Coronargefäße mit Ringer-Lockescher Flüssigkeit und sogar nach Adrenalinzusatz unbeweglich. Die Gefäße des unbeweglichen Herzens behalten aber dessenungeachtet ihre Lebenstätigkeit und reagieren nach wie vor in höchst empfindlicher Weise auf Gifte und auf das Peri- und Myokard gerichtete Reize. In denjenigen Fällen, wo das isolierte und in den Apparat gebrachte Herz trotz der Durchleitung von Ringer-Lockescher Flüssigkeit mit Adrenalinzusatz nicht mehr wieder in Tätigkeit gesetzt werden kann, ist die Anwendung des Strophantins selbstverständlich überflüssig und das Herz bleibt auch ohnehin während der ganzen Beobachtungsdauer unbeweglich. Aber auch in diesen Fällen zeigten die Coronargefäße eine nicht immer gleich ausgeprägte Lebensfähigkeit: diese war in größerem oder geringerem Maße ausgesprochen, je nach dem Grad und der Art der zu Lebzeiten stattgehabten Affektion des Herzens. Nur bei ganz deutlich ausgesprochener Sklerose reagieren die Coronargefäße schwach oder gar nicht auf Gifte und Reize. Bei Untersuchung von Kinderherzen wurde dieselbe Methodik wie bei den Kaninchenherzen angewendet, dagegen mußte ich sie etwas modifizieren, als ich Herzen erwachsener Menschen untersuchte. Denn hier wies die Langendorffsche Methodik einige Mängel auf, die vermieden werden mußten. Erstens benutzte man nach Langendorff eine zu starke Kanüle zur Einführung in die Aorta oberhalb der Klappen; zweitens nahm man zu wenig Rücksicht auf die Möglichkeit, daß die Klappen erwachsener Individuen infolge pathologischer Veränderungen durchlässig werden können. Um diesen die Präzision der Beobachtung ungünstig beeinflussenden Momenten aus dem Wege zu gehen, wurden in unseren Experimenten die Kanülen unmittelbar in die rechte und linke Coronararterie eingeführt, wie es auch Cesaris-Demel¹⁴⁾ tut. Die Kanülen können in die Mündungen der Coronargefäße oberhalb der Aortenklappen oder von außen durch Einschnittsöffnungen in den Arterien eingeführt werden.

In Anbetracht des Umstandes, daß durch die Coronargefäße eine erhebliche Menge der Nährflüssigkeit durchgeleitet wird, bestimmt man die Quantität der sich ergießenden Flüssigkeit nicht nach der Tropfenzahl, sondern nach dem Volumen, zu welchem Zweck das isolierte Herz in einen Trichter gebracht und die hinabfließende Flüssigkeit in einem Meßzylinder gesammelt wird (Abb. 2). Bei lang andauernden ununterbrochenen Experimenten an Herzen erwachsener Menschen halten wir es aus Sparsamkeitsrücksichten (hinsichtlich des Untersuchungsmaterials) für angebracht, uns nur auf die Versuche an einer einzigen (rechten oder linken) Kranzarterie zu beschränken; daher führten wir die Kanüle nur in ein Gefäß ein. In den Fällen, wo der Durchleitung der Flüssigkeit durch eine Kranzarterie, eine Durch-

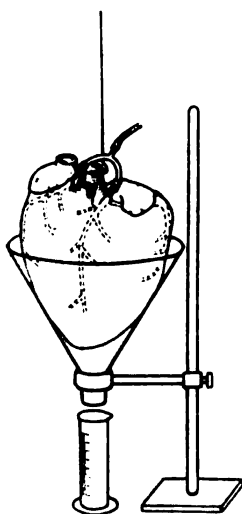


Abb. 2.

spülung beider Arterien nicht vorangegangen war, gelang es uns nur, die Tätigkeit einer Herzhälfte der rechten resp. der linken wahrzunehmen. Augenscheinlich ist in diesem Falle das Durchdringen der Flüssigkeit aus einer Herzhälfte in die andere, trotz der zahlreichen Anastomosen zwischen beiden Kranzarterien wegen entstandener Blutgerinnsel erschwert resp. vollständig aufgehoben. Erfolgte aber die Durchleitung der Ringer-Lockeschen Flüssigkeit durch eine Kranzarterie, nach einer vorangegangenen Durchspülung beider Arterien, so war es möglich, die Tätigkeit beider Herzhälften zu beobachten. Vorläufig ist es mir noch nicht gelungen, die Lebensfähigkeit der Kranzarterien so lange Zeit zu erhalten, wie diejenige der Finger und Ohrengefäße. Sind aber nur einige Tage nach dem Tode der Tiere oder Menschen verstrichen und wurden ihre Herzen in der Kälte aufbewahrt, so konnte man auch an ihnen die noch vorhandene Lebensfähigkeit der Gefäße wahrnehmen. Dabei muß doch hervorgehoben werden, daß die Anregung der Lebenstätigkeit der Kranzarterien nicht so sehr von dem zwischen dem Tode und der Herausnahme des Organs verstrichenem Zeitraum, wie vom Grad der Veränderungen des Organs *intra vitam*, abhängt. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Wiederherstellung der Herztätigkeit bei der Durchleitung Ringer-Lockescher Flüssigkeit durch Herzen von jungen Tieren und Kindern leichter und in vollerm Maße vonstatten geht, als das bei Herzen erwachsener und alter Menschen der Fall ist.

Da ich in meiner Arbeit mir zur speziellen Aufgabe die Erforschung der Coronargefäße, nicht aber die Frage der Wiederherstellung der Herztätigkeit oder das Problem der sog. *Revireszenz* des Herzens

setzte, der schon so manche Arbeit gewidmet ist (Locke, Kuliabko, Hering, Cesaris-Demel usw.), so beobachtete ich die hierhergehörigen Erscheinungen nur nebenbei, bei Gelegenheit anderer Versuche. Für meine Zwecke mußte ich, im Gegenteil, in meinen Experimenten das Herz mittels Strophanthin sistieren. Die volle Wiederherstellung der Tätigkeit verschiedener Abschnitte des menschlichen resp. tierischen Herzens hängt zweifelsohne ab von dem Grad der Erhaltung seiner physiologischen Eigenschaften in ihm: der Automatie, Leitungsfähigkeit, Erregbarkeit und Kontraktionsfähigkeit. Die Kontraktionen beginnen an der Mündung der Hohlvenen (die Keith-Flackeschen Elemente) und setzen sich dann sukzessive auf die Herzohren, Vorhöfe und schließlich Ventrikel fort. An pathologisch veränderten Herzen beschränken sich die Kontraktionen nur auf einzelne Abschnitte: so kann man in größerem oder minderem Maße die Erscheinung des Herzblocks wahrnehmen. Die größten Schwierigkeiten bietet die Wiederherstellung der Tätigkeit des linken Ventrikels; an Herzen von erwachsenen Individuen gelang es uns sie nur in Ausnahmefällen und nicht im vollen Umfange zu beobachten. Dagegen konnten wir Kontraktionen der Herzohren, namentlich an den Hohlvenenmündungen, wenn auch in geringem Maße, beinahe in allen Fällen auch an schwer nach Diphtherie, Scharlach und anderen Infektionskrankheiten degenerierten Herzen beobachten. Das Abklingen der Tätigkeit verschiedener Abschnitte des isolierten Herzens, nachdem es eine bestimmte Zeit gearbeitet hat oder mit einer Strophanthinlösung durchgeströmt wurde, vollzieht sich gewöhnlich in umgekehrter Folge. Erst tritt der Stillstand der Ventrikel, namentlich des linken, ein, dann stehen nach und nach die Vorhöfe, Herzohren still und schließlich erlöschen die Kontraktionen an den Hohlvenenmündungen. Was die Kranzarterientätigkeit betrifft, so bleibt sie, wie oben erwähnt, auch bei vollständiger Untätigkeit des neuro-muskulären Apparats des Herzens erhalten.

Nachdem ich nun meine Methode der Untersuchung peripherer und Coronargefäße dargelegt habe, gehe ich zur Erörterung der von mir in den letzten Jahren erzielten Resultate über, die ich mit Rücksicht auf die Kriegs- und Revolutionsverhältnisse bisher nicht veröffentlichten konnte.

Die peripheren Gefäße normaler und pathologischer Gewebe.

Um die Frage, wie die Gefäße entzündeter Gewebe auf verschiedene Gifte im Vergleich zu normalen Geweben reagieren, zu lösen, wurde an einem Kaninchenohr Entzündung hervorgerufen, indem man in die Außenfläche der Ohrmuschel Crotonöl einrieb oder das ganze Ohr für 3 Min. in Wasser von 54° C tauchte (nach Samuel). Zuweilen

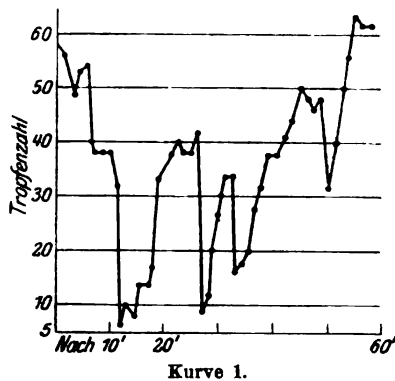
trat die entzündliche Reaktion schon nach einer Stunde ein, in anderen Fällen erst nach 3—4 Stunden. Sowie der entzündliche Effekt einen bedeutenden Grad erreicht hat, wird das Ohr abgeschnitten und in den Apparat nach oben bereits geschilderter Methode gebracht. Ein anderes Kaninchenohr wird ebenfalls isoliert und dient zum Vergleich mit dem entzündeten Ohr. Die Untersuchungen sind von Eskin¹⁵⁾ mit Adrenalin, Histamin, Cocain und Coffein sowohl bei Zimmer- als auch Körpertemperatur ausgeführt worden. Außer den gefäßverengernden Stoffen gelangten neben nach unserem Verfahren¹⁶⁾ gewonnenen bakteriellen Endotoxinen (*Bacillus coli*, *typhi*, *Cholerae*) auch Blutsera und entzündliche Exsudate (wie Ödemflüssigkeit aus dem entzündeten Kaninchenohr, Hydrocelenflüssigkeit) zur Untersuchung. Es stellte sich heraus, daß die Gefäße des entzündeten Ohres anders auf Gifte als die Gefäße normaler Gewebe reagieren. Die Gefäße des entzündeten Ohres verengen sich unter der Wirkung der genannten Stoffe in bedeutend geringerem Maße, die Verengung währt kürzere Zeit und kann zuweilen ganz fehlen. Das Adrenalin ruft oft nach kurzdauernder Verengung sogar eine Erweiterung der Gefäße hervor. Es ist bemerkenswert, daß die entzündlichen Exsudate, die so intensiv die Gefäße des normalen Ohres verengern, keinen merklichen Einfluß auf die Gefäße des entzündeten Ohres ausüben. Auch Cocain verengt die Gefäße bei der Entzündung in bedeutend schwächerer Weise; nicht selten bleibt nach Cocain der Effekt vollständig aus. Das Coffein, das in Verdünnungen von 1:5000—10 000 an normalen Ohren nach einer schnell vorübergehenden Gefäßverengung eine Erweiterung der Gefäße herbeiführt, offenbart diese letzte Eigenschaft am entzündeten Ohr in viel stärkerem Maße. Auf Grund dieser Angaben schließen wir, daß die Gefäße des entzündeten Gewebes schwach auf die gefäßverengernde Wirkung der Gifte, dagegen bedeutend stärker auf die dilatierende Wirkung derselben reagieren. In dieser Beziehung zeigen die Gefäße der entzündeten Gewebe Ähnlichkeit mit den normalen Gefäßen innerer Organe, wie z. B. des Herzens, der Fischkiemen, Lunge usw.

Außerdem ergaben unsere Versuche, daß auch die selbständige rhythmische Tätigkeit der Gefäße bei der Entzündung eine erhebliche Veränderung erfährt. Diesen sog. Rhythmismus der Gefäße beobachteten wir an verschiedenen isolierten Organen, wie Herz, Gehirn, Fischkiemen usw., jedoch am genauesten untersuchten wir dieses Phänomen am Kaninchenohr und Menschenfinger. Zahlreiche Arbeiten sind von früheren Forschern dem Studium des Gefäßrhythmismus gewidmet. Manche führten ihre Versuche an den Gefäßen des Mesenteriums und der Füße des Frosches, an der Retina, den Flügeln der Fledermaus usw. aus [Schiff¹⁷⁾, Vulpian, Gunniny,

Roever, Saviotti, Riegel, Pick, Huizinga¹⁸), Mosso¹⁹) u. a.); andere untersuchten den Rhythmus an exzidierten Arterienstreifen nach dem Frey-Meyerschen Verfahren [Müller²⁰), de Bonis und Susanna²¹), Meyer²²), Foll²³), Günther²⁴), Apitz²⁵)]. Ohne näher auf diese Arbeiten einzugehen, verweise ich auf die schon einmal von mir erwähnten Mängel der letzteren Methode und auf die daraus folgende Ungenauigkeit und Unbeständigkeit der erzielten Resultate. Im allgemeinen muß man sagen, daß es nicht gelungen ist, in normaler Ringerscher Flüssigkeit selbständige Kontraktionen der Arterienstreifen zu beobachten; stets bedurfte es des Zusatzes von defibriniertem Blut, Serum oder verschiedenen Giften, wie Adrenalin, Histamin, Pituitrin, Yohimbin, Veratrin, Digitalin usw. Daher lassen sich auf Grund dieser Experimente schwerlich irgendwelche Schlüsse über den wahren Rhythmus der Gefäße unter normalen Verhältnissen ziehen.

In den letzten Jahren sind in unserem Laboratorium zahlreiche Arbeiten zur Erforschung der Wirkung verschiedener pharmakologischer und physikalischer Agentien auf die Gefäße verschiedener isolierter Organe ausgeführt worden. Bei dieser Gelegenheit mußten wir auch das Problem der selbständigen Kontraktionsfähigkeit der Gefäßwände berühren. Die in unserem Laboratorium ausgearbeiteten präzisen Untersuchungsmethoden erlaubten mir mehrere Stunden, sogar einige Tage hindurch den Stand der Gefäßlumina zu beobachten und nach der Menge der während einer Zeiteinheit ausfließenden Ringer-Lockeschen Flüssigkeit über den Grad der Schwankungen des Gefäßlumens zu urteilen. In der ersten Zeit, als unsere Untersuchungen hauptsächlich auf die Frage, wie diverse Gifte auf die Gefäße wirken, gerichtet waren, beachteten wir kaum die Ungleichmäßigkeit im Abfließen der Flüssigkeit aus den Gefäßen der frisch isolierten Organe und hielten diese Ungleichmäßigkeit für eine akzidentelle Erscheinung, die in größerem oder geringerem Maße vom allzu schnellen Übergang der Gefäße von normalen physiologischen Ernährungsverhältnissen (Blut) in ein anderes Medium (in die R.-L.-Flüssigkeit) bedingt wären. Ohne also diesem Phänomen genügend Beachtung zu schenken, warteten wir stets ab, bis die Schwankungen im Abfließen der Flüssigkeit vorüber waren, d. h. bis über kurz oder lang die Gefäße des Organs sich, wie wir uns ausdrückten, „eingearbeitet“ hatten und ein gleichmäßiger Abfluß eingetreten war. Es ist ja selbstverständlich, daß bei einem derartig gleichmäßigen Abfließen die Wirkung eines bestimmten Agens auf die Gefäße mit größerer Deutlichkeit und Exaktheit zum Vorschein kommt, als das beim ungleichmäßigen Abfließen der Fall ist. Dadurch läßt es sich auch erklären, weshalb wir die genannten, scheinbar akzidentellen Erscheinungen des ungleich-

mäßigen Abfließens der Flüssigkeit absichtlich außer acht ließen. Besonders deutlich fiel uns die erhebliche Ungleichmäßigkeit beim Abfließen der Flüssigkeit aus den Gefäßen der isolierten Fischkiemen auf. Gewöhnlich gelingt es hier schwer, ein so gleichmäßiges Abfließen wie an peripheren Gefäßen zu erreichen und die Schwankungen halten während einer mehrstündigen Beobachtungsdauer an. Das ungleichmäßige Abfließen läßt sich sowohl beim normalen Tonus der Kiemengefäße als auch bei Erweiterung resp. Verengung derselben unter Einwirkung verschiedener Gifte beobachten. Setzen wir nun voraus, daß der Druck in den Kiemengefäßen konstant, die physikalischen Eigenschaften der Durchleitungsflüssigkeit unverändert bleiben, das Organ unbeweglich und die Gefäßwände unversehrt sind, so sind die periodischen Schwankungen im Abfließen der Flüssigkeit aus den Kiemengefäßen mit aller Bestimmtheit auf die selbständigen

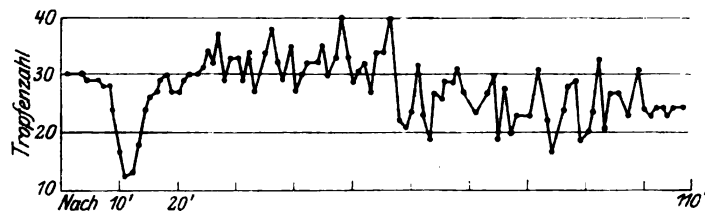


periodischen Kontraktionen der Gefäße zurückzuführen. Da die Gefäße, wie wir nach der abfließenden Flüssigkeit urteilen dürfen, sich weder gleich- noch regelmäßig hinsichtlich Intensität und Dauer kontrahieren, so wäre es viel richtiger, diese Kontraktionen nicht rhythmisch, sondern periodisch zu nennen. Ich bringe hier zur Illustration eine Kurve, die die Schwankungen der aus den Kiemengefäßen abfließenden Flüssigkeit nach den alle Minuten auf-

gezeichneten Tropfenzahlen, darstellt (Kurve 1). Ähnliche Erscheinungen eines sich periodisch verändernden Tonus, wenn auch nicht derart konstant und hochgradig, wie es bei den Kiemengefäßen der Fall ist, beobachtete ich oft an den Coronargefäßen eines mit Strophanthin sistierten Herzens. Die erwähnten Beobachtungen, die ich an den Kiemen- und Coronargefäßen gemacht habe, veranlaßten mich, das Verhalten der peripheren Gefäße in dieser Beziehung zu untersuchen. Zu diesem Zweck begann ich die Menge der abfließenden Flüssigkeit schon gleich zu Beginn der Versuche, sowie das Ohr in den Apparat gebracht wurde, zu registrieren, ohne erst abzuwarten, bis das Ohr sich „einarbeite“. Meine Beobachtungen setzte ich oft mehrere Stunden hindurch fort, damit die evtl. Schwankungen der abfließenden Flüssigkeit mir nicht entgehen sollten. Die Menge der abfließenden Flüssigkeit wurde gewöhnlich alle halbe Minute nach der Zahl der niederfallenden Tropfen bestimmt, mit Rücksicht aber darauf, daß gewisse Schwankungen des Gefäßtonus schon innerhalb kürzerer Zeit stattfinden können, ist das

Ablesen der Tropfen bei manchen Experimenten schon alle $\frac{1}{4}$ Minute vorgenommen worden. Außerdem wurde bei manchen Versuchen die Zahl der niederfallenden Tropfen auf einer langsam rotierenden Trommel mittels eines elektrischen Zählers graphisch registriert.

Bei langdauernden ununterbrochenen Beobachtungen konnte man sich überzeugen, daß schon vom Anbeginn des Versuches, sowie das isolierte Ohr in den Apparat gebracht wurde, die Menge der abfließenden Flüssigkeit anfängt, in größerem oder geringerem Maße zu schwanken. Diese Schwankungen halten stundenlang an und werden hin und wieder von Perioden gleichmäßigen Abfließens unterbrochen. Wird die Flüssigkeit durch die Gefäße eines soeben isolierten Ohres durchgeleitet, so tritt zunächst ein heftiger Spasmus ein, wodurch das Abfließen bis zum Minimum herabgesetzt wird; bei der weiteren Durchleitung erweitern sich allmählich die Gefäße und nach 20—30 Min., oft auch später, erreichen die Gefäße einen bestimmten mittleren Tonus, der nun während der ganzen Beobachtungsdauer unverändert bleibt.



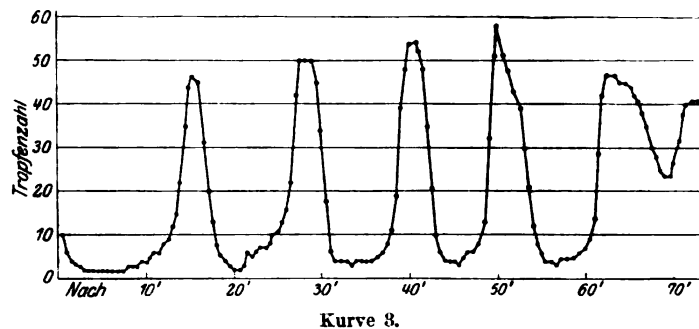
Kurve 2.

Aber schon in dieser Periode der anfänglichen Erschlaffung des Gefäßtonus wird eine Ungleichmäßigkeit im Abfließen wahrgenommen. An manchen Ohren sind diese Schwankungen derart schwach ausgeprägt, daß man glauben könnte, sie hängen nicht von der Veränderung des Gefäßtonus, sondern von verschiedenen Ungenauigkeiten der Untersuchungsmethode ab, wie z. B. davon, daß eine bestimmte Menge der abfließenden Flüssigkeit an der Oberfläche des abgeschnittenen Ohres haften bleibe oder daß die Tropfengröße verschieden sei usw. Neben diesen kaum wahrnehmbaren Schwankungen im Abfluß der Flüssigkeit treten während der ganzen Beobachtungsdauer auch ganz erhebliche Schwankungen auf, die keinen Zweifel mehr über ihren Zusammenhang mit dem Gefäßtonus auftauchen lassen. An manchen Ohren pflegen diese Schwankungen schon ganz im Anfange derart scharf ausgeprägt zu sein und ununterbrochen so lange anzudauern, daß man sie mit Sicherheit als Folgen einer periodischen Schwankung des Gefäßtonus anprechen kann. Die hier abgebildete Kurve stellt das Abfließen der Flüssigkeit aus dem Ohr dar (Kurve 2).

Aus dieser Kurve ist zu erschen, daß die Wellen der Gefäßkontraktionen sehr unregelmäßig sowohl hinsichtlich ihrer Intensität als auch Dauer auftreten. Mit aller Klarheit zeigen die Versuche, daß die Gefäße sich ganz selbständig unabhängig vom zentralen Nervensystem bald verengern, bald erweitern. Diese Kontraktionen sind sehr unbeständig und ungleichmäßig in bezug auf Intensität und Dauer und daher müssen sie nicht als rhythmische, sondern periodische Kontraktionen angesehen werden, die in keinerlei Beziehung zu den Herzkontraktionen stehen und mit ihnen nicht zusammenfallen. Die unregelmäßigen periodischen Schwankungen der aus den Gefäßen sich ergießenden Flüssigkeit können entweder dadurch erklärt werden, daß sich die Erweiterung resp. Verengung der Gefäße in jeder Zeiteinheit mit ungleicher Intensität vollzieht, oder dadurch, daß nicht alle Gefäße auf ihrer ganzen Ausdehnung zugleich mit gleicher Intensität und in gleicher Richtung ihren Gefäßtonus verändern, d. h. während sich manche verengern, die anderen unverändert bleiben oder sich sogar erweitern. Wenn alle Gefäße des isolierten Organs ihr Lumen gleichzeitig in der einen oder anderen Richtung verändern, d. h. sich zu gleicher Zeit verengern oder erweitern würden, wie das infolge Einwirkung bestimmter Gifte der Fall ist, so hätte sich die Menge der abfließenden Flüssigkeit entsprechend jedem Verengungs- oder Erweiterungsfall in auffälliger, deutlich ausgesprochener Weise ändern müssen, was bei den selbständigen Kontraktionen nicht beobachtet wird. Für die Annahme des zweiten Postulats dagegen, daß die Schwankungen des Gefäßtonus sich nicht gleichzeitig und gleichmäßig auf der ganzen Ausdehnung des Gefäßgebietes vollziehen, sprechen auch die Arbeiten früherer Forscher, namentlich Riegels und Huizingas²⁶), die die Gefäße der Schwimmmembran des Frosches, die aa. saphena und auricularis untersuchten. Diese Autoren stellten fest, sofern man über Verengung und Erweiterung der Gefäße bei Betrachtung derselben mittels Mikroskop, Lupe und unbewaffnetem Auge urteilen kann, daß sich die Kontraktionen höchst ungleichmäßig vollziehen und sogar mit den Kontraktionen benachbarter Arterienäste nicht zusammenfallen; so verengern sich manche sehr stark, während die anderen sich zur selben Zeit erweitern. Sogar an ein und demselben Gefäßstamme kann man beobachten, wie die Verengungs- und Erweiterungsabschnitte abwechselnd hintereinander folgen, es finden gleichsam peristaltische Kontraktionen statt. Diesen periodischen unregelmäßigen Kontraktionen muß man also die oben geschilderte Eigentümlichkeit im Abfließen der Flüssigkeit zuschreiben.

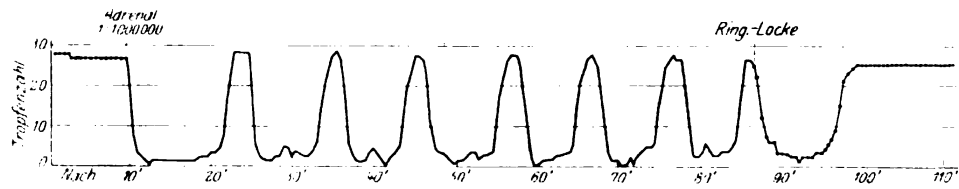
Um die selbständigen Gefäßkontraktionen genauer zu erforschen, mußten wir unsere bisherige Methode etwas modifizieren. Wir hatten

den Eindruck, daß diese Kontraktionen, die sich hauptsächlich in den kleinen Arterien vollziehen, beim Durchfließen der Flüssigkeit durch das Capillarnetz und die Venen eine Maskierung erfahren. Damit die Schwankungen des arteriellen Tonus wahrgenommen werden können, sind verhältnismäßig erhebliche Veränderungen dieses Tonus erforderlich, sind dieselben nun, was häufig der Fall ist, unerheblich, so bedingen sie so unbedeutende Schwankungen, daß sie dem Beobachter entgehen. Um dieses Hindernis zu beseitigen, wurden beide Venen an der Ohrbasis unterbunden und die Ohrensipitze abgeschnitten; nun floß die durch die Art. auricularis durchgeleitete Flüssigkeit hauptsächlich, ohne erst das Capillar- und Venennetz zu passieren, aus den durchschnittenen Arterien ab. Unter solchen Bedingungen wurden tatsächlich selbständige Kontraktionen der Arterien in konstanterer, deutlicherer und zuweilen scharf ausgeprägter Weise wahrgenommen (Kurve 3).



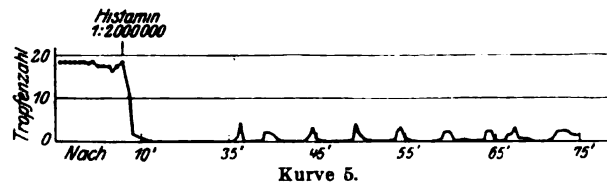
Die nach der soeben beschriebenen Methode von Soloweitschik²⁷⁾ ausgeführten Untersuchungen führten zu den folgenden Hauptschlüssen. Die Intensität und Art der Kontraktionen zeichnet sich durch ihren stark individuellen Charakter aus. In manchen Fällen waren die Arterienkontraktionen sehr schwach ausgeprägt, in anderen dagegen so intensiv, daß sie einen vollständigen Verschluß des Lumens zur Folge hatten. Die Dauer jeder Kontraktion gleicht 5—10 Min. Die Gefäße des isolierten Ohres können ihre Lebenstätigkeit lange Zeit erhalten und selbständige Kontraktionen konnten noch 10 Tage nach der Isolierung des Organs beobachtet werden, vorausgesetzt, daß man es bei niedriger Temperatur aufbewahrte. Selbständige Gefäßkontraktionen treten deutlicher bei Körper- als bei Zimmertemperatur hervor. Die Durchleitung von Sauerstoff durch die Flüssigkeit übt keinen merklichen Einfluß auf die Gefäßkontraktionen aus. In manchen Fällen verstärken sich die Kontraktionen, in anderen verringern sie sich oder bleiben unverändert, je nach dem Gifte. Am deutlichsten waren die selbständigen Gefäßkontraktionen in den Fällen ausge-

sprochen, in welchen man Gifte in solchen Konzentrationen anwendete, die einen starken gefäßverengernden Effekt herbeizuführen pflegten. Zu diesen die selbständigen Gefäßkontraktionen verstärkenden Giften gehören: Adrenalin, Histamin, Ergotoxin, Pituitrin, Nicotin, Strychnin, Blutserum, Extrakte aus den Nebennieren und Herzen des Kaninchens. Veratrin schwächt die Kontraktionen ab; Pilocarpin, Physostigmin, Coffein, Chinin, Chloroform, Campher, Baryumchlorid, Milchsäure haben in den untersuchten Konzentrationen keinen merklichen Einfluß auf die



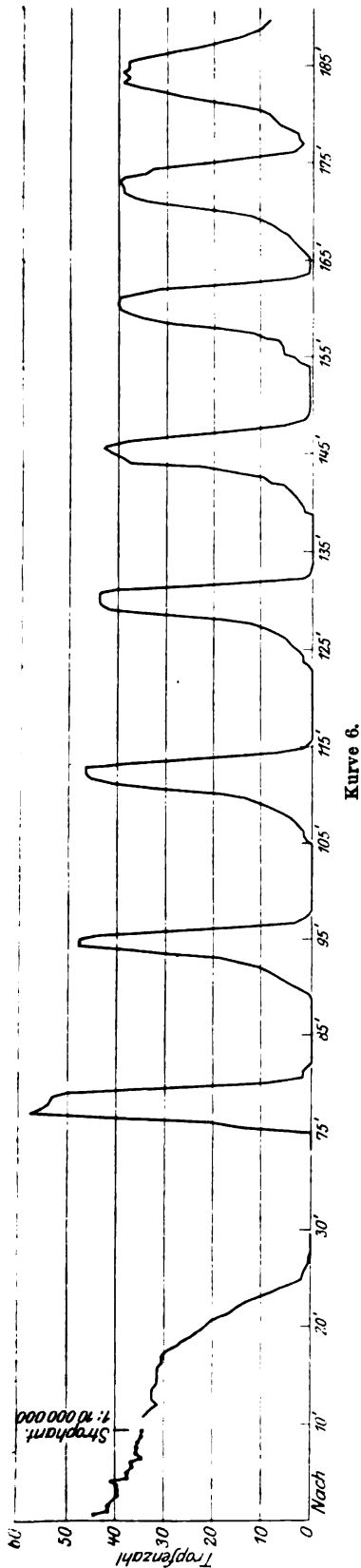
Kurve 4.

Gefäße. Im allgemeinen erwies sich aus allen untersuchten Stoffen das Adrenalin als das mächtigste Agens, was die Regulierung und Verstärkung des Gefäßkontraktionen betrifft (Kurve 4). Das Histamin führt auch Schwankungen des Gefäßtonus herbei, da aber seine verengernde Wirkung von größerer Dauer und Beständigkeit ist, so heben sich diese Schwankungen kaum bemerkbar vom allgemeinen Verengerungsbilde ab (Kurve 5). Dank eben diesen Kontraktionen der Gefäßwände hört die Blutzirkulation in den Organen auch dann nicht vollständig auf, wenn wir Gifte an-



Kurve 5.

wenden, die die Gefäße bis zum völligen dauernden Spasmus zu verengen pflegen. Es ist von Interesse, daß die stets im Organismus vorhandenen Stoffe am stärksten die selbständigen Gefäßkontraktionen, wie beispielsweise Adrenalin, proteinogene Amine (Histamin), die gefäßverengernden Substanzen des Serums, Pituitrin u. a. anregen. Daher könnte man annehmen, daß diese Stoffe auch im lebenden Organismus eine wichtige Rolle als Erreger der selbständigen Kontraktionen der glatten Gefäßmuskulatur spielen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der Unterschied zwischen den Schwankungen des Gefäßtonus hinsichtlich ihrer Dauer und Intensität, der an verschiedenen Präparaten beobachtet



wird, vom ungleichen Vorrat und Gehalt an den soeben genannten Stoffen abhängt. Je größer der Gehalt an diesen Stoffen im betreffenden Organ ist, um so stärker sind die Gefäßkontraktionen und um so länger dauern sie an. Sind die Kontraktionen schwach ausgedrückt oder fehlen sie überhaupt, so können sie durch Zusatz von den genannten Stoffen zur durchfließenden Flüssigkeit hervorgerufen werden. Außer Adrenalin und ähnlichen Stoffen erwiesen sich auch die Herzmittel, wie Digitalin, Strophanthin usw., als starke Erreger der rhythmischen Tätigkeit der Gefäße. Gewöhnlich kann man diese Wirkung der Herzmittel in den Fällen in deutlich ausgesprochener Weise beobachten, wenn man nach Herbeiführung einer Gefäßverengung mit den genannten Stoffen den Druck der durchfließenden Ringer-Lockeschen Flüssigkeit durch Hebung des Niveaus in der Bürette steigert, beispielsweise von 55 cm auf 73 cm bringt und auf dieser Höhe während der ganzen Beobachtungsdauer beläßt (Kurve 6). Diese Erscheinung ist derjenigen vollständig analog, die man beim durch die genannten Stoffe bedingten systolischen Herzstillstand beobachten kann; es genügt in letztem Falle, den Druck der durch das Herz durchgeleiteten Flüssigkeit zu erhöhen, um die Ventrikel sich wieder kontrahieren zu lassen.

Die durch Adrenalin beispielsweise hervorgerufenen rhythmischen Kontraktionen nehmen ab oder hören ganz auf unter Einwirkung (1:10 000—1000) von Atropin. Das Atropin an und für sich, wie es die Versuche unseres Laboratoriums nachgewiesen haben, übt keine bemerk-

bare Wirkung auf die Gefäße aus, nachdem aber die Gefäße unter Einwirkung von verschiedenen Stoffen, wie Adrenalin, Cocain, Pilocarpin, Strychnin usw. sich verengert haben, ist Atropin imstande, ihnen ihren ursprünglichen Tonus wieder zu verleihen. Da das Adrenalin, wie angenommen wird, auf das sympathische Nervensystem wirkt, so ist sein Antagonismus dem Atropin gegenüber in gegebenem Falle wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß das Atropin unmittelbar die glatte Gefäßmuskulatur angreift und zur Erschlaffung bringt, sofern es in den genannten Konzentrationen angewendet wird.

Die an Gefäßen des Kaninchenohrs erzielten Resultate fanden in der letzten Zeit Bestätigung in den Untersuchungen von Anitschkow, der die Gefäße isolierter Menschenfinger studierte. Es erwies sich, daß alle untersuchten Stoffe auf die Fingergefäße genau so wie auf die Gefäße des Kaninchenohrs wirken. Was nun die selbständigen Kontraktionen der Gefäße betrifft, so scheinen sie sich an den Menschenfingern in viel stärkerem Maße zu zeigen, als das bei den Kaninchenohrgefäßen der Fall ist. Das hängt möglicherweise von den zahlreicheren Gefäßanastomosen des Fingers im Vergleich zum Ohr ab. Ähnlich wie bei dem Kaninchenohr mußten wir auch hier zwecks Erreichung einer größeren Präzision bei der Untersuchung der selbständigen Gefäßkontraktionen die Fingerkuppe abschneiden, nachdem wir zuvor die Venen unterbunden hatten. Bei dieser Gelegenheit wäre es nicht uninteressant, darauf hinzuweisen, daß es den früheren Autoren, die das Arterienstreifenverfahren anwendeten, nicht gelungen ist, die Lebenstätigkeit der Gefäße an menschlichen Organen zu beobachten. So reagieren nach Schlayer²⁸⁾ die isolierten menschlichen Carotiden weder auf Serum noch auf große Adrenalindosen, ganz unabhängig davon, ob die Gefäße von Menschen stammen, die an toxischen oder nicht toxischen Erkrankungen starben. „Die Arterien des Menschen sind demnach unmittelbar nach dem spontan erfolgten Tode nicht mehr anspruchsfähig auf so starke kontriktorische Reize wie Adrenalin.“

Nachdem ich nun die Ergebnisse meiner Versuche an Gefäßen isolierter Organe dargelegt habe, möchte ich bei dieser Gelegenheit, wenn auch nur in allgemeinen Zügen, die Frage streifen, inwiefern die erwähnten selbständigen Gefäßkontraktionen den aktiven Anteil der Gefäße an der Fortbewegung des Blutes im lebenden Organismus beweisen. Die Frage über die aktive Beteiligung der Gefäßmuskeln am Blutkreislauf, die von so hervorragendem Interesse sowohl für die Kliniker als auch Physiologen ist, harret bisher noch ihrer Lösung. Oben erwähnten wir bereits, daß es den früheren Autoren, die die Schwimmmembran des Frosches sogar nach Unterbindung der zuführenden Arterie oder die Zentralarterie

der menschlichen Retina nach einer in ihr stattgehabten Embolie untersucht, gelungen ist, selbständige rhythmische Kontraktionen der Gefäße wahrzunehmen. Diese Erscheinung gab Veranlassung, schon seit langer Zeit einen aktiven Anteil der Gefäßwände an der Fortbewegung des Blutes aus dem arteriellen System ins venöse gleichsam zur Herzunterstützung zu vermuten. Legros und Onimus²⁹⁾ sahen sowohl an der Schwimmembran des Frosches nach vorheriger Unterbindung der Aorta, als auch an der embolisierten zentralen Arterie der Retina, wie sich das Blut in den Gefäßen bald in normaler, bald entgegengesetzter Richtung bewegte. Ein derartiges Hin- und Herschwanken in der Richtung des Blutstromes, nachdem der normale Blutkreislauf zum Stillstand gebracht worden ist, diese sog. Oscillationen dienen ebenfalls zum Beweis für die peristaltische Tätigkeit der Gefäßwände. Dieser Umstand veranlaßt auch Legros und Onimus, spastische und peristaltische Kontraktionen der Gefäße zu unterscheiden. Die eigentlichen Kontraktionen halten diese Autoren für einen Reflex von den sensiblen Fasern des Sympathicus auf seine motorischen Fasern. Bezold und Gscheidlen³⁰⁾ kamen auf Grund ihrer Untersuchung der Blutdruckschwankungen in den Arterien und Venen nach Ausschaltung der Herztätigkeit zum Schluß, daß sich die Kontraktionen der kleinsten Gefäße in einer bestimmten Ordnung vollziehen, indem sie von den größeren auf die kleinen Arterien und dann auf die Venen übergehen. Hamel³¹⁾, der den Flüssigkeitsstrom in den hinteren Extremitäten des Frosches erst bei konstantem, dann rhythmischem Druck untersuchte, fand, daß beim rhythmischen Druck die Menge der durch die Gefäße durchfließenden Flüssigkeit viel größer ist, als das beim konstanten Druck der Fall ist, welcher Umstand sich nach Ansicht des Autors nur durch aktive pulsatorische Kontraktionen der Gefäße erklären läßt. Grützner³²⁾ spricht auf Grund seiner Experimente und indirekter Erwägungen allgemeiner Natur, wie z. B. daß die tonische Kontraktion der Arterien eine unzweckmäßige Überbürdung derselben wäre, die Ansicht aus, daß das Blut in den kleinsten Gefäßen, dank der aktiven Tätigkeit derselben, vorwärtsgetrieben wird und daß daher ihnen sozusagen die Rolle eines akzessorischen Herzens zukommt. Für die Wahrscheinlichkeit dieser letzten Annahme spricht auch ein anderer Versuch von Grützner. So läßt er durch die excidierte Umbilicalarterie Flüssigkeit durchfließen und stellt fest, daß, wenn die Flüssigkeit in normaler Richtung durchgelassen wird, die Menge der abfließenden Flüssigkeit größer, ist als bei Durchleitung derselben in entgegengesetzter Richtung. Auch Hasebrock³³⁾ schließt sich der Ansicht an, daß die Arterien sich aktiv an der Fortbewegung des Blutes beteiligen und betrachtet diese aktive Tätigkeit als eine Reaktion der Gefäßmuskeln auf die pulsatorische Dehnung.

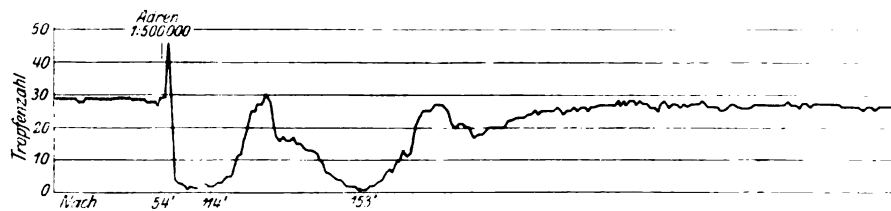
Diese Ansicht wiederum beruht auf den Arbeiten von Bayliss, der nachweisen konnte, daß die Gefäße auf die Steigerung des inneren Druckes mit einer Verengerung, auf die Erniedrigung mit einer Erschlaffung antworten und daß sich dieser Vorgang ganz unabhängig vom Nervensystem vollzieht. Außer der peristaltischen Tätigkeit trägt, nach Hasebrock, zur Fortbewegung des Blutes auch die ansaugende Kraft der Gewebe bei, d. h. seitens der Capillargefäße. Für die aktive Rolle der Arterien in der Fortbewegung des Blutes sprechen auch die Beobachtungen von Hasebrock über Schwankungen des Seitendrucks in den Arterien vor und nach der Einführung von Adrenalin. Außer dem soeben genannten experimentellen Tatsachenmaterial gibt es eine erhebliche Anzahl von klinischen Beobachtungen von Schwankungen des Blutdrucks unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Diese Beobachtungen veranlaßten viele Autoren, anzunehmen, daß die Arterien sich an der Fortbewegung des Blutes aktiv beteiligen und daß ihnen gewissermaßen die Rolle eines peripheren Herzens zufällt, welchem die Aufgabe, das zentrale Herz im Blutkreislauf zu unterstützen, obliegt. Aber keine einzige von den oben erwähnten sowohl experimentellen als auch klinischen Untersuchungen liefert einen direkten positiven Beweis für die aktive Beteiligung der Gefäßmuskeln an der Fortbewegung des Blutes zwecks Entlastung des Herzens. Ohne mich auf die Übersicht der dieser Frage gewidmeten Arbeiten einzulassen, werde ich nur bemerken, daß wie die Methodik, so auch ihre Schlüsse derart wenig überzeugend sind, daß Hürthle²⁴⁾, der diese Arbeiten einer eingehenden Kritik unterzogen hat und ihre Ergebnisse zusammenstellte, zum endgültigen Schluß gelangt, daß die Annahme des aktiven Einflusses der Gefäße auf die Bewegung des Blutes vorläufig noch immer in den Bereich der Hypothese gehört. Auch unsere Untersuchungen an den Gefäßen isolierter Organe geben keine Veranlassung, den Gefäßen eine aktive Rolle in der Fortbewegung des Blutes zuzuschreiben, in dem Sinne, wie sie v. Hamel, Grützner, Hasebrock, Janowski usw. aufgefaßt wird. Man kann die Auffassung der letzteren, die den Gefäßen die Bedeutung eines peripheren, die Arbeit des zentralen, unterstützenden Herzens beimessen wollen, schon aus dem Grunde nicht teilen, weil erstens die selbständigen Gefäßkontraktionen weder mit den Herzkontraktionen kongruieren, noch ihnen entsprechen. Und zweitens vollziehen sich die Gefäßkontraktionen ganz regellos nicht nur innerhalb eines Gefäßbezirkes, sondern sogar an verschiedenen Abschnitten ein und desselben Gefäßstammes. Diese sich langsam entwickelnden und lang anhaltenden Kontraktionen der Gefäßmuskeln entsprechen ihrer Art nach vollständig den Kontraktionen der glatten Muskulatur überhaupt, wie das sonst auch an anderen glattmuskulären Organen beobachtet werden

kann. Diese Kontraktionen hängen keinesfalls von der allgemeinen Gefäßverengung oder -Erweiterung ab, die durch dieses oder jenes die Nervelemente der Gefäße angreifendes Gift hervorgerufen worden sind. Die selbständigen Kontraktionen der Gefäße sind nun, wie wir sehen, ihrer Art nach nicht rhythmisch im echten Sinne des Wortes, sondern periodisch und von der Herzaktion ganz unabhängig. Diese Gefäßkontraktionen sind infolge ihres unregelmäßigen und nicht gleichzeitigen Auftretens nicht imstande, in so empfindlicher Weise auf die Herzaktion zurückzuwirken, wie das bei allgemeiner gleichzeitiger Verengung resp. Erweiterung ganzer Gefäßgebiete infolge Einwirkung dieser oder jener Agenzien auf die vasomotorischen Nerven der Fall ist.

Ohne den Gefäßen die genannte Bedeutung eines peripheren Herzens beizumessen, müssen wir nichtsdestoweniger in dem selbständigen und von der Herzaktion ganz unabhängigen, höchst mannigfaltigen Spiel des Gefäßtonus ein höchwichtiges, die Fortbewegung des Blutes in den kleinen Gefäßen begünstigendes Moment sehen. Mit Rücksicht auf den Widerstand, den die kleinen Gefäße und Capillargefäße dem Blutstrom entgegensetzen und auf die immerwährende Veränderung des Gefäßlumens unter dem Einfluß der Vasomotoren, kann den Gefäßkontraktionen die Bedeutung gleichsam einer Massage zukommen, die den Blutkreislauf fördert und das Blut gleichmäßig unter das Gewebe verteilt. Von besonderer Bedeutung ist eine derartige Massage für Gefäßgebiete mit einem geringen Druck, wie z. B. im System der V. portae. Der Unterschied zwischen der durch Vasomotoren bedingten Gefäßkontraktion und der selbständigen Gefäßkontraktionen hinsichtlich ihres Einflusses auf die Fortbewegung des Blutes liegt darin, daß während im ersten Falle eine bestimmte Veränderung des Lumens das ganze Gefäßgebiet zu gleicher Zeit umfaßt, bei den selbständigen Kontraktionen die Gefäßlumina in verschiedenen Abschnitten des Gefäßgebietes unregelmäßig, peristaltisch und dazu noch ganz unabhängig von den Veränderungen des Vasomotoren-Tonus schwanken. Wird also eine erhebliche Verengung der Gefäße durch irgendeine Einwirkung auf die vasomotorischen Nerven erzeugt, wie z. B. durch Adrenalin, Histamin usw., so wird die Fortbewegung des Blutes dadurch erleichtert, daß die Gefäßmuskeln sich dabei selbständig zu kontrahieren fortfahren. Bei Abnahme resp. vollständigem Erlöschen der rhythmischen Tätigkeit der Gefäße, wie wir das später im Falle der Entzündung sehen werden, muß demnach eine Störung im Blutkreislauf der Gewebe eintreten; bei Zunahme der rhythmischen Tätigkeit dagegen wird die Fortbewegung des Blutes erleichtert. Das Vorhandensein im Blute von Adrenalin und ähnlichen, die rhythmische Tätigkeit

der Gefäße anregenden Stoffe ist als sehr wichtiges Moment für die Regulierung des Blutkreislaufs anzusehen, eine unzureichende Ausarbeitung derselben kann schon eine Blutkreislaufstörung veranlassen. Da auch die Herzmittel, wie Digitalin, Strophanthin u. a. sich als mächtige Stimuli und Regulatoren der Gefäßkontraktionen erwiesen haben, so muß ihre pharmakologische und therapeutische Bedeutung nicht nur hinsichtlich ihrer Grundwirkung auf das Herz, sondern auch vom Standpunkt ihrer Wirkung auf die Gefäßtätigkeit gewürdigt werden.

Da die rhythmische Tätigkeit zu den kardinalsten Eigenschaften der Gefäßwand gehört, so stellten wir uns die Aufgabe, die Frage zu lösen, ob sich diese Eigenschaft bei der Entzündung nicht verändert, zumal die Gefäße in der Ätiologie des entzündlichen Prozesses eine so hervorragende Rolle spielen. Die Frage der Veränderung und Störung des Blutkreislaufs in den entzündeten Geweben ist eng mit der Frage



Kurve 7.

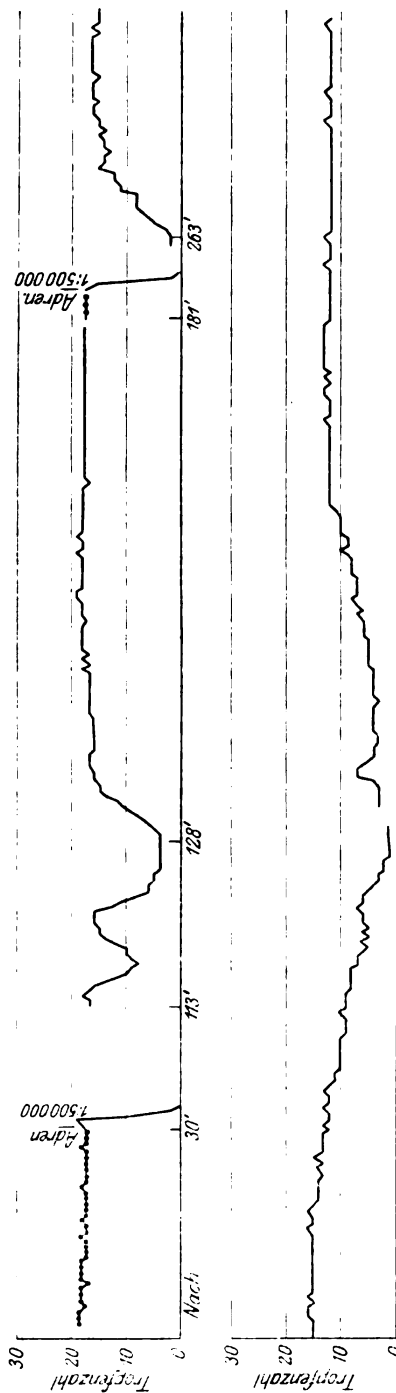
der sich dabei vollziehenden Veränderungen des Gefäßtonus verknüpft. Das isolierte Kaninchenohr erwies sich zur experimentellen Lösung dieser Frage besonders geeignet. An einem Ohr wurde durch Einreibung von *Ol. crotonis* eine Entzündung erzeugt und dasselbe darauf nach bereits beschriebener Weise isoliert. In den meisten Versuchen wurde, um genauer über die rhythmische Tätigkeit urteilen zu können, das venöse System ausgeschaltet, indem die Venen unterbunden und das periphere Ende der Ohrarterie wie in den Experimenten von Solowitschik durchgeschnitten. Von fünf Versuchen, die im großen und ganzen gleiche Resultate ergaben, bringe ich nachstehend Protokolle und Kurven von zwei Versuchen.

Versuch 3. In das Ohr wird *Ol. crotonis* eingerieben. Nach 2 Stunden stellen sich heftige Schmerzhaftigkeit und Hyperämie ein. Unerhebliche ödematöse Schwellung, namentlich an der Ohrbasis. Das Ohr wird abgeschnitten und in den Apparat um 11^h 15' vormittags bei + 36° C. gebracht. Die Tropfenzählung beginnt um 11^h 50'. Um 7^h 23' abends wird das Experiment abgeschlossen. (Kurve 7.)

Versuch 5. Am Vorabend um 9^h 40' wurde das Ohr mit Crotonöl bestrichen. Starkes Ödem. Das Ohr wird abgeschnitten und in den Apparat um 10^h morgens gebracht. Die Tropfenzählung beginnt um 11^h 17' morgens bei + 35°. (Kurve 8.)

Wenn wir die an isolierten entzündeten Ohren erreichten Resultate einer näheren Betrachtung unterziehen und sie mit den Resultaten der an normalen Ohren ausgeführten Versuche vergleichen, so sehen wir, daß die selbständigen rhythmischen Gefäßkontraktionen an entzündeten Ohren entweder ganz fehlen oder sehr schwach ausgeprägt sind. Sogar Adrenalin, das in der Norm energische stundenlang anhaltende Kontraktionen der Gefäße herbeiführt, wirkt in diesem Falle entweder sehr schwach oder gar nicht: die Kontraktionen werden träge, selten (eine Kontraktion in 20—40 Min., statt einer in 5—10 Min.), unregelmäßig, und hören binnen kurzem ganz auf. Es wäre nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, daß das Adrenalin am entzündeten Ohr oft anfangs eine vorübergehende Erweiterung hervorruft, was schon Esquin in seinen Versuchen feststellte. Auf diese Weise büßen die Gefäße bei der Entzündung allmählich nicht nur ihren allgemeinen Tonus, sondern auch ihre fundamentale Fähigkeit, sich rhythmisch zu kontrahieren, ein, was unserer Ansicht nach so wichtig für den normalen Blutkreislauf ist. Man könnte daher glauben, daß diese Beeinträchtigung des Kontraktionsvermögens der Gefäße eine wesentliche Rolle in der Entstehung der Stase und des Ödems bei der Entzündung spielt.

In den oben erwähnten Versuchen bedienen wir uns der Kaninchenohren, an denen intra vitam eine Entzündung schwächeren oder



Kurve 8. Die Kurve ist als Ganzes zu lesen.

stärkeren Grades hervorgerufen wurde. Unter solchen Bedingungen war es selbstverständlich unmöglich, allzu genau über den Grad und die verschiedenen Stadien des entzündlichen Prozesses zu urteilen, da wir das Ohr dann isolierten, als es sich schon im Stadium einer schwächeren oder stärkeren entzündlichen Reaktion befand, d. h. mit schon deutlich ausgesprochener Hyperämie oder Ödem, sofern das Aussehen des Ohres hierüber ein Urteil erlauben konnte. Unter solchen Umständen konnten wir den Zustand der Gefäße während der sich allmählich entwickelnden Entzündung vom Augenblick der Reizung mit Crotonöl nicht genau verfolgen. Um diese Aufgabe erfolgreich zu lösen, beschloß ich zu versuchen, den entzündlichen Prozeß an einem bereits isolierten und sich im Apparat befindenden Ohr hervorzurufen. Ich hielt es für vollständig möglich, eine Entzündung wenigstens in den Grundzügen an einem bereits isolierten Organ hervorzurufen, da die Gewebe isolierter Organe, die mit der Ringer-Lockeschen Flüssigkeit ernährt werden, eine höchst empfindliche Reaktionsfähigkeit verschiedenen physikalischen, chemischen und pharmakologischen Agenzien gegenüber gezeigten. Es war daher auch kein Grund anzunehmen, daß die Gewebe der isolierten Organe denjenigen Agenzien gegenüber, die auf Gewebe des lebenden Organismus entzündungserregend wirken, ganz indifferent bleiben würden. Der Versuch, einen entzündlichen Prozeß im Gewebe isolierter Organe zu erzeugen, erschien mir nicht nur vom allgemein biologischen Standpunkte, sondern auch vom speziell-pathologischen höchst verlockend und interessant, da er versprach, die Grundfragen bezüglich der Ätiologie der Entzündung, der Veränderungen des Blutkreislaufes vom Augenblick der Reizapplikation, die Rolle der Gefäße und umgebender Gewebe bei der Entzündung, die Entstehung des Ödems und andere Fragen aufzuklären. Im Rahmen der vor mir stehenden Aufgabe verfolgte ich hauptsächlich den Zustand der Gefäße des isolierten und sich im Apparat befindenden Ohres erst in der Norm, d. h. vor der Applikation des Crotonöls, dann unmittelbar nach der Einreibung desselben und weiter während vieler Stunden. Die dabei erzielten Resultate bestätigten vollends unsere Annahmen, da die Gefäße sich gleich nach der Einreibung in scharf ausgesprochener Weise erweitern; nach einigen Stunden schwell das Ohr an, das Abfließen der Flüssigkeit nahm ab, bis es schließlich ganz aufhörte, mit anderen Worten, es traten dieselben Erscheinungen ein, die am entzündeten Ohr des lebenden Tieres zutage treten.

Um das Ohr bequemer bestreichen zu können, wurde es zuvor rasiert. Das Bestreichen erfolgte mittels eines Pinselchens. Die Kontrollversuche überzeugten uns, daß die mechanische Reizung mit dem

Pinselfen allein ohne Crotonöl keinen merklichen Einfluß auf das Lumen der Gefäße hat.

Von 14 Versuchen, die im allgemeinen ähnliche Resultate ergaben, bringe ich nur die folgenden:

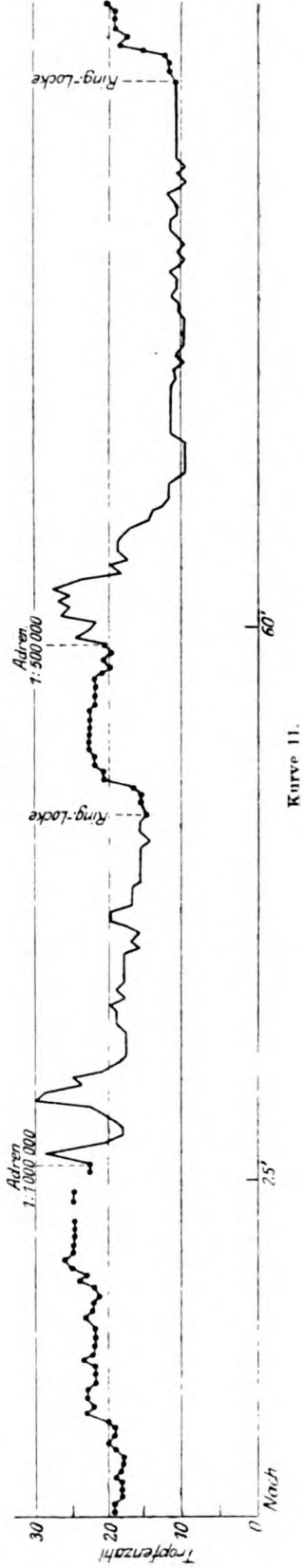
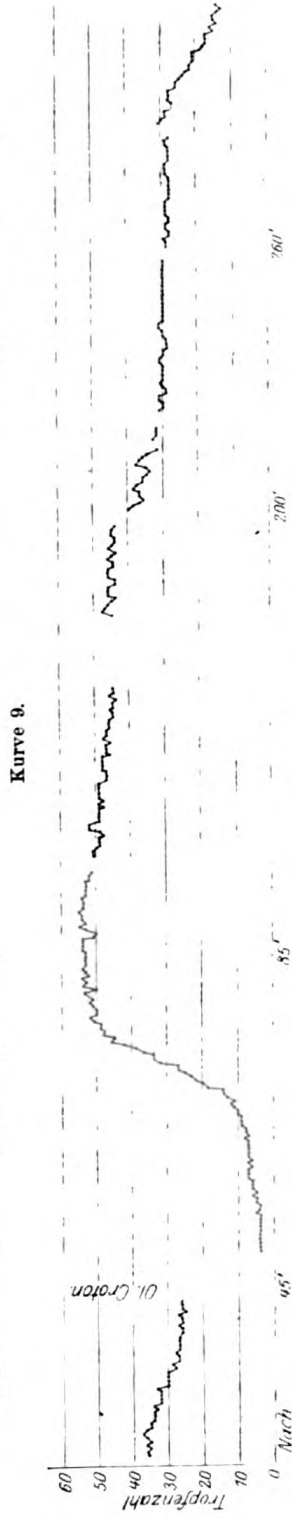
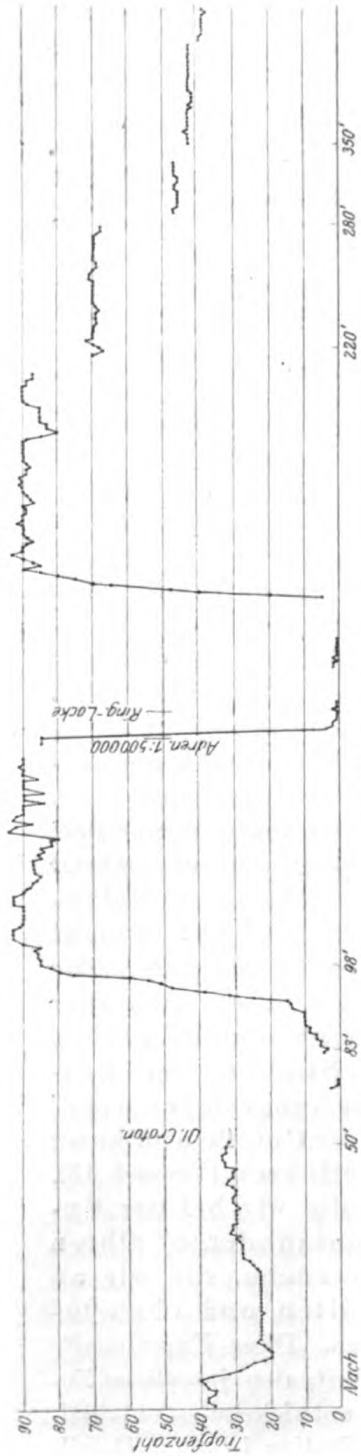
Versuch 6. Das Ohr ist in den Apparat um 10^h 20' vormittags gebracht. Das Crotonöl ist um 12^h mittags eingegeben worden. Man probierte Adrenalin aus. Der Versuch ist mit Unterbrechungen während der Zählung um 5^h 40' nachmittags beendet. Das Ohr schwoll stark an. (Kurve 9.)

Versuch 7. Das Ohr wurde in den Apparat um 10^h 15' morgens gebracht. Das Crotonöl wurde um 11^h morgens eingegeben. Der Versuch ist mit Unterbrechungen in der Zählung um 4^h 50' nachmittags beendet worden. Es trat eine starke Schwellung des Ohres ein. (Kurve 10.)

Versuch 13. Das Ohr, an dem am Vortage mit Crotonöl eine Entzündung erzeugt wurde, wird bis zum Augenblick des Versuches im kühlen Raume aufbewahrt. Dann wird es wieder in den Apparat um 9^h 55' morgens gebracht. Versuchsschluß um 12^h mittags. Es trat Schwellung ein. (Kurve 11.)

Aus diesen Versuchen ersehen wir, daß unmittelbar, nach dem Reiz mit Crotonöl eine erhebliche Verengerung der Gefäße eintritt, die allerdings rasch vorübergeht und von einer charakteristischen starken und anhaltenden Erweiterung abgelöst wird. Während dieses Entzündungsstadiums hält der Rhythmus der Gefäße an und wird zuweilen sogar stärker, aber sehr unregelmäßig. In den folgenden Entzündungsstadien, wenn die Menge der abfließenden Flüssigkeit sich verringert hat und Ödem eingetreten ist, hört allmählich auch der Rhythmus auf. Nimmt man in diesem Stadium eine leichte Ohrenmassage mit dem Pinselfen vor, so nimmt die abfließende Flüssigkeitsmenge wieder zu, um gleich darauf sich wieder zu verringern. Wenn die Gefäß-erweiterung am entzündeten Ohr ihren Höhepunkt erreicht hat, so übt das applizierte Adrenalin auch noch seine charakteristische verengernde Wirkung aus, steigert aber nicht auffällig den Rhythmus, wie an normalen Gefäßen (Versuch 6). In den vorgeschrittenen Stadien der Entzündung, wenn Stase und Ödembereits eingetreten sind, wirkt das Adrenalin sehr schwach auf die Gefäße und kann sogar anfangs eine Erweiterung herbeiführen (Versuch 13).

Wir sehen also, daß die Resultate, die wir bei der Untersuchung der nach der Isolierung „entzündeten“ Ohren erzielten, mit den Ergebnissen der Versuche, die wir an intra vitam entzündeten Ohren anstellten und oben bereits darlegten, völlig übereinstimmen. Diese Experimente an isolierten Organen geben uns die Möglichkeit, den jeweiligen Zustand der Gefäße während des sich sukzessive entwickelnden entzündlichen Vorgangs vom Augenblick der Reizapplikation in allen Details



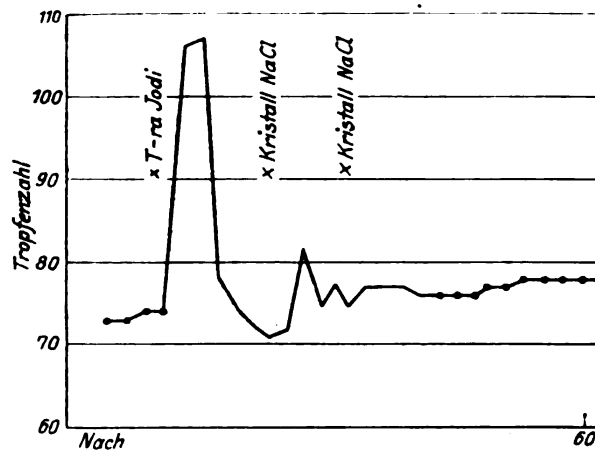
zu verfolgen. Es fällt auch hier auf, wie die Gefäße bei der Entzündung ihre Reaktionsfähigkeit dem Adrenalin gegenüber und auch ihre rhythmische Tätigkeit nach einer evtl. flüchtigen Steigerung derselben allmählich einbüßen. Da diese Veränderungen in der Gefäßtätigkeit vornehmlich auf die letzten Entzündungsstadien fallen, so müßte man vielleicht in dem genannten Umstande, d. h. im Nachlassen der rhythmischen Gefäßtätigkeit, die Ursachen des hierbei eintretenden Ödems u. der Stase suchen. Zum Teil spricht für diese Annahme auch der Umstand, daß in diesem Entzündungsstadium, in welchem die rhythmischen Kontraktionen eine Abschwächung erfahren, ein erneutes wenn auch vorübergehendes Abfließen der Flüssigkeit mittels künstlicher Massage mit dem Pinselchen wieder hervorgerufen werden kann. Es ist leicht möglich, daß auch in der Ätiologie der sog. idiopathischen Ödeme (weder kardialen, noch renalen Ursprungs), diese Abschwächung der rhythmischen Gefäßtätigkeit eine gewisse Rolle spielt.

Ähnlich verändert sich der Gefäßtonus auch bei subcutaner Applikation von Crotonöl oder beim Zusetzen desselben zur durchfließenden Ringer-Lockeschen Flüssigkeit, d. h. bei seiner Einwirkung auf die Gefäße von innen. Zu diesem Zweck werden 1–2 Tropfen Crotonöl der Flüssigkeit hinzugefügt, die Flüssigkeit wird dann geschüttelt und vor der Durchleitung durch das Ohr filtriert. Außer dem Crotonöl sind als Reizagenzien folgende Stoffe ausprobiert worden: T-ra cantharid., Kal. cantharid., T-ra Jodi, konzentrierte Lösung oder Kristalle NaCl und schließlich Zwiebel und Brennessel. Die Gefäßreaktion wechselte je nach der Stärke des Reizagens oder der Dauer seiner Einwirkung. Am raschesten und stärksten verläuft die Reaktion bei Reizung der künstlich von Epidermis entblößten Stellen oder der Schnittfläche des isolierten Ohres. Bei kurzwährender Reizapplikation, z. B. durch Berührung mit Kal. cantharidat., Brennessel, Zwiebel usw., tritt die Gefäßreaktion rasch ein und geht genau so rasch vorüber. Bei Wiederholung derselben Reizapplikationen tritt dasselbe ein, wenn oft auch in viel schwächerem Maße. Eine Summierung dieser Reize führt allmählich zu einer langdauernden Erweiterung der Gefäße (Kurven 12 und 13).

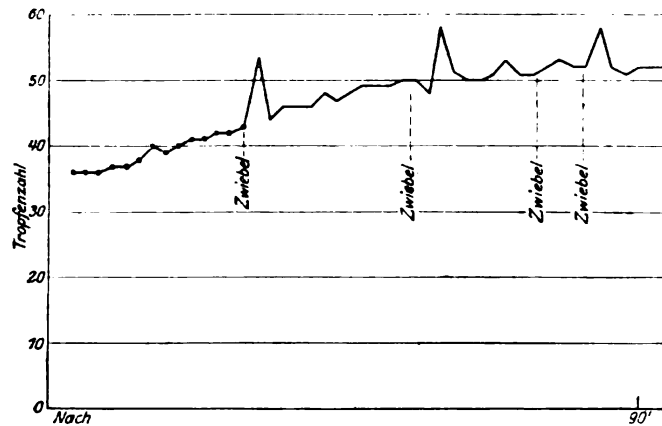
Die soeben geschilderte Reaktion des isolierten Ohres muß demnach als ein lokaler Gefäßreflex angesehen werden.

Bei diesen Versuchen muß man darauf achtgeben, daß der applizierte Stoff, namentlich Öl und Spiritus, nicht in die aus dem Ohr fließende Flüssigkeit hineingerät, weil das allein schon wegen der sich hierbei

verändernden Oberflächenspannung die Zahl der niederfallenden Tropfen beeinflussen kann: die Tropfen werden kleiner und träufeln häufiger nieder. Daher ist es richtiger, die Quantität der aus den Gefäßen abfließenden Flüssigkeit nicht nach der Tropfenzahl, sondern nach dem Volumen zu bestimmen.

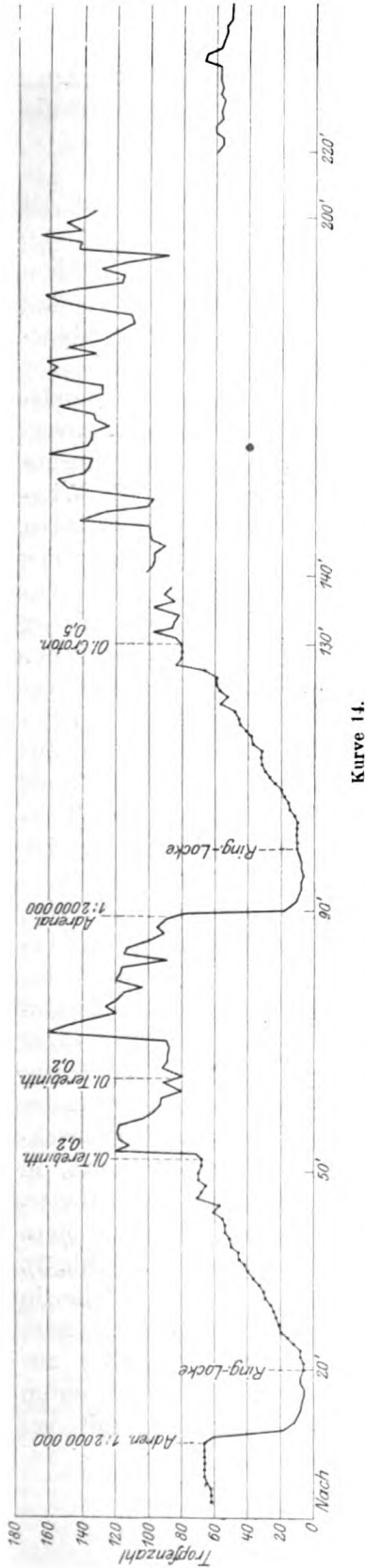


Kurve 12.



Kurve 13.

Nun gehe ich zu den Versuchen an isolierten Menschenfingern über, die in unserem Laboratorium von Anitschkow ausgeführt wurden und noch gesondert in ausführlicher Weise veröffentlicht werden sollen. Die Untersuchung der Reaktionsfähigkeit der Gefäße der isolierten Finger Giften und Reizen gegenüber hat im allgemeinen mit den oben geschilderten Versuchen an anderen Organen übereinstimmende Resultate ergeben.



Kurve 14.

Die Kurve 14 stellt die Tätigkeit der Fingergefäße an einer Hand dar, die einem 40jährigen Manne anlässlich Tuberkulose des Ellbogengelenks abgenommen wurde. Der Finger wurde in der Kälte aufbewahrt und 20 Stunden nach der Operation untersucht. An dieser Kurve sehen wir die starke vasoconstrictorische Wirkung des Adrenalins in Verdünnungen 1:200000 sowohl vor der Applikation des Reizstoffes (Ol. Terebinth), als auch einige Zeit danach (Anfangsstadium der Entzündung). Nach subcutaner Injektion von Ol. Terebinth. und darauf folgender Injektion von Ol. crotonis sahen wir zunächst eine starke Gefäßerweiterung und erheblichen Rhythmus auftreten. Im späteren Stadium der Entzündung, ungefähr nach 4 Stunden, tritt Stase ein und der Rhythmus läßt allmählich nach.

Es ist von Interesse, daß sich beim Vergleiche der Giftwirkungen auf die Gefäße normaler und pathologischer Organe sich ein wesentlicher Unterschied im Verhalten bei beiden herausstellte. So zeigten z. B. die Zehengefäße an einem nach einer längere Zeit bestandenen Atrophie des N. ischiadicus amputierten Fuße eine sehr schwache Reaktion auf Adrenalin, ja die Gefäße erweiterten sich mitunter. Die sklerosierten Gefäße dagegen erwiesen sich wider Erwarten ungemein empfindlich dem Adrenalin und anderen gefäßverengernden Agenzien gegenüber, indem sie in den Zustand eines heftigen andauernden Spasmus verfielen. Auch die Fingergefäße verschiedener Leute, die an Infektionskrankheiten starben, scheinen hinsichtlich ihres Reaktions-

vermögens den genannten Agenzien gegenüber vom Verhalten normaler abzuweichen. Im übrigen sind die diesbezüglichen Arbeiten vorläufig noch nicht abgeschlossen.

Über die Lebensfähigkeit der Gewebe isolierter Ohren und Finger bei der Konservierung derselben.

Die Gefäße der isolierten Ohren und Finger können, wie schon auseinandergesetzt wurde, in größerem oder minderm Maße ihre Reaktionsfähigkeit verschiedenen Agenzien gegenüber nicht nur tagelang, sondern wochenlang erhalten, vorausgesetzt, daß sie in der Kälte aufbewahrt werden. Mit Hinblick auf diese zähe Widerstandskraft der Gefäße isolierter Organe, versuchten wir auch andere, zuverlässigere Konservierungsmethoden anzuwenden. Diese Experimente konnten mit Rücksicht auf die höchst ungünstigen, durch die Wirrnisse der Gegenwart bedingten Verhältnisse, nicht im erwünschten

Umfange und unter Beobachtung der notwendigsten Vorsichtsmaßregeln angestellt und ausgeführt werden. Daher tragen sie vorläufig lediglich einen Orientierungscharakter. Dessenungeachtet verdienen die erzielten Resultate volle Beachtung und flößen uns die feste Zuversicht ein, daß die allernächste Zukunft unsere Versuche in der genannten Richtung mit einem noch größeren Erfolge krönen wird.



Abb. 3.

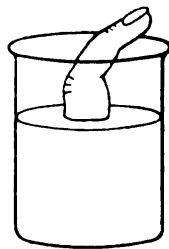


Abb. 4.

Die isolierten Ohren und Finger, werden nachdem ihre Arterien durch Fadenligaturen angeschlungen worden sind (um später bequemer Kanülen einführen zu können), in einen Exsiccator gebracht, wo sie über Wasser zu dem einige Tropfen Chloroform zugesetzt sind, liegen. Noch bequemer ist es, die isolierten Organe über Chloroformwasser mit der Schnittfläche nach unten gekehrt zu legen. Zu diesem Zweck wird das Ohr resp. der Finger nach vorhergehender Sterilisierung ihrer Schnittflächen über einer Flamme und Umwicklung ihrer Basen mit Watte in den Hals eines Kolbens gesteckt, in welchem auf dem Boden sich etwas Chloroformwasser befindet. Demnach befindet sich das Ohr resp. der Finger mit Ausnahme eines kleinen im Kolben steckenden Teiles, außerhalb des Gefäßes. (Abb. 3). Um das Austrocknen des Präparates zu vermeiden, wird dasselbe in einer feuchten Kammer gehalten. Zu Konservierungszwecken kam auch die Methode des Paraffinbades (Schmelzpunkt 42—43°) zur Anwendung. Dabei wird das Ohr resp. der Finger mit der nach unten gekehrten, vorerst sterilisierten Schnittfläche in ein Glas mit ge-

schmolzenem Paraffin getaucht; nachdem das Paraffin erstarrt, bleibt das Organ im Glas wie eine Blume im Blumentopfe stecken. (Abb. 4).

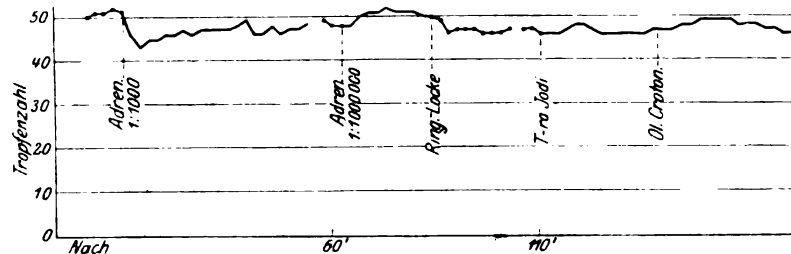
Nach einer kürzeren oder längeren Zeit wird das Organ, nachdem das Paraffin erst geschmolzen wird, aus dem Glas herausgenommen; dann werden in die Arterien Kanülen eingeführt und darauf das Organ gebrauchsfertig in den Apparat gebracht. Schließlich versuchten wir auch, die Präparate im Exsiccator über Schwefelsäure im Raum mit normalem Luftgehalt und noch besser im luftverdünnten Raum zu halten und eintrocknen zu lassen. Unter solchen Bedingungen mumifizierten sich die Ohren und Finger innerhalb 2—3 Wochen vollständig, wobei die Finger sich dunkel verfärbten, hart und so durchsichtig wurden, daß man die Konturen sämtlicher Phalangen deutlich sehen konnte. Dann wurden die mumifizierten Präparate zwecks Erweiterung für einige Tage Wasserdämpfen ausgesetzt (auch hier setzte man einige Tropfen Chloroform zu) und schließlich in warme Ringer - Lockesche Flüssigkeit gebracht; auch die Gefäße sind mit warmer R.-L. Flüssigkeit durchgespült worden. In manchen Fällen war die Durchgängigkeit der Gefäße derart behindert, daß man die Ohrens Spitze resp. Fingerkuppe abschneiden mußte, um die Tätigkeit des Arterienstammes untersuchen zu können. Bei dieser Erweichungsmethode erlangten die Finger ihr normales Aussehen und die Konsistenz der Leichenfinger, denen keinerlei Verwesungserscheinungen anzumerken waren, in vollem Umfange wieder. Die in Paraffin oder in einer Wasserdampf-atmosphäre konservierten Finger hatten, wie oben erwähnt, stets eine Temperatur, die um $1-1\frac{1}{2}^{\circ}$ die Temperatur der umgebenden Zimmertemperatur übertraf. An manchen Fingern konnte ein Wachstum der Nägel während der Konservierungsdauer festgestellt werden: innerhalb 1—2 Monaten = $1\frac{1}{3}$ mm. Da bei der Konservierung die Weichteile, die den Nagel umgeben, leicht eine Deformation erfahren können, so wäre es falsch, wollte man über das Wachstum der Nägel nach ihrem Aussehen urteilen; daher wurde auch die Länge des Nagels jedesmal vom deutlich ausgeprägten Nagelbett gemessen und außerdem noch die Verschiebung des subungualen Schmutzsaumes aufwärts berücksichtigt. In einigen Fällen konnte man auch Schweißabsonderung nach subcutaner Pilocarpininjektion wahrnehmen. An arasierten Stellen der Ohren konnte man mitunter auch Haarwachstum beobachten.

Ich bringe hier einige Versuche.

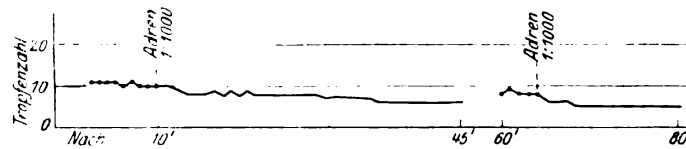
Versuch 1. Das frisch abgeschnittene Kaninchenohr wird mit der nach unten gekehrten Basis in Paraffin getaucht. Dann in feuchter Kammer aufbewahrt. Nach 22 Tagen wird es in den Apparat gebracht. In den letzten Tagen zeigte

sich etwas Schimmel an der Oberfläche des Organs; er wird mittels eines Pinselchens entfernt. Drei Teilstriche einer Spritze mit einer 1000fach verdünnten Adrenalinlösung werden in das Röhrechen, das die Bürette mit der Arterienkanüle verbindet, eingespritzt, außerdem probiert man noch eine Adrenalinlösung 1 : 1 000 000 aus. Auf ad hoc exkorierte Stellen wird Tra-Jodi und Ol. crotonis aufgetragen. (Kurve 15.)

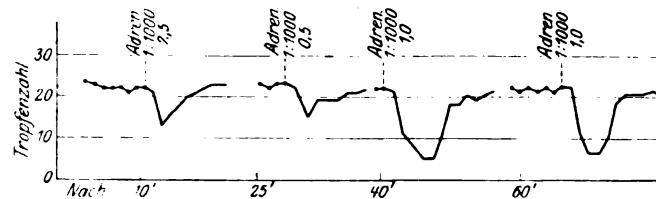
Versuch 2. Das Ohr wurde im Exsiccator über Schwefelsäure innerhalb 4 Monaten und 22 Tagen getrocknet. Dann wurde es 7 Tage hindurch mit Wasserdämpfen erweicht. 2,5 und 5 Teilstriche einer Spritze mit 1 : 1000 Adrenalinlösung werden in das Röhrechen eingespritzt. (Kurve 16.)



Kurve 15.



Kurve 16.

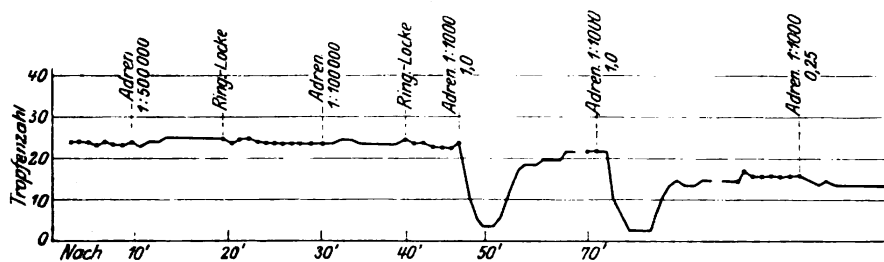


Kurve 17.

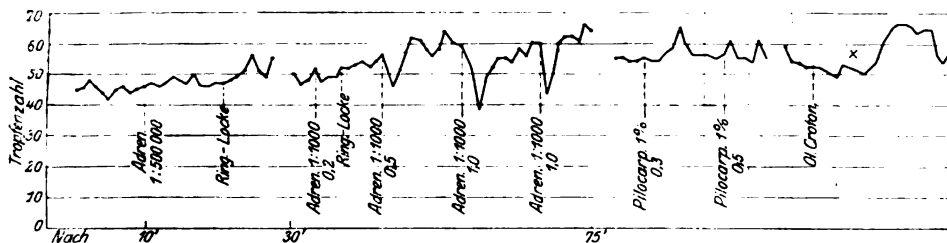
Versuch 3. Während der Dauer von 5 Monaten und 4 Tagen wurde das Ohr im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet. 7 Tage lang wurde es über Wasser aufgeweicht; dann für eine Nacht in die R.-L. Flüssigkeit gelegt. Es trat vollständige Erweichung ein. Wegen mangelhafter Durchgängigkeit der Gefäße wurde die Ohrenspritze abgeschnitten. Von einer 1 : 1000 Adrenalinlösung wurden successive 2,5, 5, 10 Teilstriche einer Spritze in das Röhrechen eingespritzt. (Kurve 17.)

Versuch 4. Das Ohr wurde 3 Monate und 23 Tage im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet; die Erweichung erfolgte über Wasser, 10 Tage lang. Mit Rücksicht auf die behinderte Durchgängigkeit der Gefäße wird die Ohrenspritze abgeschnitten. Adrenalin wurde erst in gewöhnlicher Weise in einer 1 : 500 000fachen Verdünnung angewendet, dann werden $\frac{1}{10}$ und 1 ccm einer 1 : 1000-Lösung in das Röhrechen eingespritzt. (Kurve 18.)

Versuch 5. Der Finger ist einer Hand entnommen, die einem gesunden, bei einem Eisenbahnunfall verunglückten Manne amputiert wurde. Schon am nächsten auf die Operation folgenden Tage wird der Finger über chloroformhaltiges Wasser gebracht. Dort bleibt er 33 Tage lang. Der Nagel, der ursprünglich 13 mm lang war, erreicht am Untersuchungstage die Länge von $14\frac{1}{2}$ mm. Während der Aufbewahrung war die Temperatur des Fingers um $1\frac{1}{2}$ — 2° höher, als die Temperatur des umgebenden Mediums. Gegen Ende der Aufbewahrungsperiode schrumpfte die Haut des Fingers erheblich zusammen, jedoch waren keinerlei Anzeichen einer Verwesung wahrzunehmen. Nach der Durchströmung der Gefäße mit der R.-L. Flüssigkeit nahm der Finger wieder sein ursprüngliches Aussehen und die Konsistenz eines frisch amputierten Fingers an. Adrenalin wurde in Verdünnung 1 : 500 000 und $\frac{1}{2}$ ccm, 1 ccm einer 1 : 1000-Lösung (zur Einspritzung ins Röhrcchen) angewendet. 3 und 5 Teilstriche einer 1 proz. Lösung von



Kurve 18.

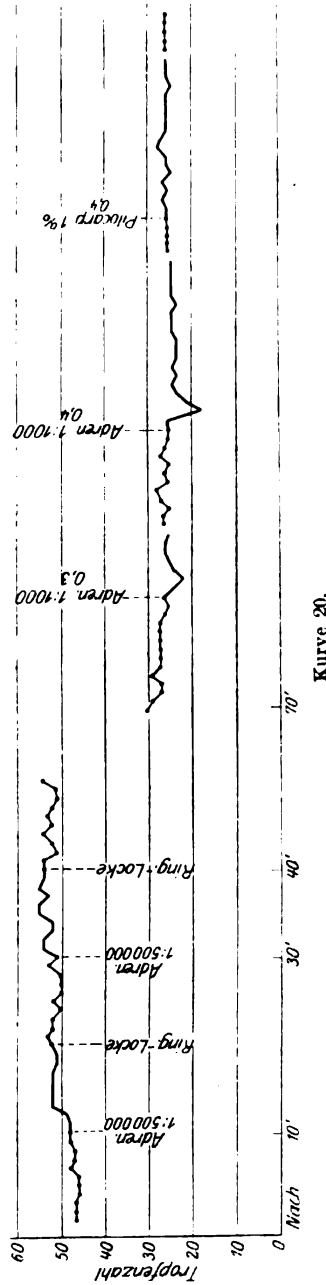


Kurve 19.

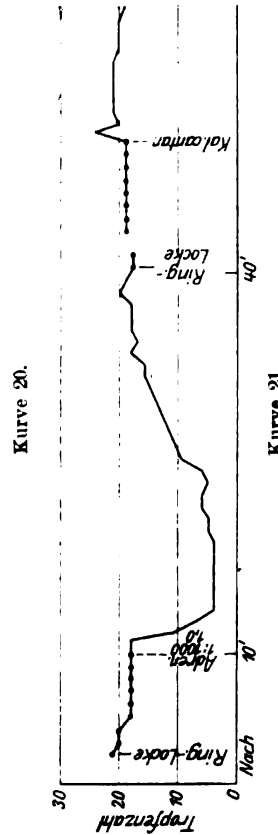
Piloc. muriat. enthaltenden Spritze werden subcutan injiziert. Dabei wurde die Beugefläche des Fingers feucht und Schweißtropfen traten auf, namentlich näher der Fingerbasis zu. Auf eine mittels Abschabens der Epidermis mit der Lanzette herbeigeführte Exkoriation auf der Beugefläche der oberen Phalanx wird Ol. crotonis aufgetragen. Die Temperatur der durchfließenden R.-L. Flüssigkeit ist 38— 39° . (Kurve 19.)

Versuch 6. Der Finger von einer wegen Tuberkulose des Ellbogengelenks amputierten Hand wurde nach der Operation in der Kälte aufbewahrt und am dritten Tage mit der nach unten gekehrten Basis in Paraffin getaucht, in welchem Zustande er 23 Tage verblieb. Während dieser ganzen Zeit blieben das Aussehen und die Konsistenz eines frischen Leichenfingers erhalten. Die Temperatur des Fingers war um 1 — 2° höher als diejenige des umgebenden Mediums. Wegen fehlender Grenzlinie des Nagelbettes konnte die Länge des Nagels nicht gemessen werden. Adrenalinlösung in Verdünnung 1 : 500 000 durchgeleitet, dann 0,3 und 0,4 ccm einer 1 : 1000-Lösung in das Röhrcchen eingespritzt. 0,4 ccm einer 1 proz.

Pilocarpin. mur.-Lösung subcutan injiziert. Dabei nimmt man ein Feuchtwerden und Schweißtropfenabsonderung an der Beugefläche des Fingers (namentlich an der Basis) wahr. (Kurve 20.)



Versuch 7. Der Finger einer anlässlich eines Vorderarmsarkoms operierten jungen Frau wird über Schwefelsäure getrocknet und nach 34 Tagen nach einer vorangegangenen Erweichung in den Apparat gebracht. Bei Durchleitung von R.-L. Flüssigkeit gewinnt der Finger sein ursprüngliches Aussehen wieder. Keinerlei Verwesungserscheinungen. 1 ccm einer 1 : 1000-Adrenalinlösung wird in das Röhrchen eingespritzt. Subcutan Kal. cantharid. (Kurve 21.)



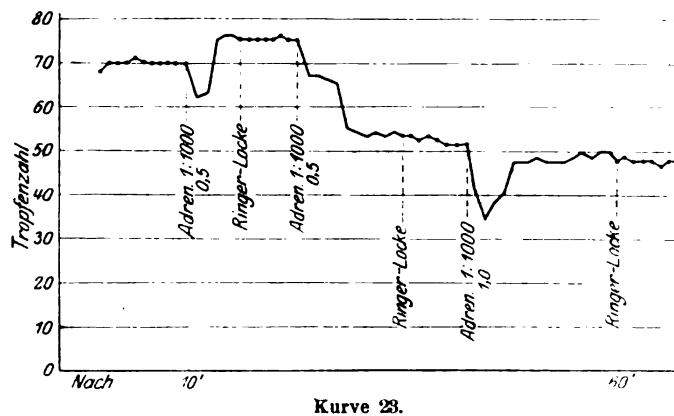
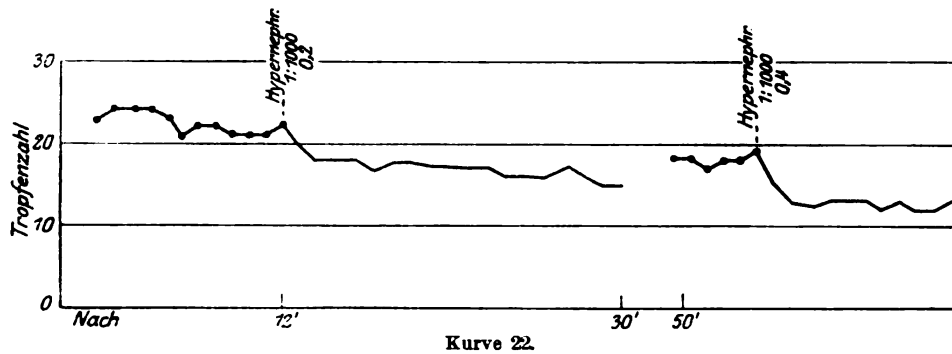
Versuch 8. Der Finger stammt vom Arm eines gesunden Mannes, der von einer Lokomotive überfahren wurde. Am nächsten auf den Unfall folgenden Tag wurde der Finger in den Exsiccator über Schwefelsäure gebracht. Die Luft wird aus dem Exsiccator ausgepumpt. Nach 13 Tagen wurde der Finger trocken, hart, zusammengeschrumpft, durchsichtig; gegen Licht sind alle Phalangen zu sehen. Dann wird er aus dem Exsiccator herausgenommen, zunächst für 5 Tage chloroformhaltigen Wasserdämpfen ausgesetzt zwecks Erweichung und daraufhin in warme R.-L. Flüssigkeit getan. Bei Durchleitung der Flüssigkeit durch die Arterien nahm er das ursprüngliche

Aussehen und die Konsistenz eines frischen Leichenfingers wieder an. Mit Rücksicht auf das spärliche Abfließen der Flüssigkeit aus den Gefäßen wird die Fingerkuppe etwas abgeschnitten. Appliziert wird Solutio Hypernephtrin. „Höchst“ 1 : 1000 ins Röhrchen 0,2 und 0,4 ccm. (Kurve 22.)

Versuch 9. Der Finger ist von einem Manne, dem wegen Tuberkulose des Ellbogengelenks der Unterarm abgenommen wurde. Der Finger ist etwas ödematös. Am Operationstage bereits wird der Finger in den Exsiccator gebracht,

aus welchem die Luft ausgepumpt wird. Nach 38 Tagen trocknete der Finger vollständig aus und wurde durchsichtig. Dann wurde er während 15 Tagen aufgeweicht und darauf (d. h. 53 Tage nach der Operation) mit der R.-L. Flüssigkeit behandelt. Er gewann sein ursprüngliches Leichenaussehen wieder. Adrenalin in Verdünnung 1 : 1000 wird in Mengen von 0,5 und 1,0 ins Röhrchen, das die Burette mit der Arterienkanüle verbindet, eingespritzt. (Kurve 23.)

Aus den soeben geschilderten Experimenten können wir ersehen, daß die Lebensfähigkeit der peripheren Gefäße sich beiden genannten Konservierungsbedingungen in



größerem oder geringerem Maße eine erstaunlich lange Zeit erhalten kann. Wenn es möglich ist, dieses Phänomen an ausgetrockneten Präparaten etwa 6 Monate nach der Isolierung zu beobachten, so muß man freilich annehmen, daß die Gefäße ihre Lebensfähigkeit eine unbestimmt lange Zeit erhalten können. Nicht nur die Gefäße, sondern auch andere Gewebe isolierter Organe erhalten eine ungemein lange Zeit ihre Lebensfähigkeit, allerdings nicht in unbeschränktem Maße, sondern je nachdem, wie groß der vorrätige Nährstoff in den Geweben war; so sehen wir das Wachstum der Nägel und Haare und sogar die Funktion

eines so komplizierten neurocellulären Apparates, wie der Schweißdrüsen. In dieser Beziehung sind die Gewebe der Warmblüter den Geweben der niederen wirbellosen Tiere ähnlich, da die letzteren bekanntlich nach längerer Austrocknung unter entsprechenden günstigen Verhältnissen wieder auferstehen können. Dieses tritt höchstwahrscheinlich nur dann ein, wenn es gelingt, möglichst rasch und voll die vitalen Eigenschaften des Protoplasmas zu fixieren, bevor noch Autolyse und bakterielle Verunreinigung eingetreten sind. Für diese Annahme scheinen unsere Experimente einen klaren Beweis zu liefern: werden die Organe einer raschen Austrocknung unterzogen, schon gleich von vornherein im luftverdünnten Raume, so werden am sichersten die erwünschten Resultate erzielt. Aus den oben geschilderten Versuchen ist auch zu ersehen, daß die Grundreaktionen der Gefäße konservierter Organe solchen Giften gegenüber, wie Adrenalin, Pilocarpin oder Hautreizen gegenüber sehr lange Zeit erhalten bleibt, jedoch nicht in dem Maße, wie es an normalen Gefäßen der Fall ist. Es sind zur Verengerung der Gefäße stärkere Adrenalinlösungen erforderlich, als sonst, während die schwachen entweder ganz ohne Wirkung bleiben, oder mitunter sogar eine Erweiterung hervorrufen, wie wir es an pathologischen, beispielsweise entzündeten Organen sahen. Diese Veränderung im Verhalten der Gefäße Adrenalin gegenüber muß, unserer Meinung nach, schon ganz abgesehen von der vorläufig noch verhältnismäßig groben Konservierungstechnik, hauptsächlich auf den Umstand zurückgeführt werden, daß bei der Aufbewahrung in der feuchten Kammer und bei der Austrocknung, die Nervenstämmen der isolierten Organe der Degeneration und Lähmung verfallen, wobei das Adrenalin seinen Hauptangriffspunkt verliert und somit auf Gefäße, die des sympathischen Systems beraubt sind, wirken muß.

Die Coronargefäße des normalen und pathologischen Herzens.

Die Untersuchung der Coronargefäße nach unserer Methode, d. h. an einem mit Strophanthin sistierten Herzen, kann man in folgenden Schlüssen zusammenfassen³⁵):

1. Das Adrenalin bewirkt keine bemerkbare Verengerung der Kranzgefäße des Herzens und ruft in der Mehrzahl der Fälle sogar eine Erweiterung hervor.
2. Coffein, Theobromin, Amylnitrit, Campher bewirken eine deutliche Erweiterung der Gefäße.
3. Histamin, Thyramin, Nicotin, Pilocarpin und Bariumchlorid verengern die Kranzgefäße des Herzens.
4. Die vasoconstrictorische Wirkung der Gifte äußert sich an den Kranzarterien des Herzens im allgemeinen in weit schwächerer Weise.

als an den peripheren Gefäßen, während die vasodilatorische Wirkung im Gegenteil weit stärker ist.

5. Sofern man nach der Wirkung der Gifte urteilen darf, enthält das sympathische Nervensystem der Kranzgefäße hauptsächlich dilatatorische Fasern, seine vasoconstrictorischen Fasern gehören zum autonomen System (N. vagus).

Die von uns an gesunden isolierten Menschenherzen angestellten Untersuchungen führten uns im allgemeinen zu den gleichen Resultaten wie an den Kaninchenherzen. Erst untersuchten wir ausschließlich Kinderherzen, dann gingen wir zu Herzen erwachsener Individuen über.

Die Herzen von Kindern haben den Vorzug den Herzen erwachsener Menschen gegenüber, daß bei den ersten die durchfließende R.-L. Flüssigkeit viel rascher die Tätigkeit anregt und sie länger erhält, als das bei Herzen Erwachsener der Fall ist. Daher mußte man bei Sistierung der zu untersuchenden Kinderherzen viel häufiger zu Strophantin greifen, als das bei Herzen Erwachsener notwendig war.

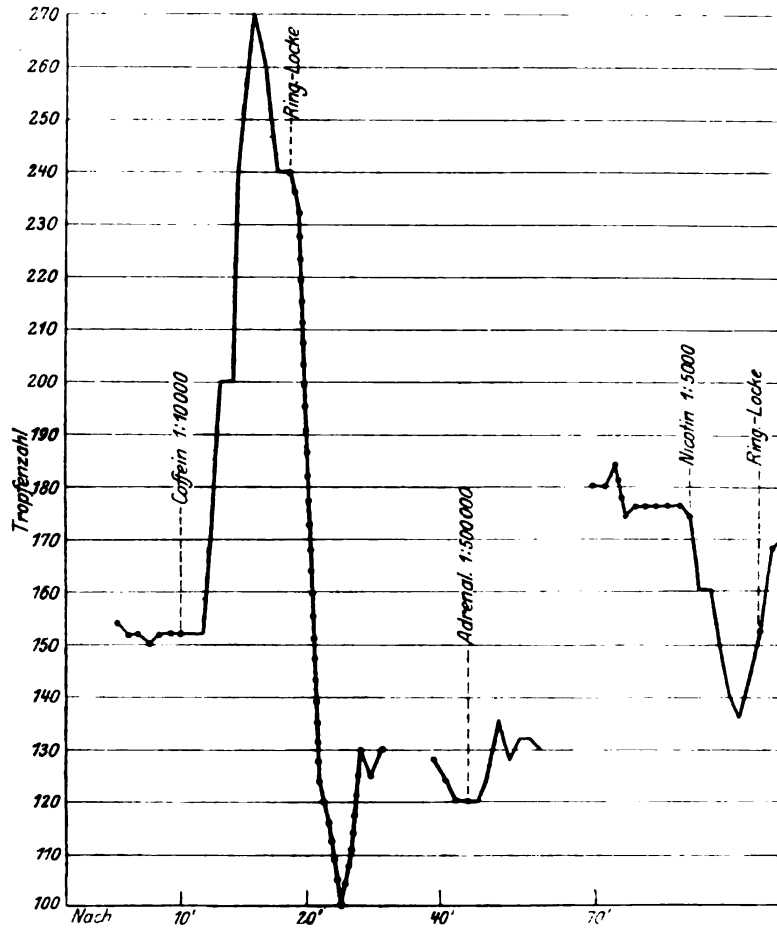
Die Herzen erwachsener Menschen waren oft auch ganz ohne Strophantinanwendung derart unbeweglich, indem sie nur ganz schwache Kontraktionen in der Hohlvenengegend, den Herzohren, dem einen oder anderen Arterium, geschweige denn den Ventrikeln aufwiesen, daß sogar eine nachträgliche Adrenalindurchleitung nicht imstande war, sie zur Tätigkeit anzuregen. Nebenbei bemerkt, erhält man bei Anwendung des Strophanthins an noch schlagenden isolierten Menschenherzen ein genau so charakteristisches Bild seiner therapeutischen und toxischen Wirkung, wie bei Anwendung desselben am tierischen Herzen.

Wir bringen nachstehend einige Experimente, die ich gemeinsam mit Anitschkow ausführte.

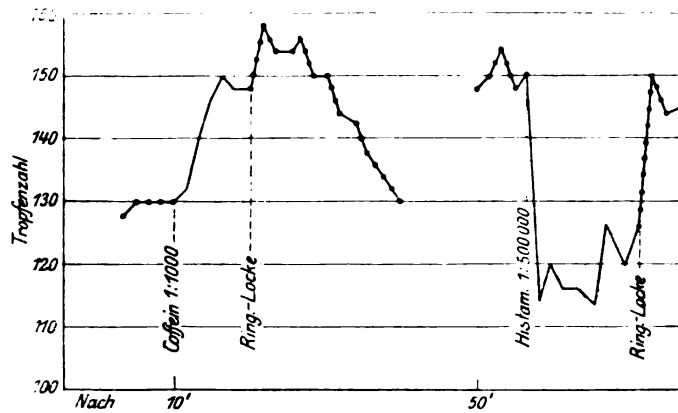
Versuch 1. Das Herz einer 8 Monate alten Frühgeburt, die 25 Minuten nach der Geburt noch lebte, wird 7^h 20' nach dem Tode isoliert. Die Kanülen werden in die Aorta nach Langendorff eingeführt. Bei der Durchleitung der R.-L. Flüssigkeit begann das Herz sich zu kontrahieren. Darauf mit Strophantin zum Stillstand gebracht. Coffeinum pur. 1 : 1000. Adrenalin 1 : 500 000, Nicot. pur. 1 : 5000. (Kurve 24.)

Versuch 2. Das Herz einer 8 Monate alten Frühgeburt lag nach seiner Isolierung eine Nacht lang in der Kälte, in einem mit R.-L. Flüssigkeit durchtränkten Wattestück. Nach 27^h 40' wurde es in den Apparat gebracht. Die Kanüle ist nach Langendorff in die Aorta eingeführt. Bei Durchleitung der Flüssigkeit machten sich schwache Kontraktionen bemerkbar. Mit Strophantin sistiert. Coffein pur. 1 : 1000, Histamin 1 : 500 000. (Kurve 25.)

Versuch 3. Das Herz eines rechtzeitig geborenen Kindes, das einige Stunden nach der Geburt starb, wurde mit Strophantin sistiert und dann in den Apparat gebracht — 28 Stunden nach dem Tode. Die Kanülen nach Langendorff. Camphora 1 : 2500, Barium chlor. 1 : 5000. (Kurve 26.)

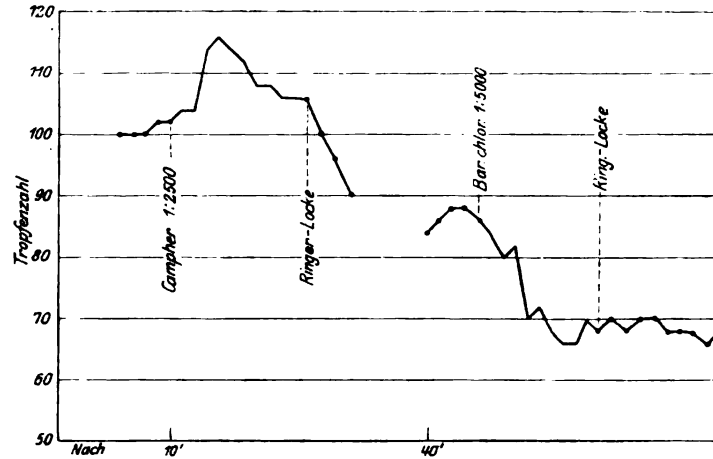


Kurve 24.

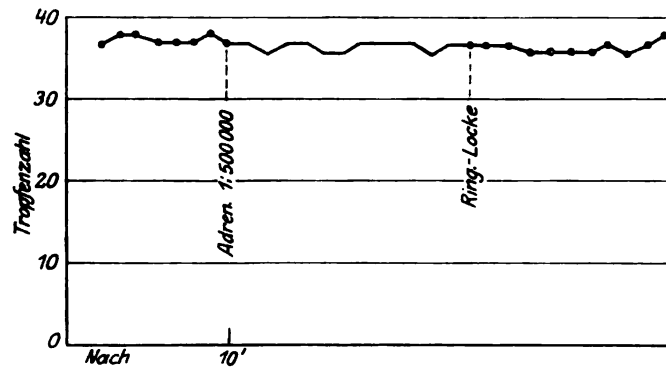


Kurve 25.

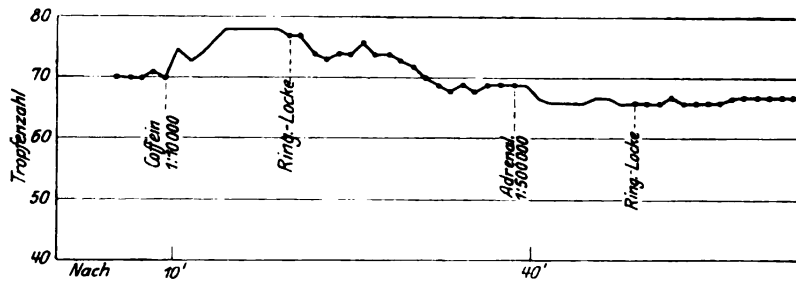
Versuch 4. Das Herz eines 4-jährigen Kindes, das an einer Verbrennung zugrunde ging, wurde 30 Stunden nach dem Tode in den Apparat gebracht. Adrenalin in Verdünnung 1 : 500 000. (Kurve 27.)



Kurve 26.



Kurve 27.



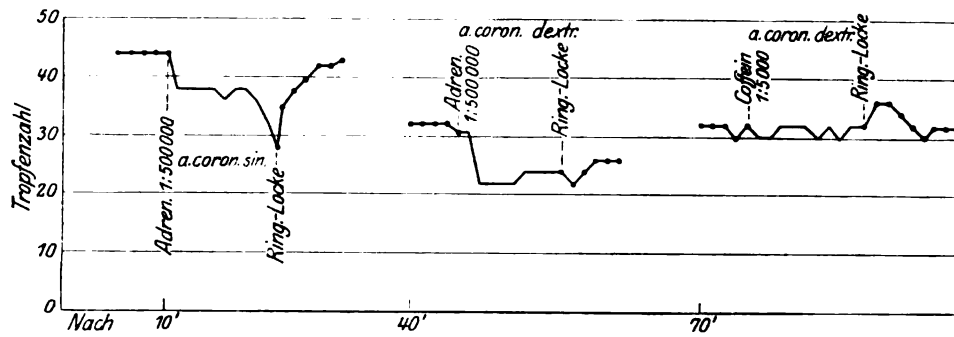
Kurve 28.

Versuch 5. Das Herz eines 6 monatigen noch atmenden Foetus. Erst wurden die Kantilen nach Langendorff eingeführt, nachdem sich aber eine Klappeninsuffizienz bemerkbar machte, wurde die Kantile unmittelbar in die Art. coron. sin. eingesteckt. 7^h 30' nach dem Tode wird das Organ in den Apparat ge

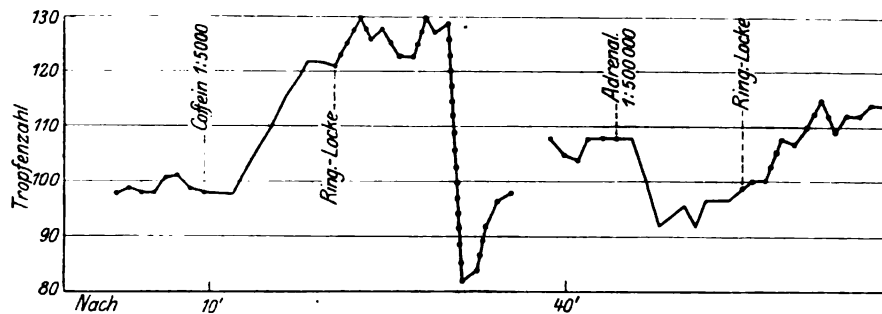
bracht. Das ganze Herz schlägt, die Zahl der Herzschläge in der Minute beträgt 54. Dann wird es mit Strophanthin sistiert. Coffein. pur. 1 : 10 000, Adrenalin 1 : 500 000. (Kurve 28.)

Versuch 6. Das Herz eines erwachsenen Menschen, der an Fleckfieber mit Dysenterie starb, weist eine hochgradige fettige Myodegeneration auf. 10 Stunden nach dem Tode wurde es in den Apparat gestellt. Eine Kanüle in der Art. cor. sinistra, die andere in der Art. cor. dext. Die Durchleitung erfolgte abwechselnd erst durch eine, dann durch die andere Art. Adrenalin 1 : 500 000, Coffeinum pur. 1 : 5000. (Kurve 29.)

Versuch 7. Das Herz eines Erwachsenen, der an Miliartuberkulose starb. Es wird am Tage des Todes in den Apparat gebracht. Die Kanüle ist in die Art.



Kurve 29.

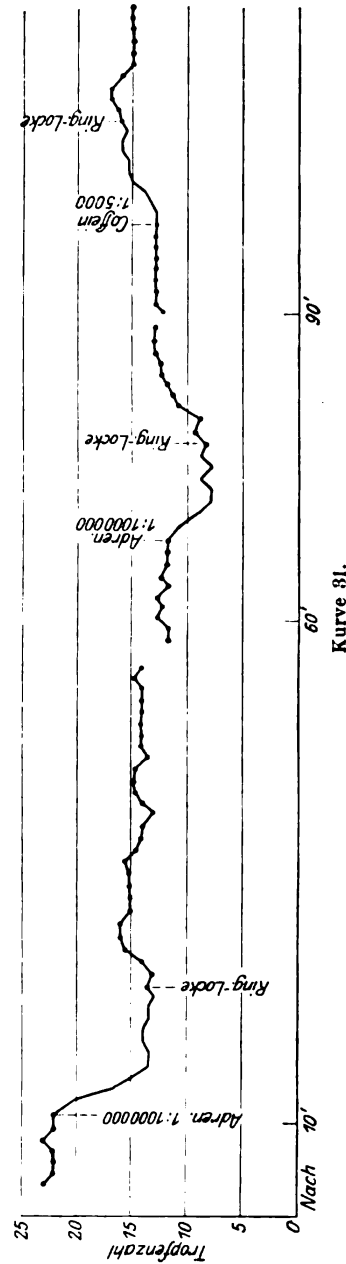


Kurve 30.

coron. sin. über der Circumflexa eingeführt. Bei der Durchleitung der R.-L.-Flüssigkeit sind kaum bemerkbare Kontraktionen an den Mündungen der Lungenvenen zu sehen. Bei Durchleitung einer 1 : 5000-Coffeinelösung werden diese Kontraktionen deutlicher; auch am linken Herzhorn sind Kontraktionen zu sehen. In den übrigen Abschnitten ist das Herz unbeweglich auch bei Durchleitung einer Adrenalinlösung 1 : 500 000. (Kurve 30.)

Versuch 8. Das Herz eines 17jährigen Jünglings, der an einer im Anschluß an Dysenterie entstandenen perforativen Peritonitis starb, weist eine erhebliche parenchymatöse Degeneration des Myokard (trübe Schwellung) auf. Die Kanüle liegt oberhalb der Aortenklappen. Die Quantität der abfließenden Flüssigkeit wird nach der Kubikzentimeterzahl jede Minute bestimmt. Bei Durchleitung des Adrenalins sind kaum wahrnehmbare Bewegungen an den Mündungen der Hohlvenen und an den Vorhöfen zu sehen. Adrenalin 1 : 1 000 000, Coffein 1 : 5000. (Kurve 31.)

Aus den angegebenen Versuchen ist ersichtlich, daß die Kranzarterien des Menschenherzens auf Gifte genau so reagieren, wie diejenigen der tierischen Herzen. Die gefäßverengernde Giftwirkung macht sich an den Kranzarterien des Menschen im allgemeinen weniger bemerkbar, als an peripheren Gefäßen des Menschen, die gefäßerweiternde dagegen ist bedeutend stärker ausgeprägt. Es gibt kein einziges gefäßverengerndes Mittel, das imstande wäre, einen völligen Verschuß der Coronararterien herbeizuführen, wie man das an den peripheren Gefäßen beobachten kann. Besonders klar trat dieser Unterschied im Verhalten der Gefäße an den Versuchen zutage, die wir an isolierten Organen ein und derselben Leiche ausführten und somit die Giftwirkungen auf die Coronargefäße und Fingergefäße *ceteris paribus* vergleichen konnten. Nun muß man aber bemerken, daß das Adrenalin, das auf die Coronargefäße des menschlichen Foetus und Kinder keinen merklichen Einfluß auszuüben pflegt, mitunter sie sogar erweitert, eine Verengung der Kranzarterien erwachsener Menschen hervorruft. Aber auch in diesem Falle ist die Wirkung des Adrenalins nicht dermaßen deutlich ausgesprochen, wie an den peripheren Gefäßen. Barbour³⁶), der die Coronargefäße des menschlichen Herzens nach der Frey-Meyerschen Methode 2 $\frac{1}{2}$ —7 Stunden nach dem Tode untersuchte, gelangte zum Schluß, daß das Adrenalin die Kranzarterien verengt, während es die Coronargefäße der Tiere (wie Kälber, Schafe und Schweine) zu erweitern pflegt. Diese Untersuchungen führte Barbour an Herzen von Menschen aus, die an tuberkulöser Peritonitis (24 Jahre), Aneurysma und Aortitis



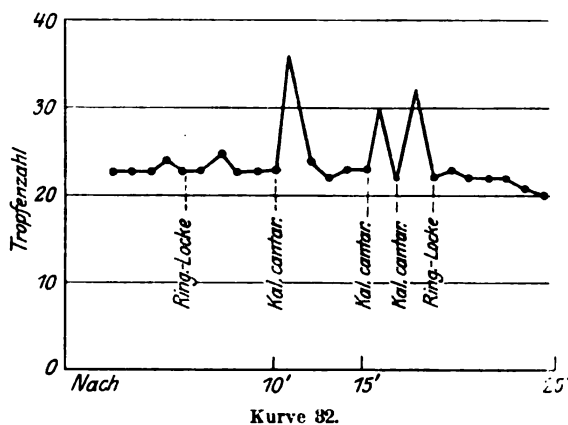
luetica (60 Jahre), Ileus mit sich anschließender Peritonitis (34 Jahre), Oesophaguscarcinom, fibrinöser Pericarditis (54 Jahre) und anderen Krankheiten zugrunde gingen. Wir sehen also, daß Barbour die verengernde Wirkung des Adrenalins an Coronargefäßen von Individuen beobachtete, die schon in vorgerücktem Alter waren. Auf die Frage, weshalb die Gefäße der Tiere und Menschen verschieden auf Adrenalin reagieren, antwortet Barbour³⁷⁾ auf Grund vergleichender histologischer und pharmakologischer Studien, daß diese Differenz jedenfalls nicht dem verschiedenen anatomischen Bau dieser Gefäße zuzuschreiben sei: obwohl der histologische Bau der Coronargefäße des Kalbes und des Menschen identisch ist, ist ihr Verhalten dem Adrenalin gegenüber entgegengesetzt. Daher nimmt Barbour an, daß die menschlichen Coronargefäße wahrscheinlich von sympathischen Vasoconstrictoren versorgt werden.

Aus unseren Untersuchungen an den Kranzarterien geht hervor, daß das Verhalten der menschlichen Kranzarterien dem Adrenalin gegenüber vom Alter des Individuums abhängt und dementsprechend wechselt. Dieser Zusammenhang zwischen dem Alter des Menschen und dem Verhalten seiner Kranzarterien gegenüber Adrenalin gleicht gewissermaßen die Differenz aus, die im Verhalten der menschlichen und tierischen Coronargefäße diesem Gifte gegenüber festgestellt wurde. Es ist ja leicht möglich, daß, wenn wir auch bei Tieren verschiedenen Alters die Coronargefäße untersucht hätten, sich auch dann ein ungleiches Verhalten Adrenalin gegenüber seitens der Kranzarterien verschiedenen Alters gezeigt hätte, zumal ja für Untersuchungen an Herzen gewöhnlich nur junge Tiere in Anwendung kommen. Die Annahme liegt sehr nahe, daß mit dem Wachstum und der Entwicklung des Organismus auch die Funktion des Sympathicussystems in den Kranzarterien eine Veränderung erfährt und dementsprechend auch das Verhalten der genannten Gefäße Adrenalin gegenüber wechselt. Wie aus den hier gebrachten Kurven hervorgeht, haben die Coronargefäße des menschlichen Herzens außer ihrer Reaktionsfähigkeit verschiedenen Giften gegenüber auch die Fähigkeit, sich selbständig rhythmisch zu kontrahieren.

Nun gehen wir zur Frage über, wie verschiedene Reizstoffe auf die Kranzarterien wirken bei Applikation derselben aufs Peri- resp. ins Myokard. Das Perikard wurde durch Berührung resp. Bestreichen mit einem reizenden Stoff mittels eines Pinselchens gereizt. Zum Aufstreichen wurden Ol. Crotonis, T-ra Cantharid., T-ra Jodi, starke Lösung von Kal. Cantharid., zur Kontaktreizung — ein Kristall Natriumchlorid, ein Stückchen Zwiebel usw. benutzt. Zu Kontrollversuchen bediente man sich auch des in R.-L. Flüs-

sigkeit angefeuchteten Pinselchens. Unmittelbar nach der Reizapplikation konnte man einen reichlichen Abfluß der Flüssigkeit aus den Coronargefäßen beobachten, dessen Dauer von der Intensität und Dauer des zugefügten Reizes abhing; nach Applikation eines Kontaktreizes war der Abflußeffect sehr flüchtig. Wiederholte Reize hatten meistens schwächere Effekte zur Folge, als die vorhergehenden. Die Summierung der Reize führte zu einer langanhaltenden Erweiterung der Gefäße. Die Einspritzung von Reizstoffen in das Myokard führte eine starke, langdauernde Erweiterung der Coronargefäße herbei. In diesem durch Reizwirkung herbeigeführten entzündlichen Stadium hören die Coronargefäße, ähnlich wie die peripheren auf in charakteristischer Weise auf Adrenalin zu reagieren.

Da ich auf die entzündliche Gefäßreaktion zu sprechen kam, so muß ich auch auf die Untersuchungen von Cesaris-Demel³⁸⁾ hinweisen, der nachgewiesen hat, daß das Gewebe des isolierten Herzens unter bestimmten Bedingungen dieselben pathologischen Veränderungen erfahren kann, wie das intravital geschieht. So tritt



z. B. bei Durchleitung von R.-L. Flüssigkeit mit darin enthaltenen Giften (Arsen, Fluorescin, Diphtherietoxin) durch das Kaninchenherz eine Verfettung ein, genau wie es bei Vergiftung der Tiere mit diesen Giften der Fall ist. Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß die Gewebe auch isolierter Organe ihre kardinalsten vitalen Eigenschaften beibehalten und imstande sind, in empfindlicher Weise auf diese sowohl physiologischen, als pathologischen Wirkungsmomente zu reagieren.

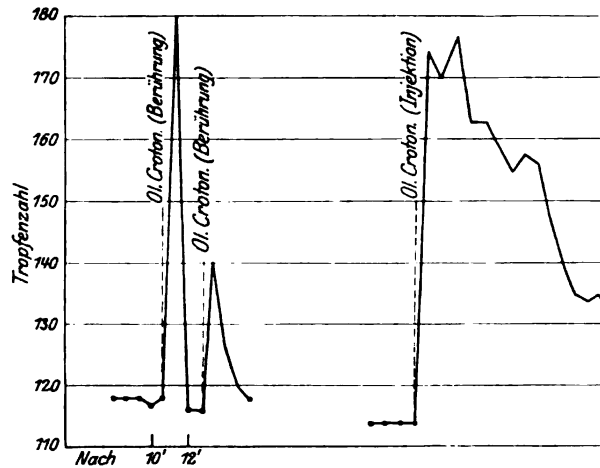
Von zahlreichen von mir ausgeführten Experimenten, die im allgemeinen ähnliche Resultate ergaben, bringe ich die folgenden:

Versuch 3. Das isolierte Herz eines Kaninchens wird mit Strophanthin sistiert. Dem linken Vorhof appliziert man einen Kontaktreiz mit einem Pinselchen mit Kal. canthar. Zur Kontrolle wird dieselbe Stelle mit dem Pinselchen und reiner R.-L. Flüssigkeit berührt. (Kurve 32.)

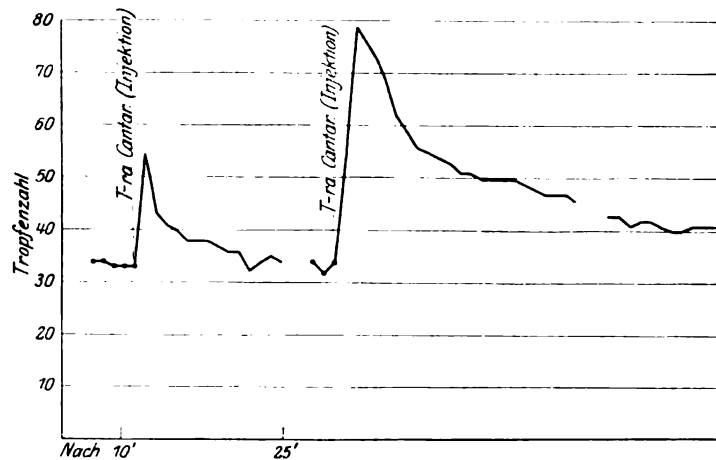
Versuch 4. Das Herz eines Kindes, das an Scharlach starb, wird in den Apparat 6^h 30' nach seinem Tode gebracht. Die Kanüle wird in die Art. coron. sinistra eingeführt. Bei der Durchleitung der R.-L. Flüssigkeit sind keine Kontraktionen

wahrzunehmen. Berührung mit einem mit *Ol. crotonis* benetzten Pinselchen, darauf wird in das Myocard 1 ccm *Ol. crotonis* eingespritzt. (Kurve 33.)

Versuch 9. Das Herz eines 4jährigen Kindes, das einer Verbrennung erlag, wird 18 Stunden nach dem Tode in den Apparat gebracht. Auf Adrenalin und Nikotin keine merkliche Reaktion der Gefäße. In das Myocard des linken Ventrikels wurden hintereinander 1 und 2 Teilstriche einer Spritze *T-ra cantharid* eingespritzt. (Kurve 34.)



Kurve 33.



Kurve 34.

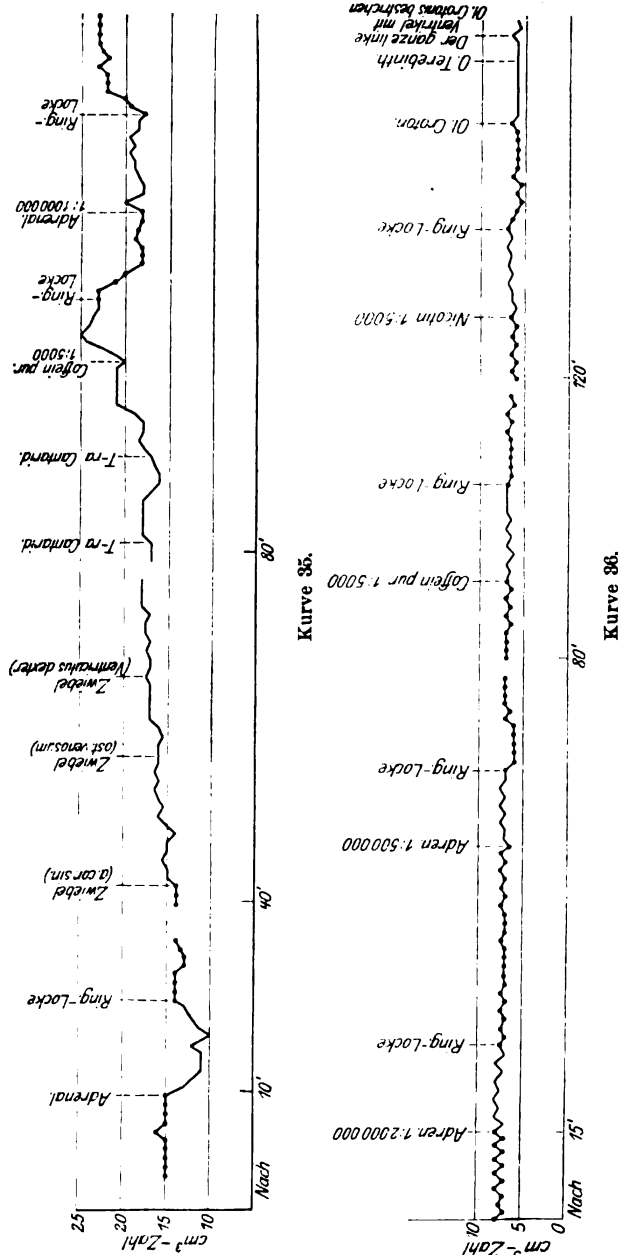
Versuch 12. Das Herz eines 17jährigen Jünglings, der an einer mit perforativer Peritonitis einhergehenden Dysenterie starb, wurde 5 Stunden nach dem Tode in den Apparat gebracht. Die Kanüle liegt in der Aorta oberhalb der Klappen. Bei der Durchleitung der R.-L.Flüssigkeit blieb es unbeweglich; nach Zusatz von Adrenalin zur Durchleitungsflüssigkeit sind kaum bemerkbare Kontraktionen an den Mündungen der Hohlvenen wahrzunehmen. Die Menge der abfließenden Flüssigkeit wird nach dem Volumen bestimmt. Die Wirkung des Adrenalins und Coffeins auf die Gefäße ist vor und nach der Reizung untersucht worden: diejenige

des Adrenalins in einer Verdünnung 1 : 1 000 000, diejenige des Coffeins in Verdünnung 1 : 5000. Verschiedene Stellen des Perikard werden erst mit einem Stückchen Zwiebel berührt, dann werden in die Wand des linken Ventrikels 3 Teilstriche einer Spritze mit T-ra Cantharid eingespritzt. (Kurve 35.)

Zur Ergänzung bringe ich noch einen Versuch, der zugleich Kontrollversuch war und das Verhalten hochgradig veränderter Coronargefäße diversen Giften und Reizen gegenüber illustrieren kann.

Versuch 17. Das Herz wurde einer 60-jährigen alten Frau 1 Stunde nach ihrem Tode entnommen. Die Klappen schließen nicht. Hochgradige Sklerose der Coronargefäße. Die Kanüle wird in die Art. coron. sinistra eingeführt. Die Untersuchung fand 10 Stunden nach dem Tode statt. Bei der Durchleitung der R.-L. Flüssigkeit auch mit Adrenalinhalt sind an keinem Abschnitte des Herzens Kontraktionen wahrzunehmen. Adrenalin wurde in Verdünnungen 1 : 1 000 000 und 1 : 500 000 appliziert, Coffein in 1 : 5000, Nikotin 1 : 5000. Gereizt wird das Herz mit Ol. crotonis, von welchem 1 ccm in die Muskulatur des linken Ventrikels

eingespritzt wird, und mit Ol. terebinth., von dem auch intramuskulär 0,5 injiziert wird. Außerdem wird der ganze linke Ventrikel mit Ol. crotonis bestrichen. Die Quantität der abfließenden Flüssigkeit wird nach der Zahl der Kubikzentimeter pro Minute bestimmt. (Kurve 36.)



Indem wir nun die Resultate unserer Experimente einer summarischen Betrachtung unterziehen, gelangen wir zum Schluß, daß die Coronargefäße ähnlich wie die peripheren sehr standhaft und zähe in bezug auf ihre Lebensfähigkeit sind und ihre vitalen Eigenschaften ungemein lange Zeit nach dem Tode des Organismus erhalten können. Sogar nach vollständiger Lähmung des neuro-muskulären Apparates des Herzens, wenn alle Mittel das Herz auch nur teilweise wieder in Tätigkeit zu setzen versagt haben, fahren trotzdem die Gefäße fort, auf Gifte und Reize zu reagieren. Der Grad und Charakter dieser Reaktion hängen von den pathologischen Veränderungen der umgebenden Gewebe ab; so ist z. B. der Einfluß des entzündlichen Prozesses auf das Verhalten der Gefäße in unseren Experimenten nicht zu verkennen. Insbesondere gilt das für Adrenalin, das unter den genannten Umständen statt der üblichen Verengung an Gefäßen Erwachsener entweder keine Veränderung des Lumens der Coronargefäße oder sogar eine Erweiterung hervorrufen kann. In Fällen stark ausgesprochener Sklerose der Coronargefäße, sogar dann, wenn das Herz ohne Verzug nach dem Tode isoliert wird, hören die Gefäße auf, auf Gifte und das Epi- und Myokard angreifende Reize zu reagieren (siehe Kurve 36),

Zum Schluß halte ich es nicht für überflüssig, darauf hinzuweisen, daß es uns gelungen ist, die Differenz in der Reaktion der Gefäße gegen Gifte unter pathologischen und normalen Verhältnissen nicht nur an Herzen und Ohren zu konstatieren, sondern auch, wie es die noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Sakussow ergeben haben, an isolierten Nieren. Die Nierengefäße der an Scharlach, Diphtherie und anderen Infektionskrankheiten verstorbenen Individuen können ihre charakteristische Reaktionsfähigkeit Adrenalin gegenüber verlieren, je nach dem Grad der stattgehabten Affektion der Organe. Die Nierengefäße der mit Arsen, Cantharidin, Sublimat vergifteten Kaninchen, d. h. bei der vaskulären oder tubulären Nephritisform, verlieren entweder teilweise oder vollständig ihre Eigenschaft, sich unter dem Einflusse von Adrenalin zu verengern, mitunter erweitern sie sich sogar danach. Wie an entzündeten Ohren und Herzen ruft das Coffein auch hier unter ähnlichen Verhältnissen eine Erweiterung hervor.

Ich schließe nun meine Arbeit, indem ich der Befürchtung Ausdruck gebe, daß die speziell literarische Bearbeitung unseres Untersuchungsmaterials möglicherweise nicht ohne Lücken sein wird. Zur Rechtfertigung kann ich nur darauf hinweisen, daß wir Russen in den letzten Revolutionsjahren die ausländische Literatur vollständig entbehren mußten.

Literaturverzeichnis.

- 1) Läden, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **51**. 1904. — 2) Trendelenburg, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**. 1910. — 3) Wiedersheim und Ecker, Anatomie des Frosches. 1896. — 4) Pissemsky, Russki Wratsch. 1913, Nr. 11. — 5) Handowsky und Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **71**. 1913. — 6) Beresin, Russki Wratsch. 1914, Nr. 23. — 7) Meyer, Zeitschr. f. Biol. **48**. 1906. — 8) Cow, Journ. of physiol. **42**. 1911. — 9) Günther, Zeitschr. f. Biol. **65** u. **66**. 1916. — 10) Pissemsky, Russki Wratsch. 1912, Nr. 8; 1913, Nr. 41. — 11) Pissemsky, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **156**. 1914. — 12) Krawkow, Russki Wratsch. 1911, Nr. 41; 1915, Nr. 45. — 13) Krawkow, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **157**. 1914. — 14) Cesaris - Demel, Atti del I. Congress. internazion. d. Patolog. Torino 1912. — 15) Eskin, Üb. d. Wirkung der Gifte auf d. Gefäße entzündeter Gewebe. Dissert. Petersburg 1914. — 16) Krawkow, Russki Wratsch. 1901, Nr. 36 und Iwanoff, Zeitschr. f. d. ges. Biochem. **1**, H. 10—12. 1902. — 17) Schiff, Arch. f. physiol. Heilk. **13**. 1854. — 18) Huizinga, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **11**, 1875. — 19) Cit nach Tigerstedt, Lehrb. d. Physiolog. d. Kreislaufes. 1893. — 20) Müller, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.-Bd. 1906. — 21) Bonis, D. und Susanna, Zentralbl. f. Physiol. 1909, Nr. 6. — 22) Meyer, Zentralbl. f. Physiol. 1909, Nr. 20; Zeitschr. f. Biol. **61**. 1913. — 23) Full, Zeitschr. f. Biol. **61**. 1913. — 24) Günther, loc. cit. — 25) Apitz, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **85**. 1920. — 26) Huizinga, loc. cit. — 27) Soloweitschik, Üb. d. rhythmisch. Kontraktionen d. Gefäße. Dissert. St. Petersburg. 1917. — 28) Schlager, Dtsch. med. Wochenschr. **33**. 1907. — 29) Legros und Onimus Journ. de l'Anatom. et de la Physiolog. 186, T. 5. — 30) Bezold und Gscheidlen, cit. nach Hürthle. — 31) Hamel, loc. cit. — 32) Grützner, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **89**. 1906. — 33) Hasebrock, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **77**. 1903; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **143**. 1912. — 34) Hürthle, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **147**. 1912. — 35) Krawkow, loc. cit. — 36) Barbour, The Journ. of experim. medic. **15**, Nr. 24. 1912. — 37) Barbour, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **68**. 1912. — 38) Cesaris - Demel, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **24**. 1913.

(Aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus, Reichsanstalt zur Bekämpfung der Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit [Dir. Prof. Dr. Langstein].)

Die Grundlagen der biologischen Desinfektionsleistung von Acridiniumfarbstoffen, insbesondere von Flavacid.

Von

Dr. Hans Langer,
Abteilungsvorsteher.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Dezember 1921.)

I. Grundwirkung.

Die Bedeutung, welche die Acridiniumfarbstoffe seit kurzem als therapeutische Desinfizienzien gewonnen haben, ist, wie ein Blick auf die klinischen Ergebnisse lehrt, ständig im Steigen. Demgegenüber sind die experimentellen Untersuchungen vorläufig nicht zahlreich. Es stützen sich die Kenntnisse nach dieser Richtung zunächst auf die Ergebnisse einiger weniger englischer Arbeiten, die durch die Nachprüfungen von Neufeld und Schiemann, Fürstenauf, Leschke, im großen und ganzen ihre Bestätigung gefunden haben. Diese Arbeiten haben gezeigt, daß auch im Experiment eine bemerkenswerte Desinfektionswirkung nachweisbar ist. Über die Prüfung der absoluten Desinfektionsleistung hinaus beschränken sich die genannten Arbeiten auf die Feststellung einiger Besonderheiten dieser Desinfektionsleistung, ohne aber dem Wesen derselben näherzukommen zu suchen. Soweit sich die Untersuchungen auf Desinfektionsleistungen im Tierversuch beziehen, sind sie noch nicht über Anfänge hinausgekommen.

Schließlich sind dann einzelne Arbeiten zu erwähnen, wie die von Feiler, die sich bemühen, auf Spezialgebieten (Wunddesinfektion) experimentelle Grundlagen zu schaffen. Soeben hat dann Browning noch eine weitere experimentelle Untersuchung veröffentlicht, die sich etwas ausführlicher mit der Grundwirkung befaßt.

Während sich diese Versuche im wesentlichen mit dem Diaminomethylacridiniumchlorid (Trypaflavin bzw. seinen ausländischen Ersatzprodukten) befassen, habe ich mich in den letzten Jahren mit einer größeren Reihe von Acridiniumfarbstoffen beschäftigt, welche mir von der Akt.-Gesellsch. f. Anilinfabrikation in Berlin im Hinblick auf den variierenden Dispersitätsgrad der einzelnen Farbstoffe zur Verfügung

gestellt waren. Über einen Teil dieser Untersuchungen, die zur Auffindung des 2—7-Dimethyl — 3-dimethylamino — 6-amino — 10-methyl-acridiniumchlorid (Flavacid) geführt hatten, habe ich bereits verschiedentlich berichtet.

Die erwähnten Besonderheiten der Acridiniumwirkung, die von den meisten Autoren hervorgehoben werden, beruhen zunächst darin, daß die Desinfektionswirkung in Gegenwart von gelöstem Eiweiß, vor allem also von Blutserum, nicht herabgesetzt, sondern sogar gesteigert wird. Diese Tatsache ist höchst bemerkenswert und geeignet, die Bedeutung dieser Stoffe als therapeutisches Desinfektionsmittel zu verstärken.

Ferner fällt bei den experimentellen Untersuchungen auf, wie dies Neufeld auch in seinem Berliner Vortrag schon hervorgehoben hat, daß die Feststellung der Grenzwerte der Desinfektionswirkung gewissen Schwankungen unterliegt. Auch Browning weist in seiner neuesten Mitteilung darauf hin. Die Folge davon ist eine Erschwerung der Methodik, indem vergleichende Untersuchungen immer nur, streng genommen, innerhalb der gleichen Versuchsreihe möglich sind und die Festlegung von Standardwerten zu großen Versuchsreihen zwingt.

Weiter ist zu bemerken, daß die Desinfektionsleistung nicht nur von der Konzentration des Desinfektionsmittels abhängig ist, sondern in starkem Umfange von der Bakterienmenge, so daß oberhalb einer bestimmten Konzentration dieser Bakterienmenge die Desinfektionswirkung auffällig nachläßt.

Schließlich kommen sowohl die englischen wie auch die deutschen Autoren zu dem Ergebnis, daß — ebenso wie dies bei bekannten chemotherapeutischen Mittel wie Salvarsan, der Fall ist, — auch beim Trypaflavin die Wirkung nur langsam eintritt. Der Abtötungseffekt nach kurzer Einwirkung ist gering und steht in einem starken Mißverhältnis zu der starken entwicklungshemmenden Fähigkeit. Browning glaubt die Bedeutung dieses Nachteils dadurch einschränken zu können, daß er in der Entwicklungshemmung den für den therapeutischen Effekt maßgebenden Faktor sieht. —

Ich habe in meinen früheren Mitteilungen bereits gezeigt, wie die Besonderheiten der Desinfektionswirkung der Acridiniumfarbstoffe aus kolloid-chemischen Gesichtspunkten zu erklären sind. Durch Vergleichung einer größeren Zahl von Derivaten der Acridiniumreihe ließ sich nämlich wahrscheinlich machen, daß die Steigerung der Wirkung in einer direkten Beziehung zum Lösungszustand steht in dem Sinne, daß, je mehr die Teilchengröße wächst, je mehr also die Dispersität abnimmt, um so mehr sich die Desinfektionswirkung stärkt.

Es konnte ferner wahrscheinlich gemacht werden, daß die bemerkenswerte Verstärkung der Desinfektionswirkung durch Serum ebenfalls auf

einer Dispersitätsänderung des Farbstoffes durch den Serumzusatz beruht. Es fehlte aber noch die Beibringung eines überzeugenden Nachweises. Dieser ist durch folgenden Versuch zu geben:

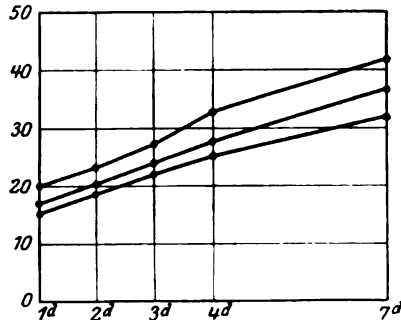


Abb. 1. Dimethylaminoacridiniumchlorid.

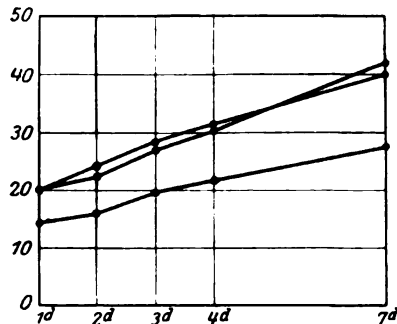


Abb. 2. A 4.

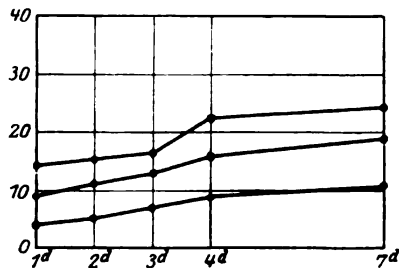


Abb. 8. Flaviciid.

Die Abhängigkeit des Lösungszustandes kolloidaler Lösungen von der Reaktion des Mediums ist bekannt. Säuerung verstärkt die Dispersität, bei Alkalizusatz nimmt sie ab.

Mißt man die Dispersität nach dem Vorschlag von Traube durch Bestimmung der Diffusion in Gelatinesäulen, so erhält man für eine Reihe von verschiedenen Acridiniumderivaten folgende Diffusionskurven:

Versuch. Diffusion in 5% Gelatine. Messung in mm Farbstofflösung 1:1000
a) in $\frac{n}{10}$ HCl, b) neutral, c) in $\frac{n}{10}$ NaOH.

Die verglichenen Derivate (die nur als Typen ausgewählt sind) unterscheiden sich dadurch, daß A 4 ($C_{15}H_{15}N_2Cl$) und Dimethylaminoacridiniumchlorid eine nennenswert stärkere Diffusion aufweisen als Flaviciid, in allen Fällen setzt aber Alkaleszenz die Diffusion gleichmäßig herab; während Säuerung sie verstärkt. Es ist dabei zu beachten, daß die Veränderung der Diffusion durch Säure bei Flaviciid einen stärkeren Grad erreicht als bei A 4. Im letzten Falle decken sich die Diffusionskurven für sauer und neutral fast vollständig.

Es läßt sich nun zeigen, wie dem nachfolgenden Versuch zu entnehmen ist, daß auch die Desinfektionskraft

in der Tat durch Zusatz von Säure und Alkali modifizierbar ist, indem Alkalizusatz die Desinfektionswirkung deutlich steigert, Säurezusatz sie herabsetzt.

Versuch. Einfluß der Azidität auf die Desinfektionskraft von Acridiniumfarbstoffen. Feststellung der Entwicklungshemmung eines Staphylococcus aureus in Bouillon

a) in neutraler Reaktion; b) bei Zusatz von 5 ccm $\frac{n}{10}$ Säure auf 100 Bouillon
c) von 5 ccm $\frac{n}{10}$ Alkali.

Verdünnungsgrad	A 4			Flavacid		
	neutral	Säure	Alkali	neutral	Säure	Alkali
1 : 10 000	0	0	0	0	0	0
1 : 50 000	0	0	0	0	0	0
1 : 150 000	+	+	0	0	0	0
1 : 300 000	+	+	0	0	+	0
1 : 600 000	+	+	+	0	+	0
1 : 1 000 000	+	+	+	+	+	0
1 : 2 000 000	+	+	+	+	+	—

Für Flavacid liegt also die Grenzwirkung im vorliegenden Falle im neutralen Medium bei 1 : 600 000. Sie wird durch Säuerung auf 1 : 100 000 herabgesetzt, durch Alkali auf 1 : 1 000 000 gesteigert. Im gleichen Sinne wird die Wirkung von A 4 beeinflusst. Einen ähnlichen Versuch enthält auch die neueste Mitteilung von Browning.

Dieser Versuch beweist also, daß die willkürliche Änderung der Dispersität zu einer gesetzmäßigen Änderung der Desinfektionsleistung führt. Damit ist ein entscheidender Beweis für die Richtigkeit der Annahme geliefert, daß bei den Homologen der Acridiniumderivate die Steigerung des Desinfektionsvermögens tatsächlich eine Funktion der Dispersitätsänderung ist. Die gleiche Beziehung hatte Traube für die Erklärung der unterschiedlichen Wirkung der höheren Chininderivate herausgezogen.

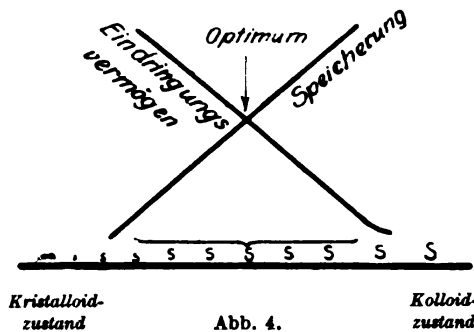
Nun kann aber dieser Satz nur beschränkte Geltung haben, denn es lassen sich unschwer genügend Beispiele von Desinfektionsmitteln anführen, wo die Dispersitätsverminderung — etwa durch Serumzusatz — sich im Sinne einer Schwächung an Wirkung darstellt. Es muß also eine Begrenzung gefunden werden, und diese ist durch die Abnahme des Eindringungsvermögens gegeben. Es kann als sicher gelten, daß das Eindringungsvermögen in die Bakterien eine Voraussetzung der Desinfektionsleistung ist, und daß die Abnahme dieser ebenfalls von der Dispersität abhängigen Eigenschaft zu einer Begrenzung der Steigerungsmöglichkeit führt, so daß nach Überschreitung eines Optimums eine weitere Abnahme zur Wirkungsverminderung führen muß.

Auf Grund dieser Überlegungen habe ich eine Theorie entwickelt, aus der die Desinfektionswirkung homologer Reihen aus den physikalischen Eigenschaften der Glieder erklärt werden konnte. Es führen die umgekehrten Beziehungen von Eindringungsvermögen und Speicherung (Teilchengröße) zur Annahme eines Optimums, das die größtmögliche Eindringung bei gleichzeitig größtmöglicher Adsorptionsfähigkeit bezeichnet.

In bezug auf die Feststellung dieses Optimums unterscheidet sich meine Vorstellung von den unabhängig davon gleichzeitig entwickelten

Desinfektionstheorie von Traube. Auf die Ähnlichkeit der Erklärung vitaler Färbungen, deren Grundprinzipien naturgemäß übereinstimmen müssen, sei nur kurz hingewiesen (Möllendorff).

Für die hier entwickelte Vorstellung bietet der oben geschilderte Versuch noch eine weitere Stütze. Nimmt man an, daß das Flavacid dem erreichbaren Optimum sehr nahe steht, so ist zu erwarten, daß eine Steigerung seines Speicherungsvermögens, also eine Abnahme der Dispersität, die Desinfektionswirkung nicht mehr wesentlich steigern wird. Dies ist auch tatsächlich der Fall. Die Steigerung durch Serumzusatz oder durch Alkalisierung erreicht keine beträchtliche Höhe. Hingegen war zu erwarten, daß diese Steigerungsmöglichkeit bei A 4 und dem ihm in den physikalischen Eigenschaften nahestehenden Trypaflavin wesentlich größer ist, da diese Derivate weiter vom Optimum entfernt sind. Diese Erwartung wird auch tatsächlich durch den Versuch erfüllt.



Bei A 4 wird die Desinfektionswirkung durch Alkalisierung ganz erheblich gesteigert, und durchaus der Theorie entsprechend sehen wir die umgekehrten Verhältnisse bei der Säuerung. Hier wird die Wirkung des Flavacid stark vermindert, während bei A 4 die Minderung nur einen geringen Grad erreicht.

Das Optimum der Desinfektionsleistung ist nicht feststehend, sondern es hängt von der Struktur des Bakterienleibes ab, welche Verteilung von Diffusion und Speicherungsvermögen im Einzelfalle das Optimum darstellt. Damit ist die Tatsache der Elektivität der Wirkung bei diesen Mitteln verständlich. Anscheinend ist die Elektivität der Desinfektionswirkung eine generelle Eigenschaft der kolloiden Desinfektionsmittel, während sie bei krystalloiden Mitteln nicht beobachtet wird. Die Elektivität der Wirkung ist danach eine Eigenschaft von Desinfektionsmitteln mit physikalischen Wirkungsprinzipien, während sie den chemisch wirkenden Mitteln fehlt. Sie zeigt sich vorwiegend darin, daß grampositive Bakterien wesentlich stärker beeinflusst werden als gramnegative. Zu dieser Gruppenelektivität kommt in vielen Fällen und auch bei den Acridiniumfarbstoffen eine Individualelektivität zum Ausdruck (vgl. hierzu S. 182).

Die Veränderung, die Farbstofflösungen durch Zusatz von Serum oder von Salzen erleiden, führt nun aber durchaus nicht zu stabilen Verhältnissen; läßt man Serumfarbstoffmischungen oder Alkali-Farbstoffmischungen längere Zeit stehen, so kommt es schließlich zum

makroskopischen Ausfällen der Farbstoffteilchen, also zu einer völligen Entmischung und damit natürlich auch zu einer starken Modifizierung der Desinfektionswirkung. In dieser Labilität der Farbstofflösungen in Gegenwart von Zusätzen (verschiedener Alkaleszenz an Nährböden) liegt der Grund dafür, daß bei der Bestimmung der Grenzwerte bei längerer Einwirkung die Schwankungen eintreten, auf die bereits Neufeld und die englischen Autoren hingewiesen haben, ohne sie zu erklären.

Diese Schwankungen treten um so mehr in die Erscheinung, als ein großer Teil der vorliegenden Versuche auf Feststellung der Entwicklungshemmung eingestellt ist, bei der die Nährbodenzusätze allmählich den Lösungszustand der Farblösung immer mehr verändern. Infolgedessen kann dieser Endwert der Reagensglas-Desinfektionsleistung nur in beschränktem Umfang als Maßstab zur Messung des tatsächlichen Desinfektionswertes verwertet werden.

Aber auch abgesehen davon kann die viel benutzte Messung der Entwicklungshemmung, so bedeutungsvoll sie auch für systematische Untersuchungen sein mag, überhaupt kein Kriterium für die praktische Wirkung eines medizinischen Desinfektionsmittels abgeben, denn es dürfte ja doch nur ausnahmsweise eine Applikationsform zu finden sein, bei der eine dauernde Einwirkung auf die Bakterien zum Zwecke der Entwicklungshemmung erreicht wird. Bei der inneren Desinfektion wird die Wirkung durch Entwicklungshemmung noch weniger geklärt, denn die schnelle Ausscheidung der Mittel vermindert sehr schnell die Konzentration (vgl. hierzu S. 180 die Bemerkung über Salarsan).

Das, was wir bei der praktischen Desinfektionsleistung erreichen müssen, ist die Abtötung von Bakterien.

Es wird ja von manchen Seiten gegenwärtig die Bedeutung des Reagensglasversuches sehr eingeschränkt. Es kann auch gar nicht bestritten werden, daß entscheidende Beweiskraft nur der biologische Versuch (als Tierversuch oder als klinisches Experiment) besitzt. Es kann aber auf der anderen Seite nicht übersehen werden, daß der Reagensglasversuch auch heute noch die Grundlage für die systematische Auswahl der zu untersuchenden Stoffe ist. Und wenn man den Versuch machen will, den der therapeutischen Leistung zugrundeliegenden Wirkungsprinzipien näherzukommen, so wird zunächst der Reagensglasversuch wegen seiner übersehbaren Verhältnisse die sachliche Erkenntnis fördern, während der Tierversuch nur allzuleicht zu spekulativer Auslegung verführt.

Die Unterschiede der Entwicklungshemmung und der Abtötung, also der reversiblen und der irreversiblen Schädigung, sind, wenn man von der Beeinflussung der Abtötung durch gewisse biologische Faktoren, wie Absterben im ungeeigneten Nährmilieu, absieht, abhängig vom Lösungszustand des Desinfektionsmittels; je größer das Diffusions-

vermögen ist, um so leichter wird natürlich der Farbstoff wieder abgegeben und um so schneller wird infolgedessen die Einwirkung unterbrochen, wenn die Bakterien in ein zusatzloses Nährmilieu gebracht werden; um so größer ist also die Reversibilität der Wirkung; mit der Zunahme des Diffusionsvermögens vergrößert sich also der Unterschied in den Grenzwerten für Entwicklungshemmung und Abtötung. Umgekehrt, je stärker das Desinfektionsmittel verankert ist infolge der Adsorption, um so geringer ist die Reversibilität. Wie ich bereits in einer früheren Arbeit durch Versuche belegt habe, ist die Irreversibilität der Desinfektionsleistung beim Flavacid geringer als bei anderen Acridiniumderivaten, und so rückt bei ihm die Grenze der Abtötung viel stärker an die der Entwicklungshemmung heran.

Es geht also hervor, daß keine festen Beziehungen zwischen dem Grad der Abtötung und der Entwicklungshemmung bestehen, aus denen Rückschlüsse auf die entsprechenden Grenzwerte der Desinfektionsleistung erlaubt wären. Und so kann eine Klassifizierung von Mitteln nach dem Grade der Entwicklungshemmung für die Praxis nur mit Einschränkung benutzt werden.

Aber auch die Abtötungskraft bei einer Einwirkung in langen Zeiträumen von 24 Stunden gibt den erwünschten Einblick in den praktischen Wert des Mittels nicht, denn bei langdauernder Einwirkung wird die Desinfektionswirkung durch nebenbei einhergehende natürliche Absterbevorgänge beeinflußt, und außerdem gilt auch hierbei der gleiche Einwand der Inkongruenz zu den praktischen Verhältnissen wie bei der Messung der Entwicklungshemmung. Will man den tatsächlichen praktischen Effekt einer Desinfektionsleistung messen, so muß man die Intensität der Wirkung erfassen.

Diese Intensität wird durch Versuche dargetan, bei denen die Messung des zeitlichen Verlaufes der Abtötung vorgenommen wird. Es haben schon die Versuche von Neufeld und Schiemann, Burkhardt und Dorn, Leschke gezeigt, daß die Desinfektionswirkung der niederen Acridiniumderivate bei kurzfristiger Einwirkung außerordentlich gering ist. Nach Neufeld und Schiemann ist bei Staphylokokken selbst nach 30 Minuten langer Einwirkung von Trypaflavin 1 : 1000 keine merkliche Abtötung erkennbar. Nach Burkhardt und Dorn töten selbst Lösungen von 1 : 100 bis 1 : 1000 innerhalb der ersten Stunde Staphylokokken noch nicht einmal mit Sicherheit ab. Die Intensität der Desinfektionswirkung ist also sehr gering. Sie ist ja auch bei anderen bekannten chemotherapeutisch verwendeten Mitteln sehr gering (z. B. Salvarsan; hierin liegt wohl auch der Grund, warum Salvarsan trotz seiner starken Wirkung in bezug auf die Entwicklungshemmung keine Bedeutung als bakterielles Antisepticum gewonnen hat).

Solche Versuche zur Messung der Intensität der Wirkung, bei denen also der Desinfektionswert etwa bei einer Einwirkung von 10 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten und 24 Stunden gegenübergestellt wird, zeigen nun ganz deutlich, daß in der Acridiniumreihe entsprechend der entwickelten Theorie mit Verminderung der Dispersion die Desinfektionsleistung ganz erheblich wächst. Und zwar zeigen die kurzfristigen Abtötungsversuche diese Steigerung in sehr sinnfälliger Weise.

Abtötung bei verschieden langer zeitlicher Einwirkung.
Abtötung von Staphylokokken im Wasser.

Farbstoffverdünnung	Flavicid				Diaminomethylacridiniumchlorid				A 4			
	10'	30'	60'	24 h	10'	30'	60'	24 h	10'	30'	60'	24 h
1 : 1 000	0	0	0	0	(+)			0	+	+	0	
1 : 10 000	(0)	0	0	0	(+)	+		(0)	+	+	(+)	
1 : 100 000	(+)	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	
1 : 1 000 000	+	(+)			+	+	+	+	+	+	+	
1 : 10 000 000	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

- 0 = steril,
- (0) = vereinzelte Kolonien,
- .. = beträchtliche Keimverminderung,
- (+) = geringe Einwirkung,
- + = keine Einwirkung.

Die Feststellung der Abtötung erfolgte im allgemeinen durch Überimpfung auf Löfflerplatten, weil darauf Wert gelegt wurde, auch Keimverminderungen festzustellen. Die Bouillonmethode gibt darauf keine Antwort, sie ist wohl empfindlicher, aber sie verdeckt alle feineren Unterschiede und wird damit dem Bedürfnis der Praxis nicht gerecht, aus diesem Grunde ist meines Erachtens das Suchen nach optimalen Nachkulturmethoden nur von theoretischem Interesse; der menschliche Organismus ist sicher kein optimaler Nährboden.

Nach der Versuchstabelle ist beim Flavicid bereits nach 10 Minuten noch in einer Verdünnung von 1 : 10 000 eine sehr erhebliche Wirkung, in der Verdünnung von 1 : 1000 völlige Abtötung festzustellen. Nach 1 Stunde ist die völlige Abtötung sogar noch in der Verdünnung 1 zu 100 000 zu erzielen und eine starke Verminderung der Keime bis 1 : 1 000 000 nachweisbar.

Flavicid erreicht also schon nach 1 Stunde annähernd seine Maximalwirkung. Demgegenüber ist in guter Übereinstimmung mit den bereits zitierten Autoren bei den stärker dispersen Homologen der Reihe noch nach 1 Stunde keine nennenswerte Wirkung zu verzeichnen. Auch die folgende Versuchstabelle zeigt die besondere Stellung des Flavicids.

Versuch. Abtötung von *Staphylococcus aureus* in Wasser nach 10 und nach 60 Minuten. Aussaat auf Blutserumplatten.

Nach 10 Min.						Nach 60 Min.				
600 000	125 000	25 000	5000	1000		1:1000	1:5000	1:25 000	1:125 000	1:600 000
+	+	+	+	+	Salvarsan	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	Optochin	(0)	+	+	+	+
+	+	+	0	0	Vuzin	0	0	<	+	+
+	+	+	+	+	A 4	<	+	+	+	+
+	+	+	+	(+)	Trypaflav.	(0)	+	+	+	+
+	+	+	0	0	Flavacid	0	0	0	0	+

Die Tabelle zeigt, daß auch innerhalb der Chininreihe die Intensität der Wirkung mit wachsender Teilchengröße zunimmt, sie ist bei dem weniger disperen Vuzin größer als beim Optochin. Damit wird die überlegene Wirkung des Vuzin zur Gewebsdesinfektion verständlich.

Ähnliches ergaben Versuche mit anderen Bakterien, unter denen besonders die starke Wirkung auf Diphtheriebacillen bemerkenswert ist und zu der auch klinisch bereits bewährten Anwendung zur Bekämpfung der Diphtheriebacillenträger Anlaß gegeben hat. Hervorgehoben sei nur noch die Wirkung auf *Bact. coli*. Im allgemeinen werden ja die gramnegativen Bakterien mit Ausnahme von Gonokokken und Meningokokken weniger beeinflusst. Immerhin tötet Flavacid *Bact. coli* in 10 Minuten noch in einer Verdünnung von 1 : 10 000; in 30 Minuten sogar noch bei 1 : 100 000 und erreicht damit den Grenzwert seiner Wirkung, der dann auch nach 24 Stunden sich nicht ändert.

Wesentlich schwächer erscheint aber die Wirkung auf Dysenteriebazillen. Hier zeigen die Derivate keinen Unterschied, die Grenzwirkung liegt für Pseudodysenteriebacillen durchschnittlich bei 1 : 1000, für echte Dysenteriebacillen bei einer etwas stärkeren Verdünnung (bis 1 : 10 000). Es findet hier die Elektivität der Wirkung ihren Ausdruck, die von den Beeinflussungen abhängig ist, der die Farbstoffe im Bakterienleib ausgesetzt sind. (Auch bei sporenbildenden Bakterien ist die Wirkung viel geringer.)

Es ist bereits im Eingang der Arbeit hervorgehoben worden, daß eine Besonderheit der Acridiniumwirkung in einer gewissen Abhängigkeit der Desinfektionsleistung von der Bakterienmenge besteht. Die meisten vorliegenden Versuche tragen dem durch sehr geringe Bakterieneinsaat Rechnung. Es ist nun aber für die praktische Desinfektionsleistung von Bedeutung, die Grenzen zu kennen, innerhalb derer die festgestellten Leistungen Geltung haben.

Deswegen sei hier ein Abtötungsversuch mit Staphylokokken angeführt, bei dem zu je 10 ccm der Farbstoffverdünnung 1 : 10 000 steigende Mengen von Bakterien zugesetzt und die Desinfektionswirkung nach 10—30—60 Minuten festgestellt.

Die Desinfektionsleistung ist nach diesem Versuch beim Flavacid innerhalb recht weiter Grenzen von der Bakterienmenge unabhängig.

Zugesetzte Bakterienmenge	Flavacid		
	10'	30'	60'
10 000 000 000	+	+	+
100 000 000	vz	0	0
1 000 000	0	0	0
10 000	0	0	0

Bei 10 000—100 000 000 Bakterien entscheidet über die Wirkung nur die Konzentration des Farbstoffes, erst bei außerordentlich starker Konzentration von 10 Milliarden (das sind bereits sehr trübe Emulsionen) wird die Wirkung durch die Bakterienmenge beeinträchtigt.

Die Prüfung im Reagensglase zeigt demnach, daß Flavacid eine Desinfektionsleistung aufweist, welche die Wirkung aller bisher in der Chemotherapie eingeführten Mittel übertrifft.

Zu erweisen war nun mehr die Kongruenz der Wirkung im Tierversuch zu der im Reagensglase. Zur Prüfung der in erster Linie interessierenden Wirkung auf Staphylokokkeninfektionen benutzte ich das Meerschweinchen.

Spritzt man Meerschweinchen lebenden virulente Staphylokokken intracutan, so bildet sich in der Regel innerhalb 48 Stunden eine lokalisierte Schwellung, die sehr bald Fluktuation zeigt. Es hängt nun von der Virulenz der Staphylokokken ab, ob sich aus dieser Schwellung ein lokalisiertes Geschwür entwickelt, oder ob es zu einer phlegmonös fortschreitenden, ausgedehnten Einschmelzung großer Gewebspartien kommt. Der Vorteil dieser Versuchsanordnung liegt darin, daß die gewählte Infektionsart der menschlichen Infektion ähnelt. Umspritzt man nun solche Infektionsherde bald nach der Anlegung mit Flavacid, so kann man die Entwicklung der Eiterung unterdrücken. Diese Wirkung ist noch bei Verdünnungen von 1:100 000 zu erreichen. Mit der gleichen Verdünnung kann man aber auch die bereits ausgebildete Eiterung zur Rückbildung bringen, wenn man die Behandlung erst beginnt, sobald eine nachweisbare Fluktuation das Bestehen einer Eiterung anzeigt. Das hier geschilderte Verfahren besitzt den Vorzug vor den Versuchsanordnungen an der Maus (Morgenroth), daß Vergleichsversuche am gleichen Tiere möglich sind und vor Verschleierungen durch individuelle Schwankungen sichern.

So zeigt also der Tierversuch die Kongruenz zur Reagensglaswirkung und kennzeichnet das Flavacid als einen höchst wirksamen biologischen Desinfektionsstoff aus der Gruppe der Acridiniumfarbstoffe.

Die toxische Wirkung.

Die Grundlage für die therapeutische Anwendung ist die Bestimmung der Toxizität. Diese Grundlagen fehlen für die Acridiniumfarbstoffe bisher völlig. Es muß überhaupt einigermaßen überraschen, mit

welcher Leichtigkeit gegenwärtig manche Mittel gerade auf dem Gebiet der Chemotherapie der Praxis ohne ausreichende toxikologische Begründung zugeführt werden. Sieht man von den älteren Feststellungen ab, die erhoben wurden, als Ehrlich experimentelle Untersuchungen mit Acridiniumfarbstoffen angestellt hat, so beschränken sie sich, obgleich bereits auch hier die verschiedensten Anwendungsformen in verhältnismäßig hohen Konzentrationen vorgeschlagen worden sind, darauf, daß erst in neuester Zeit von Lenz eine größere Untersuchung geliefert worden ist, wobei der Versuch gemacht wurde, eine pharmakologische Analyse der Acridiniumwirkung zu geben. Auch in der Arbeit von Lenz sind die eigentlichen Toxizitätsbestimmungen nicht ausführlich gehalten. Sie stützen sich auf einzelne Versuche, die nicht einmal zur Umgrenzung der hervorgehobenen Werte ausreichen.

Die Versuche von Lenz zeigen zunächst, daß die Acridiniumfarbstoffe zu den lähmenden Protoplasmagiften gehören. Im Vergiftungsbilde entscheidet die Lähmung der Atemfunktion über den Ausgang, während die Kreislaufschädigungen erst bei größeren Dosen wirksam werden. Lenz hat dann weiter die toxische Wirkung (tödliche Dosis) bei verschiedenen Tierarten geprüft, sich aber darauf beschränkt, durch Stichproben Giftigkeitsdosen zu bestimmen. In den Ergebnissen werden danach Zahlen abgeleitet, die fälschlich als allgemeingültige Grenzwertbestimmungen aufgefaßt werden könnten, tatsächlich aber in vielen Fällen weit über der Grenzdosis liegen.

Er gibt z. B. auf Grund eines Versuches an einer Maus, die durch 25 cg Trypaflavin getötet wurde, an, daß die tödliche Dosis bei 25 cg liegt, während tatsächlich der Wert erheblich niedriger liegt. Aus 3 Meerschweinchenversuchen mit jedesmal 26 cg wird einfach die Dosis letalis von 20—25 cg abgeleitet.

Die einzige ausführliche und einigermaßen brauchbare Reihe betrifft die Wirkung intravenöser Injektionen bei Kaninchen. Er berichtet über 6 Versuche: Injektionen von 7,6—6,4—5,2—4,6—4,1 cg Trypaflavin pro Kilogramm Körpergewicht wirken meist akut tödlich, 3,18 wirken nicht akut tödlich (über den späteren Verlauf wird nichts mitgeteilt), 2 cg weder akut noch im weiteren Verlauf tödlich.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, daß also jedenfalls 4 cg Diaminomethylacridiniumchlorid Kaninchen bei intravenöser Injektion sicher tötete, während die Dosis tolerata bei 3 cg liegt. Ich kann nach meinen Versuchen diesen Grenzwert bestätigen, so daß also Diaminomethylacridiniumchlorid 4 cg als Dosis letalis für Kaninchen bei intravenöser Anwendung bezeichnet werden kann. 3 cg führen zu keiner akuten Wirkung, wohl aber zu einem Gewichtsverlust von 130 g in 8 Tagen (2400—2270 g).

Die Grundwirkung der Acridiniumfarbstoffe im Gewebe ist eine Irritation der Gewebe. Stärkere Konzentrationen sämtlicher Derivate wirken bei subcutaner Injektion schmerzhaft und reizend. Diese Reizwirkung kann so vorherrschen, daß sie die günstige therapeutische Wirkung paralyisiert. So sind wohl die Versuche von Baumgarten zu deuten, in welchen Diaminomethylacridiniumchlorid in geringen Konzentrationen eine bessere Heilwirkung auf cholerainfizierte Versuchstiere darbot als in stärkeren Konzentrationen. Das gleiche habe ich bei Pneumokokkenversuchen mit Flavacid gesehen.

Wichtiger für die prinzipielle Bewertung der Toxizität ist die Prüfung bei Einverleibung in die Blutbahn.

Bestimmung der Toxizität des Flavacid für Kaninchen bei intravenöser Injektion.

Kaninchen Nr.	Gewicht	Dosis pro kg	Reaktion
387	1240	1,00 cg	lebt
387	1240	1,61 „	lebt
385	1550	1,5 „	lebt
140	1650	2 „	lebt
385 (s. o.)	1550	2,5 „	lebt
272	1040	3 „	zunächst gesund (nach 14 Tagen mit and. Tieren zus. an Enteritis tot)
234	1750	3 „	nach einigen Minuten tot.
384	1780	4 „	sofort tot.

Die Dosis tolerata beträgt demnach beim Flavacid 2,5 cg pro Kilogramm Körpergewicht beim Kaninchen bei intravenöser Injektion. Sie unterscheidet sich also nicht wesentlich von der der niederen Homologen.

Die Gegenüberstellung dieser Dosis tolerata des Flavacid von 2,5 cg (pro Kilogramm Körpergewicht) mit dem Abtötungseffekt (Flavacid tötet in 1 Stunde Staphylokokken noch in Verdünnungen bis zu 1 : 100 000 bis 1 : 1 000 000 ab) zeigt, daß das Flavacid eine große Wirkungsbreite für die therapeutische Anwendung besitzt, die jedenfalls größer erscheint als die der bekanntesten chemotherapeutisch verwendeten Mittel. Nimmt man die mittlere Blutmenge eines Erwachsenen mit 5 l an, so würde eine Konzentration im Blut von 1:100 000 die absolute Menge von 0,05 g Flavacid erfordern, also eine Injektionsmenge von 0,7 mg (pro Kilogramm Körpergewicht). Eine mittlere Gebrauchsdosis von 1—2,5 mg (pro Kilogramm Körpergewicht) ist also ebensoweit von der schädigenden Dosis wie von der Wirkungsgrenze entfernt. Diese Injektionsdosis hat bereits bei der Anwendung bei Säuglingen und Erwachsenen ihre Unschädlichkeit erwiesen. Flavacid ist also ein außerordentlich starkes Desinfektionsmittel, das für die therapeutische Anwendung als geeig-

netster Repräsentant der Acridiniumreihe erscheint. Wenn die Wirkung intravenös beigebrachter Desinfektionsmittel überhaupt als Desinfektionsleistung zu deuten ist, so muß das Flavacid eine solche Wirkung am ehesten offenbaren.

Vorläufig ist ja die Frage der innerlichen Desinfektion von Farbstoffen noch als sehr ungeklärt zu betrachten; obgleich die experimentelle Bearbeitung noch in den Anfängen steckt, werden in der Klinik schon eine ganze Reihe von Farbstoffen — allerdings vielfach in der Kombination mit Metallen zu diesem Zwecke und scheinbar auch mit einzelnen Erfolgen angewendet¹⁾. Man muß aber zugeben, daß wir im Experiment vorläufig noch über keine Methode verfügen, der eine entscheidende Bedeutung für die Bewertung eines Mittels als innerliches Desinfektionsmittel bei menschlichen Infektionen beigegeben werden kann. Ich habe bei Mäuseversuchen mit Hühnercholera bacillen Schutzwirkungen gesehen; auch Neufeld hat über vereinzelte Schutzwirkungen bei Benutzung von Diaminomethylacridiniumchlorid berichtet, doch haben solche Versuche zunächst nur theoretische Bedeutung, und auch die bekannten sehr bemerkenswerten Pneumokokkenversuche treffen nur Einzelfälle, bei denen Parallelen, etwa zum Bilde einer klinischen Sepsis, kaum gegeben sind. Wir müssen also auf diesem Gebiete vorläufig der Klinik das Wort lassen und uns begnügen, ihr Mittel an die Hand zu geben, die einen hohen Desinfektionswert bei niedriger Giftigkeit besitzen. Wenn aber als therapeutischer Faktor die Desinfektionswirkung in Betracht kommt, dann erscheinen einmalige Injektionen in großen Abständen keinesfalls als die geeignetste Anwendungsform. Bekanntlich scheidet der Körper die Farbstoffe außerordentlich schnell aus, und deswegen muß der Versuch unternommen werden, statt einzelner Injektionen in großen Abständen häufig wiederholte Injektionen vorzunehmen, durch die ein gewisser Desinfektionsmittelspiegel im Blute erreicht wird. Solche Versuche werden bereits auf meine Anregung gegenwärtig durchgeführt. Sie konnten aber erst dann empfohlen werden, nachdem die Toxizitätsbestimmung neben der Feststellung der Wirkung einmaliger Injektionen auch in bezug auf die Wirkung wiederholter Injektionen durchgeführt waren.

Die Frage irgendwelcher möglichen chronischen Schädigungen bei länger dauernder Einwirkung solcher differenter Mittel muß unbedingt in den Vordergrund geschoben werden. Es besteht die Pflicht, eine Grundlage dafür zu schaffen, ob und wie die Organe unter der Einwirkung solcher Gifte geschädigt werden können. Solche Grundlagen bestehen nun, obgleich man doch schon recht reichlich Acridiniumfarb-

¹⁾ Über experimentelle Grundlagen für eine Erklärung derartiger Kombinationswirkungen berichte ich an anderer Stelle in dieser Zeitschrift.

stoffe innerlich angewendet hat, überhaupt noch nicht. Und so stoßen Einwände, wie sie von Jess mehrfach erhoben worden sind, nach der Richtung, daß Augenschädigungen durch Acridiniumderivate herbeigeführt werden können, auf keine tatsächlichen Vorgänge, durch die eine Stellungnahme ermöglicht wäre. Ich habe deswegen eine ganze Reihe von Versuchen unternommen, um die Toxizitätswirkung bei wiederholter Anwendung festzustellen. Kaninchen erhielten dabei täglich intravenöse Injektionen in einer Konzentration, die der therapeutischen Dosis des Flavicids etwa entspricht. Diese Injektionen konnten lange Zeit durchgeführt werden und nur die Überzeugung, daß eine Folge von 30 Injektionen genügende Beweiskraft hat, führte zur Unterbrechung der Versuche.

Kaninchen 140. Gewicht 1650 g, erhielt täglich (soweit durchführbar) 3 mg Flavicid (3 ccm einer Lösung 1 : 1000) intravenös. Leukocytenzählungen.

Datum	Injektionen (12h)	Leukocyten (4h)	Datum	Injektionen (12h)	Leukocyten (4h)
20. VI.	3 mg	9 900	10. VII.	— mg	—
21. VI.	3 „	10 000	11. VII.	3 „	17 000
22. VI.	3 „	13 200	12. VII.	3 „	16 200
23. VI.	3 „ (Gew. 1750 g)	14 900	13. VII.	3 „ (Gew. 1590 g)	—
24. VI.	3 „	14 900	14. VII.	3 „	16 700
25. VI.	3 „	14 900	15. VII.	3 „	14 300
26. VI.	— „	—	16. VII.	3 „	15 000
27. VI.	3 „	12 500	17. VII.	— „	—
28. VI.	3 „	16 300	18. VII.	3 „	14 700
29. VI.	3 „	20 000	19. VII.	3 „	—
30. VI.	3 „	24 000	20. VII.	—	14 900
1. VII.	3 „	21 000	21. VII.	— „ (Gew. 1550 g)	10 200
2. VII.	3 „	—	22. VII.	—	6 600
3. VII.	3 „	—	23. VII.	—	9 700
4. VII.	3 „	25 200	24. VII.	—	6 500
5. VII.	3 „	19 800	25. VII.	—	6 400
6. VII.	3 „	16 400	26. VII.	—	8 600
7. VII.	3 „	19 000	27. VII.	—	9 200
8. VII.	3 „	18 900			
9. VII.	3 „	17 500			

Das Tier befand sich am 27. VII. in einem leidlichen Ernährungszustand. Durch die häufig wiederholten Injektionen waren die Ohrvenen völlig zerstört, so daß der Versuch abgebrochen werden mußte. Während des Versuches hat das Tier 200 g an Körpergewicht eingebüßt. Die Reizfähigkeit seines Leukocytenapparates hatte bis zuletzt ihre Empfindlichkeit behalten. Nach dem Aussetzen der Injektionen sank die Leukocytenzahl sofort auf normale Werte herab. Das Tier wurde am 27. getötet und die Organe histologisch untersucht. Dabei ergab

sich nun, daß bei diesem Tier, das also in einem Zeitraum von 6 Wochen in täglichen Injektionen 87 mg Flavacid erhalten hatte, jede pathologische Veränderung der Organe vermißt wurde. Es kann danach behauptet werden, daß Flavacid innerhalb der therapeutischen Dosen, auch bei lang fortgesetzter Anwendung zu keinen Schädigungen führt. Der Versuch ist an 2 weiteren Versuchstieren mit dem gleichen Ergebnis wiederholt worden.

Lenz hat in seiner Arbeit den Gedanken ausgesprochen, daß die Reizwirkung auf Leukocyten eine Beziehung zur Desinfektionstärke haben könne; er fand diese Annahme aber nicht bestätigt. Darauf hinggerichtete Untersuchungen haben auch mir gezeigt, daß die verschiedenen Derivate, unabhängig von der Desinfektionsleistung, keine Unterschiede in bezug auf die Anregung der Leukocytose aufweisen. Es gelingt auch nicht bei einem und demselben Mittel durch Vergrößerung der Dosis etwa, diese Wirkung zu verstärken. Vielmehr sieht man häufig, daß ganz geringe Dosen die gleiche Wirkung haben, wie 1000fach stärkere. Es ist aber wohl denkbar, daß die Anregung der Leukocytose einen die therapeutische Wirkung unterstützenden Faktor darstellt. Wiederholt man die Injektionen täglich, wie es bei meinen Kaninchenversuchen geschah, so erfährt die Leukocytenzahl eine etwa auf der gleichen Höhe bleibende Erhöhung, die aussetzt, sobald die Injektionen unterbleiben, und sofort wieder eintritt, sobald neue Injektionen erfolgen, so daß also geschlossen werden kann, daß auch die Bildungsstelle der Leukocyten durch die chronische Anwendung des Flavacids keineswegs geschädigt wird.

Zusammenfassung.

Die Glieder der Acridiniumfarbstoffreihe zeigen Unterschiede der bactericiden Wirkung, die mit der Dispersität ihrer Lösungen in Beziehung stehen:

Dispersitätsverminderung führt zur Wirkungssteigerung, Dispersitätserhöhung führt zur Verminderung der Wirkung.

Auch die Erhöhung der Desinfektionswirkung durch Serumzusatz ist auf Dispersitätsverminderung zurückzuführen.

Ebenso wie Serum wirkt Alkalizusatz durch Dispersitätsverminderung wirkungsverstärkend, Säurezusatz im entgegengesetzten Sinne wirkungsvermindernd.

Die Wirkungssteigerung durch Dispersitätsverminderung ist auf eine Verstärkung der Speicherung zu beziehen.

Die Möglichkeiten einer Wirkungsverstärkung durch Dispersitätsverminderung wird begrenzt durch die abnehmende Diffusionsfähigkeit, da ein gewisses Maß von Diffusionsfähigkeit Voraussetzung der Wirkung ist.

Größtmögliche Dispersitätsverminderung bei größtmöglicher Diffusionsfähigkeit bezeichnen theoretisch das Optimum der Wirkung eines Desinfektionsmittels innerhalb homologer Reihen.

Die Entwicklungshemmung (als reversible Schädigung) steht nicht in einer festen Beziehung zur Abtötungskraft. Je stärker die Diffusion (je größer also die Dispersität), um so größer ist die Reversibilität, um so weiter liegen Entwicklungshemmung und Abtötung auseinander (niedere Homologe einer Reihe). Mit Verringerung der Diffusion rücken die Werte zusammen, die Reversibilität der Desinfektionswirkung nimmt ab (höhere Homologe einer Reihe), diese sind daher die stärkeren Abtötungsmittel.

Am deutlichsten kommen diese Unterschiede innerhalb der Acridiniumreihe bei der Prüfung der kurzfristigen Abtötungsleistung zum Ausdruck. Im Optimum der Wirkung steht danach das 2-7-Dimethyl-3-Dimethylamino-6-Amino-10-Methylacridiniumchlorid (Flavacid). Flavacid tötet schon nach kurzer Einwirkung in erheblichen Verdünnungen Bakterien ab (z. B. werden Staphylokokken innerhalb der ersten Stunde noch in Verdünnungen von 1 : 100 000 bis zu 1 : 1 000 000 abgetötet).

Die Desinfektionswirkung ist insofern elektiv, als ebenso wie bei den meisten Farbstoffen auch beim Flavacid die Wirkung auf gramnegative Bakterien geringer ist als auf grampositive, sie läßt ferner bei gewissen Sporenbildnern erheblich nach, während ihre Stärke vor allem bei der Gruppe der Eitererreger und der Diphtheriebacillen hervortritt; sie übertrifft hierbei die der bisher bekannten chemotherapeutisch verwendeten Desinfektionsmittel, von denen nur Vucin ihm näher kommt.

Die im Reagensglas nachweisbare überlegene Desinfektionswirkung des Flavacids wird durch den Tierversuch bestätigt. Noch in einer Verdünnung von 1 : 100 000 werden die durch intracutane Injektion lebender Staphylokokken erzeugten lokalisierten Eiterungen unterdrückt, bzw. die bereits bestehende Eiterung zur Ausheilung gebracht.

Die Acridiniumfarbstoffe führen bei subcutaner Injektion zu Reizerscheinungen: Diese fallen bei der intravenösen Injektion fort. Die Dosis letalis des Flavacids beträgt beim Kaninchen bei intravenöser Injektion 3 cg pro Kilogramm Körpergewicht. Als therapeutisch verwendbare Dosis kann die Menge von 1—3 (—5) mg pro Kilogramm Körpergewicht angesetzt werden. Innerhalb dieser Grenze führt selbst die chronische Anwendung zu keinen Schädigungen der parenchymatösen Organe. Histologische Untersuchungen von Kaninchenorganen solcher Tiere, die wochenlang täglich 3 mg Flavacid intravenös erhalten hatten, ergab keine pathologischen Befunde. Damit ist die Anwendung in der

190 H. Langer: Biologische Desinfektionsleistung von Acridiniumfarbstoffen usw.

menschlichen Therapie gerechtfertigt. Aus der Gegenüberstellung der Desinfektionsleistung und der Schädigungsgrenze ergibt sich für Flavid eine erhebliche therapeutische Wirkungskraft.

Literaturverzeichnis.

Browning und Gutbranson, Brit. Journ. of exp. pathol. **2**, Nr. 2, 1921. — Bruchhard und Dorn, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurgie **119**, Heft 3, S. 617. 1920. — Feiler, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **30**, Heft 1, S. 95, 1920. — Langer, Dtsch. med. Wochenschr. 1920. — Langer, Kongr. f. inn. Medizin. 1920. — Langer, Zentralbl. f. Bakteriologie im Druck. — Langer, Zeitschr. f. exper. Medizin. — Lenz, Zeitschr. f. exper. Medizin **12**, Heft 3/4. — Möllendorff, Ergebn. d. Physiol. **18**, 1920. — Neufeld und Schiemann, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1013. Nr. 37.

(Aus der medizinischen Abteilung der Allgemeinen Poliklinik in Wien [Direktor:
Professor Dr. J. Mannaberg].)

Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben¹⁾.

II. Mitteilung.

Der Einfluß von Adrenalin, Hypophysen- und anderen Blutdrüsen- extrakten und Gefäßmitteln.

Von

Priv.-Doz. Dr. Julius Bauer und Dr. Berta Aschner.

(Eingegangen am 5. Januar 1922.)

1. Das Adrenalin.

Seitdem von O. Hess und kurze Zeit später von W. Erb jun. im H. H. Meyerschen Institut gefunden worden war, daß intravenös injiziertes Adrenalin im Tierversuch zu einer Eindickung des Blutes führt, ist eine nicht geringe Zahl von Untersuchungen über diesen Gegenstand publiziert worden, ohne daß bis heute ein klares Ergebnis und vor allem ein klares Bild der hierbei ursächlich beteiligten Vorgänge vorliegen würde.

Hess untersuchte vor allem die Blutkörperchenzahl, Erb den Trockenrückstand des Gesamtblutes, ersterer fand die Konzentrationszunahme des Blutes nach Adrenalininjektion nur im venösen, letzterer auch im arteriellen Blut und beide sind darin einig, daß es die beträchtliche Blutdrucksteigerung sein müsse, welche Blutflüssigkeit in vermehrter Menge in die Gewebe abfiltriert und so zur Eindickung des Blutes führt. Sinkt der Blutdruck wieder ab, so kehrt sich die Stromrichtung um, Gewebsflüssigkeit filtrierte durch die Capillarwand in die Blutbahn, das Blut wird dünner. Die in den Versuchen zum Vorschein gekommene Diskrepanz zwischen den Schwankungen des Blutdrucks und jenen der Blutkonzentration erklärt Erb durch die Annahme einer unmittelbaren Beeinflussung, und zwar Herabsetzung der Permeabilität der Capillarendothelien. Daher bleibt oft die Konzentrationszunahme des Blutes noch bestehen, wenn die Blutdrucksteigerung schon einer Senkung gewichen ist. Die Annahme der Herabsetzung der Permeabilität der Capillarendothelien stützte sich auf die Versuche von A. Exner sowie Meltzer und Auer, welche eine

¹⁾ 1. Mitteilung im Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. **138**, 270. 1922.

verlangsamte Resorption von in den Peritonealraum eingeführten Substanzen unter dem Einfluß von Adrenalin beobachtet hatten. Von diesen Versuchen soll übrigens später noch die Rede sein.

Die tatsächlichen Befunde Hess' und Erbs wurden später von Asher und seinem Schüler Böhm vollkommen bestätigt, die Richtigkeit ihrer Deutung aber bestritten. Asher konnte nämlich zeigen, daß mechanisch gesteigerter Capillardruck keine Filtration verursacht, die Gefäßdilatoren die Durchlässigkeit der Gefäße nicht beeinflussen, dagegen aber die spezifische Tätigkeit der durch die betreffenden Capillaren versorgten Organe eine leicht nachweisbare Konzentrationsänderung des Gesamtbluts wie des Serums herbeiführt. So reicht z. B. eine sehr kurz dauernde Tätigkeit der Speicheldrüsen von nur einer Minute hin, um das durch die Speicheldrüsen strömende Blut ebenso stark einzudicken, wie es Hess und Erb nach Adrenalininjektionen mit hohen Drucksteigerungen gefunden hatten. Arterielle Drucksteigerung durch Kompression der Bauchorta (Asher), durch Reizung des N. splanchnicus oder durch Asphyxie (Böhm) führt zu keiner Zunahme der Blutkonzentration, aber auch das Adrenalin führt trotz hoher Blutdrucksteigerung nicht in allen Fällen zu einer Bluteindickung. Es kann folglich die so naheliegende Annahme eines Zusammenhanges der Bluteindickung mit der Blutdrucksteigerung nicht zutreffend sein.

Aber auch die Annahme der Permeabilitätsverminderung der Capillarendothelien durch Adrenalin erfuhr eine gewisse Erschütterung durch die Feststellung Böhms, daß bei Katzen auch unter Adrenalinwirkung nach einer Blutentziehung sehr rasch eine Blutverdünnung durch Einstromen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn eintritt. Jedenfalls ist also die Herabsetzung der Capillardurchlässigkeit durch Adrenalin, wofern sie überhaupt zu Recht besteht, nicht so weitgehend, um im Sinne von Erb die Verzögerung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe zu erklären.

Trotz der Feststellungen von Asher und Böhm wurde aber auch von späteren Untersuchern an der Bedeutung der arteriellen Drucksteigerung für die Bluteindickung durch Adrenalin festgehalten. So fanden Bertelli, Falta und Schweeger sowie Imchanitzky im Tierversuch Zunahme der Erythrocytenzahl und Steigerung des spezifischen Gewichtes des Blutes nach Adrenalininjektion und erklärten dies durch einen Übertritt von Plasma aus dem Blute in die Gewebe. Donath, der nach d-Suprarenininjektion bei einem Teil seiner Versuchstiere (Katzen) eine Zunahme des Trockenrückstandes im Blute konstatierte, rekurriert gleichfalls auf die Blutdrucksteigerung. Dasselbe tun Schenk und Billigheimer, die die Bluteindickung nach Adrenalin beim Menschen nachweisen konnten und Vasokonstriktion für sie, Vasodilatation für die Blutverdünnung verantwortlich machen.

Auf demselben Standpunkt steht de Crinis und ohne eigene Beweise neuestens Full. Man kann wohl auch nicht ein von Meyer und Gottlieb angeführtes Moment zur Erklärung des Widerspruchs heranziehen. Diese betonen nämlich, daß ein Austritt von Plasma durch die Capillarwände unter dem Einfluß einer erhöhten arteriellen Gefäßspannung nur dann zu erwarten sei, wenn auch die periphersten Capillaren oder wenigstens ein Teil derselben an der Erhöhung der Spannung beteiligt ist, wie z. B. nach venöser Adrenalininjektion, nicht aber, wenn die Drucksteigerung bloß die kleinen und kleinsten Arterien, wie z. B. bei der Erstickung, vielleicht auch bei der Strychninwirkung betrifft, da die stromabwärts liegenden Capillaren dann wenig Blut und unter geringerem Druck zugeführt bekommen und daher kein Plasma abpressen. Diese an und für sich gewiß berechtigte Vorstellung kann keinesfalls erklären, warum auch bei Splanchnicusreizung, wo doch in erster Linie der Capillardruck ansteigt, keine Bluteindickung zu beobachten ist (Böhm). Daß Blutkonzentration und Capillardruck durchaus nicht in dem vielfach angenommenen Kausalzusammenhang stehen, geht auch daraus hervor, daß große Dosen Histamin zu einer Dilatation des Capillargebietes und zugleich zu einem Übertritt von Blutflüssigkeit ins Gewebe, also zu einer Eindickung des Blutes führen (Dale, vgl. auch Hill).

Die Permeabilitätsabnahme der Capillarendothelien nach Adrenalin wird auch von Bertelli, Falta und Schweeger, von Gradinescu, Donath und Billigheimer zur Erklärung herangezogen. Anhaltspunkte für diese Annahme ergeben sich zunächst aus den oben bereits erwähnten Versuchen von Exner und Meltzer - Auer. Die verlangsamte Resorption aus dem Peritonealraum, aber auch aus dem Gastrointestinaltrakt unter Adrenalinwirkung wurde später auch von Jona und von Clark, aus einem Pleuraerguß von Cobet und Ganter, aus dem Unterhautzellgewebe von Biedl bestätigt. Die verlangsamte Resorption unter Adrenalinwirkung erklärt sich wohl aus der konstriktorischen Wirkung des Adrenalins auf die kleinsten Gefäße einschließlich der Lymphgefäße (vgl. Biedl), welche dadurch weniger leicht passierbar, also weniger permeabel werden, ohne daß der gesteigerte Innendruck zu einer vermehrten Filtration ins Gewebe führt. So haben z. B. Athanasiu und Gradinescu gezeigt, daß die Infiltration und Schwellung der Froschmuskeln bei Durchspülung von der Aorta her ausbleibt, wenn der Lockeschen Lösung Adrenalin zugesetzt wird. Das Gleiche sah Donath bei Durchspülung isolierter Katzennieren mit körperwarmer Ringerlösung. Trotz des gesteigerten Innendruckes dringt also weniger Flüssigkeit durch die Capillarwände ins Gewebe. Die Capillarwände sind eben im kontrahierten Zustand der Capillaren weniger permeabel, doch ist das ein Faktor, der offen-

bar mit einer Reihe anderer bei der Beeinflussung der Resorptionsgeschwindigkeit konkurriert. M. S. Fleisher und L. Loeb konnten ja im Gegensatz zu den oben angeführten Autoren eine Verzögerung der Resorption von intraperitoneal injizierter Salzlösung und Wasser unter Adrenalinwirkung nicht feststellen, im Gegenteil, sie fanden eine Beschleunigung der Aufsaugung, namentlich wenn das Adrenalin mit ins Peritoneum injiziert wurde. Dabei kam trotz der beschleunigten Resorption der Flüssigkeit aus dem Bauchraum eine geringere Blutverdünnung zustande als bei den Kontrolltieren, die aufgesaugte Flüssigkeit verließ also die Blutbahn in gesteigertem Maße, die Resorptionsbeschleunigung erfolgte trotz der kontrahierten Capillaren. Vielleicht mag hier der von Camus beobachtete vermehrte Lymphabfluß aus dem Ductus thoracicus nach intravenöser oder subcutaner Adrenalininjektion beteiligt sein. Übrigens ist auch dieser Effekt nicht konstant, denn Tomaszewski und Wilenko beobachteten das gerade Gegenteil, nach Adrenalin versiegte der Lymphstrom vollständig. Diese Widersprüche erklären sich wohl nach Biedl aus der Interferenz einer Reihe von Adrenalinwirkungen, welche insgesamt auf den Lymphstrom Einfluß üben und einander zum Teil entgegenwirken, so die Konstriktion der Lymph- und Blutgefäße, Änderung der Darmbewegungen, vielleicht Beeinflussung der Lymphbildung selbst (vgl. Böhm und Gradinescu). Fleisher und Loeb sahen ja eine Vermehrung der Transsudation ins Peritoneum nach NaCl-Infusion, wenn sie der Infusionsflüssigkeit Adrenalin zusetzten. Einige andere, in diesen Mechanismus mit eingreifende Faktoren werden wir noch später kennenlernen.

Ein zweites Argument zugunsten der Annahme einer Herabsetzung der Permeabilität der Capillarendothelien durch Adrenalin wird aus den Versuchen von Gradinescu und von Donath abgeleitet. Nach Exstirpation der Nebennieren erfolgt eine Eindickung des Blutes, beurteilt an der Zahl der Erythrocyten und Leukocyten (Gradinescu), sowie am Trockenrückstand (Donath). Diese Eindickung des Blutes wäre die Folge einer gesteigerten Permeabilität der Gefäßwände, welche mehr Plasmaflüssigkeit aus der Blutbahn in die Gewebe austreten läßt. Dabei ist ein sehr wichtiger Umstand bemerkenswert. Gradinescu konstatierte nämlich, daß sich die Bluteindickung bei den nebennierenlosen Tieren in der Weise vollzieht, daß bloß die Blutkörperchenzahl zunimmt, das Blutplasma aber in bezug auf Gefrierpunkt, Refraktometerwert, Viscosität und elektrische Leitfähigkeit unverändert bleibt. Das Plasma trete also als solches aus der Blutbahn in die Gewebe, vor allem aber in die serösen Höhlen. Der Wassergehalt der Muskeln bleibt dabei unverändert. Übrigens liegen auch bezüglich dieser Befunde andere, vollkommen widersprechende Untersuchungsergebnisse vor (vgl. Biedl, S. 489).

Die arterielle Drucksteigerung dürfen wir also dem Gesagten zufolge nicht zur Erklärung der Bluteindickung nach Adrenalin heranziehen und die herabgesetzte Permeabilität der Capillarwände infolge ihres vermehrten Kontraktionszustandes kann einerseits die Bluteindickung selbst, andererseits aber auch die die Blutdrucksteigerung überdauernde Bluteindickung nicht erklären, da die Herabsetzung der Permeabilität nur so lange dauern kann, als der Kontraktionszustand der Capillaren, also die Drucksteigerung anhält. Eine andere Art von Permeabilitätsherabsetzung der Capillarwände durch Adrenalin als die infolge eines vermehrten Kontraktionszustandes ist nicht erwiesen. Also müssen die beobachteten Änderungen der Blutkonzentration nach Adrenalin, wofern sie tatsächlich zur Recht bestehen, eine andere Erklärung finden. Böhm, dessen wichtige Arbeit von den meisten Nachuntersuchern übersehen oder mindestens nicht im Original gelesen (vgl. z. B. Full) worden zu sein scheint, hält im Anschluß an Ashers Auffassung dafür, daß unter dem Einfluß des Adrenalins in Drüsen und anderen Organen eine Reihe zum Teil recht intensiver Stoffwechselforgänge angeregt wird, welche an und für sich infolge osmotischer Diffusionsvorgänge, vielleicht auch infolge noch nicht klargelegter Prozesse einen Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben hervorrufen; dabei werden diese Vorgänge durch die initiale Capillarkontraktion stark behindert und machen sich erst nach Abklingen derselben im Sinne einer Eindickung des Blutes geltend.

Billigheimer gibt eine Erklärung für die später, gelegentlich aber auch sogleich nach der Injektion von Adrenalin einsetzende Blutverdünnung — diese wurde ja auch von Donath nach d-Suprarenin beobachtet — auf Grund einer persönlichen Mitteilung Ellingers. Durch das Adrenalin wird nämlich der Quellungsdruck der Eiweißkörper im Blut erhöht. Dadurch kommt es zu Wasseranziehung aus den Geweben und somit zu einer Blutverdünnung. In der Regel werde allerdings dieser Adrenalineffekt durch die anfängliche Blutdrucksteigerung und, wie der Autor mit Unrecht meint, die damit einhergehende Auspressung von Blutflüssigkeit aus den Capillaren verdeckt. Donath erklärte die Blutverdünnung nach Adrenalin mit dem vermehrten Zustrom von Ductuslymphe.

Am dringendsten aber verlangt eine Überprüfung der Verhältnisse die Angabe von Adrienne Kägi aus der Nägelischen Poliklinik, welche auf Grund von Untersuchungen an neun Menschen die regelmäßige Zunahme der Erythrocyten über die Fehlergrenzen hinaus in Abrede stellt und auf Grund refraktometrischer und viscosimetrischer Untersuchungen an vier Individuen eine Veränderung der Blut- und Serumkonzentration durch Adrenalin überhaupt leugnet. Auch F. O. Hess lehnt in allerjüngster Zeit auf Grund von sorgfältigen, im

Tabelle I.

Nr.	Fall u. Versuchszahl	Zeit	Serum			Bemerkungen	
			Refr.	Eiweiß in %	NaCl in %		
1.	V. 37.) K. M. ♀ 50 J. Chron. Milz- u. Leberschwlg. Wahrscheinl. d. Pfortaderthrb.	vorher	56,3	7,481	0,6878	1 mg Tonogen. Druckstg. v. 150 RR a. 180 RR i. Laufe v. 10', n. 30' schon 130 RR. Tremor. Stark. Verkleinerg. d. Milzschwellg. m. Leukozytenan- stieg. Keine Glykosurie.	
		nach 40'	57,2	7,675			
		„ 60'	55,5	7,308	0,6358		
2.	V. 17.) V. G. ♀ 24 J. Choleli- thiasis	vorher	61,8	8,665	0,5596	1 mg Tonogen. Erster Tag d. Men- struation. Druck sinkt innerhalb v. 20' v. 115 RR auf 105, ohne voran- gehenden Anstieg, nach 1 ^h wieder 115. Puls v. 64 auf 120 (1 ^h .)	
		nach 1 ^h	61,55	8,612	0,4737		
		„ 2 ^{1/2} h	61,95	8,697	0,5592		
3.	V. 10.) Z. I. ♂ 46 J. Incipiente Lebercirrhose	vorher	59,0	8,064		0,8 mg Tonogen. Keinerlei Reakt.	
		nach 2 ^h	58,98	8,042			
4.	V. 13.) Sch. J. ♂ 40 J. Fast ausgeh. Glomerulonephr.	vorher			0,6474	1 mg Adrenaline Clin. Blutdruck- steigerg. v. 120 RR auf 148, Tremor.	
		nach 20'			0,6473		
5.	V. 39.) B. E. ♂ 38 J. Tabes inci- piens	vorher	63,6	9,05	0,5994	1 mg Tonogen. Druck 135, nach 5' 140, nach 10' 127, nach 15' u. 20' 125, nach 30' 135 RR.	
		nach 30'	61,45	8,59	0,599		
6.	V. 64.) Ch. K. ♀ 40 J. Gumma ventriculi	vorher	54,7	7,135	0,4737	0,7 mg Tonogen. Hochgradig abge- magert. Druck 103 RR steigt n. 5' auf 112, sinkt d. wieder a. d. Ausgangs- wert. Puls von 64 auf 108 in 10'.	
		nach 1 ^h	56,0	7,416	0,4605		
7.	H. K. ♂. Myo- carditis. Purpura haemor. (20. VI. 1919)	vorher	54,0	6,984	0,6276	1 mg Adrenaline Clin. Druck von 145 RR in 10' auf 155, dann auf Aus- gangswert gesunken. Puls von 60 auf 88 in 20'.	
		nach 38'	Erythrozyten 3,620 000	57,6	7,7616		0,5763
		„ 2 ^h	Erythrozyten 4,360 000	52,4	6,6384		0,5750
			Erythrozyten 4,480 000				
8.	H. Ch. ♀ 63 J. Atherosklerose. (18. VI. 1919)	vorher	55,72	7,356	0,5658	0,7 mg Tonogen. Druck fällt ohne vorangehenden Anstieg von 185 RR nach 10' a. 180, nach 40' auf 160, nach 2 ^h auf 145 u. steigt d. allmählich z. Ausgangswert. Puls von 64 auf 104 im Laufe 1 ^h .	
		nach 45'	Erythrozyten 4,330 000	58,08	7,865		0,566
			Erythrozyten 6,260 000				
9.	R. M. ♂ 32 J. Apicitis. Dys- pepsie. (19. VI. 1919)	vorher	57,7	7,783	0,4869	1 mg Tonogen. Druck sinkt ohne vorhergehenden Anstieg v. 103 RR in 10' auf 95 und steigt dann zum Ausgangswert.	
		nach 1 ^h	59,73	8,222	0,4606		
10.	V. 165.) D. A. B. ♀ 24 J. Gesund	vorher	59,6	8,194		1 mg Tonogen. Druck steigt von 110 RR in 5' auf 147, in 17' auf 130. Puls v. 78 in 5' 126, in 17' 88. Tremor, Blässe. Unmittelbar nach d. 2. Blut- entnahme (12' nach Tonogen) venöse Injektion von NaCl 3,0:20,0 durch dieselbe Nadel.	
		nach 12'	61,5	8,601			
		„ 17'	60,2	8,323			

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Fall u. Versuchszahl	Zeit	Serum			Bemerkungen			
			Refr.	Eiweiß in %	NaCl in %				
11.	Pl. J., ♀ 52 J. Ca ventr. Hochgrad. univers. Hydr. (Autops.) a.) 11. VI. 1919	vorher		3,72		1 mg Tonogen. Druck sinkt von 100 RR ohne vorangehenden Anstieg in 20' auf 95 u. bleibt durch 1 ^h unverändert. Puls steigt von 100 auf 110.			
		nach 1 ^h	Erythrozyten	2,860 000	3,81				
	b.) 13. VI. 1919	vorher	Erythrozyten	2,380 000	36,3	3,126	0,4079	1 mg Tonogen. Druck 100 RR, nach 15' 95, n. 40' 80, n. 1 ^h 85 RR ohne vorangehenden Anstieg. Puls steigt von 90 auf 116 in 40'.	
		nach 40'	Erythrozyten sp. Gew. d. Blutes	2,360 000	39,15	3,753	0,4679		
	c.) 28. VI. 1919	vorher	Erythrozyten sp. Gew. d. Blutes	3,200 000	40,18	3,979	0,3713	1 mg Suprarenin (Höchst). Druck 90 RR, sinkt ohne vorangeh. Anstieg in 10' auf 80, in 40' auf 70 und steigt erst nach 1 ^{1/2} h wieder allmählich zum Ausgangspunkt. Puls von 96 auf 120 in 30'.	
		nach 50'	Erythrozyten sp. Gew. d. Blutes	3,200 000	40,83	4,121	0,3053		

In der im Laufe von 3^{1/4} h in 8 Portionen aufgefangenen Ödemflüssigkeit aus den Unterschenkeln steigt der Refraktometerwert nach Suprarenin von 20,18 auf 20,3. Die NaCl-Werte sinken von 0,7026% in 45' auf 0,6224% und steigen von da ab wieder bis 0,6816%. Das spez. Gew. schwankt zwischen 1013 und 1005, die Gesamtmenge beträgt 356 ccm.

arteriellen, capillaren und venösen Blut gleichzeitig vorgenommenen Blutkörperchenzählungen am Menschen eine Konzentrationszunahme des Blutes durch Adrenalin ab.

Unsere eigenen, an Venenblut durchgeführten Untersuchungen sind in der Tab. I zusammengefaßt. Das Adrenalin wurde immer subcutan injiziert. Die Venaepunktionen wurden, wie dies ja schon in der ersten Mitteilung betont worden ist, stets ohne Stauung vorgenommen. Die Versuche wurden früh an den nüchternen Patienten angestellt. Aus der Tabelle ist folgendes zu entnehmen:

1. Adrenalin verursacht häufig Änderungen der Eiweißkonzentration im Blutserum. In den Versuchen 6–10 und 11b kam es zur Eindickung, in Versuch 5 zur Verdünnung des Blutes, in Nr. 1–3 und 11a sowie 11c blieb der Refraktometerwert unverändert. Die Annahme von Kägi und Hess, das Adrenalin beeinflusse die Konzentration des Blutes nicht, ist somit nicht berechtigt.

2. Die Art der Konzentrationsänderung, ob Eindickung oder Verdünnung des Serums, ist nicht, wie Schenk angibt, abhängig von der nach der Adrenalininjektion verflissenen Zeit, es kommt also nicht immer zuerst zur Bluteindickung, dann zur Blutverdünnung, sondern es kann nach 30 Minuten schon eine

Verdünnung bestehen (Nr. 5) und nach einer Stunde noch eine Eindickung vorhanden sein. Das entspricht auch den Befunden von Donath und Billigheimer, welche von vornherein entweder Eindickung oder Verdünnung des Blutes nach Adrenalin konstatierten. Die Blutverdünnung erklärt Billigheimer als relativ seltenes Vorkommnis. Dem entsprechen auch unsere Ergebnisse.

3. Den Änderungen der Serumkonzentration gehen die Schwankungen der Erythrocyten nicht immer parallel. Dies besagt aber nicht, wie wir schon in unserer ersten Mitteilung hervorhoben, daß nur die Erythrocytenzählungen einen brauchbaren Maßstab für die Beurteilung der Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben abgeben können (Nonnenbruch). Die jüngsten Untersuchungen von Hess erweisen vielmehr das gerade Gegenteil.

4. Die Konzentrationsänderungen des Blutserums nach Adrenalin erfolgen unabhängig von den Schwankungen des arteriellen Blutdrucks. Vor allem kann eine Eindickung des Blutes auch dann stattfinden, wenn der Blutdruck in der Arteria brachialis nicht nur keinen Anstieg, sondern sogar einen primären Abfall erkennen läßt. Auf die Frage der auf Adrenalin erfolgenden primären Senkung des arteriellen Blutdrucks sei hier nicht weiter eingegangen. Der eine von uns hat auf dieses Vorkommnis früher schon aufmerksam gemacht und beabsichtigt, bei anderer Gelegenheit eingehender darauf zurückzukommen. Uns interessiert hier lediglich die Feststellung, daß die Blutdruckwirkung des Adrenalins, wie dies schon früher Böhm auf Grund anderer Tatsachen angenommen hatte, wohl nicht als ursächliches Moment für die Eindickung des Blutes in Betracht kommen kann. Der Einwand, daß das Ausbleiben einer Drucksteigerung in den Armarterien nach der Adrenalininjektion noch nicht eine Drucksteigerung im Splanchnicusgebiete ausschließe, hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich, da bei einer Kontraktion der vom Splanchnicus versorgten Abdominalgefäße unter dem Einfluß von Adrenalin zwar das Blut in die peripheren Gefäße abgedrängt und diese passiv erweitert werden (vgl. Biedl, Bauer, Rosenow), der systolische Druck in diesen aber dennoch ansteigt. Auch den anderen bekannten Adrenalinwirkungen geht die Konzentrationsänderung des Blutserums nicht parallel.

5. Der NaCl-Gehalt des Blutserums blieb in Nr. 4, 5, 6, 8, 9 unverändert, sank in Nr. 1, 2, 7 und 11c deutlich ab und stieg in Nr. 11b nach Adrenalin an. Eine Beziehung dieser NaCl-Schwankungen im Serum zu den Schwankungen des Eiweißgehaltes läßt sich nicht feststellen, ebenso wenig eine Beziehung zu den arteriellen Blutdruckänderungen. Unsere Beobachtungen bezüglich der Beeinflussung des NaCl-Spiegels im Blute

durch Adrenalin stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Kaninchenversuche von Frey, Bulcke und Wels, die nach ihren Protokollen zweimal in fünf Versuchen einen beträchtlichen Abfall der NaCl-Werte (von 0,58% auf 0,49% und von 0,56% auf 0,49%) konstatierten, während in drei Versuchen keine nennenswerte Veränderung eingetreten war. Wie die zitierten Autoren aus diesen ihren Protokollen einfach den Schluß ziehen können, daß das Adrenalin den NaCl-Spiegel des Blutes unbeeinflusst lasse, ist uns vollkommen unverständlich. Übrigens hat auch schon Boenheim auf diese sonderbaren Widersprüche hingewiesen, der selbst bei zwei Individuen ein Absinken der NaCl-Werte im Blute nach einer Adrenalininjektion konstatieren konnte.

6. Die in Versuch Nr. 11c gleichzeitig vorgenommene Untersuchung der in acht Portionen aufgefangenen Ödemflüssigkeit ergab bei gleichbleibendem Refraktometerwert des Serums auch Konstanz des Refraktometerwertes der Ödemflüssigkeit. Dagegen nahm zugleich mit dem Absinken des Serum-NaCl auch das NaCl in der Ödemflüssigkeit erheblich ab, um nachher wieder anzusteigen.

7. Der in Nr. 10 an der einen von uns vorgenommene Versuch bildet eine Analogie zu einem oben bereits erwähnten Versuch Böhm's. Dieser Forscher hatte beobachtet, daß eine Blutentziehung bei Katzen, auch wenn sie unter Adrenalinwirkung stehen, sehr rasch eine Verdünnung des Blutes herbeiführt, daß also die Herabsetzung der Capillarpermeabilität durch das Adrenalin, wofern eine solche überhaupt stattfindet, nicht soweit geht, um einen durch bestimmte andere Bedingungen diktierten Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben zu verhindern. Wir sahen ganz entsprechend, daß sich trotz Eindickungstendenz infolge der Adrenalininjektion fünf Minuten nach Injektion einer hypertonischen NaCl-Lösung eine deutliche Blutverdünnung einstellte, daß also eine evtl. eingetretene Permeabilitätsabnahme der Capillärwände keineswegs das Einströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn zu verhindern vermochte. Dasselbe geht übrigens auch aus einer anderwärts von uns mitgeteilten¹⁾ Beobachtung an einem Fall von Diabetes insipidus hervor, in welchem während einer Durstperiode trotz weitergehender intensiver Diurese unter Adrenalinwirkung sogar überschießend Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn einströmte.

Überblicken wir das bisher Gesagte nochmals, um eine Erklärung für den recht wechselvollen Einfluß des Adrenalins auf die Blutkonzentration und den NaCl-Gehalt des Blutes zu gewinnen, so können wir unter Zurückstellung der durch Asher, Böhm und auch uns widerlegten Blutdruckfiltrationstheorie folgendes annehmen: Im Sinne einer Eindickung des Blutes ist das von Asher und Böhm hervorgehobene

¹⁾ J. Bauer und B. Aschner, Wien. Arch. f. inn. Med. 1. 1920.

Z. f. d. g. exp. Med. XXVII.

Moment wirksam, die Anregung von zum Teil recht intensiven Stoffwechselfvorgängen in Drüsen und anderen Organen durch das Adrenalin. Wir erinnern nur an die Hyperglykämie, an die Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes, an die Erhöhung des Eiweißumsatzes usw. (vgl. Biedl). Dadurch kommt es, wie Asher ausführt, zu Verlust von Wasser und Salzen auf dem Wege der Sekrete und „zur Bildung von Stoffwechselprodukten infolge von Prozessen, die erforderlich sind, um die Energie für die mannigfachen Leistungen, aus denen die Drüsentätigkeit besteht, zu liefern. Hierdurch entstehen Veränderungen in der Zusammensetzung der Gewebsflüssigkeit, woraus wiederum osmotische und Diffusionspotentiale erwachsen, die den Flüssigkeitsaustritt aus den Capillaren zur Folge haben.“ Im Sinne einer Eindickung des Blutes wirkt ferner das von Tomaszewski und Wilenko beobachtete und wohl durch Konstriktion der Lymphgefäße bedingte Versiegen des Lymphstromes aus dem Ductus thoracicus sowie vielleicht auch die unter dem Adrenalineinfluß erfolgende Hemmung der NaCl-Abgabe aus den Depotorganen, vor allem der Haut. Auf diese letztere Erscheinung werden wir sogleich zu sprechen kommen. Im Sinne einer Verdünnung des Blutes wirkt die von Camus festgestellte Steigerung der Lymphproduktion durch Adrenalin und Vermehrung des Zuflusses aus dem Ductus thoracicus — offenbar kommen, wie wir ja oben bereits im Anschluß an Biedl ausführten, je nach den Umständen sowohl Hemmung wie Steigerung dieses Zuflusses vor; ferner die Steigerung des Quellungsdrucks der Bluteiweißkörper durch Adrenalin (Ellinger-Billigheimer), wodurch Wasser aus den Geweben angezogen wird.

Alle die angeführten Faktoren treten nun miteinander in Interferenz und führen zu einem je nach der Individualität, der Ansprechbarkeit und Reaktionsfähigkeit der Organe auf Adrenalin verschiedenen Resultat, bald zur Bluteindickung, bald zu keiner Veränderung der Blutkonzentration oder aber zur Verdünnung des Blutes. Ob es notwendig ist, angesichts der vorliegenden Ergebnisse auch noch einen unmittelbar hemmenden Einfluß des Adrenalins auf die Capillarpermeabilität anzunehmen, möchten wir bezweifeln, wenn auch natürlich die Durchgängigkeit von Capillarwänden, die sich im krampfhaften Kontraktionszustand befinden, herabgesetzt sein dürfte. Letzteres beweisen ja auch die Versuche Fröhlich's betr. die Hemmung entzündlicher Transsudationen (Senföconjunctivitis) im d-Suprarenin-Zustand. Die Eindickung des Blutes bei nebennierenlosen Tieren, wie sie von Gradinescu und von Donath gefunden wurde, ließe sich wohl auch anders als durch Annahme einer Permeabilitätssteigerung der Capillarwände erklären, hat doch Gradinescu nach Exstirpation der Nebennieren eine beträchtliche Verminderung der Lymphproduktion an Fisteltieren beobachtet.

Wie ist nun die in einer Reihe von Fällen beobachtete Senkung des NaCl-Spiegels im Blut durch Adrenalin zu erklären? Hier scheint uns der Versuch Nr. 11c eine klare Antwort zu geben. Eine andere Erklärung für die sehr bemerkenswerte Tatsache des gleichzeitigen NaCl-Sturzes in Blut und Ödemflüssigkeit als die Annahme einer Hemmung der NaCl-Abgabe aus den Depots der Gewebe und speziell der Haut scheint uns schwer möglich. Damit stützen wir eine Anschauung Boenheims und befinden uns im Gegensatz zu Frey, Bulcke und Wels, welche ausschließlich eine Nierenwirkung des Adrenalins mit Hemmung der renalen NaCl-Ausscheidung annehmen. Boenheim konnte ja auch an Epileptikern, denen eine Nebenniere extirpiert worden war, einen Anstieg des NaCl-Gehalts im Blute nachweisen. Der Wegfall einer Nebenniere förderte somit nach Boenheims Auffassung die Cl-Mobilisierung in den Depotorganen. Warum aber die NaCl-Abnahme im Blut weder in den fünf Kaninchenversuchen von Frey, Bulcke und Wels noch in unseren zehn Versuchen am Menschen konstant erfolgte, warum sogar in einem unserer Versuche der NaCl-Wert im Blut anstieg, dürfte seinen Grund in dem Mitwirken anderer Faktoren haben, welche geeignet sein können, den NaCl-Spiegel des Blutes zu erhöhen, so in dem vermehrten Zufluß von Ductuslymphe und in den Flüssigkeitsverschiebungen durch die Capillarwände, die je nach der Besonderheit des Falles auch NaCl-Verschiebungen verschiedenen Ausmaßes und in verschiedener Richtung mit sich bringen. Dazu mag noch ein anderes Moment hinzukommen. Veil hat nämlich gezeigt, daß durch den sog. Salzstich im 4. Ventrikel eine Hyperchlorurie und Hypochlorämie, diese letztere auch am entnierten Kaninchen zustandekommt, daß also auf nervösem Wege eine NaCl-Wanderung aus dem Blut in die Gewebe angeregt werden kann. Es ist jedenfalls naheliegend, daß hier die auch vom Adrenalin erregten Sympathicusfasern eine Rolle spielen. Auf welche Weise diese NaCl-Wanderung aus dem Blut in die Gewebe durch Nervenreizung ausgelöst wird, ist uns ebensowenig bekannt wie verschiedene andere Folgeerscheinungen von Nervenreizungen. Es ist also immerhin denkbar, daß auch durch das Adrenalin eine „sekretorische“ Tätigkeit der Capillarendothelien angeregt wird.

Es ist demnach bei der Mannigfaltigkeit der Angriffspunkte und Wirkungen des Adrenalins im Organismus, bei der individuell differenten Bereitschaft, Reaktionsart und Reaktionsgröße der einzelnen Organe und Organteile eine einheitliche, stets gleichartige Wirkung des Adrenalins auf die Blutkonzentration und den NaCl-Gehalt des Blutes gar nicht zu erwarten.

2. Der Hypophysenextrakt.

Der Einfluß des Hypophysenhinterlappenextraktes auf die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben beansprucht ein besonderes Interesse vom Standpunkte der Pathogenese des Diabetes insipidus. Hat doch Veil die sehr bestechende Annahme zu begründen versucht, daß die in Fällen von Diabetes insipidus so eklatante therapeutische Wirksamkeit des Hypophysenextraktes auf eine unmittelbare Beeinflussung der Gewebe durch dieses Hormon zu beziehen sei. Das Pituitrin befähige die in bezug auf ihre wasserbindende Funktion gestörten Gewebe, Wasser festzuhalten. Diese Gewebswirkung des Pituitrins sei das Primäre und die Hemmung der Diurese lediglich die Folge der gesteigerten Wasserbindung durch die Gewebe.

Gegen die Veilsche Lehre wandte sich zunächst Oehme. Er fand nach intravenöser Injektion von Pituitrin bei drei Katzen in den ersten Minuten eine leichte und binnen 15 Minuten wieder vorübergehende Senkung des Serumeiweißes, bei zwei anderen Katzen und einem Menschen aber keine Änderung des Serumeiweißwertes. Die Blutverdünnung, welche sich bei Katzen mit abgebundenen Nieren nach peroraler Wasserabgabe einstellt, trat in demselben Ausmaße auch unter dem Einfluß von Hypophysenextrakten ein. Der Einstrom von Wasser und NaCl ins Gewebe nach intravenöser Ringer-Infusion erfolgt bei Katzen unter Pituitrinwirkung ebenso wie ohne diese; vielleicht ist er etwas verlangsamt. Keinesfalls wäre das eine Wirkung, welche die Veilsche Annahme der extrarenalen Diuresehemmung durch Pituitrin infolge Erhöhung der Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe stützen könnte. Der Flüssigkeitseinstrom aus den Geweben ins Blut nach Aderlaß erfolgt beim Kaninchen unter Pituitrinwirkung in gleicher Weise wie ohne Pituitrin. Von einer Erhöhung der Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe durch Pituitrin kann also keine Rede sein, wie denn überhaupt Oehme keinen Anhaltspunkt für eine primäre Beeinflussung des Wasser- und Salzaustausches zwischen Blut und Geweben oder für eine deutliche Permeabilitätsänderung der Körpercapillaren durch Hypophysenextrakte gewinnen konnte.

Im gleichen Sinne haben wir uns auf Grund unserer ausführlich mitgeteilten Untersuchungen an einem Falle von Diabetes insipidus ausgesprochen. Wir sahen nämlich, daß sich bei der Kranken die Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Blut und Gewebe unter Pituitrinwirkung ganz ebenso abspielten wie ohne diese. Im Durstversuch unter Pituitrin wurde nahezu die gesamte, renal und extrarenal ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge durch Nachströmen aus den Geweben ins Blut gedeckt, ein venöser Infusionsversuch mit über einem halben Liter physiologischer NaCl-Lösung verlief unter Pituitrinwirkung unter den gleichen Austauschvorgängen zwischen Blut und Geweben wie ohne Pituitrin

und schließlich blieb die absolute Menge der extrarenal, durch Perspiration ausgeschiedenen Wassermenge mit und ohne Pituitrin die gleiche. Damit war die Unhaltbarkeit der Veilschen Theorie unwiderleglich dargetan.

In einer größeren Untersuchungsreihe kamen dann Modrakowski und Halter zu folgenden Ergebnissen: Nach Pituitrininjektion kommt es beim Menschen zu einer Blutverdünnung im Capillarblut, die $1\frac{1}{2}$ bis 2 Stunden nach der Injektion am deutlichsten ist. Sie kommt auch in jenen Fällen zustande, in welchen keine Diuresehemmung, sondern eine Anregung der Diurese stattfindet, sie beruht also nicht einfach auf der gehemmtten Wasserausscheidung durch die Nieren, sondern auf dem Einströmen von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn. Zugleich kommt es zu einem Chloranstieg im Blut, nur bei künstlich durch NaCl-arme Kost chlorarm gemachten Individuen sinkt der NaCl-Wert des Serums ab, statt anzusteigen (vgl. auch Brieger und Rawack). Wir möchten gleich hier darauf hinweisen, daß auch Modrakowski und Halter Ausnahmefälle registrieren (S. 344) und daß die aus ihrem Versuch 16, Tab. VI, von den Autoren abgeleitete Schlußfolgerung, in diesem Falle hätte das Pituitrin die Diurese nicht gehemmt, sondern angeregt, ganz und gar unberechtigt ist, da an diesem Tage schon die in den 2 Stunden vor der Pituitrininjektion ausgeschiedene Harnmenge mehr als doppelt so groß war wie am Kontrolltag; nach der Pituitrininjektion wurde diese Differenz gegenüber dem Kontrolltag geringer, es wäre also eher der entgegengesetzte Schluß berechtigt als der, welchen die Autoren aus ihrem Versuch ableiten. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen Protokollen und daraus abgeleiteten Schlußfolgerungen. Wenn Boenheim in 3 Fällen eine Steigerung der Chlorwerte im Gesamtblut und im Serum nach Injektion von Hypophysenextrakt beobachten konnte und darin eine Bestätigung der Ergebnisse von Modrakowski und Halter erblickt, so ist dies insofern nicht zutreffend, als er mit einem Vorderlappenextrakt gearbeitet hat. Eppinger folgert aus der gegenüber dem Kontrolltag herabgesetzten Elimination subcutan zugeführten Kochsalzes unter Pituglandolwirkung, es hemme das Pituglandol sicherlich die Cl-Wanderung in ähnlicher Weise, wie die Schilddrüse sie fördert. Wir halten aber auch diese Schlußfolgerung nicht für begründet, da es sich offenbar um die bloße Folge der Diuresehemmung durch das Pituglandol und keineswegs um eine Hemmung der „Cl-Wanderung“ gehandelt hat. Dies geht aus den Protokollen der Tab. III (S. 78 und 79) klar hervor.

In jüngster Zeit glauben E. Meyer und R. Meyer-Bisch zum erstenmal einen stringenten Beweis für die extrarenale Gewebswirkung des Hypophysenextraktes erbracht zu haben. Sie fanden bei einem Hund mit einer Fistel des Ductus thoracicus, aus der die abströmende

Lymphge gesammelt wurde, ein Absinken der Lymphmenge nach Pituglandolinjektion, dabei wurde die Lymphe eiweiß- und NaCl-reicher, woraus die Autoren die Folgerung ableiten, das Pituglandol habe die wasserretinierende Kraft der Gewebe im Sinne von Veil erhöht. Eine durch Pepton hervorgerufene Verdünnung der Ductuslymphe werde durch Pituglandol nicht nur aufgehoben, sondern sogar in Eindickung verwandelt.

Dazu wäre nun folgendes zu bemerken: Was zunächst das tatsächliche Versuchsergebnis anlangt, so sind im ersten Versuch die Schwankungen der Lymphmenge und ihres Eiweiß- und NaCl-Gehaltes nach der Pituglandolinjektion zu auffallend, als daß eine bloße Wasserretention in den Geweben sie erklären könnte. Der NaCl-Gehalt war z. B. nach 15 Min. schon unter dem Niveau der Vorperiode, um nachher wieder anzusteigen. Gleichzeitig entwickelte sich eine Eindickung des Blutes, während der Serum-NaCl-Wert unverändert blieb. Aus dem zweiten Versuch, bei dem zuerst Pepton, dann Pituglandol gespritzt wurde, entnehmen wir, daß 1. schon vor der Pepton-einspritzung die in je 5 Min. abströmende Lymphmenge recht erhebliche Schwankungen zeigte und daß 2. unter dem Einfluß der Peptoninjektion die Lymphmenge abnahm und nach Pituglandol deutlich wieder anstieg — also das gegenteilige Ergebnis wie im ersten Versuch. Was aber die Deutung der beiden Versuchsergebnisse anlangt, so ist sie nichts weniger als zwingend, ja mit Rücksicht auf die oben erwähnten Feststellungen anderer Autoren sogar unwahrscheinlich. Viel näher liegt es anzunehmen, daß es andere bekannte Wirkungen des Hypophysenextraktes sind, welche eine Verminderung und Konzentrationszunahme der Ductuslymphe zur Folge haben. Das Pituglandol regt bekanntlich die Darmperistaltik an, wodurch jedenfalls ein gewisses Quantum der im Darmlumen befindlichen Flüssigkeit der Resorption entzogen wird. Aber auch unabhängig von der peristaltikfördernden Wirkung des Hypophysenextraktes hemmt dieser die Wasserresorption aus dem Darm, wie Versuche von Rees an abgebundenen Darmschlingen erwiesen. Das Pituitrin hemmt ferner eine Reihe von Drüsensekretionen, so vor allem jene des Pankreas (Pemberton und Swelt, Ott und Scott), was in gleicher Weise wie die verminderte Flüssigkeitsresorption aus dem Darm zu einer Herabsetzung der Lymphmenge und einer Eindickung derselben führen dürfte. Diese Annahme scheint uns ungezwungener als die schon durch andere Tatsachen widerlegte Hypothese von der Förderung der Wasserretentionskraft der Gewebe¹⁾.

¹⁾ Auf die weiteren Ausführungen von E. Meyer und R. Meyer-Bisch über das Wesen der Insidusstörung einzugehen, liegt für uns an dieser Stelle keine Veranlassung vor. Wir möchten nur bemerken, daß uns die Annahme einer „gleich-

Unsere eigenen, in Tab. II zusammengestellten Versuche ergaben folgendes:

1. Der Eiweißgehalt des Blutes nimmt nur in einem von fünf Versuchen nennenswert ab (Nr. 5). Obwohl hier eine deutliche Hemmung der Diurese stattfand und im Versuch Nr. 4 bei Steigerung der Diurese eine Blutverdünnung nicht eintrat, möchten wir die Blutverdünnung im Versuche Nr. 5 doch nicht auf die Diuresehemmung allein zurückführen, da die aus den Geweben ins Blut zugeströmte Flüssigkeitsmenge offenbar größer ist als die durch die Pituitrininjektion retinierte Flüssigkeitsmenge. Offenbar spielen noch andere, individuell verschiedene Wirkungen des Pituitrins, vor allem solche auf die Tätigkeit noch anderer Drüsen als der Niere, vielleicht auch Einflüsse auf den Quellungsdruck der Gewebe- und Blutkolloide im Sinne von Ellinger eine Rolle. Jedenfalls ist eine Blutverdünnung nach Hypophysenextrakten, wie sie von Modrakowski und Halter angegeben wird, nichts weniger als konstant. Eine Bluteindickung konform dem Ergebnisse von Meyer und Meyer-Bisch am Hund haben wir nicht beobachtet. Jedenfalls sprechen die Versuche gegen die Annahme von Veil sowie Meyer und Meyer-Bisch, daß das Pituitrin die Wasserretention in den Geweben erhöht.

2. Der NaCl-Gehalt des Serums ist nur in einem von acht Versuchen, bei Nr. 3, erheblich angestiegen, sonst blieb er unverändert, im Versuch Nr. 8 zeigte er sogar einen leichten Abfall. Die Ursache des Versuchsergebnisses in Nr. 3 können wir nicht aufklären, sowenig uns der ganz ungewöhnlich niedrige NaCl-Wert von nur 0,2372% vor dem Versuche verständlich ist. Eine Erörterung dieser Frage soll übrigens einer späteren Untersuchungsreihe vorbehalten bleiben. Jedenfalls beweist dieser ganz außergewöhnlich liegende Fall nichts für eine evtl. Gesetzmäßigkeit der NaCl-Verschiebungen zwischen Blut und Geweben unter dem Einfluß von Hypophysenextrakten, wie sie von Modrakowski und Halter angegeben werden.

Wir können somit aus den vorliegenden Tatsachen den Schluß ziehen, daß ein unmittelbarer, gesetzmäßiger Einfluß des Hypophysenhinterlappenextraktes auf die Aus-

artigen Störung für den Austausch zwischen Gewebe und Blut wie zwischen Blut und Niere“ keineswegs begründet erscheint, denn daß beim Insipiduskranken nicht nur aus dem Blut in den Harn, sondern auch aus den Geweben ins Blut eine hypotonische Kochsalzlösung überströmt, ist wohl eine notwendige Konsequenz der enormen Wasserdiurese. Es wäre gar nicht denkbar, daß die zum Ersatz der renal ausgeschiedenen Wassermenge von den Geweben her nachströmende Flüssigkeit anders als hypotonisch wäre. Es besteht also unseres Erachtens gar kein Grund, darin eine „Störung“ der Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben zu erblicken, im Gegenteil, man muß die Präzision der normalen Regulationseinrichtungen, welche die primäre renale Störung kompensieren, bewundern.

Tabelle II.

Nr.	Fall u. Versuchszahl	Zeit	Serum			Bemerkungen
			Refr.	Eiweiß in %	NaCl in %	
1.	V. 71.) Q. H. ♀ 18 J. Leichte Apicitis.	vorher	61,3	8,558	0,6003	1 ccm Pituitr. infund. (Parke-Davis) venös.
		nach 8'	60,2	8,323	0,6186	
		nach 30'	60,3	8,344	0,5833	
2.	V. 80.) A. B. ♀ 23 J. Menorrh.	vorher	59,5	8,172	0,6469	1 ccm Pituitr. infund. (Parke-Davis) venös. Unmittelb. nach d. Injekt. Nausea, Uteruskontrakt. u. Darm- peristaltik. Sistieren der Blutung.
		nach 6'	59,45	8,161	0,6666	
3.	V. 72.) P. A. ♀ 50 J. Carcin. ventr. m. Achy- lie. Kachexie.	vorher	49,8	6,076	0,2372	0,8 ccm Pituitr. infund. (Parke-Davis) venös. NaCl-Werte auf Grund v. Doppelbestimmungen.
		nach 6'	50,1	6,142	0,350	
		nach 30'	49,0	5,902	0,435	
		nach 30 ^h			0,378	
4.	Hauk M. ♀ 2 1J. Icter. catarrh. (28. IX. 1921)	vorher	59,25	8,118	0,5910	1 ccm Pituitr. infund. (Parke-Davis) subkut. Diurese während d. Ver- suchszeit gesteig. In 1 ¹ / ₂ ^h 88 ccm Harn, in 3 ^h 160 ccm gegenüber 34 ccm bzw. 115 ccm am Kontroll- tag (Tag später, gleiche Bedingun- gen, nüchtern).
		nach 20'	59,0	8,064	—	
		nach 1 ¹ / ₂ ^h	60 5	8,387	0,5910	
5.	Kustka L. ♀ 24 J. Neurofibromat. Recklingh. Sar- kom der Rippe. Kachexie.	vorher	58,7	7,999	0,5449	1 ccm Pituitr. infund. (Parke-Davis) subkut. Diurese gehemmt. In 2 ¹ / ₂ ^h Harnmenge 62 ccm, sp. Gew. 1020, NaCl 0,624% = 0,387 g gegenüber 186 ccm, 1016 spez. Gew., 0,27% = 0,502 g NaCl am Kontrolltag (2 Tage später).
		nach 45'	55,2	7,243	0,5475	
		nach 1 ¹ / ₂ ^h	55,8	7,373	0,5646	
		nach 2 ¹ / ₂ ^h	56,6	7,546	0,5580	
6.	V. 22a.) H. A. ♂ 56 J. Cholelith. (5. V. 1919)	vorher			0,5914	2 ccm Pituitr. infund. (Parke-Davis) subkut.
		nach 20'			0,6158	
7.	V. 23a.) L. Th. ♀ 28 J. Neph. ac. haemor. (8. V. 1919)	vorher			0,6250	2 ccm Pituitr. infund. (Parke-Davis) subkut.
		nach 30'			0,6224	
8.	V. 15a.) Z. A. ♂ Ödemkrankh. Hydrothor. bilat.	vorher			0,6316	2 ccm Pituitr. infund. (Parke-Davis) subkut.
		nach 15'			0,6053	

tauschvorgänge zwischen Blut und Geweben oder eine Änderung der Permeabilität und sekretorischen Tätigkeit der Capillarwände beim Menschen nicht nachzuweisen ist. Dagegen können die mannigfachen Wirkungen des Hypophysenhinterlappenextraktes auf die Tätigkeit innerer Organe, vor allem die Wirkung auf die sekretorische Funktion der Nieren, des Pankreas, der Speicheldrüsen usw.

mittelbar Veränderungen der Blutkonzentration und Blutzusammensetzung zur Folge haben. Die interessanten Froschversuche von Pohle und vor allem von Brunn, welche die Annahme einer direkten extrarenalen Beeinflussung des Wasserhaushalts dieser Tiere durch das Hypophysensekret nahelegen, lassen also keine Schlußfolgerung auf die entsprechenden Verhältnisse beim Menschen zu.

Was den Einfluß von Hypophysenvorderlappenextrakten auf die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben anlangt, so liegen darüber nur drei Versuche von Boenheim vor, der jedesmal nach der (subcutanen?) Injektion von Hypophysenvorderlappen-Opton nach $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde einen NaCl-Anstieg im Blut und Serum feststellen konnte. Wir selbst haben nur in einem einzigen Versuch 2 ccm Hypophysenvorderlappenextrakt (Freund und Redlich) intravenös verabreicht und sahen weder nach 4 noch nach 30 Min. eine Veränderung des Serumeiweißwertes. Den NaCl-Gehalt hatten wir nicht bestimmt. Der Blutdruck der 68jährigen Patientin war von 160 R.R. in 3 Min. auf 145 gesunken, um dann wieder anzusteigen.

3. Andere Blutdrüsenextrakte.

Was zunächst den Einfluß von Schilddrüsenextrakten auf den Austausch zwischen Blut und Geweben anlangt, so liegt darüber nebst den bekannten Untersuchungen Eppingers über das Ödem die Angabe Boenheims vor, der nach (subcutaner?) Injektion von Thyreoideaextrakten (Opton Merck und Präparat von Kalle) in der Mehrzahl der Fälle ein Ansteigen des Serum- und Blut-NaCl feststellen konnte. Aus seiner Tabelle geht hervor, daß dreimal unter sechs Versuchen ein Cl-Anstieg nicht erfolgte, einmal sogar der NaCl-Wert deutlich absank. Auch wir fanden, wie aus Tab. III zu ersehen ist, in drei Versuchen kein gleichartiges Verhalten. Der Eiweißwert des Serums stieg in Nr. 1 an, sank in Nr. 2 minimal ab und stieg in Nr. 3 nach initialer leichter Abnahme an. Der NaCl-Wert des Serums nahm in Nr. 1 ab, blieb in Nr. 3 unverändert und sank in Nr. 2 nach vorübergehendem Anstieg ab. Ein gesetzmäßiges Verhalten ist daraus also nicht zu entnehmen.

Die intravenöse Injektion des Ovarialextraktes Glanduovin (Richter) hatte in beiden Fällen (Nr. 4 und 5) eine geringe Abnahme des Serumeiweißes zur Folge. während der NaCl-Gehalt unverändert blieb. Corpus luteum-Extrakt führt zu einer schwachen Zunahme des Serum-NaCl ohne nennenswerte Änderung der Serumkonzentration — also keinesfalls eine intensivere Beeinflussung der Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. Boenheim hatte mit dem Merckschen Ovarial-Opton erhebliche Änderungen des NaCl-Spiegels im Blut hervorrufen können, in der Mehrzahl einen Anstieg, gelegentlich jedoch auch eine Senkung.

Tabelle III.

Nr.	Fall und Versuchszahl	Zeit	Serum			Bemerkungen
			Refr.	Eiweiß in %	NaCl in %	
1.	V. 46.) M. A. ♀ 38 J. Chron. Rheumatis- mus.	vorher	55,0	7,2	0,7008	2 ccm Thyreoideaextrakt (Richter) subkut.
		nach 1 $\frac{1}{2}$ h	55,75	7,362	0,6813	
		nach 2h	58,15	7,880	0,6307	
2.	V. 48.) Sch. Ulcus ventric.	vorher	59,9	8,250	0,6488	1 ccm Thyreoideaextrakt (Richter) intravenös.
		nach 20'	59,4	8,150	0,6780	
		nach 70'	58,8	8,021	0,5678	
3.	V. 50.) K. M. ♂ 20 J. Urethritis ac.	vorher	61,0	8,494	0,6254	1 ccm Thyreoideaextrakt (Richter) intravenös.
		nach 1h	59,7	8,215	0,6228	
		nach 2h	62,4	8,794	0,6137	
4.	V. 53.) S. I. ♀ 22 J. Hysterie.	vorher	62,37	8,787	0,6358	2 ccm Glanduovin (Richter) venös.
		nach 27'	60,80	8,451	0,6488	
		nach 1 $\frac{1}{2}$ h	61,40	8,579	0,6488	
5.	V. 58.) K. J. ♀ 33 J. Rekonvalesz. nach Pneumonie.	vorher	61,0	8,494	0,5790	1 ccm Glanduovin (Richter) venös.
		nach 30'	59,2	8,107	0,5789	
6.	K. L. ♀ 24 J. Neu- rofibrom. Reck- lingh.	vorher	57,0	7,632	0,4984	2,2 ccm Extr. corpor. lutei (Richter) venös.
		nach 5'	57,5	7,740	—	
		nach 30'	58,0	7,848	0,5316	
7.	V. 59.) B. J. ♂ 38 J. Ulcus ven- tric.	vorher	53,4	6,854	0,5290	1 ccm Extr. testiculi (Richter) venös. Die zweite Blutprobe zeigt starke Speckhaut.
		nach 30'	54,6	7,114	0,5620	
8.	Z. I. ♂ 19 J. Ie- terus catar.	vorher	56,0	7,416	—	2,2 ccm Extr. testiculi (Richter) venös.
		nach 3'	55,2	7,243	—	
9.	V. 56.) Sch. A. ♂ 56 J. Emphysema pulm.	vorher	52,2	6,595	0,5461	1 ccm Epiglandol (Roche) venös. In der 2. und 3. Blutprobe starke Speckhaut.
		nach 30'	52,0	6,552	0,5526	
		nach 2h	52,3	6,617	0,5461	

Nach intravenöser Injektion von Extractum testiculi (Richter) sahen wir in 2 Fällen keine nennenswerten Schwankungen der Blutkonzentration, in dem einen daraufhin untersuchten Falle Nr. 7 eine Zunahme des Serum-NaCl, dies in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Boenheimschen Resultate. Möglicherweise hängt mit der NaCl-mobilisierenden Wirkung der Hodenextrakte ihre von Reach beobachtete günstige Wirkung bei Ödemen zusammen.

Der Zirbeldrüsenextrakt Epiglandol (Roche) hatte bei intravenöser Applikation keinerlei Änderung des Serumeiweiß- oder Serum-NaCl-Wertes zur Folge (Nr. 9).

4. Gefäßmittel.

Es sollten noch einige Pharmaka untersucht werden, welche, ohne eine spezielle diuretische Wirkung zu besitzen, den Zustand der peripheren Gefäße beeinflussen, so das Papaverin, welches den spas-

tischen Kontraktionszustand der Gefäße aufhebt (Pal), das Chinin, welchem gleichfalls eine krampflösende Eigenschaft auf krankhaft kontrahierte Gefäße zukommt (Bamberger, Grünbaum, Latzel, eigene Erfahrungen), und das Colchicin, welches ein Capillargift darstellt (Löwe, Lipps) und uns bei der Behandlung des „Hochdruckrheumatismus“ mitunter gute Dienste geleistet hat¹⁾. Tab. IV gibt über unsere diesbezüglichen Untersuchungen Aufschluß.

Nach intravenöser Injektion von Papaverin kommt in allen drei Versuchen (Nr. 1—3) eine gewisse Tendenz zur Blutverdünnung zum Ausdruck, während der NaCl-Gehalt des Serums sich gar nicht ändert. Nach unserer bei der Besprechung des Adrenalins vorgebrachten Auseinandersetzung steht die geringfügige, vorübergehende arterielle Drucksenkung im Anschluß an die Papaverineinspritzung kaum in kausalem Zusammenhang mit der Blutverdünnung. Die gleiche Tendenz zur Blutverdünnung wie nach Papaverin sahen wir auch in den drei Versuchen mit intravenöser Chinininjektion (Nr. 4—6). Einmal ging der Verdünnung eine geringe Eindickung voraus (Nr. 5). Der NaCl-Gehalt blieb auch nach Chinin vollkommen unverändert. Eine arterielle Druckänderung im Sinne einer Druckabnahme wurde nur im Falle Nr. 4 verzeichnet, sie kann also nicht als Ursache der Hydrämie angesprochen werden. Nach Colchicin sahen wir unter sechs Versuchen nur einmal eine ausgesprochene Blutverdünnung eintreten (Nr. 12), einmal (Nr. 9) kam es zu einer sehr geringen und rasch vorübergehenden Konzentrationsabnahme des Serums, in Nr. 10 sahen wir nach einer halben Stunde eine leichte Eindickung des Serums, in den übrigen drei Versuchen blieb der Serum-eiweißgehalt unverändert. Auffallend ist es immerhin, daß gerade in Nr. 12, wo die ausgesprochene Blutverdünnung schon 11 Min. nach der subcutanen Colchicininjektion vorhanden war, auch eine wesentliche Abnahme des arteriellen Drucks sofort nach der Injektion einsetzte, während in den übrigen Versuchen das Colchicin nur eine sehr geringe Drucksenkung zur Folge hatte. Der NaCl-Spiegel des Serums änderte sich zweimal unter fünf Versuchen, in Nr. 10, wo eine halbe Stunde nach der Injektion der NaCl-Gehalt des Serums gesunken ist und in Nr. 11, wo nach 20 Min. der NaCl-Wert anstieg. Bemerkenswert erscheint noch, daß bei der Patientin mit Polycythaemia hypertonica (Gaisböck) das eine Mal 1 mg Colchicin keine Änderung des Serum-eiweißwertes zur Folge hatte (Nr. 11), während zwei Wochen später 2 mg Colchicin eine ausgesprochene Blutverdünnung herbeiführten. Trotz dieser Blutverdünnung war ein Einfluß auf die Diuresis nicht wahrzunehmen (vgl. unsere erste Mitteilung).

Die meisten Fälle der Tab. IV betreffen aus den oben angeführten

¹⁾ Vgl. J. Bauer, Deutsch. Congr. f. innere Mediz. Wiesbaden 1921.

Tabelle IV.

Nr.	Fall und Versuchszahl	Zeit	Serum			Bemerkungen
			Refr.	Eiweiß in %	NaCl in %	
1.	V. 74.) B. I. ♀ 54 J. Perm. arter. Hoch- druck.	vorher	59,3	8,129	0,5762	0,03 Papaverin. sulfur. venös. Blut- druck 195 mm RR, in 5' 187, in 12' 189, in 40' 202 RR.
		nach 7'	58,0	7,848	0,5762	
		nach 35'	58,0	7,848	0,5564	
2.	V. 75.) M. A. ♂ 66 J. Perm. arter. Hoch- druck. Mitralinsuff.	vorher	57,4	7,718	0,5762	0,03 Papaverin. sulfur. venös. Druck 198 RR, nach 12' 192, nach 24' 182, nach 38' 186 RR.
		nach 7'	56,5	7,524	0,5762	
		nach 33'	55,4	7,286	0,5649	
3.	V. 83.) M. S. ♀ 44 J. Perm. arter. Hoch- druck.	vorher	62,5	8,815	—	0,03 Papaverin. sulfur. venös. Druck 190, nach 10' 182 RR.
		nach 7'	62,0	8,708	—	
4.	V. 72a) K. A. ♀ 55 J. Perm. arter. Hoch- druck.	vorher	58,3	7,913	0,5974	0,3 : 10,0 Chinin. muriat. venös. Druck 192 RR, nach 2' 178, nach 11' 177, nach 36' 180 RR.
		nach 5'	57,5	7,740	0,5974	
		nach 30'	57,0	7,632	0,5974	
5.	V. 84.) M. M. ♀ 58 J. Perm. arter. Hoch- druck mit Polyzy- thämie (Gaisböck).	vorher	60,0	8,28	0,6066	0,6 : 20,0 Chinin. muriat. venös. Druck 200 RR bleibt unverändert.
		nach 5'	60,8	8,451	0,6092	
		nach 30'	58,6	7,978	0,6026	
6.	V. 85.) I. A. ♀ 38 J. Hysterie.	vorher	56,1	7,438	0,6265	0,5 : 18,0 Chinin. muriat. venös. Druck 112 RR bleibt unverändert.
		nach 5'	55,4	7,286	0,6239	
7.	V. 78.) Sp. P. ♀ 55 J. Chron. Polyarthri- tis.	vorher	64,4	9,222	—	0,002 Colchicin. crist. (Merck) sub- kut. Druck 165 RR, in 10' 155 RR.
		nach 23'	64,4	9,222	—	
8.	V. 81.) Q. H. ♀ 18 J. Apicitis.	vorher	55,8	7,373	0,6327	0,002 Colchicin. crist. (Merck) sub- kut. Druck 118 RR, in 5' und 20' 112 RR.
		nach 12'	55,6	7,330	0,6287	
9.	V. 82.) K. A. ♀ 55 J. Perm. arter. Hoch- druck (= Nr. 4).	vorher	58,0	7,848	0,5762	0,002 Colchicin. subkut. Druck 170 RR, nach 3' 170, nach 12' 165, nach 30' 160 RR.
		nach 12'	57,0	7,632	0,5695	
		nach 33'	58,4	7,934	0,5894	
10.	V. 77.) D. S. ♂ 57 J. Arteriosklerose.	vorher	54,0	6,984	0,6892	0,002 Colchicin. subkut. Druck 150 RR, nach 15' 145, nach 30' 150 RR.
		nach 20'	53,9	6,962	0,6892	
		nach 33'	55,0	7,20	0,6186	
11.	V. 69.) M. M. ♀ 58 J. Hyperton. Polyzy- thämie (= Nr. 5) 18. VI. 1920.	vorher	58,45	7,945	0,5469	0,001 Colchicin. subkut. Druck 200 RR, nach 20' 195, nach 1 ^h 195 RR.
		nach 20'	58,2	7,891	0,5938	
		nach 1 ^h	58,4	7,934	0,5938	
12.	V. 76.) Dieselbe. 3. VII. 1920.	vorher	58,7	7,999	0,5904	0,002 Colchicin. subkut. Druck 215 RR, nach 3' 188, nach 15' 180, nach 25' 178, nach 9 ^h 170 RR. Keine Diuresesteigerung. Vom 21. VI.—1. VII. im ganzen 0,03 Colchicin per os erhalten.
		nach 11'	56,7	7,567	0,5861	
		nach 30'	56,45	7,513	0,5904	

Gründen Kranke mit permanentem arteriellem Hochdruck. Ob es sich bei dem Verhalten der Serumkonzentration auf die angewendeten Mittel (Papaverin, Chinin, Colchicin) um eine Besonderheit gerade dieses krankhaften Zustandes handelt, vermögen wir nicht sicher zu entscheiden, halten es aber für unwahrscheinlich. Besteht doch gerade bei arteriellem Hochdruck eher eine herabgesetzte Tendenz zu einem Einstrom von Gewebsflüssigkeit in das Blut, wie wir in einer weiteren Mitteilung darzulegen beabsichtigen¹⁾.

Anhangsweise wollen wir noch erwähnen, daß wir in einem Falle von chronischer Glomerulonephritis, wo wir den Einfluß von 0,01 Pilocarpin. hydrochloric. subcutan verfolgten, eine Konzentrationszunahme des Serums von 7,006% innerhalb von 12 Min. auf 7,442%, nach 35 Min. auf 7,610% beobachten konnten. Der NaCl-Gehalt des Serums blieb unverändert. (0,5974—0,6115%) Nach 12 Min. begann der Kranke intensiv zu schwitzen. Auffallend war die sehr beschleunigte Gerinnung des Blutes nach der Pilocarpineinspritzung. Auch in einem zweiten Falle, wo wir allerdings nur den NaCl-Gehalt des Serums nach Pilocarpin bestimmten, blieb derselbe unverändert (0,6316%, nach 10 Min. 0,6211%). Über den Einfluß des Schwitzens auf die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben stehen sich die Angaben von Gross und Kestner sowie E. Cohn einerseits und von Bogendorfer andererseits gegenüber. Die zwei von uns angestellten Versuche mit Pilocarpin berechtigen natürlich nicht zu allgemeinen Schlußfolgerungen.

Literaturverzeichnis.

Asher, L., *Biochem. Zeitschr.* **14**, 1. 1908. — Athanasiu, J., et A. Gradinescu, *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **64**, 613. 1908. — Bamberger, J., *Med. Klinik* 1920, S. 125. — Bauer, J., *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **107**. 1912. — Bauer, J., *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 44. — Bauer, J., *Deutsch. Kongr. f. innere Med.* 1921. — Bauer, J., und B. Aschner, *Wien. Arch. f. inn. Med.* **1**. 1920. — Bertelli, Falta und Schweeger, *Zeitschs. f. klin. Med.* **71**, 23. 1910. — Biedl, A., *Innere Sekretion*. 3. Aufl. Urban u. Schwarzenberg 1916. — Billigheimer, E., *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **136**, I. 1921. — Brieger, H., und K. Rawack, *Med. Klinik* 1920, Nr. 49, S. 1491. — Böhm, B., *Biochem. Zeitschr.* **16**, 313. 1909. — Boenheim, F., *Zeitschr. f. experim. Med.* **12**. 1921. — Boenheim, F., *Berl. klin. Wochenschr.* 1921, Nr. 38, S. 1133. — Bogendorfer, *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.* **89**, 252. 1921. — Brunn, F., *Zeitschr. f. d. ges. experim. Med.* **25**, 170. 1921. — Camus, L., *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **56**, 552. 1904. — Clark, A. J., *Journ. of pharmak. a. exper. therap.* **16**, 415. 1921 (Kongreßzentr. **17**, 508). — Cobet, R., und G. Ganter, *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **135**, 146. 1921. — Cohn, E., *Zeitschr. f. Biol.* **70**, 366. 1920. — de Crinis, M., *Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgänge des menschlichen Organismus am epileptischen Anfall*. Monogr. a. d. Gesamtgeb. d. Neur. u. Psych. H. 22. Springer, Berlin 1920. — Dale, H. H., *Bull. of the Johns Hopkins hosp.* **31**, 257. 1920 (Kongreß-

¹⁾ Vgl. J. Bauer, *Kongr. f. inn. Med.* 1921.

zentralbl. **15**, 212). — Donath, J., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **77**, 1. 1914. — Ellinger, Al., Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 1399. — Eppinger, H., Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Springer, Berlin 1917. — Erb, W., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**, 36. 1907. — Exner, A., Zeitschr. f. Heilk. (Chir.) **24**, 302. 1903. — Fleisher, M. S., and L. Loeb, Journ. of exp. med. **12**, 288. 1910. — Frey, W., W. Bulcke und P. Wels, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **123**, 163. 1917. — Fröhlich, A., Zentralbl. f. Physiol. **25**, Nr. 1. 1911. — Full, H., Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 290. 1921. — Gradinescu, A. V., Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **152**, 187. 1913. — Gross, W., und O. Kestner, Zeitschr. f. Biol. **70**, 187. 1920. — Grünbaum, R., Wien. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 43, S. 946. — Hess, F. O., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 200. 1921. — Hess, O., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 128. 1903. — Hill, L., Brit. med. journ. Nr. 3152, S. 767. 1921. — Imchanitzky, Zit. nach Biedl. — Jona, Zit. nach Biedl. — Kägi, A., Folia haematolog. (Arch.) **25**, 107. 1920. — Latzel, R., Wien. klin. Wochenschr. 1921. — Lipps, H., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **85**. 1920. — Löwe, S., Therap. Halbmonatsh. 1920. — Meyer, E., und R. Meyer-Bisch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, 225. 1921. — Meyer, H. H., und R. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 4. Aufl. Urban u. Schwarzenberg 1920. — Meltzer und Auer, Transact. of the assoc. of Americ. physiol. **19**, 208. 1904. — Modrakowski, G., und G. Halter, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **20**, 331. 1919. — Nonnenbruch W., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**. 1921. — Nonnenbruch, W., und W. Szyszka, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 281. 1920. — Oehme, C., Zeitschr. f. exp. Med. **9**, 251. 1919. — Ott und Scott, Zit. nach Pal, Dtsch. med. Wochenschr. 1916. S. 1030. — Pal, J., Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 146; Wien. med. Wochenschr. 1920. S. 23; Wien. klin. Wochenschr. 1921, S. 56. — Pemberton u. Swell, Zit. nach Pal, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1030. — Pohle, E., Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **182**, 215. 1920. — Reach, F., Wien. klin. Wochenschr. 1918, S. 1249. — Rees, M. H., Amer. jour. of physiol. **53**, 43. 1920. (Kongreßzentralbl. **19**, 91). — Rosenow, G., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**, 136. 1918. — Schenk, P., Med. Klinik 1920, Nr. 11 und 13. Schenk, P., Zeitschr. f. exp. Med. **11**, 166. 1920. — Tomaszewski, Z., u. G. G. Wilenko, Berl. klin. Wochenschr. 1908, S. 1221. — Veil, H. W., Biochem. Zeitschr. **91**. 1918. — Veil, H. W., Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **87**, 187. 1920.

Untersuchungen über die Pharmakologie des Strontiums.

Von

Prof. Dr. H. Boruttau und Dr. K. Grassheim.

(Aus dem Physiologisch-Chemischen Laboratorium des Städt. Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin.)

(Eingegangen am 28. Januar 1922.)

Während über die pharmakologischen Eigenschaften des Calciums und Bariums sowie über das Magnesium zahlreiche Arbeiten existieren, welche die Wirkungsweise dieser Elemente und ihrer Salze sowohl in rein experimenteller Beziehung als auch in klinisch-therapeutischer Hinsicht ausführlich behandeln, sind die Angaben über das in die erstgenannte Gruppe gehörige und mit letzterem in manchem verwandte Strontium äußerst spärlich. Was wir hierüber wissen, ergibt sich aus mehr oder weniger nebenher gemachten Angaben solcher Autoren, welche Strontiumverbindungen als Vergleichsobjekt bei ihren Versuchen über die Wirkungsweise ähnlicher oder verwandter Salze angewandt haben.

Lediglich nach einer Richtung hin, und zwar über die Wirkungsweise des Strontiums auf das Knochensystem, ist in letzter Zeit experimentell gearbeitet worden, und es gebührt Lehnerdt¹⁾ zweifellos das Verdienst, uns durch seine Untersuchungen wichtige Aufschlüsse über gewisse Beziehungen des Strontiums zu Stoffwechselfvorgängen im Knochen gegeben zu haben. Außer seinen Arbeiten aber gibt es keine, welche die Pharmakologie des Strontiums zum Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen gemacht hätte.

Es ist dies um so erstaunlicher, als schon lange, und zwar besonders in Frankreich und Amerika Strontiumsalze Aufnahme in Pharmakopöen gefunden haben und die Indikationen für den therapeutischen Gebrauch merkwürdig mannigfaltig sind. So sind Strontiumsalze gegen Rheuma, Gicht, Herzkrankheiten, Epilepsie, Chorea, Magen-Darmerkrankungen, Askariden, Pleuritis, Nephritis — ja selbst gegen Gallensteine in den verschiedensten Verbindungen verordnet und, wenn man den Angaben Glauben schenken will, mit Erfolg gegeben worden.

¹⁾ Lehnerdt, Jahrbuch f. Kinderheilk. 1910, 7; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, 1.

Alle diese Indikationen aber basieren nicht — wenigstens soweit dies aus der uns gegenwärtigen Literatur hervorgeht — auf irgendwelchen systematischen pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen, sondern es waren anscheinend nur empirische, klinische Beobachtungen maßgebend, auf Grund derer sich der Gebrauch des Strontiums von Generation zu Generation übertragen hat.

Inwieweit die klinischen Indikationen zu therapeutischem Handeln nun zu Recht bestanden haben oder bestehen, soll weiter unten als logische Folge unsere Untersuchungsergebnisse erörtert werden. Wenn wir uns jedoch die Frage vorlegen, warum bei den verschiedenen Verbindungen gerade das Strontium als Komponente gewählt wurde, so dürften wir in der Vermutung nicht fehl gehen, daß ein wesentliches Moment hierfür die relative Ungiftigkeit des per os gegebenen Strontiums ist.

Unser Interesse galt im wesentlichen der Frage, welchen Einfluß das Strontium auf das Nervensystem auszuüben vermag. Wir gingen dabei von einer Beobachtung aus, welche jüngst durch Alwens und Grassheim¹⁾ veröffentlicht wurde. Es fiel diesen nämlich auf, daß nach Verabreichung von Strontium lacticum die Knochenschmerzen bei Patienten, welche an Osteopathie und ähnlichen Erkrankungen aus der Gruppe der Osteoporosen litten, sehr schnell zurückgingen. Es wurde zunächst angenommen, daß diese Erscheinung durch rein mechanische Momente: Festigung des Knochens durch Bildung eines mit Kalksalzen imprägnierten neuen Knochengewebes zu Stande käme. Da es sich jedoch herausstellte, daß die Schmerzhaftigkeit und Schmerzempfindlichkeit schon zu einer Zeit zurückging, in der nach allen Erfahrungen eine Sklerosierung des Knochens noch nicht stattgefunden haben konnte, und da auch bei daraufhin angestellten Versuchen das Sr einen sedativen Einfluß auf neuralgische Beschwerden auszuüben vermochte, glaubten Alwens und Grassheim annehmen zu können, daß es sich bei der schmerzstillenden Wirkung um eine spezifische Eigenschaft des Strontiums handele. Den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme erbrachte dann letzterer, indem er an Kaninchen nachweisen konnte, daß SrCl₂-Lösungen von bestimmter Konzentration — subcutan injiziert — die Erregbarkeitsschwelle bei elektrischer Reizung der Haut herabzusetzen vermögen.

Diese Tatsache regte uns dazu an, weiteren Wirkungen des Strontiums auf das peripherische und zentrale Nervensystem nachzugehen und somit einen Überblick über seine Stellung in der Gruppe der Erdalkalien und über sein Verhalten gegenüber verwandten Stoffen zu gewinnen. Eine derartige Feststellung erschien uns um so wesentlicher, als ganz verstreut sich in der physiologischen Literatur Angaben finden, welche eine Nachprüfung bisher nicht gefunden haben.

¹⁾ W. Alwens und K. Grassheim, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 42.

Es erscheint dies in gewissem Grade verständlich, denn wenigstens zu der Zeit, aus der diese Veröffentlichungen stammen, beschäftigte sich die reine Physiologie im wesentlichen mit der Erforschung solcher Elemente und Stoffe, welche als Bestandteile des menschlichen Organismus in ihren Zustandsänderungen für die Funktionen des Körpers von Wichtigkeit erschienen. Zu diesen aber gehörte das Sr nicht, und hierin haben wir wohl auch den Hauptgrund zu suchen, warum bisher nicht, wie z. B. über das Calcium und Magnesium, ausführliche Arbeiten bestehen, welche sich mit dem Einfluß dieses Erdalkalis auf die verschiedenen Gewebsarten im Körper beschäftigen. Es kommt noch eins hinzu: Die neue Epoche der biologischen Anwendungen der physikalischen Chemie, welche eine Wandlung der ganzen Auffassungsweise in betreff der verschiedenen Mineralstoffe mit sich brachte, setzte ein, als im Anfang der 90er Jahre des vorigen Jahrhunderts Grützner¹⁾ und seine Schüler ihre grundlegenden Untersuchungen über die chemische Reizung von Nerven zum erstenmal systematisch mit äquimolekularen Lösungen anstellten und die Kenntnis von der Bedeutung der Ionen-Wirkung in der Physiologie und Pharmakologie sich Bahn brach, besonders dank den wichtigen Arbeiten, als deren Autoren an erster Stelle Franz Hofmeister²⁾, J. Loeb³⁾, Overton⁴⁾ und Hoeber⁵⁾ genannt werden müssen.

Die Untersuchungen der genannten Autoren sind deshalb auch heute noch für uns von unschätzbarem Wert, weil sie überhaupt erst eine Gruppierung der einzelnen Elemente ermöglichten und wissenschaftlich erklärten. Die Untersuchungen, die den relativen Einfluß der An- und Kationen in angewendeten Elektrolyten festlegten, wiesen nach, daß die elektrische Ladung und die Wanderungsgeschwindigkeit der betreffenden Ionen als maßgebende Faktoren anzusprechen seien. So ließen sich die Elemente je nach der untersuchten Wirkung physikalisch-chemischer oder physiologischer Art zu bestimmten Reihen anordnen, wobei deutliche Analogien in der Wirkung der einwertigen Kationen (Alkalimetallionen), der zweiwertigen Erdalkalitionen und der dreiwertigen Leichtmetallionen hervortraten. Für die normalerweise zum Bestand des Zellinhalts und der Körperflüssigkeiten gehörenden Mineralstoffe hat es sich herausgestellt, daß das anatomische und funktionelle Verhalten von einem Gleichgewicht der zu den verschiedenen Gruppen gehörigen Ionen, insbesondere der Kationen abhängig ist. Eine Störung in diesem

¹⁾ Grützner, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **53**, 83. 1892; **58**, 69. 1894; Blumenthal, ebenda **62**, 513. 1895.

²⁾ F. Hofmeister, Arch. f. exp. Pathol. **28**, 210. 1891.

³⁾ J. Loeb, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **69**, 1. 1898; ebenda **91**, 248. 1902.

⁴⁾ Overton, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **105**, 176. 1905.

⁵⁾ R. Hoeber, ebenda **120**, 492. 1907; **126**, 331. 1909.

Gleichgewicht durch Überwiegen des einen oder anderen Ions führt zu ausgesprochenen physikalisch-chemischen und funktionellen Änderungen im Organismus. Es ist dabei wichtig zu wissen, daß bestimmte Antagonismen, nämlich zwischen Na und K, Na und Ca einerseits, dem K und Ca, Ca und Mg andererseits bestehen, welche besonders dann in Erscheinung treten, wenn es sich um stärkere Lösungen handelt, als der Konzentration der Körperflüssigkeit und des Zellinhalts entspricht.

Im Zusammenhang mit dem Strontium denken wir hier hauptsächlich an die Beobachtungen über die narkotische resp. anästhesierende Wirkung der Magnesiumsalze, welche besonders durch Meltzer und seine Mitarbeiter bekannt geworden sind, und die auch eine gewisse praktische Bedeutung in der Medizin gewonnen haben.

Bei den Untersuchungen, die Meltzer¹⁾ angestellt hat, handelt es sich einmal um die totale Anästhesie durch subcutane Injektionen, zweitens um die narkotisierende Wirkung der Magnesiumsalze auf die verschiedenen Nerven und schließlich um die Einflüsse, welche sich auf die Zentren der Medulla oblongata geltend machen, unter besonderer Berücksichtigung der toxischen Wirkung bei intravenöser Injektion.

Um nun auf eine Vergleichung der Wirkungen des Strontiums und Magnesiums zunächst am peripherischen Nerven hinarbeiten zu können, mußte auf Meltzers und Auers²⁾ Beobachtungen in dieser Hinsicht eingegangen werden. Die Autoren kommen auf Grund ihrer Versuche zu dem Schluß, daß Lösungen von Magnesiumsalzen, selbst in starker Konzentration, sofern sie direkt mit dem lebenden Nerv in Berührung gebracht werden, anscheinend keine Erregung erzeugen, sondern daß im Gegenteil sowohl bei hyper- als auch bei iso- und hypotonischen Lösungen die Leitungsfähigkeit für physiologische und künstliche Reize unterbrochen sein resp. ein totaler Block eintreten kann, und zwar ist der Effekt um so größer, je stärker die Konzentration gewählt wird.

Für die Deutung dieser Befunde ist vor allen Dingen die angewandte Methodik zu berücksichtigen. Meltzer und Auer haben ihre Versuche an Kaninchen angestellt, und zwar so, daß sie peripherische Nervenstämmen freilegten und auf diese mit Magnesium- resp. Kochsalzlösungen getränkte Wattebäusche einwirken ließen. Zu der Operation selbst erhielten die Tiere Äthernarkose und bekamen zum Teil außerdem vorher noch Morphium. Wir haben bei unseren Versuchen aus verschiedenen Gründen Abstand von dieser Art der Methodik genommen. Es schien uns bedenklich, den frei gelegten Nerv längere Zeit dem austrocknenden Einflusse der Luft auszusetzen, durch welchen schon an und für sich bekannterweise ein verändertes Verhalten in bezug auf die

¹⁾ Meltzer, Berl. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 3; Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 45.

²⁾ Meltzer und Auer, Americ. journ. of physiol. 14, 366. 1906.

Reaktionsfähigkeit resultiert, selbst wenn, was Meltzer und Auer durch diese Methode zu erreichen suchten, die Durchblutung der Umgebung des Operationsfeldes nicht gestört wird. Weiterhin aber glaubten wir — und das gilt besonders für das Sr —, daß eine gewöhnliche Wäscherung des freigelegten Nerven mit Ringerlösung nicht mit völliger Sicherheit die totale Aufhebung der vorangegangenen Versuchswirkung gewährleisten konnte. Hierdurch aber dürften weitere Versuche mit demselben Tier an Genauigkeit einbüßen. Besonders jedoch wollten wir der Wirkung anderer Narkotica wie Äther und Morphin von vornherein entsagen, um jegliche anders zu deutenden Einflüsse ausschalten zu können.

Es sind darum zunächst Versuche mit subcutanen Injektionen vorgenommen worden, die, wie wir oben bereits erwähnt, schon von einem von uns (Grassheim) veröffentlicht wurden, aber der Vollständigkeit wegen hier nochmals angeführt werden sollen.

Die Versuche wurden folgendermaßen angestellt:

1. Kaninchen, männlich, 380 g Gewicht.

Das Tier wird beiderseits an den Nates glatt rasiert. Beiderseits wird mittels faradischen Stromes an den abrasierten Stellen die normale (faradische) Hautempfindlichkeit festgestellt. Erste deutliche Reaktion tritt mit einer Primärspannung von 4 Volt bei einem Rollenabstand (mit Eisenkern) von 120 mm ein.

Zum Vergleich wurden nun links NaCl und rechts SrCl₂-Lösungen, und zwar stets in gleicher molekularer Konzentration und Menge auf 0,9% NaCl berechnet — subcutan injiziert und draufhin in gleichen Zeitabständen Reizungen vorgenommen. Es seien nur hier die Grenzwerte des jeweiligen Reaktionseintrittes an der Haut verzeichnet.

Zeit nach der Injektion	NaCl isotonisch	SrCl ₂	
2 Min.	120	155	} Rollenabstand in mm
4 Min.	135	140	
6 Min.	125	135	

Nach weiteren 3 Minuten war beiderseits die Wirkung abgeklungen, der normale Reaktionseintritt der Haut erfolgte nunmehr wieder bei einem Abstand von 120 mm.

Es folgte die subcutane Injektion von 5 ccm 4 mal stärkerer Lösungen erst links NaCl, dann rechts SrCl₂.

Zeit nach der Injektion	NaCl vierfach isotonisch	SrCl ₂
2 Min.	125	135
4 Min.	120	130
6 Min.	115	100

15*

3 Minuten nach vollständiger Resorption der Quaddeln war die NaCl-Wirkung wieder abgeklungen: Die Haut reagierte konstant bei Rollenabstand 120. Anders verhielt sich die SrCl₂-Seite. Hier kehrte die Reizbarkeit nicht zur Norm zurück, sondern blieb dauernd darunter. Die angegebenen Versuche sind also folgendermaßen zu deuten:

Isotonische Lösungen von NaCl und SrCl₂ setzen die Erregbarkeit der Haut herauf, und zwar Sr stärker als Na. Bei einer viermal stärkeren Lösung wird durch SrCl₂ zunächst noch eine Übererregbarkeit, bald aber eine langanhaltende Hypästhesie hervorgerufen, während das NaCl in gleicher Konzentration nur eine schwache schnell abklingende Wirkung zeigt.

Dasselbe Tier wurde nach 24 Stunden wiederum gereizt. Auf der linken Seite trat wie zu Beginn des Versuchs die Reaktion bei 120 mm ein, während rechts das Strontium deutlich eine Herabsetzung zurückgelassen hatte, der Rollenabstand für die Messung betrug nur 110 mm. Unter den gleichen Bedingungen wurden nun 5 ccm einer fünf- und zehnmal stärkeren Lösung injiziert. Es ergab sich folgendes Bild:

Zeit nach der Injektion	NaCl fünffach isotonisch	SrCl ₂
2 Min.	140	120
4 Min.	135	110
6 Min.	125	90
8 Min.	120	80

Auf die Injektionen einer zehnmal stärkeren Lösung trat bei NaCl Ätzwirkung ein, bei SrCl₂ betrug der Rollenabstand nach 2 Minuten noch 65 mm, um dann in völlige Anästhesie überzugehen. Wir möchten jedoch davon absehen, diesen Befund zu verwerten, da wir bei einer derartigen Konzentration eine lokale Ätzung mit Sicherheit nicht ausschließen zu können glauben, trotzdem das Tier die Injektion gut vertrug und später durch Präparation der Injektionsstellen und der Umgebung beiderseits festgestellt werden konnte, daß keinerlei örtliche Schädigungen eingetreten waren.

2. Zur Kontrolle wurden nun die Versuche an einem zweiten Tier unter denselben Bedingungen ausgeführt. Es sei der Kürze wegen hier nur mitgeteilt, daß auch bei ihm die Resultate in demselben Verhältnis standen wie bei dem ersten Tier.

Ein weiterer Weg zur genaueren Untersuchung der Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit schien uns die Beobachtung und eventuelle Registrierung der Aktionsströme ausgeschnittener Kaltblüternerven, welche in Salzlösungen verschiedener molekularer Konzentrationen aufbewahrt wurden; Beobachtungen, wie sie heutzutage mit Hilfe des Saitengalvanometers mit weitgehender Treue möglich sind. Mit

strontiumhaltigen Salzgemischlösungen verschiedener molekularer Konzentration unter Vergleichung mit entsprechenden Mg und Ca enthaltenden Medien wurden Versuche im Rahmen ausgedehnterer pharmakologisch-bioelektrischer Studien angestellt, über deren Ergebnisse der eine von uns (Borutta u) im Anschluß an bisherige vorläufige Mitteilungen an anderer Stelle ausführliche Veröffentlichungen beginnen wird. Es soll deshalb über Technik und Ergebnisse hier nur so viel mitgeteilt werden, wie zur Kennzeichnung der Strontiumwirkung auf die Nervenfasern grundsätzlich wichtig ist.

Es wurde ein Instrumentarium benutzt, dessen Meßgerät das von der Firma Huth hergestellte Saitengalvanometer Martensscher Anordnung bildet. Das Bild der Saite konnte in etwa tausendfacher Vergrößerung auf einem mit Millimeter-Einteilung versehenen Schirm beobachtet und die Ausschläge nach Bedarf photographisch registriert werden. Es wurde regelmäßig die Reizschwelle, erkennbar an der eben merklichen Saitenbewegung durch den einphasischen Aktionsstrom bei Reizung mit einzelner Öffnungsinduktionsschlag (ohne Eisenkern) aufgesucht und der Rollenabstand in Millimetern notiert als Maß der Erregbarkeit des auf zwei Nickeldraht-Elektroden aufliegenden zentralen Endes vom Doppelschiadicus, während von dem peripherischen Ende desselben an der Längsoberfläche und am häufig erneuerten thermischen Querschnitt mit unpolarisierbaren Elektroden (Amalgam, Zn, ZnSO₄, NaCl-Ton) abgeleitet wurden.

Außer der Reizschwelle wurde die Leistungsfähigkeit fortlaufend kontrolliert in Gestalt des einmaligen bzw. oszillatorischen Saitenausgangs, welcher durch einzelne Schließungs- und Öffnungsinduktionsreize sowie durch tetanisierende Reize verschiedener Dauer (Neef'scher Hammer mit etwa 35 Untersuchungen pro Sekunde, gewöhnliche Anordnung ohne Nebenschließung) hervorgerufen wurde.

Zum Zwecke ihrer Beobachtung auf dem Schirm wurde zunächst mit einer stark entspannten Saite gearbeitet, deren hohe Empfindlichkeit (Platin oder Aluminium von etwa 2 μ Dicke) und deren träges Reagieren dazu geeignet ist, die charakteristischen Erscheinungen des Ermüdungs- und Erholungsvorganges, deren Ausbildungsgrad einen Maßstab für den jeweiligen Zustand der Leistungsfähigkeit der Nervenfasern bildet, mit äußerster Genauigkeit von Augenblick zu Augenblick zu verfolgen. Es sind dies das allmähliche Auftreten, Größerwerden, später wieder Abnehmen und Verschwinden der Hering'schen positiven Nachschwankung nach einer Reizreihe und evtl. an ihrer Stelle oder auch ihr vorausgehend der Rückstand der Aktionsnegativität der Längsschnitt-elektroden (negative Retention von S. Garten und K. Tigerstedt). Die negative Retention als träger Rückgang der Saite beim Einzelaktionsstrom ist bei stark entspannter Saite eine dem Beobachter am Schirm

ohne weiteres augenfällige Erscheinung. Die ganz leichte maximalempfindliche Aluminiumsaite, mit Recht von Wertheim - Salomonson empfohlen, läßt mitunter die positive Nachschwankung selbst nach dem Einzelaktionsstrom deutlich erkennen, was bisher am markhaltigen Nerven nie gelungen zu sein scheint und nur am marklosen Riechnerven des Hechtes von Garten bereits mit dem Capillarelektrometer verzeichnet werden konnte. Fähigkeit zum Auftretenlassen der positiven Nachschwankung nach einer nicht ganz kleinen Reizreihe und Dehnung des Einzelaktionsstroms als Zeichen beginnender Ermüdung sind, wie der eine von uns (Boruttau) an anderer Stelle ausführlicher auseinandersetzt, Kriterium eines Zustandes guter Leistungsfähigkeit der Nervenfasern. Die positive Nachschwankung ist ja schon von ihrem Entdecker Ewald Hering mit dem Restitutionsvorgang in Zusammenhang gebracht worden; sie tritt zurück: bei tiefer Temperatur und unter Einwirkung der Narkotica, zu denen auch das Kohlendioxyd gehört.

Diese Agenzien dehnen im Beginn ihrer Einwirkung stark den Verlauf der Erregungserscheinungen; später, wenn durch tiefe Narkose oder starke Ermüdung eine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit in hohem Maße eingetreten ist, kommt es zum Verschwinden der negativen Retention, wobei durch dauernde Negativierung der Längsoberfläche eine Verminderung des Längs-Querschnittstroms ablesbar werden kann, soweit nicht Einflüsse sie kompensieren, die auf die Negativität des Querschnittes herabsetzend wirken.

Der Aufenthalt der Froschnerven in Ringerscher Lösung, die mit SrCl_2 -Lösung in geeignetem Verhältnis gemischt ist, setzt nach kurzdauernder Steigerungsphase unweigerlich die Leistungsfähigkeit herab, in ähnlicher Weise, wie es auch bei Zusatz von CaCl_2 , BaCl_2 und MgCl_2 -Lösungen entsprechender molekularer Konzentration der Fall ist. In allen Fällen ist bei rechtzeitiger Abspülung und Wiederübertragung in reine Ringerlösung eine Wiederherstellung der anfänglichen Leistungsfähigkeit ganz oder teilweise möglich.

Wie sich in dieser Beziehung Sr, Calcium und Magnesium verhalten, soll in folgendem durch verkürzte Wiedergabe einiger Versuchsbeispiele erläutert werden.

1. Versuch vom 19. VII. 1921. 3 frische Doppelschiadici von *Rana temporaria* in neutraler Ringerlösung. Beginn 11 Uhr. Aluminiumsaite, soweit entspannt, daß einmal 10^{-7} Amp. gleich 120 mm Ablenkung.

Doppelnerv	I	II	III
1. Längsquerschnittstrom (mm Abl.) . . .	+ 200	+ 150	+ 250
2. Reizschwelle für Einzelöffnungsschlag (ohne Eisenkern) in mm RA	90	80	75
3. Bei dreimaliger Tetanisation mit 60 mm RA je 15 Sek. lang. Negative Schwankung	— 35	— 18	— 50

	Doppelnerv	I	II	III
4. Nach Aufhören derselben.		neg. Ret.	neg. Ret.	pos. Nachschwankg. +2
5. Tetanisation wie oben 2 Minuten lang.				
Negative Schwankung		-40	-25	-60
6. Nach Aufhören derselben.		Pos. N. + 2	+1,5	+1
7. Einzelschwankung, Charakter.		deutl. gedehnt	deut. ged.	stark ged.
8. Die Präparate werden gelegt.		11 ^h 25' in gleiche Teile Ringer und isot. Strontiumchlorid	11 ^h 35' in gleiche Teile Ringer und isot. Calciumchlorid	11 ^h 40' Ringer neutral
	wieder untersucht um	1 ^h 35'	1 ^h 25'	1 ^h 15'
1. Längsquerschnittstrom		+200	+200	+250
2. Reizschwelle Öffnungsschl. mm RA		60	50	65
3. Dreimal. Tetanis. wie oben, neg. Schw.		-17	-6	-45
4. Nach Aufhören		glatter Abf.	pos. Nachschwkg. +1	neg. Retent.
5. Tetanisation 2 Min., neg. Schwankung		-12	-4	-75
6. nach Aufhören.		pos. N. + 2	neg. Ret.	starke neg. Ret.
7. Einzelschwankung, Charakter.		gedehnt	nicht ged.	mäß. ged.
8. Die Präparate kommen		in Ringer u. Strontiumchlorid zur.	in Ringer u. Calciumchlorid zur.	in Ringer zurück

Nervenpräparate vom 19. VII. 1921, untersucht nach 48 Std. am 21. VII. 1921. Beginn 11 Uhr, physikal. Konstanten wie früher.

	Doppelnerv	I	II	III
		aus strontiumh. Ringer	aus calc.-halt. R.	aus reinem Ringer
1. Längsquerschnittstrom		20	70	30
2. Reizschwelle Öffnungsschl. mm RA		30	unerregbar	50
3. Bei Tetanis. wie oben neg. Schw.		- Spur		-3
4. Nach Aufhören				neg. Retent.

Die Herabsetzung der Leistungsfähigkeit sowohl durch den erhöhten Ca-Ionen-gehalt als durch den äquivalenten Sr-Gehalt ist schnell deutlich. Die Wiederherstellungsfähigkeit wurde hier nicht untersucht; sie kam deutlichst zur Beobachtung in dem durch 3 Tage fortgesetzten Versuch 2.

2. Versuch vom 25. VII. 1921. Drei ganz frisch präparierte Doppelischiadici. Physikal. Verh. Ssp. 60 mm, sonst wie oben. Beginn 11 Uhr.

	Doppelnerv	I	II	III
1. Längsquerschnittstrom mm Abl.		45	160	200
2. Reizschwelle Öffnungsschl. mm RA		95	105	120
3. Bei Tetanis. 50 mm RA 3 mal 15 Sek. Neg. Schwankg. mm Abl.		-10	-15	-35
4. Nach Aufhören pos. Nachschwankg.		+2	+ Spur	+2

	Doppelnerve	I	II	III
5. Tetanis. 2 Minuten Neg. Schwankg.		-11	-17	-37
6. Nach Aufhören pos. Nachschwankg.		+3	+Spur	+3
7. Einzelschw. Charakter		etw. ged.	nicht ged.	wenig ged.
8. Die Präparate kommen		11 ^h 39'	desgl.	11 ^h 46'
		in gl. Teile R. u. 4fach hyperton. Magnesium- chlor.-Lösg.	in reinen Ringer	in gl. Teile R. u. 4fach hyperton. Strontium- chlor.-Lösg.

	Präparat um	I	II	III
1. Längsquerschnittstrom mm Abl.	11 ^h 50'	+80	+200	+200
2. Reizschwelle Öffensch. mm RA		80	105	85
3. Tetanisation 50 mm RA dreimal je 15Sek. neg. Schw. mm Abl.		-12	-35	-3
4. Nach Aufhören		neg. Retent.	PN +1	+Spur
5. Tetanisation 2 Min. lang neg. Schw.		-10	-40	-2
6. Nach Aufhören pos. Nachschwankg.		+5	+19	+Spur
7. Einzelschwankg. Charakter		nicht ged.	gedehnt	n. gedehnt
8. Reizsch. Öffngsch. mm RA		80	105	80
9. Die Präparate kommen		11 ^h 57'	desgl. in	12 ^h 04'
		in magnes.- chloridhalt. R. zurück	rein. R. zurück	in Sr.-chlorid- halt. R. zurück

	Weitere Untersuchung	12 ^h 15'	12 ^h 20'
1. Längsquerschnittstrom		+40	+80
2. Reizschwelle Öffenschl. mm RA		40	unerregbar!
3. Tetanisation 30 mm RA 3 mal 15Sek. neg. Schw.		-1	
4. Nach Aufhören		neg. Ret.	
5. Einzelschwankg. Charakter		?	
Die Präparate kommen		in reine Ringerl.	in reine R.-L.

Erneute Untersuchung von 1^h 30' an.

	I	II	III
1. Längsquerschnittstrom mm Abl.	+60	+130	+60
2. Reizschwelle Öffensch. mm RA	95	105	110
3. Tetanisation 50 mm RA 3 mal 15 Sek. Neg. Schwankg. mm Abl.	-15	-25	-12
4. Nach Aufhören	+4	+2	-3
5. Tetanisation 2 Min. lang. Neg. Schwkg.	-20	-27	-11
6. Nach Aufhören	+10	+4	-4
7. Einzelschwankg. Charakter	gedehnt	gedehnt	gedehnt
8. Reizschwelle Öffngschl. mm RA	95	105	110
9. Präparate kommen	alle drei in reine Ringerlösung.		

Fortsetzung am 26. VII. 1921.

Beginn der Untersuchung 11^h 05'.

	I	II	III
1. Längsquerschnittstrom mm Abl.	+110	+140	+200
2. Reizschw. Öffnschl. mm RA	80	80	100
3. Tetanis. 40 mm RA 3 mal 15 Sek. Negat. Schwkg. mm Abl.	-2	-25	-15
4. Nach Aufhören	neg. Retent.	pos. N. +1	+3
5. Tetanisat. 2 Min. lg., neg. Schw.	-3	-25	-15
6. Nach Aufhören	gl. Abf.	+1	erst neg. Ret. dann pos. Schwkg. +2
7. Einzelschwang. Charakter	etw. gedehnt	etw. ged.	wenig ged.
8. Präparate kommen	11 ^h 12' in magnesium- chloridhaltig. R. wie oben.	11 ^h 22' in gl. T.R.u.4fach hyperton. Kochsalzlg.	11 ^h 34' in Sr.-hal- tigen Rin- ger

Zweite Untersuchung:

	I um 11 ^h 35'	II um 11 ^h 45'	III um 11 ^h 54'
1. Längsquerschnittstrom mm Abl.	+150	+200	+150
2. Reizschwelle Öffnschlag mm RA	60	110	80
3. Tetanisation 40 RA 3 mal 15 Sek. Neg. Schw. mm Abl.	- Spur	-27	-2
4. Nach Aufhören	?	pos. N. +3	+Spur
5. Tetanisation 2 Min. lg., neg. Schw.	- Spur	-22	-2
6. Nach Aufhören	?	pos. N. +2	+Spur
7. Einzelschwkg, Charakter	nicht ged.	gedehnt	nicht ged.
8. Die Präparate kommen zurück	11 ^h 42' in Mg.-halt. Ringer	11 ^h 50 in NaCl-hyper- ton. R.-gem.	11 ^h 59' in Sr.-haltig. Ringer.

Dritte Untersuchung, 26. VII. 1921

	I aus MgCl ₂ um 1 ^h 04'	II aus NaCl 12 ^h 56'	III aus SrCl ₂ 1 ^h 06'
1. Längsquerschnittstrom mm Abl.	+50	+160	+50
2. Reizschwelle Öffnschlag mm RA	unerregbar	90	unerregbar
3. Tetanis 3 mal 15 Sek. 40 RA, neg. Schwkg. mm Abl.		-20	
4. Nach Aufhören pos. Nachschw.		+3	
5. Tetanis. 2 Minuten lang, neg. Schw.		-30	
6. Nach Aufhören pos. Nachschw.		+10	
7. Einzelschwankung, Charakter		stark gedehnt mit pos. Nach- schw. +1	
8. Präparate kommen alle drei in reine Ringerlösung			1 ^h 10'

Letzte Untersuchung am 27. VII. 1921. Beginn 11 Uhr, alle Präparate aus reiner Ringerlösung.

	I	II	III
1. Längsquerschnittstrom mm Abl.	+30	+50	0
2. Reizschwelle Öffnschl. mm RA	80	90	fast unerregbar
3. Tetanis. 3 mal 15 Sek. 40 mm RA Neg. Schwankg.	-3	-30	
4. Nach Aufhören	gl. Abfall	gl. Abfall	
5. Einzelschw. Charakter	nicht ged.	nicht ged.	

Aus diesem Versuch ist deutlich ersichtlich, daß durch sowohl Mg- als auch Sr-Ionengehalt des Mediums bis zu doppelter Hypertonie sehr bald eine deutliche Verminderung der Leistungsfähigkeit eintritt, sowohl in bezug auf die Erregbarkeit, als in bezug auf die Resistenz gegen Ermüdung, Fähigkeit, den Aktionsverlauf zu dehnen usw. Diese Verminderung geht bei längerem Aufenthalt bis zur völligen Unerregbarkeit; bei rechtzeitigem Verbringen in normales Medium konnte völlige Wiederherstellung erzielt werden; bei der magnesiumhalt. Lösung konnte der Vorgang ein zweites Mal wiederholt werden; bei der strontiumhalt. war in diesem Falle die Wiederherstellung nicht mehr geglückt.

Daß die Hypertonie nicht das wirksame Moment ist, zeigte sich darin, daß gleich starker Zusatz von NaCl sogar die Leistungsfähigkeit erheblich steigerte.

Nachdem unsere Versuche einwandfrei den hemmenden Einfluß des Strontiums auf das peripherische Nervensystem dargelegt hatten, blieb noch die Aufgabe, wo der Hauptangriffspunkt des Strontiums zu suchen ist und ob sonst noch andere Momente, etwa Beeinflussungen reflektorischer Art von seiten des zentralen Nervensystems, wesentlich mitsprächen.

Eine besondere Bedeutung schien uns hierbei die Frage zu spielen, ob bei dem Strontium eine echte Curare- oder eine curareähnliche Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen in Betracht käme. Letzteres schien uns von vornherein wahrscheinlich, da bei den übrigen zweiwertigen Erdalkalitionen eine derartige Beeinflussung unverkennbar ist. Es darf wohl heute mit Sicherheit angenommen werden, daß diese Wirkung — die wir von vornherein als eine Pseudocurarewirkung bezeichnen möchten — bei den Erdalkalien auf einer Störung der übereinstimmenden Geschwindigkeit des Reagierens zwischen peripherem Nerv und Muskel beruht, wie das Boruttau bereits früher auseinandergesetzt hat. Nicht so bei der echten Curarewirkung. Zwar hatte das Ehepaar Lapicque¹⁾ die „Störung der Resonanz“ als das Wesen der Wirkungsweise auch des Curare und der verwandten Stoffe angenommen, diese Deutung kann aber schon durch die Feststellung Gartens²⁾, daß ja das Curare auf den peripheren Nerven als solchen überhaupt keinen Einfluß hat, sowie durch die Untersuchungen Böhm³⁾ und Boruttau⁴⁾ als widerlegt gelten. Anders steht es anscheinend mit dem Einfluß der verschiedenen Stoffe auf die peripheren Synapsen, für welche Wiechmann⁵⁾ die Wirkung als allgemeingültig angenommen hat. Während also in diesem eben genannten Punkte, nämlich der Wirkungsweise auf die Synapsen des Curare und Magnesiums — für dieses hat Meltzer die echte Curarewirkung nachgewiesen — einerseits, der zweiwertigen Erdalkalien andererseits auf eine Übereinstimmung zu rechnen

¹⁾ Lapicque, Compt. rend. de la soc. de biol. **65**, 733. 1909; **68**, 1067. 1910.

²⁾ Garten, Arch. f. experim. Path. **68**, 243. 1912.

³⁾ Böhm, Arch. f. experim. Path. **63**, 177. 1910.

⁴⁾ Boruttau, Zentralbl. f. Physiol. **31**, 303. 1917.

⁵⁾ Wiechmann, Berichte f. d. ges. Physiol. **2**, 174. 1920.

war, konnten wir erwarten, daß sich in anderen Momenten und so auch in bezug auf die periphere Anästhesierung wesentliche Unterschiede in betreff der Angriffspunkte ergeben würden.

Hierauf schien uns schon die Stellung des Strontiums zwischen dem körpereigenen Calcium und dem so giftigen Barium bestimmte Wege zu weisen.

Die Versuche wurden alle unter den gleichen Bedingungen an Fröschen angestellt. Die linke Arteria femoralis des Frosches wurde jeweils unterbunden und ihm hierauf bestimmte Mengen der Lösungen in die Lymphsäcke injiziert. Nach Resorption der Quaddeln wurden links und rechts an den beiden freigelegten und zentral unterbundenen Nervi ischiadici indirekte und an den Musculi gastrocnemii direkte Reizungen mittels Einzelschlägen und Tetanisierung vorgenommen und die Schwellenwerte beim ersten Eintritt einer Reaktion notiert. Wir arbeiteten dabei mit einer Primärspannung von 2 Volt (1 Akkumulator) und benutzten ständig den Eisenkern.

Versuch I. 15. X. 1921. 10 Uhr 30 Min. vormittags.

Injektion von 5 ccm einer vierfach isotonischen SrCl_2 -Lösung.

10 Uhr 45 Min. Atmungstillstand, Reflexe stark herabgesetzt.

Tetanisierung	Reizung	links	rechts	} Rollenabstand in mm
	indirekt	340	310—300	
	direkt	160	170	

1 Uhr 15 Min. Schenkel werden isoliert.

Einzelschläge	indirekt	Ö 310	Ö 270
	direkt	Ö 190	Ö 210
		S 160	S 190

Ö = Öffnungsinduktionsschlag, S = Schließungsinduktionsschlag.

Versuch II. 17. X. 1921. 12 Uhr 45 Min. vormittags.

Injektion von 5 ccm einer doppelt isotonischen MgCl_2 -Lösung. Schnelle Respirationslähmung.

Tetanisierung	Reizung	links	rechts	} Rollenabstand in mm
	direkt	250	280	
	indirekt	310	140	

Einzelschläge	direkt	Ö 150	Ö 180
	indirekt <td>Ö 140</td> <td>unerregbar</td>	Ö 140	unerregbar

Versuch III. 18. X. 1921. 11 Uhr vormittags. Injektion von 2 ccm einer doppelt isotonischen SrCl_2 -Lösung.

Tetanisierung	Reizung	links	rechts
	direkt	170	180
	indirekt	460	420
Einzelschläge	indirekt	Ö 330	Ö 340

Versuch IV. 21. X. 1921. 11 Uhr 20 Min. vormittags. Injektion von 5 ccm einer doppelt isotonischen $MgCl_2$ -Lösung nach 30 Minuten:

Einzelschläge	Reizung	links	rechts	} Rollenabstand in mm.	
		indirekt	Ö 320 S 300		Ö 160 S 130
direkt	Ö 170 S 140	Ö 170 S 140			
	Tetanisierung	indirekt	350 180		160 180
Nach 2 Stunden:					
Einzelschläge	Reizung	links	rechts		
		direkt	Ö 180 S 150	Ö 140 S 100	
indirekt	Ö 300 S 220	Ö 0 S 0			
	Tetanisierung	indirekt	270 140	0 120	

Aus den eben wiedergegebenen Versuchen dürfte der Unterschied zwischen dem Strontium und dem Magnesium in bezug auf ihre Curarewirkung deutlich hervorgehen. Überblicken wir nochmals kurz die Wirkungsweise des Strontium auf das periphere Nervensystem, so ergibt sich folgendes Bild: Sowohl auf die sensiblen als auch auf die motorischen Nervenstämmen übt das Strontium eine hemmende Wirkung aus. Die Herabsetzung der Erregbarkeit, die der Gruppe der Erdalkalien in ihrer Gesamtheit eigen ist, äußert sich bei elektrischer Prüfung am Kaltblütternerv in einer Verlängerung des zeitlichen Ablaufs der Aktionsströme, und zwar steht das Strontium auch hier zwischen dem Calcium und dem Barium, indem es stärker als ersteres und schwächer als letzteres in genanntem Sinne seine Beeinflussung geltend macht¹⁾. In der praktischen Auswirkung, nämlich der Leistungsverminderung wozu auch eine Herabsetzung der Leitungsgeschwindigkeit gehört, ähnelte es dem Magnesium, ebenso wie auch die Aufhebung ihrer Wirkung durch geeignete Behandlung mit physiologischen Salzgemischlösungen bei beiden erreicht werden kann. Allerdings ist zu bemerken, daß gerade den Nerven gegenüber die schädigende Wirkung des Strontiums im Vergleich zu äquimolekularen Lösungen von Magnesium intensiver zu sein scheint und das Strontium bei geeigneter Konzentration schon zu den irreversiblen Schädigungen, welche das Barium hervorrufen kann, überleitet. Über die Toxizität im speziellen wird noch weiter unten die Rede sein.

¹⁾ Siehe auch die vorläufige Mitteilung des einen von uns (B.) im Zentralbl. f. Physiol. **31**, 1. 1916.

Wesentliche Unterschiede bestehen zwischen dem Strontium und Magnesium in den Angriffspunkten, an welchen beide Elemente ansetzen. Während das Magnesium eine durchaus curareartige Wirkung besitzt, kann man beim Strontium nur von einer Pseudocurarewirkung sprechen, d. h., es hat keinen lähmenden Einfluß auf die motorischen Nervenendigungen, sondern wirkt nur hemmend auf die peripherischen Nervenfasern in ihrem Verlauf, wie wir durch geeignete Versuche an Kaltblütern feststellen konnten.

Noch mehr als am peripheren Nervensystem machen sich die grundlegenden Unterschiede zwischen Magnesium und Strontium in ihrer Beziehung zum zentralen Nervensystem bemerkbar.

Meltzer konnte durch subcutane Einspritzung von geeigneten Dosen von Magnesiumsalzlösungen eine ziemlich langdauernde tiefe Narkose mit vollständiger Muskeler schlaffung erwirken, von der sich die Tiere wieder ganz erholten. Es zeigte sich also hiermit, daß das Magnesium den echten Narkoticis sehr nahe steht.

Das Material, an dem Meltzer und Auer ihre diesbezüglichen Versuche angestellt haben, ist reichlich und mannigfach. Sie hatten Kaninchen, Katzen, Hunde, Meerschweinchen, Hühner und Frösche zur Verfügung und kommen zu dem Schluß, daß die wirksame Dosis zwischen 1 und 2 g pro Kilo Körpergewicht liegt und daß im allgemeinen eine Anästhesie mit 1,5 g des Salzes pro Kilo Körpergewicht bei fast allen Tieren erreicht wird. Letztere Dosis hatten sie besonders für Kaninchen, mit denen auch wir experimentierten, als untere Grenze angenommen, während sie vor Dosen über 1,75 g warnen, da dann die Gefahr der Atemlähmung sehr groß sei.

Wir konnten bei unseren Versuchen beobachten, daß nicht nur bei den verschiedenen Tierarten, wie Meltzer und Auer beschreiben, Unterschiede bestehen, sondern daß auch innerhalb der Tierspezies selbst individuelle Schwankungen in betreff des Vertragens der einzelnen Dosen zweifellos vorhanden sind. So verloren wir ein Tier, das nur 1,72 g pro Kilo Körpergewicht erhalten hatte, während ein zweites überhaupt erst durch 2,4 g Magnesiumchlorid pro Kilo Körpergewicht in Narkose gebracht werden konnte. Auch hier bedienten wir uns zum Vergleich äquimolekularer Lösungen und geben in folgendem die angestellten Versuche kurz wieder.

Versuch I. 19. X. 1921. 12 Uhr 20 Min. vormittags.

Kaninchen I, 1130 g schwer, Kaninchen II, 1140 g schwer. Beide Kaninchen erhalten äquimolekulare Lösungen, die 1,6 g pro Kilo Körpergewicht entsprechen, und zwar: Kaninchen I 7 ccm einer $MgCl_2$ - und Kaninchen II die gleiche Menge einer ebenso berechneten $SrCl_2$ -Lösung. Nach 50 Minuten war bei beiden Tieren noch keine Veränderung des Befindens eingetreten, Lidreaktion bei beiden noch

vorhanden. Daraufhin wurden nochmals 0,8 g der betreffenden Salze in Lösung gegeben (wieder subcutan). Daraufhin ist Kaninchen I nach 30 Minuten in völliger Narkose mit Erlöschen aller Reflexe, woraus es erst nach 2 Stunden wieder erwacht. Kaninchen II macht einen matten und trägen Eindruck, alle Reflexe sind jedoch auslösbar; von einer Narkose ist nicht die Rede.

20. X. 1921. Beide Kaninchen leben. I ist vollkommen frisch, II erscheint noch etwas matt.

Versuch II. 20. X. 1921. 11 Uhr vormittags.

Kaninchen I, 850 g, Kaninchen II, 1525 g.

11 Uhr 20 Min. Subcutane Injektionen von Lösungen, die 1,72 g der Salze pro kg Körpergewicht entsprachen. (Kaninchen I: $MgCl_2$, Kaninchen II: $SrCl_2$.)

5 Minuten nach der Injektion befindet sich Kaninchen I in tiefer Narkose. Bereits nach 10 Minuten tritt völliger Atemstillstand ein. Die Atmung bleibt trotz manueller Wiederbelebungsversuche und trotz Injektion von 5 ccm einer 5proz. $CaCl_2$ -Lösung dauernd fort. 45 Minuten nach der ersten Injektion wird das Tier seziert, es stellt sich heraus, daß das Herz noch schlägt, das Tier ist also nur „scheintot“ gewesen.

Auch diesmal konnten bei Kaninchen II keinerlei Andeutungen von Narkose gefunden werden.

Zur Prüfung wurde nochmals einem Kaninchen von 1310 g Gewicht eine Magnesiumchloridlösung subcutan injiziert, deren Konzentration einem Gehalt des Salzes von 1,6 g pro kg Körpergewicht für das Tier entsprach. Nach 20 Minuten trat Grenznarkose ein, aus der das Tier nach weiteren 40 Minuten wieder frisch erwachte.

Es ergibt sich also, daß das Strontium auf das Zentralnervensystem nicht im mindesten die stark narkotisierende Wirkung ausübt wie das Magnesium. Allerdings war im Gegensatz zu diesem auch eine schädigende Wirkung auf das Atemzentrum beim Strontium nicht zu verzeichnen. Erwähnenswert erscheint uns aber doch, daß die Tiere, denen Strontium injiziert war, im ganzen träger wurden, und daß diese Trägheit, die wir wohl den peripherischen Einflüssen des Sr auf motorische und sensible Nerven zuschreiben müssen, bedeutend länger anhielt als bei den mit Mg behandelten Tieren, welche aus ihrer Narkose erwacht, sofort wieder frisch und völlig erholt waren.

Wie gering in der Tat der Einfluß des Strontium auf das Großhirn ist, geht weiterhin aus dem folgenden Versuch hervor, bei welchem wir bei einem Kaninchen nach Freilegung des Großhirns die Rindenerregbarkeit vor und nach Injektionen von Strontiumlösungen prüften. Die elektrische Reizung der einzelnen Felder erfolgte gleichmäßig mit einer primären Spannung von 4 Volt (2 Akkumulatoren); bei der Ablesung des Rollenabstandes ist zu berücksichtigen, daß wir hier auch den Eisenkern anwandten.

Versuch: 3. XI. 1921. Kaninchen, männlich 3625 g.

1 Uhr: Trepanation und Freilegung des linken Großhirns in Chloroform-Äthernarkose.

1 Uhr 20 Min.: erste Reizung des linken motorischen Rindenfeldes. Eintritt der Reaktion an der rechten Vorderextremität beim Rollenabstand von 120 mm. Linkes Rindenfeld — rechte Hinterextremität; Rollenabstand 115 mm.

1 Uhr 25 Min.: subcutane Injektion von 15 ccm einer molekularen SrCl_2 -Lösung.

1 Uhr 45 Min.: Reizung linkes Rindenfeld — rechte Vorderextremität; Rollenabstand 120 mm; linkes Rindenfeld — rechte Hinterextremität, Rollenabstand 100 mm.

1 Uhr 50 Min.: tritt Zwangsstellung des Kopfes ein. Kopf- und Halswirbelsäule sind halb links gedreht.

3 Uhr: Reizung linkes Rindenfeld — rechte Vorderextremität: 105 mm — Tier springt plötzlich auf, danach noch stärkere Zwangsstellung und Drehung des Kopfes. Reizung linkes Rindenfeld, rechte Hinterextremität; Rollenabstand 105 mm.

Wir dürfen also wohl aus alledem schließen, daß in therapeutischer Hinsicht das Strontium wohl eine Einwirkung auf das peripherische Nervensystem im oben genannten Sinne besitzt, daß aber die Versuche, die Epilepsie zu beeinflussen, wie das hauptsächlich in Frankreich geschehen ist, wenigstens mit den bisher angewandten Strontiumverbindungen eine Berechtigung nicht besitzen.

Zum Schluß der Betrachtungen über die Wirkung des Strontiums auf das Nervensystem seien noch die Versuche mitgeteilt, die wir an Kaltblütern unter Ausschaltung des Großhirns hinsichtlich der Beeinflussung der unterhalb desselben gelegenen Reflexbahnen angestellt haben.

Froschen wurde zunächst das Großhirn mittels Trepanation freigelegt und exstirpiert. Nachdem sie sich erholt hatten — meist nach 24 Stunden — wurde die normale Reflexzeit auf Reiz mittels Eintauchens beider Hinterfüße in zehnfach verdünnter Schwefelsäure festgestellt und darauf die Injektionen mit äquimolekularen Lösungen in die Lymphsäcke vorgenommen. In gleichen Abständen wurden dann die Reflexzeiten erneut geprüft und notiert. Wo keine Gewichtsverhältnisse angegeben sind, handelt es sich um ungefähr gleich schwere Tiere.

1. Versuch. 7. X. 1921.

Frosch I	7 Sekunden	} normale Reaktionszeit.
Frosch II	3 Sekunden	
Frosch III	4 Sekunden	

Injektion von doppelt isotonischen Lösungen: 5 ccm.

NaCl Frosch (I)	SrCl_2 Frosch (II)	CaCl_2 Frosch (III)	nach
6 Sek.	7 Sek.	4 Sek.	10 Min.
12 Sek.	8 Sek.	3 Sek.	20 Min.
8 Sek.	8 Sek.	3 Sek.	30 Min.
11 Sek.	9 Sek.	8 Sek.	60 Min.
10 Sek.	6 Sek.	5 Sek.	90 Min.

Frosch III ist durch die Injektion ziemlich stark mitgenommen. Nach 24 Stunden Reaktionszeit: Frosch I ?; Frosch II 4 Sek., Frosch III 6 Sek. Statt des NaCl-Frosches, der ungleich reagiert, wird ein anderer dekapitierter Frosch genommen. Seine normale Reaktionszeit beträgt 2 Sek.

Ia. 8. X. 1921. Injektion von vierfach isotonischen Lösungen

NaCl-Fr.	SrCl ₂ -Fr.	CaCl ₂ -Fr.	nach:
1 Sek.	5 Sek.	2 Sek.	10 Min.
2 Sek.	9 Sek.	2 Sek.	40 Min.
4 Sek.	8 Sek.	3 Sek.	70 Min.

Bewegungen des CaCl₂-Fr. träge. Befinden der beiden Frösche gut.

Versuch II. 10. X. 1921. Strontium-Fr. tot. Neuer Frosch dafür mit Reaktionszeit von 2 Sek. Außerdem wird ein weiterer Frosch für Injektionen mit MgCl₂ präpariert. Beide erhalten 5 ccm einer vierfach isotonischen SrCl₂ resp. MgCl₂-Lösung.

SrCl ₂ -Fr.	MgCl ₂	nach
2 Sek.	sofort tot	5 Min.
4 Sek.		10 Min.
7 Sek.		15 Min.
8 Sek.		20 Min.

Nach 35 Min. ist auch der Strontium-Fr. tot.

Ein neuer (sehr kleiner) Frosch wird für Injektion einer dreifach isotonischen Lösung genommen. Normale Reaktionszeit 2 Sek. Reaktionszeit nach der Injektion:

Nach 5 Min.	1 Sek.
10 Min.	2 Sek.
15 Min.	5 Sek.

Nach 2 Stunden ist der Frosch tot.

Versuch III. 10. X. 1921.

Frosch I NaCl	36,5 g schwer,	1 Sek. normale Reaktionszeit.
Frosch II SrCl ₂	50,5 g schwer,	2 Sek. normale Reaktionszeit.
Frosch III CaCl ₂	34 g schwer,	2 Sek. normale Reaktionszeit.
Frosch IV MgCl ₂	26 g schwer,	4 Sek. normale Reaktionszeit.
Frosch IIa SrCl ₂	37 g schwer,	2 Sek. normale Reaktionszeit.

Es erhalten Frosch I und II je 5 ccm, Frosch III und IIa je 3 ccm und Frosch IV 2 ccm einer doppelt molekularen Lösung des betreffenden Salzes injiziert.

Frosch IV ist in schwerer Narkose. Reaktionszeit nach 2 Stunden:

Frosch I	II	III	IV	IIa
2 Sek.	13 Sek.	4 Sek.	17 Sek.	5 Sek.

Frosch II ist 3 Stunden nach der Injektion tot.

IIa. Am 13. X. 1921 wurden nochmals dem Frosch IIa 2 ccm einer doppelt molekularen Lösung injiziert. Reaktionszeit nach:

10 Min.	9 Sekunden,
40 Min.	13 Sekunden,
70 Min.	23 Sekunden,
80 Min.	24 Sekunden.

Folgendes sei aus den eben wiedergegebenen Versuchen hervorgehoben. Ganz allgemein vermögen NaCl-Lösungen weder hemmende noch erregbarkeitssteigernde Wirkung auszuüben. Dies ergab sich bei allen Konzentrationen, die wir anwandten. Ebenso ist die Wirkung des Calciums nur gering. Anders verhalten sich Strontium und Magnesium. Hier ist der hemmende Einfluß bereits von doppelt molekularen

Lösungen deutlich. Allerdings nimmt damit auch die toxische Wirkung zu. Interessant ist hierbei der Vergleich, den wir bei Versuch II anstellen konnten. Nach Einspritzung von 5 molekularen Lösungen verfiel der Magnesiumfrosch sofort in allgemeine Starre, fiel nach plötzlichem, kurzem Aufsprung auf den Rücken und blieb tot liegen, während der Strontiumfrosch noch 35 Min. lebte. Bei ihm sowie bei den übrigen Strontiumfröschen trat der Tod durch Herzstillstand ein, während beim Magnesium die Todesursache eine zentrale Lähmung ist, welche sich im Aufhören der Atembewegungen äußert. Besonders beweisend ist hierfür auch der Versuch mit subcutanen Injektionen am Kaninchen, den wir oben beschrieben. Die tödliche Dosis ist beim Kaltblüter, und zwar bei subcutaner Injektion für das Strontium höher anzusetzen als für das Magnesium. Sie entspricht ungefähr einer Menge von 2,5 g des Chlorids pro Kilo Körpergewicht.

Etwas besser als über die Einflüsse des Strontiums auf das Nervensystem sind wir, wenigstens in großen Zügen, aus bereits vorliegenden Arbeiten über seine Wirkung auf das Herz und die Gefäße unterrichtet. Da der eine von uns (G.) an anderer Stelle ausführlich über die Wirkung des Strontiums auf Herz und Gefäße berichten wird, soll hier nur eine kurze Darstellung folgen.

Es geht aus den bisher veröffentlichten Arbeiten hervor, daß auch auf das Herz schwächere, d. h. molekulare Lösungen dieselbe Wirkung haben, wie sie der eine von uns (G.) bereits bei den peripherischen Nerven beobachten konnte: sie steigern nämlich [wie schon Rutkewitsch¹⁾ in seiner Arbeit ausführt] die Reizbarkeit und Contractilität des Herzmuskels. Umgekehrt aber rufen stärkere Lösungen auch hier eine Herabsetzung der Reizbarkeit hervor. Diese Herabsetzung kann nun so weit gehen, daß — wie bereits oben gezeigt — völliger Herzstillstand eintritt, und hierin zeigt sich wiederum der Übergang zu den irreversiblen Schädigungen, dem wir schon beim Nerven begegnet sind. Ob die Ursache dort dieselbe ist, möchten wir dahingestellt sein lassen, jedenfalls liegt sie aber beim Herzen in einer Zustandsänderung der Eiweiß- und Lipoidkolloide durch das Strontium, wie sie nach Bechhold²⁾ in noch viel ausgeprägterem Maße bei den Schwermetallsalzen zu finden ist.

Andererseits ist in gewissen Fällen die therapeutische Beeinflussung von Herzscheidigungen bei geeigneter Konzentration ganz unverkennbar. Das geht besonders aus den Untersuchungen hervor, die der eine von uns (B.) über das Kammerflimmern des überlebenden Warmblüterherzens und seine Beeinflussung angestellt hat³⁾.

¹⁾ Rutkewitsch, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **129**, 457. 1909.

²⁾ Bechhold, Die Kolloide in der Medizin und Biologie, 2. Aufl., S. 413.

³⁾ Boruttau, Zeitschr. f. experim. Pathol. **20**, H. 1. 1919.

Boruttau hatte nämlich gezeigt, daß das Nachflimmern, welches er durch Wechselströme bestimmter Breite der Frequenz und Intensität an überlebenden Katzen- und Hundeherzen erzeugte, durch Speisung des Herzens mit Strontium oder Bariumlösung verhütet, vermindert oder aufgehoben werden kann. In diesem Punkte besteht also ein ausgesprochener Gegensatz zu dem Calcium, was im engen Zusammenhang mit dem bereits bei der Besprechung der Aktionsströme angeführten Antagonismus zwischen letzterem und dem Kalium stehen dürfte. Die Grundlage dieser Verminderung der Neigung zum Flimmern dürfte darin zu suchen sein, daß das Strontium und mehr noch das Barium die Erregungsdauer der Myokardzelle sowohl bei künstlicher als auch bei automatischer Erregung wesentlich vergrößert, wie von R. Mines¹⁾ und von Boruttau am Aktionsstrom und an der mechanisch registrierten Systole gezeigt wurde. Mit dieser Verlängerung der Erregungsdauer ist natürlich auch eine Verlängerung des Refraktärstadiums verbunden, und da nach den neueren Arbeiten von De Boer²⁾ und von Lewis³⁾ kein Zweifel möglich ist, daß Verkürzung der Refraktärperiode und Wirksamwerden im Kreise fortgeleiteter, zum Ausgangsort zurückkehrender Erregung die Grundlage des Herzflimmerns bildet, so ist die Flimmern verhütende Wirkung des Strontiums ohne weiteres verständlich.

Weiterhin aber zeigt das Strontium gerade hierin auch eine verwandte Wirkung zu einem echten Cardiacum, nämlich dem Campher. Auch dieses ist imstande, die Neigung sämtlicher Herzabteilungen zum Flimmern herabzusetzen, wie das in Bestätigung früherer Angaben von Seligmann u. a. Boruttau nachgewiesen hat. Es hat also der Gebrauch des Strontiums als Herzmittel durchaus eine gewisse, auf pharmakologische Eigenschaften beruhende Berechtigung, zumal auch noch andere Momente, die an die Wirkung der Digitalis erinnern, nämlich eine Verlangsamung der Schlagfolge und Hebung der systolischen Arbeit mit-sprechen.

Was den Blutdruck anbetrifft, so war nach dem, was wir über das Calcium und Barium wissen, auch beim Strontium eine Steigerung zu erwarten. Dieselbe trat nach intravenöser Injektion beim Kaninchen deutlich auf. Da die Kurve an anderer Stelle veröffentlicht werden soll, sei hier auf näheres Eingehen verzichtet.

Im Gegensatz zu dem dauernden Abfall des Blutdruckes nach Magnesium ist also beim Strontium eine schnell eintretende Steigerung des Blutdruckes nach einer primären, rasch wieder ausgeglichenen Senkung zu beobachten. Auch hierin steht das Strontium zwischen dem Calcium

¹⁾ Mines, Journ. of Physiol. **46**, 188. 1913.

²⁾ Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **178**, 1. 1920; **187**, 193. 1921.

³⁾ British Medical Journal, Nr. 3146. 1921. (Zusammenfassend.)

und dem Barium, aber es ist unverkennbar, daß seine Stellung viel näher dem Calcium als dem letztgenannten ist. Bekanntlich besitzt das Barium eine sehr intensive Wirkung auf Herz und Gefäßmuskulatur, die es — wenn nicht die starke Giftigkeit dagegen spräche — als Ersatz der Digitaliskörper und des Adrenins geeignet erscheinen ließe. Dabei ist die spezifische Affinität zum Herzmuskel, welche sich besonders in toxischer Hinsicht geltend macht, unverhältnismäßig größer als beim Calcium und beim Strontium. Bei einem unserer Versuche an Kaninchen, die wir mit intravenösen Einspritzungen äquimolekularer Lösungen dieser drei Salze in gleichen Mengen machten (es handelte sich um $\frac{1}{10}$ molekularer Konzentrationen), war die blutdrucksteigernde Wirkung des Calciums eben merkbar, das Strontium zeigte schon deutliche Erhöhung des Druckes, das Barium bewirkte nach wenigen Sekunden, in welchen wie auch bei den beiden anderen eine initiale, aber hier endgültige Senkung zu beobachten war, völligen Herzstillstand und Tod des Tieres. Inwieweit hier zentrale Wirkungen mitgesprochen haben, soll nicht näher erörtert werden; jedenfalls ist aber sicher, daß in der Beeinflussung sowohl des Blutdrucks als auch des Herzschlags von den drei Salzen dem Strontium die praktisch günstigste Wirkung zukommt.

(Aus dem Pathologischen Institut des Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg [Direktor: Prof. Dr. C. Hart].)

Störungen der Adrenalinbildung in den Nebennieren unter äußeren Einflüssen und ihre biologische Bedeutung.

Von

Dr. Bruno Peiser.

Assistenten des Instituts.

(Eingegangen am 17. Januar 1922.)

Die Meinungsverschiedenheit darüber, ob man unter Konstitution nur etwas Ererbtes oder auch Erworbenes zu verstehen habe, macht sich fast in jeder Abhandlung über das Konstitutionsproblem geltend. Wenn man den Gegensatz zwischen den beiden Ansichten, wie er beispielsweise eben wieder in den unmittelbar aufeinanderfolgenden Abhandlungen *Rössles*¹⁾ und *Toenniessens*²⁾ zum Ausdruck kommt, sieht, so läßt sich schwer einsehen, wie es zu einer Einigung kommen könne. Die Erfahrung geht aber über diesen Streit der Meinungen hinweg, die Erforschung der Tatsachen schreitet vorwärts, zu denen zunächst einmal auch die streng wissenschaftliche Feststellung gehört, was im Einzelfalle als aus dem ererbten Ahnengut stammend, was als während des Lebens erst erworben zu gelten hat. Oft genug ist schon darauf hingewiesen worden, daß diese Unterscheidung in vieler Hinsicht äußerst schwierig, ja geradezu unmöglich ist. Da ihr aber eine grundsätzliche Bedeutung zukommt, ist ihre möglichst weitgehende Durchführung eine der wichtigsten Aufgaben der Konstitutionsforschung.

Das gilt namentlich auch für das endokrine System, dessen Bedeutung für die individuelle Konstitution wir von Tag zu Tag höher einschätzen. Ergibt sich doch immer deutlicher der tiefgreifende Einfluß der innersekretorischen Organe auf Wachstum und Gestaltung, auf alle Lebensvorgänge des Organismus, und werden wir damit doch immer mehr auf die besondere Bewertung des endokrinen Systems hingewiesen,

¹⁾ *Rössle*, Rudolf Virchow und die Konstitutionspathologie. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1274.

²⁾ *Toenniessen*, Vererbungsforschung und innere Medizin. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 17. 1919. — Konstitution und Körperzustand. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 1341.

insofern, wie *Bauer*¹⁾ treffend bemerkt, seine Partialkonstitution, sowohl was den einzelnen Teil als auch die Konstellation aller Teile im großen System anbelangt, die Gesamtkonstitution des Organismus in ganz anderer Weise beeinflußt, als es die Partialkonstitution irgendeines anderen Organes zu tun vermag. Mit der Forderung, für jedes Individuum die endokrine Konstellation, die „pluriglanduläre Formel“ (*Stern*) genau zu bestimmen, was freilich auf große Schwierigkeiten stoßen muß, wird dies deutlich zum Ausdruck gebracht. Nicht mit Unrecht bezeichnet *Hart*²⁾ das endokrine System als Träger der Konstitution des Individuums, der Rasse, der Art überhaupt, indem er darauf verweist, daß die Bedeutung des endokrinen Systems offenbar weit über das einzelne Individuum, über die Ontogenese hinausgeht, sondern auch in der Phylogenese, in den unmerklichen Wandlungen, die fortlaufend sich auch jetzt abspielen müssen, geltend mache. Gerade in letzterer Hinsicht verdient das endokrine System besondere Beachtung, nachdem *Tandler*³⁾ die Vererbung erworbener Eigenschaften durch somatische Induktion auf dem Wege über endokrine Organe angenommen und *Hart*⁴⁾ bemüht gewesen ist, diese allgemein gehaltene Annahme auszubauen und vor allem auf eine gesicherte Grundlage zu stellen. Es besteht heute eine weit verbreitete Neigung, pathologische Konstitutionstypen, wie den Status thymico-lymphaticus, Infantilismus, Eunuchoidismus und auch *Stillers* Asthenia universalis zu erklären aus einer besonderen, krankhaften Einstellung des endokrinen Systems, und wie bei *Bartels* hypoplastischer Konstitution hat man wohl auch von „pathologischen Rassen“ gesprochen. Dagegen will ich nichts einwenden, denn aus *Harts* Versuchen läßt sich wohl mit Recht die Annahme ableiten, daß unter der Wirkung der endokrinen Drüsen die Bildung physiologischer Rassen wenigstens mit zustande gekommen ist, wie es z. B. der englische Forscher *Keith*⁵⁾ ohne sichere Begründung und gewiß nicht ohne Übertreibung behauptet hat. Warum sollte das also nicht für die Bildung pathologischer Rassen gelten, mindestens ins Auge zu fassen sein? Die wichtige Frage ist aber die: Handelt es sich in allen jenen Fällen pathologischer Konstitutionstypen um den sichtbaren anatomisch funktionellen Ausdruck einer abnormen Konstitution im

¹⁾ *Bauer*, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Springer, Berlin 1921.

²⁾ *Hart*, Konstitution und endokrines System. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre 6. 1920.

³⁾ *Tandler*, Konstitution und Rassenhygiene. Zeitschr. f. ang. Anat. u. Konstitutionslehre 1. 1913.

⁴⁾ *Hart*, Über die Vererbung erworbener Eigenschaften. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 28.

⁵⁾ *Keith, Arthur*, On the differentiation of mankind into racial types. Lancet. 1919, Nr. 5012.

Sinne einer in den Erbanlagen begründeten, von den Voreltern überkommenen individuellen Eigenart, oder aber ist mit der Möglichkeit irgendeiner Schädigung während des Individuallebens zu rechnen, sei sie auch noch so früh erfolgt und gehe sie selbst zurück über den Augenblick der Kopulation der Keimzellen auf eine Schädigung dieser noch im elterlichen Organismus? Bedenkt man, daß, wie *Hart*¹⁾ im Hinblick auf die Ansicht *Fischels*²⁾ z. B. bemerkt, der Wirkung endokriner Organe auf die Entwicklung der Frucht gegen die Einnistung des befruchteten Eies hin fast keine Grenze zu setzen ist, so wird klar, wie schwer jene Frage zu beantworten ist. Aber nicht einmal da, wo die Beobachtung und Forschung eher Erfolge verspricht, herrscht Klarheit und wir wissen eigentlich herzlich wenig über die Veränderungen der endokrinen Organe unter den Einflüssen des täglichen Lebens und ihrer Auswirkungen auf den Organismus.

Wie wichtig wäre ein sicheres Urteil über den Wert der Vorstellung *Benekes*³⁾, daß der Status thymico-lymphaticus eine erworbene Stoffwechselstörung sei, die sich einleitet mit einer Atrophie der Nebennierenrinde. Wie wichtig wäre es zu wissen, ob *Curschmanns* „Blutdrüenschwächlinge“ das von Haus aus sind oder erst infolge der mannigfachen Schädigungen während des Lebens. Erst bei einer klaren Beantwortung dieser Fragen kann man der weiteren nähertreten, ob etwa eine erworbene Schädigung des endokrinen Systems zur Bildung nicht nur eines rein individuellen abnormen Körperzustandes, sondern eines vererbaren pathologischen Konstitutionstyps führt.

Unter den endokrinen Organen nehmen die Nebennieren eine besondere Stellung ein, weil wir in dem Adrenalin das von ihnen oder vielmehr dem chromaffinen System gebildete Hormon kennen, wenngleich es heute von *Gley*⁴⁾ dieses Charakters zu entkleiden versucht wird. Halten wir aber vorerst daran fest, daß das Adrenalin das einzige uns in seiner chemischen Konstitution bekannte innere Sekret — wir behalten diesen Ausdruck absichtlich gegenüber dem von *Roux* eingeführten und namentlich von *Abderhalden* gebrauchten Wort „Inkret“, worunter die Pathologen schon seit langem etwas ganz anderes verstehen⁵⁾ — ist, so sind auch die Nebennieren das geeignetste Organ

¹⁾ *Hart*, Konstitution und Disposition. *Lubarsch-Ostertags* Ergn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. **20**, Abt. 1. 1922.

²⁾ *Fischel*, Die Bedeutung der entwicklungsgeschichtlichen Forschung für die Embryologie und Pathologie des Menschen. *Roux*. Vortr. u. Aufs. über Entwicklungsmechanik. 1912, H. 4.

³⁾ *Beneke*, Kriegspatholog. Tagung in Berlin. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* **27**, Beih. 3. 1916.

⁴⁾ *Gley*, Die Lehre von der inneren Sekretion. 1920.

⁵⁾ *Beneke*, Sekrete, Exkrete, „Inkrete“. *Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1921.

zu Untersuchungen über die endokrine Organfunktion unter den verschiedensten Einflüssen. Dabei wird freilich stets zu berücksichtigen sein, daß das Nebennierenmark nur einen Teil des Adrenalins bildet und es uns unmöglich ist, in exakten Zahlen die Menge des Adrenalins anzugeben, die von den chromaffinen Elementen außerhalb der Nebennieren namentlich etwa kompensatorisch gebildet wird.

Ohne im übrigen hier näher auf die Pathologie des chromaffinen Systems einzugehen, sei nur kurz darauf verwiesen, daß sie in der Konstitutionslehre eine große Rolle spielt. Wir kennen die Wichtigkeit des Adrenalins für den Tonus des Herz-Gefäßapparates, wir denken daran, daß man auf seine ungenügende Bildung, vom Morbus Addisonii ganz abgesehen, nicht nur Fälle plötzlichen Todes [*Wiesel*¹⁾] zurückgeführt hat infolge Hypoplasie des chromaffinen Gewebes, sondern auch sonst geneigt ist, unglückliche Zufälle während und nach der Operation mit ihr zu erklären. In der Lehre vom Status thymico-lymphaticus bzw. hypoplasticus und von den auf diesem Boden stehenden Krankheiten, wie namentlich dem Morbus Basedowii, spielt die Hypoplasie der Nebennieren bzw. ihres Markes eine wichtige Rolle. Im wesentlichen stützt sich die Forschung auf morphologische Befunde, die nicht immer einer strengen Kritik standhalten. Man kann wohl sagen, daß es nicht nur unmöglich ist, die Menge des gesamten chromaffinen Gewebes genau zu bestimmen, sondern daß selbst seine Bestimmung im Nebennierenmark nicht leicht ist [*Aschoff*²⁾]. Man hat wohl auch zu wenig die Nebenniere als Ganzes betrachtet. Wie *Hart*³⁾ ausgeführt hat, betrachten wir das Organ als eine funktionelle Einheit mindestens in bestimmter Hinsicht, wenn uns auch ein völlig klarer Einblick in die Zusammenarbeit zwischen der Rinde mit ihren Lipoiden und der Marksubstanz mit den chromaffinen Zellen fehlt. Was man aber so gut wie gar nicht beachtet hat, das ist die Frage, ob denn nun die in Fällen von Status thymico-lymphaticus bzw. hypoplasticus oder sonst beobachtete Hypoplasie und Hypofunktion des chromaffinen Gewebes, soweit es in den Nebennieren liegt, eine ursprüngliche ist, oder ob es sich um eine sekundäre Veränderung vorher normalen Gewebes handelt, also um eine Atrophie unter irgendwelchen schädigenden Wirkungen.

Die Beantwortung dieser Frage ist es, die ich mir zur Aufgabe gestellt habe, und ich glaube, daß es mir gelungen ist, zu ihrer Klärung etwas beizutragen. Die Anregung kam aus verschiedener Richtung.

¹⁾ *Wiesel*, Zur Pathologie des chromaffinen Systems. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **176**. 1904.

²⁾ *Aschoff* (und *Cohn*), Bemerkungen zu der *Schur-Wieselschen* Lehre von der Hypertrophie des Nebennierenmarkes bei chronischer Erkrankung der Nieren und des Gefäßapparates. II. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. Kiel 1908.

³⁾ *Hart*, Die Insuffizienz des Adrenalsystems. *Münch. med. Wochenschr.* 1914, Nr. 14.

Einmal waren es die Versuche und Anschauungen *Harts* über die Veränderung endokriner Organe und Funktionen unter äußeren Einflüssen, über die er im Anschluß an *Gudernatschs* bekannte und inzwischen vielfach wiederholte Fütterungsversuche bei Kaulquappen berichtet hat. Zweitens in gleichem Sinne sprechende Beobachtungen beim Menschen während der Kriegsjahre, wobei wir bereits auf die Möglichkeit mangelhafter Adrenalinbildung in einzelnen Fällen hingewiesen wurden. Aber erst nach dem Kriege ergab sich eine ruhige Gelegenheit zu sorgfältiger Prüfung der entstandenen Frage.

Was zunächst die erste Anregung anbelangt, so ist es bekanntlich *Gudernatsch*¹⁾ in noch immer nicht voll beachteten und gewürdigten Versuchen gelungen, Kaulquappen durch Fütterung mit Thymus zu gesteigertem Wachstum unter Hemmung bzw. Verzögerung der Metamorphose zu bringen, während umgekehrt die Fütterung mit Schilddrüse letztere beschleunigte, ja geradezu überstürzte unter Hemmung bzw. Aufhebung des Wachstums. So entstanden in einem Falle Riesenskualquappen, im anderen Zwergfröschen. *Romeis*²⁾ hat dann gezeigt, daß Thymusfütterung auch die einfache Regeneration anregt, und *Hart*³⁾ hat den umgekehrten wohl gelungenen Versuch gemacht, durch Ausbrennen des Thymus bei jungen Axolotln das Wachstum zu hemmen. Aus allen diesen Versuchen ist deutlich hervorgegangen, daß der Thymus das Organ des Wachstums, der reinen Massenzunahme von Körperzellen ist, wie es *Hart* für den menschlichen Thymus immer angenommen und näher begründet hat. Schon hier ergeben sich Beziehungen zur Konstitutionspathologie. Es sei nur daran erinnert, daß *Romeis* kümmernde Tiere in Kaulquappenpopulationen durch Thymusfütterung schnell zu gesteigertem Wachstum bringen konnte, so daß sie teilweise schließlich sogar ihre normal entwickelten Geschwister an Größe übertrafen. Dagegen soll es dahingestellt bleiben, ob auch die neuesten Versuche *Grotes*⁴⁾ hier heranzuziehen sind, der nach Thymusfütterung trächtiger Mäuse ein verzögertes Wachstum der mit normalem Gewicht geworfenen Jungen beobachtete und eine Beeinflussung der

¹⁾ *Gudernatsch*, Feeding experiments on tadpoles. I. und II. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen 1913, Nr. 35. — Americ. Journ. of Anat. 15. 1914.

²⁾ *Romeis*, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. II. Der Einfluß von Thyreoidea- und Thymusfütterung auf das Wachstum, die Entwicklung und die Regeneration von Anurenlarven. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen 40 u. 41. 1914/15. — Experimentelle Studien zur Konstitutionslehre. I. Die Beeinflussung minder veranlagter trächtiger Tiere durch Thymusfütterung. Münch. med. Wochenschr. 1921, S. 420.

³⁾ *Hart*, Über die Beziehungen zwischen endokrinem System und Konstitution. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 45.

⁴⁾ *Grote*, Versuche über Keimesänderung durch Inkreteinfluß. Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 48.

Keimzellen der Elterntiere anzunehmen scheint, was sich aber doch schon bei der intrauterinen Entwicklung geltend machen sollte. Ohne aber auf diese Versuche näher einzugehen, sei hier nur festgestellt, daß Wachstumsstörungen eng verbunden sind mit der Frage des Infantilismus und daß beispielsweise *Brugsch*¹⁾ Kümmertum und Infantilismus geradezu identifiziert, worin ich ihm freilich nicht völlig beistimmen kann. Vielmehr glaube ich, daß Störungen der endokrinen Sekretion eine wichtige ursprüngliche Bedeutung zukommen dürfte. Es sei auf *Harts* große Abhandlung verwiesen.

Im Gegensatz zum Thymus zeigt sich in den Kaulquappenversuchen die Schilddrüse als Organ der Metamorphose. In großartiger Weise haben das die Versuche *Babáks*²⁾, *Laufbergers*³⁾ und *Harts*⁴⁾ am Axolotl bestätigt. Namentlich ist es letzterem gelungen, den Axolotl des Aquariums in einen landlebenden, lungenatmenden Molch umzuwandeln vom Aussehen etwa eines Feuersalamanders. Weite Ausblicke haben sich damit der phylogenetischen Forschung in theoretischer Hinsicht eröffnet. *Hart* hat nicht gezögert, aus seinem Versuchsergebnis die Folgerung zu ziehen mit der Annahme, daß auch in der Phylogenese sich die Metamorphose, also ein gewaltiger Fortschritt der Artenbildung, vollzogen habe unter der Wirkung der Schilddrüsenfunktion, die man sich freilich irgendwie primär beeinflußt denken muß. Solche Einflüsse müssen von außen, aus der Umgebung, kommen, und wie sie fördernd wirken können, so auch hemmend wie beim Axolotl. Das geht schon aus den alten Versuchen *M. v. Chauvins*⁵⁾ hervor, nur trat bei ihnen nicht die Bedeutung der Schilddrüse hervor. Die Neotonie des Axolotls ist eine vollständige, sie kommt aber häufig als eine partielle in der Natur vor, und es ist für unsere Auffassung höchst bemerkenswert, daß in erster Linie klimatische Einflüsse für sie verantwortlich zu machen sind. Zwischen Neotonie und Infantilismus lassen sich gleichfalls Vergleiche ziehen, wie *Hart*⁶⁾ in einem kleinen Aufsatz näher ausgeführt hat.

Dessen Verdienst ist aber vor allem gezeigt zu haben, daß die endokrinen Organe unter dem weitestgehenden Einfluß äußerer Wirkungen stehen und daß sich daraus ein sehr wichtiges biologisches Gesetz

1) *Brugsch*, Allgemeine Prognostik oder die Lehre von der Beurteilung des gesunden und kranken Menschen. Urban u. Schwarzenberg. Berlin 1918.

2) *Babák*, Einige Gedanken über die Beziehung der Metamorphose bei den Amphibien zur inneren Sekretion. Zentralbl. f. Physiol. 27. 1913.

3) *Laufberger*, zit. nach *Babák*.

4) *Hart*, l. c.

5) *v. Chauvin*, Über die Verwandlung des mexikanischen Axolotl in Amblystoma. Zeitschr. f. wissensch. Zool. 25. 1875; 27. 1876. — Über die Verwandlungsfähigkeit des mexikanischen Axolotl. Zeitschr. f. wissensch. Zool. 41. 1885.

6) *Hart*, Neotonie und Infantilismus. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 26.

ergibt. Indem ich nur kurz daran erinnere, daß schon in früheren Versuchen, wie namentlich solchen *Hertwigs*¹⁾, gezeigt worden ist, daß die Temperatur Wachstum und Metamorphose der Kaulquappen in erheblichem Grade beeinflußt, verweise ich vor allem auf die aus dem hiesigen Institute hervorgegangenen Untersuchungen *Adlers*²⁾. Er konnte zeigen, daß äußere Faktoren, wie die Temperatur des Wassers oder sein Gehalt an bestimmten chemischen Substanzen, Wachstum und Entwicklung der Kaulquappen derart beeinflußt, daß bald Riesenkaulquappen, bald Zwergfröschen entstehen und beliebig lange Zeit unter den Versuchsbedingungen leben. Was aber am wichtigsten bei diesen Beobachtungen ist, ist die Feststellung, daß sich beträchtliche Veränderungen an den innersekretorischen Organen, besonders an der Schilddrüse, finden, die man offenbar nicht einfach als koordinierte Erscheinungen der äußeren Formbeeinflussung auffassen darf. Vielmehr kann es nicht zweifelhaft sein, daß in diesen Veränderungen eine wesentliche letzte Ursache der äußeren Gestaltungsvorgänge gelegen ist.

Wesentlich erweitert worden sind diese Versuche neuerdings von *Hart*³⁾, der unter der Einwirkung abnormer Außentemperaturen bei grauen Hausmäusen schwere Veränderungen der Schilddrüse feststellen konnte, und zwar ergab sich, daß eine konstante, abnorm hohe Temperatur zu einer Degeneration der Schilddrüse führt, während konstante Kältewirkung die Tätigkeit der Schilddrüse, nach dem morphologischen Nachweis starker Kolloidbildung zu urteilen, steigert. Auf die weitere Feststellung *Harts*, daß bei Degeneration der Schilddrüse sich zugleich eine Störung der Spermiogenese bis zu vollständiger Degeneration der samenbildenden Zellen findet, sei nicht weiter eingegangen, aber die Bedeutung dieser Feststellung dürfte auf der Hand liegen, da sich hier zum ersten Male die Möglichkeit einer zunächst morphologischen Begründung der Annahme bietet, daß äußere Einwirkungen auf dem Umwege über das endokrine System die Keimzellen zu beeinflussen vermögen.

Für unsere Betrachtungen bleibt hier wichtig die Deutung, die *Hart* diesen Versuchen gegeben hat. Indem er als ein biologisches Gesetz aufstellte die Umwandlung der äußeren Bewirkung in eine innere, also eine Transformation der Kräfte, deren Bedeutung in der Verfeinerung und Spezialisierung der Bewirkung liegt.

¹⁾ *O. Hertwig*, Über den Einfluß verschiedener Temperaturen auf die Entwicklung der Froscheier. Sitzg. d. Berl. Akad. 1896. — Über den Einfluß der Temperatur auf die Entwicklung von *Rana fusca* und *Rana esculenta*. Arch. f. mikroskop. Anat. 51. 1918.

²⁾ *Adler*, Keimdrüsen und Jod. Zentralbl. f. Physiol. 27. 1913.
— Untersuchungen über die Entstehung der Amphibienneotonie. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 164. 1916.

³⁾ *Hart*, Zum Wesen und Wirken der endokrinen Drüsen. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 21.

In schöner Übereinstimmung mit dieser Deutung stehen die Beobachtungen und Versuche *Adlers*¹⁾ an winterschlafenden Tieren. Er fand Veränderungen der Schilddrüse, besonders bei solchen Tieren, die während des Winterschlafes der Kälte besonders ausgesetzt waren. Es gelang ihm durch Injektion von Schilddrüsenextrakt bei winterschlafenden Igel, nach 2–3 Stunden die Tiere zum Erwachen zu bringen, wobei die Temperatur von 7–8° auf 35° anstieg. Ähnlich wirkten Extrakte aus dem Thymus und Adrenalin. Es besteht also anscheinend im Winterschlaf eine Insuffizienz der endokrinen Drüsen mit der Thyreoidea im Vordergrund. Letztere spielt dabei eine zweifache Rolle. Einmal geht von ihr eine abschwächende Wirkung auf das Wärmezentrum aus und zweitens sorgt sie durch je nach Bedarf weitergehende Atrophie dafür, daß der Stoffverbrauch des Tieres einer *vita minima* entspricht.

Mit diesen Feststellungen ist natürlich noch keineswegs etwas ausgesagt über das Verhalten der übrigen endokrinen Organe. In gleicher Weise wie die Schilddrüse könnte jedes von ihnen unmittelbar durch äußere Einflüsse in seinem morphologisch-funktionellen Verhalten bestimmt werden, andererseits aber könnten gewisse Veränderungen nur die Folge der Um- und Neugestaltung im endokrinen System sein, die ausgelöst wird durch die Veränderung zunächst nur eines einzelnen, vielleicht für äußere Einwirkungen besonders empfänglichen Organes wie der Schilddrüse.

Bei der innigen Zusammenarbeit und der gegenseitigen Beeinflussung der endokrinen Organe untereinander ist es klar, daß die äußeren Einwirkungen das endokrine System irgendwie in seiner Gesamtheit treffen, wenn auch in einer großen Zahl der Fälle die veränderte Funktion nur eines oder einiger Organe in den Vordergrund tritt. Wir haben es hier mit denselben Zuständen zu tun, die wir bei den Erkrankungen der endokrinen Organe kennen, wie beim Morbus Basedowii und Addisonii, bei der Akromegalie und anderen, wo zwar die Funktionsstörung eines Organes das Krankheitsbild beherrscht, wir aber bei tieferer Betrachtung eine Schädigung des ganzen endokrinen Systems feststellen können.

Die Ausblicke, die diese neuesten Untersuchungen und Ansichten bieten, sind weit und ein großes, dankbares Arbeitsfeld liegt der Forschung offen.

Die bedeutende Rolle, die das endokrine System als Vermittler zwischen Außenwelt und Körperzelle zu spielen scheint, seine Fähigkeit, sich unter äußeren Einwirkungen so zu verändern, daß der Organismus den Lebensbedingungen gerecht wird, zeigt, wie wichtig in biologischer Hinsicht die Erforschung der Beziehungen des endokrinen Systems

¹⁾ *Adler*, Schilddrüse und Wärmeregulation. Ärztl. Verein, Frankfurt a. M., 28. IV. 1919. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 36.

zur Außenwelt sein muß. Für die Pathologie werden sich dabei wohl manche bedeutende Feststellungen ergeben. So hat *Hart*¹⁾ beispielsweise seiner Überzeugung dahin Ausdruck gegeben, daß der Streit um den sog. *Genius epidemicus* nur seine Lösung finden kann und wird bei Berücksichtigung des Gesetzes der Transformation der Kräfte durch das endokrine System. Das, was jetzt mit den Begriffen der Disposition, unabgestimmten Immunität kurz abgetan wird, dürfte großenteils in Beziehung zum endokrinen System stehen.

Nach diesen Betrachtungen über den Einfluß äußerer Kräfte auf das endokrine System und seine Bedeutung als Überträger dieser auf den Organismus wäre es von großem Interesse, zu erforschen, ob durch die veränderten Lebensbedingungen, die in der Hauptsache durch die Unterernährung in und nach dem Kriege den Körper betroffen haben, das endokrine System so geschwächt worden sein kann, daß wir uns die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des Organismus wenigstens zum großen Teil aus einer Schädigung des Blutdrüsensystems erklären können.

Aus den letzten Jahren — damit komme ich auf die zweite Anregung zu meinen Untersuchungen zu sprechen — liegen einige Arbeiten vor, die auf eine Schädigung endokriner Organe als Folge der Kriegsernährung hinweisen. Hier wären die Angaben einiger Autoren zu nennen, die eine Zunahme der Lymphocytenwerte im Blut gefunden haben. *Krehl*²⁾ erwähnt auf dem Warschauer Kongreß 1916 die Häufigkeit einer Lymphocytose bei Gesunden, ähnliche Angaben macht *Moewes*³⁾; *Klieneberger*⁴⁾ spricht von einer Lymphocytoseumstellung des normalen Blutbildes, *Bokelmann* und *Nassau*⁵⁾ fanden bei Gesunden eine Zunahme der Lymphocyten zwischen 25,2 und 72,4%, sie denken dabei an einen Einfluß der veränderten Ernährung (mehr Kohlehydrate, weniger Fett und Eisen). Auch von *Lämpe* und *Saupe*⁶⁾ wird neben nervösen Momenten die schlechte Ernährung, Überwiegen der Kohlehydrate und Mangel an Fett und Eiweiß, als Ursache für die Vermehrung der Lymphocyten im Blut angesehen. Letztere Autoren fanden Lymphocytenwerte von im Durchschnitt 36,4%. Wenn wir auch die Angaben

1) *Hart*, l. c.

2) *Krehl*, Verh. d. dtsh. Congr. f. inn. Med. Warschau, 1916, S. 194.

3) *Moewes*, Über Lymphocytose des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 16.

4) *Klieneberger*, Die Lymphocytoseumstellung des normalen Blutbildes. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 23.

5) *Bokelmann* und *Nassau*, Blutveränderung bei Gesunden. Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 15.

6) *Lämpe* und *Saupe*, Das Blutbild beim Gesunden während des Krieges. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 14. — Das gegenwärtige Blutbild beim Gesunden. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 51.

obiger Autoren mit etwas Zurückhaltung aufnehmen müssen, da gerade bei Jugendlichen und aus voller Gesundheit heraus gestorbenen Individuen höhere Lymphocytenwerte noch der Norm entsprechen können — *Galambos* und *Mehrtens*¹⁾ fanden vor dem Kriege 37—67% als normal — so kann man doch die Bedeutung der Kriegsverhältnisse auf das Blutbild nicht ganz ablehnen.

Von *Hart*²⁾ ist die Abhängigkeit der Lymphocytenwerte im Blut vom endokrinen System des öfteren hervorgehoben worden. Das lymphatische Blutbild des Kindes sieht er als Folge der für das Kindesalter charakteristischen Konstellation des endokrinen Systems an, dessen Besonderheit in der starken Entwicklung und demgemäß wohl auch kräftigen Funktion des Thymus und in dem Fehlen der Funktion der Geschlechtsdrüsen besteht. Der Einfluß des Thymus auf die Lymphocyten zeigt sich im Tierexperiment, wo sich durch Einverleibung von Thymussubstanz künstlich eine Lymphocytose des Blutes erzeugen läßt [*Klose, Lampé* und *Liesegang*³⁾; *Capelle* und *Bayer*⁴⁾; *Heimann*⁵⁾]. Ein weiterer Beweis ist das Blutbild bei der einfachen Thymushyperplasie sowohl wie beim Status thymico-lymphaticus; dieselbe Ursache hat auch das sog. *Kochersche* Blutbild beim Morbus Basedow. Ferner spricht auch dafür die Erfahrung, daß Exstirpation des zu großen Thymus zu einem Absinken der Lymphocytenzahl führt, wie es bei einfacher Thymushyperplasie von *Klose, Lampé* und *Liesegang*, beim Morbus Basedowii mit Status thymico-lymphaticus von *Klose, Capelle* und *Bayer*, bei Myasthenia pseudoparalytica von *Schumacher* und *Roth*⁶⁾ festgestellt worden ist. Umgekehrt scheinen die Keimdrüsen zu wirken. Bei Injektion von Ovarialsaft fand *Heimann* ein Fallen der Lymphocytenwerte und bei Ovariectomie ein beträchtliches Steigen. Es besteht demnach ein ausgesprochener Antagonismus zwischen Thymus und Keimdrüsen, indem das Sekret der ersteren die Bildung der Lymphocyten anregt, das der letzteren sie hemmt. In dieser Hinsicht ist es besonders bemerkenswert, daß man bei jungen Soldaten eine Atrophie der Hoden und Schädigung der Spermatogenese während des Krieges festgestellt hat [*Beneke, Schmori, Rössle* u. a.⁷⁾], durch die sehr wohl

¹⁾ *Galambos*, Über das normale qualitative Blutbild. *Fol. hämatol.* 1912. 13.

²⁾ *Hart*, Die Lymphocytose des Blutes als Kennzeichen der Konstitution. *Med. Klinik* 1920, Nr. 10.

³⁾ *Klose, Lampé* und *Liesegang*, Die Basedowsche Krankheit. *Bruns Beitr. z. klin. Chirurg.* 77. 1912.

⁴⁾ *Capelle* und *Bayer*, Thymektomie bei Morbus Basedow. *Bruns Beitr. z. klin. Chirurg.* 72. 1911.

⁵⁾ *Heimann*, Thymus, Ovarien und Blutbild. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 60.

⁶⁾ *Schumacher* und *Roth*, Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowii mit Myasthenie. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg.* 1912, Nr. 25, H. 4.

⁷⁾ *Beneke, Schmori, Rössle*, Kriegspatholog. Tagung. Berlin 1916.

das Blutbild beeinflußt worden sein könnte. Daß bei der innigen Zusammenarbeit der endokrinen Drüsen durch irgendwelche störende Einwirkungen von außen her eine zur Lymphocytose führende Umstellung des Blutdrüsen-systems eintreten kann, ist nach diesen Tatsachen verständlich. Ganz allgemein könnte man daher die von den Autoren angegebene Blutlymphocytose im und nach dem Kriege als Folge einer Schädigung des endokrinen Systems, wie sie durch die Unterernährung und andere Einflüsse gegeben ist, ansehen. Eine solche Ansicht ziehen wir jedenfalls der *Bergels*¹⁾ vor, der eine innige Beziehung zwischen Fetten und Lipoiden einerseits und Lymphocyten andererseits annimmt, daß die Unterernährung durch Abbau des eigenen Körperfetts eine Verschiebung des Blutbildes zugunsten der lymphatischen Elemente herbeiführt.

Von anderer Seite wurden Schädigungen bestimmter endokriner Organe durch die Kriegsernährung festgestellt. So berichtet *Hinz*²⁾ über Fälle, bei denen die Herabsetzung der Ernährung von unverkennbarem Einfluß auf die Funktion der Schilddrüse war. In zwei Fällen traten bei einem bereits bestehenden manifesten Hypothyreoidismus starke Ödeme infolge der Kriegsernährung auf, im dritten Falle bildete die mangelhafte Calorienzufuhr den Anstoß für den Ausbruch des Myxödems. Das nach den Arbeiten von *Rumpel*³⁾, *Maase* und *Zondek*⁴⁾, *Hülse*⁵⁾, *Jansen*⁶⁾, *Lewy*⁷⁾ und *Curschmann*⁸⁾ so häufig beobachtete Kriegsödem, das in seinen Symptomen manche Ähnlichkeit mit dem Myxödem aufweist, wird von manchen Autoren als Folge einer durch die Kriegsernährung bewirkten Unterfunktion der Schilddrüse angesehen, jedoch steht wohl fest, daß das der Krankheitsbezeichnung zugrunde gelegte Symptom des Ödems auch nicht selten gefehlt hat. Dabei sei namentlich auch auf den hochgradigen Lipoidschwund der Nebennierenrinde verwiesen. *Curschmann* fand eine unverkennbare Abhängigkeit der Stärke der Myxödemschwellung von den Phasen besonders schlechter Ernährung. Er fand unter den Myxödemkranken nur Städter, während er bei der gut genährten Landbevölkerung keinen Fall von

¹⁾ *Bergel*, Die Lymphocytose usw. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 34.

²⁾ *Hinz*, Kriegsernährung und Hypothyreoidismus. Med. Klinik 1920, Nr. 12.

³⁾ *Rumpel*, Zur Ätiologie der Ödemkrankheiten in russischen Gefangenenlagern. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 30.

⁴⁾ *Maase* und *Zondek*, Das Kriegsödem. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 36.

⁵⁾ *Hülse*, Die Ödemkrankheit in den Gefangenenlagern. Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 28.

⁶⁾ *Jansen*, Über die Ödemkrankheit. Ärztl. Verein München vom 15. V. 1918. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 7.

⁷⁾ *Lewy*, Zur Ödemkrankheit in den Gefangenenlagern. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 35.

⁸⁾ *Curschmann*, Hypothyreoidismus und Konstitution. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 68/69. 1921.

Myxödem gesehen hat. Die zahlreichen Autopsien *Oberndorfers*¹⁾ von Leichen mit Ödemkrankheit haben gezeigt, daß die Schilddrüse bei der allgemeinen Organatrophie am stärksten atrophiert, und zwar auf ein Drittel ihres Volumens, während die übrigen Organe noch etwa zwei Drittel ihres Normalgewichtes aufweisen. Auch sprechen die Erfolge, die man bei Ödemkranken mit Schilddrüsendarreichung erzielt hat, für die Rolle, die die Unterfunktion der Schilddrüse bei dieser Krankheit spielt. Wir haben diese Funktionsherabminderung der Schilddrüse bereits oben bei den Feststellungen *Adlers* an winterschlafenden Tieren kennen gelernt. Was aber bei diesen Tieren ein physiologischer Vorgang, eine, wenn wir den Ausdruck ohne jeden Nebengedanken anwenden dürfen, zweckmäßige Reaktion des Organismus bzw. des seine Lebensfunktionen beherrschenden endokrinen Systems auf Änderungen des Milieus ist, bestimmt, das Individuum durch Herabsetzung des Stoffwechsels und die Verminderung aller Lebenstätigkeiten über die ungünstige Zeit hinwegzubringen, das ist bei dem ganz anders eingestellten Menschen eine pathologische Erscheinung. Auch von *Sehrt*²⁾ sind erst in jüngster Zeit Schädigungen der Schilddrüsenfunktion durch die Blockade bzw. Hungerzeit auf Grund funktioneller Untersuchungen vor und nach dem Kriege, die sich besonders auf die Gerinnungszeit und die Lymphocytenwerte des Blutes beziehen, festgestellt worden. *Sehrt* weist auch darauf hin, daß nach Mitteilung der chemischen Industrie die deutsche Hammelschilddrüse chemisch erhebliche Änderungen aufweist. Der Jodgehalt der deutschen Hammelschilddrüse war in den vergangenen Jahren so gering, daß oft nur eine ganz minderwertige Ausbeute möglich war. Auch mußte wegen der hochgradigen Veränderungen an der Tiernebeniere in den schlimmsten Jahren die natürliche Adrenalinproduktion an manchen Stellen überhaupt eingestellt werden. Diese Organschädigungen können nur auf die abnormen Futterverhältnisse zurückgeführt werden. Ebenso lassen die Angaben von *Lämpe* und *Saupe*³⁾ über Herabsetzung des Blutdrucks bei Gesunden, ebenso von *Rostoski*⁴⁾, der während des Krieges nicht selten bei gesunden ausgeruhten Soldaten einen Blutdruck von nur 90—100 mm Hg R. R. fand, auf Schädigungen auch der menschlichen Nebennieren schließen. So liegen denn auch aus der menschlichen Pathologie Anhaltspunkte dafür vor, daß die endokrinen Organe durch äußere Einflüsse weitgehend in ihrer Funktion beeinträchtigt werden können, und einzelne Beobachtungen weisen dabei namentlich auch auf das chromaffine System hin.

¹⁾ *Oberndorfer*, Ärztl. Verein München vom 15. V. 1919. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 7.

²⁾ *Sehrt*, Blockade und innere Sekretion. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 9

³⁾ *Lämpe* und *Saupe*, l. c.

⁴⁾ *Rostoski*, Verh. f. Natur- u. Heilk., Dresden 15. II. 1919.

Meine Untersuchungen, über die ich bereits vor ihrem Abschluß kurz berichtet habe, gingen davon aus, ob wir bei diesem chromaffinen System bzw. bei den Nebennieren als seinem wesentlichsten Teil, dessen spezifisches physiologisches Sekret wir genau kennen, eine Herabsetzung der Funktion durch Nachweis einer verminderten Bildung seines Hormons feststellen können. Wie bereits gesagt, sind die Nebennieren für solche Untersuchungen besonders geeignet, da wir ihr Hormon, das Adrenalin, als einziges genau kennen und chemisch rein aus den bildenden Elementen gewinnen und auch synthetisch herstellen können. Bei den anderen innersekretorischen Drüsen ist die Isolierung eines chemisch einheitlichen Hormons bisher nicht sichergestellt. Für eine aus der Schilddrüse von *Kendall*¹⁾ gewonnene und synthetisch dargestellte Verbindung, das Thyroxin, ist zwar die Hormonnatur wahrscheinlich gemacht; auch glaubt *Herrmann*²⁾ aus Ovarienextrakten eine chemisch einheitliche Verbindung mit Hormonwirkung isoliert zu haben, und ferner sind die Bestandteile der Hypophyse zwar durch *Fühner*³⁾ als krystallinische Substanzen näher begrenzt worden, die chemische Analyse und Strukturvermittlung ist aber überall entweder noch nicht gelungen, oder es fehlt noch die Nachprüfung der Angaben. Wir haben also bisher in dem Adrenalin das einzige Hormon, dessen Isolierung und Reindarstellung gelungen ist, dessen chemische Zusammensetzung wir genau kennen und dessen physiologische Wirkungen auf den Organismus seine Bedeutung rechtfertigen. Wenn in neuester Zeit von *Gley* und *Quinquaud*⁴⁾ die physiologische Rolle des Adrenalins bestritten wird, besonders, weil sie in ihren Versuchen das Adrenalin in aktiven Mengen weder im Blut des rechten noch des linken Ventrikels haben nachweisen können und deshalb in dem Adrenalin nichts Anderes als ein Exkretionsprodukt der Nebennieren sehen zu können glauben, so muß es weiteren Nachforschungen überlassen bleiben, diese Frage zu klären und festzustellen, ob wir unsere bisherige, allgemein anerkannte Ansicht über die Bedeutung des Adrenalins für den Organismus aufgeben müssen. Für die folgenden Versuche aber haben wir an der herrschenden Ansicht festgehalten, zumal wir der Meinung sind, daß wir auch aus der Stärke der Exkretion einen Schluß auf die Leistungsfähigkeit des Organs ziehen können.

Den Nachweis des Adrenalins können wir einmal auf morphologischem Wege durch das Verhalten des chromaffinen Gewebes, zweitens durch seine biologischen Wirkungen oder schließlich durch chemische

¹⁾ *Kendall*, Journ. of biol. chem. 1919, Nr. 39 u. 40.

²⁾ *Herrmann*. Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 41. 1915.

³⁾ *Fühner*, Über die isolierten wirksamen Substanzen der Hypophyse. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 11.

⁴⁾ *Gley*, l. c.

Reaktion führen. Der morphologische Nachweis, der in der Eigenschaft der Adrenalinzellen besteht, sich nach geeigneter Fixation mit Chromsalzen braun oder gelbbraun zu imprägnieren, kann zwar als Maßstab ihres Adrenalinsgehaltes benützt werden, ist aber sehr unsicher, da, wie von *Biedl*¹⁾ sowie von *Schmorl* und *Ingier*²⁾ gezeigt werden konnte, in vielen Fällen eine auffallende Inkongruenz zwischen der Intensität der Chromierbarkeit einerseits und der Höhe des chemisch bzw. biologisch nachgewiesenen Adrenalinsgehaltes andererseits besteht. Sicherer ist der Nachweis durch den physiologischen Versuch und die chemische Reaktion.

Die Menge des in den Nebennieren enthaltenen Adrenalins zahlenmäßig festzustellen, hat zuerst *Battelli*³⁾ versucht. Zu diesem Zwecke verwendete er eine eigens ausgearbeitete colorimetrische Methode mit Eisenchlorid. Doch sind die Ergebnisse dieser Methode ebenso wie der von *Abelous*, *Soulié* und *Toujan*⁴⁾ angegebenen Jodreaktion keineswegs genügend sichere. Eine Modifikation der Jodmethode ist die von *Fränkel* und *Allers*⁵⁾ mit Kaliumbijdodid und verdünnter Phosphorsäure, deren besondere Empfindlichkeit (1 : 1 000 000) von anderer Seite bestätigt werden konnte. Die von *Comessatti*⁶⁾ angegebene Methode beruht auf der Eigenschaft des Adrenalins, sich bei Zusatz von Sublimatlösung rot zu färben. *Comessatti* verwandte seine Methode auch zur quantitativen Bestimmung des in den Nebennieren enthaltenen Adrenalins. Nach seiner Ansicht beruht die Rotfärbung auf der Bildung von Oxyadrenalin und ist identisch mit der beim Stehen an der Luft nach längerer Zeit eintretenden Rötung von Adrenalinlösungen. *Comessatti* konnte mit seiner Methode noch bei einer Verdünnung von 1 : 2 000 000 eine positive Reaktion erzielen. Von *Schmorl* und *Ingier* ist diese Methode verfeinert und verbessert worden und, nach Prüfung mit anderen Methoden, haben sie die Überzeugung gewonnen, daß die *Comessattische* Methode in der von ihnen angewandten Modifikation und unter Einhaltung gewisser Vorsichtsmaßregeln nicht hinter anderen

1) *Biedl*, Innere Sekretion. Urban u. Schwarzenberg. Berlin-Wien 1916.

2) *Schmorl* und *Ingier*, Über den Adrenalinsgehalt der Nebennieren. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **104**. 1911.

3) *Battelli*, Dosage colorimétrique de la substance active des capsules surrenales. Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. 1902, S. 571.

4) *Abelous*, *Soulié* et *Toujan*, Dosage colorimétrique par le jode de l'adrénaline. Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. **57**. 1902.

5) *Fränkel* und *Allers*, Über eine neue charakteristische Adrenalinreaktion. Biochem. Zeitschr. **18**. 1909.

6) *Comessatti*, Methode zur Bestimmung des Adrenalins im Nebennierengewebe. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 13. — Systematische Dosierungen des Nebennierenadrenalins in der Pathologie. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **62**. 1910.

zurücksteht. Dagegen glaubt *Goldzieher*¹⁾, daß die *Comessattische* Reaktion zwar bei frischem Leichenmaterial genaue Resultate gibt, jedoch bei gewöhnlichem Obduktionsmaterial nicht selten versagt. *Goldzieher* bediente sich daher bei seinen Untersuchungen eines anderen von *Zanfrotnini*²⁾ angegebenen Verfahrens mittels übermangansaurem Kali und Milchsäure, das darauf beruht, daß bei Anwesenheit von Adrenalin die braunen mangansauren Superoxyde in die farblosen niederen Oxyde übergehen, wobei sie der Lösung eine rote Farbe erteilen. Die Intensität dieser Farbe ist der Menge des in der Lösung enthaltenen Adrenalins proportional. Die Reaktion erfolgt noch deutlich in Adrenalinlösungen von 1 : 1 000 000.

Unter anderen wäre noch eine Methode von *Cevidalli*³⁾ zu nennen, bei der ebenfalls auf colorimetrischem Wege nach Zusatz von Ferricyankalium die Adrenalinmenge bestimmt werden kann. Mit Hilfe dieser Methode haben *Cevidalli* und *Leoncini*⁴⁾ Untersuchungen über den Adrenalinhalt der Nebennieren im Hinblick auf verschiedene Todesursachen beim Menschen angestellt und gefunden, daß die Adrenalinbestimmung zur Entscheidung der medizinisch-gerichtlichen Frage, ob der Tod eines Menschen plötzlich oder nach längerer Krankheitsdauer und Agonie eingetreten sei, geeignet ist. Während im letzteren Falle die Reaktion nur schwach ist, fällt sie nach plötzlichem Tode sehr intensiv aus. Jedoch scheint nach anderen Untersuchungen der Reaktion in dieser Hinsicht nur ein untergeordneter Wert zukommen.

In letzter Zeit sind noch weitere neue Methoden zum chemischen Nachweis des Adrenalins angegeben worden, unter denen ich die von *Folin*⁵⁾ ursprünglich zur Bestimmung der Harnsäure verwendete Methode anführen möchte. Die Reaktion beruht darauf, daß das *Folinsche* Phosphorwolframsäurereagenz mit verschiedenen Polyphenolen eine Blaufärbung gibt. Mit Adrenalin tritt diese Färbung noch bei einer Konzentration von 1 : 3 000 000 auf. *Lucksch*⁶⁾ hebt bei seinen Versuchen die Vorzüge dieser Methode hervor.

¹⁾ *Goldzieher*, Die Nebennieren. Wiesbaden 1911.

²⁾ *Zanfrotnini*, Eine neue kolorimetrische Methode zur Adrenalinbestimmung. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 40.

³⁾ *Cevidalli*, Di alcune reazioni dell'adrenalina. Sperimentale 62. 1908. Arch. ital. de biol. 52. 1909.

⁴⁾ *Cevidalli* und *Leoncini*, Lo Sperimentale 1909 u. 1910. Arch. ital. de biol. 54. 1911.

⁵⁾ *Folin*, Cannon et Denis, A new colorimetric method for the determination of epinephrine. Journ. of biol. chem. 13, Nr. 14. 1913.

⁶⁾ *Lucksch*, Über den Adrenalinhalt der Nebennieren des Menschen bei verschiedenen Todesursachen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 223. 1917.

Ich habe selbst meine sämtlichen Untersuchungen an den Nebennieren unseres Sektionsmaterials nach der von *Schmorl* und *Ingier* modifizierten *Comessattischen* Methode ausgeführt, und kann nach meiner Erfahrung, die ich an über 150 Adrenalinbestimmungen mit dieser Reaktion gewonnen habe, nur *Schmorl* und *Ingier* beipflichten, die dieser Methode vor anderen den Vorzug geben. Abgesehen davon, daß ihre Ausführung einfach ist, habe ich bis auf wenige Ausnahmen nie Schwierigkeiten bei der Bestimmung gehabt, die von anderen Autoren beim Vergleich der Standardlösung mit der Nebennierenflüssigkeit angegeben werden. Die Methode beruht darauf, daß man auf colorimetrischem Wege durch Vergleich der zu bestimmenden Nebennierenflüssigkeit mit einer bekannten Adrenalinlösung nach Anstellung der Reaktion mit Sublimatlösung und Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd, die eine Rotfärbung der Lösungen ergeben, durch einfache Berechnung den Adrenalinegehalt in der zu bestimmenden Flüssigkeit erhält.

Die Untersuchung gestaltet sich im einzelnen folgendermaßen:

Die Nebennieren werden (im Durchschnitt 24—36 Stunden p. m.) möglichst vorsichtig unter Vermeidung von Druck und, ohne sie einzuschneiden und abzuspülen, mitsamt dem anhaftenden Fettgewebe aus der Leiche entfernt. Letzteres ist sehr wichtig, da nach dem Tode beträchtliche Mengen Adrenalin in die Umgebung diffundieren sollen und bei Vernachlässigung dieser Ausführung nicht zur Bestimmung kommen würden. Nun werden die Organe mit anhaftendem Fettgewebe durch Rasiermesserschnitte vorsichtig auf Fließpapier in dünne Scheiben zerlegt und darauf zusammen mit dem durchtränkten Fließpapier mit Quarzsand im Porzellanmörser fein zerrieben. Der Brei wird mit warmer 2 promill. wässriger (gewöhnl. Leitungswasser) Sublimatlösung versetzt, bei Erwachsenen mit 200 ccm, bei Kindern mit 100 ccm, dazu kommen bei Erwachsenen 10, bei Kindern 5 Tropfen Wasserstoffsuperoxyd; danach wird $\frac{1}{2}$ Stunde im Schüttelapparat geschüttelt. Die Aufschwemmung wird durch Fließpapier filtriert, wobei sich eine je nach dem Adrenalinegehalt mehr oder minder stark rot gefärbte Flüssigkeit ergibt. Geringe Erwärmung der Aufschwemmung vor dem Filtrieren hat sich mir bewährt, indem dadurch das Filtrieren bedeutend beschleunigt wurde, ohne daß dabei die Reaktion an Schärfe und Genauigkeit einbüßte. Ich hatte sogar im Gegenteil den Eindruck, als wenn dadurch die Rotfärbung bedeutend klarer und deutlicher hervorträte. Der Adrenalinegehalt des Filtrats wird nun sofort auf colorimetrischem Wege bestimmt. Der Filtrerrückstand wird mit 50 ccm Sublimatlösung nochmals $\frac{1}{2}$ Stunde und, falls das sich ergebende Filtrat noch rötlich gefärbt war, noch ein drittes Mal wieder unter Zusatz von 50 ccm Sublimatlösung geschüttelt. Wieder erfolgt sofortige Bestimmung der Adrenalinmenge im zweiten

bzw. dritten Extrakt mittels der colorimetrischen Methode und schließlich Addition der gefundenen Werte. Eine viermalige Extraktion war nur in Ausnahmefällen bei sehr hohem Adrenalingehalt nötig. Als Vergleichslösung bediente ich mich der von den Höchster Farbwerken synthetisch hergestellten 1 promill. Suprareninlösung. Ich fand dieses Präparat für meine Versuche völlig gleichwertig der von *Comessatti* für seine Methode angegebenen und auch von *Schmorl* und *Ingier* verwendeten Adrenalinlösung (*Parke-Dawis*), da ich auch mit diesem synthetisch hergestellten Präparat bei der maximalen Verdünnung von 1 : 2 000 000 ebenfalls gerade noch eine positive Reaktion erzielen konnte. Die Bestimmung des Adrenalins in Milligramm findet auf Grund der folgenden Berechnung statt: 0,1 ccm der käuflichen, auf 1 : 1000 verdünnten Suprareninlösung, enthaltend 0,0001 Adrenalin, wird unter Zusatz von 10 Tropfen Wasserstoffsuperoxyd mit 2 promill. wäßriger Sublimatlösung auf 200 ccm verdünnt; in 40—50 ccm dieser Lösung, die einer Verdünnung von 1 : 2 000 000 entspricht, ist, in einer Porzellanschale betrachtet, noch eine schwache rote Farbe zu erkennen. Die zu untersuchende Extraktmenge wird nun so lange mit Wasser verdünnt, bis 40—50 ccm dieser Verdünnungsflüssigkeit, ebenfalls in einer weißen Porzellanschale betrachtet, mit der bekannten Lösung in der Färbung übereinstimmt, also auch gerade noch eine schwache rote Färbung zeigt. Das Produkt aus der Extraktmenge und dem Verdünnungsgrade dividiert durch 200 gibt den Adrenalingehalt in Dezimilligramm an. Durch Addition der für jeden Extrakt gefundenen Werte kann man für den betreffenden Fall die in den Nebennieren enthaltene Adrenalinmenge genau bestimmen.

Zur Erläuterung lasse ich ein Beispiel folgen:

1. Extrahierung: Extraktmenge 180 ccm, dessen maximale Verdünnung 1 : 42; deshalb beträgt die erhaltene Adrenalinmenge $\frac{180 \times 42}{200}$
 = 37,8 dmg = 3,78 mg.

2. Extrahierung: Extraktmenge 42 ccm, dessen maximale Verdünnung 1 : 24; die erhaltene Adrenalinmenge beträgt deshalb $\frac{42 \times 24}{200}$
 = 5,04 dmg = 0,5 mg.

3. Extrahierung: Extraktmenge 38 ccm, die keine weitere Verdünnung gestatten; die Adrenalinmenge beträgt demnach $\frac{38}{200} = 0,19$ dmg
 = 0,02 mg. Gesamtadrenalingehalt = 4,3 mg.

Die durch postmortale Veränderungen der Nebennieren etwa gegebene Fehlerquelle scheint nach früheren Erfahrungen keine bedeutende

Rolle zu spielen. Von *Cevidalli* und *Leoncini* wird die erhebliche Widerstandsfähigkeit des Adrenalins postmortalen Prozessen gegenüber betont. *Schmorl* und *Ingier* halten es nach angestellten Versuchen für sicher, daß innerhalb der ersten 36 Stunden p. m. kein allzugroßer Adrenalinverlust eintritt. Der postmortale Verlust ist nach ihrer Ansicht fast vollständig auszuschalten, wenn das umgebende Gewebe mit zur Untersuchung gewonnen wird. Damit verliert *Gierkes*¹⁾ Feststellung, daß der Verlust an Adrenalin durch Diffusion in das umgebende Gewebe groß ist, an Bedeutung. Je höher der Adrenalinegehalt der Nebennieren, desto größer ist die Diffusion, am stärksten in den ersten 24 Stunden p. m. Ebenso gelangt Adrenalin durch das Blut der Nebennierenvenen in das umgebende Gewebe. Auf der Diffusion in die Umgebung beruhen wohl auch die Angaben über die Inkongruenz zwischen chemisch nachgewiesenem Adrenalinegehalt und Intensität der Chromreaktion sowie über die Abnahme der Chromierbarkeit bzw. völliges Versagen der Chromreaktion nach dem Tode. Der chemische quantitative Nachweis des Adrenalins in den Nebennieren der Leiche, unter Beobachtung oben genannter Vorsichtsmaßnahmen, gibt uns also einen ziemlich genauen Anhalt über den Adrenalinegehalt der Nebennieren im Augenblick des Todes.

Systematische Untersuchungen über den Adrenalinegehalt der Nebennieren des Menschen sind in neuerer Zeit mehrfach ausgeführt worden. *Battelli*²⁾ fand in 7 Fällen eine durchschnittliche Adrenalinmenge von 3,91 mg, nach den Untersuchungen *Goldziehers*³⁾ enthalten die Nebennieren des erwachsenen Menschen 4 mg Adrenalin. Dabei spielt das Lebensalter eine große Rolle. Bei Neugeborenen konnte *Goldzieher* den Adrenalinegehalt der Nebennieren mit etwa 1 mg festsetzen, mit zunehmendem Alter tritt eine allmähliche Erhöhung ein. Die höchsten Werte fand er in den 50. bis 70. Lebensjahren, später mit allgemeiner seniler Atrophie scheint auch der Adrenalinegehalt regelmäßig zu sinken.

Die wichtigsten Aufklärungen verdanken wir *Schmorl* und *Ingier*⁴⁾, die nach der modifizierten *Comessattischen* Methode an einem umfangreichen Material von 517 Fällen Adrenalinbestimmungen an den Nebennieren vorgenommen haben. Sie fanden als Durchschnittswert für den Adrenalinegehalt beider Nebennieren 4,22 mg. Bei Kindern bis 9 Jahren findet sich nach ihren Angaben ein solcher von 1,52 mg, im Alter von 10—89 Jahren von 4,59 mg. Von der Geburt bis zum 8. Lebensjahre

1) *Gierke*, Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **10**. 1906.

2) *Battelli*, Quantité d'adrenaline existant dans les caps. surrén. de l'homme. Cpt. rend. des seances de la soc. de biol. 1902, S. 1205.

3) *Goldzieher*, l. c.

4) *Ingier* und *Schmorl*, l. c.

fanden sie ein allmähliches Ansteigen des Adrenalingehaltes. Während er bei Neu- und Frühgeburten im Durchschnitt nur 0,1 mg beträgt, wächst er bis zum 8. Lebensjahre allmählich bis zu 3,96 mg heran. Bei nicht lebensfähigen Frühgeburten fanden sich meist nicht kolorimetrisch bestimmbare Mengen, bei Föten unter 20 cm Länge war ein Nachweis überhaupt nicht möglich. Vom 10. bis 89. Jahre hält sich der Adrenalin-gehalt mit geringen Schwankungen auf gleicher Höhe. Hinsichtlich des Geschlechts fanden sie keinen nennenswerten Unterschied; der Durchschnittswert ergab für fast alle Jahrzehnte ein geringes Überwiegen des weiblichen Geschlechts (Durchschnittswert für Männer 4,40 mg, für Frauen 4,71 mg).

In neuerer Zeit sind von *Lucksch*¹⁾ die Resultate bekanntgegeben worden, die er an einem Material von 350 Fällen mittels der *Folinschen* Methode gewonnen hat. Er fand im Alter von 10—90 Jahren einen Durchschnittswert von 4,29 mg, was etwa auch den Resultaten der eben genannten Autoren entspricht. Seine Untersuchungen ergaben ein geringes Ansteigen bis zum 50. Lebensjahr, um dann allmählich wieder abzusinken. Bei Kindern zwischen 1 und 10 Jahren fand er einen Durchschnittsgehalt von 1,4 mg, während Neu- bzw. Totgeburten und Kinder bis zu 1 Jahr einen Adrenalingehalt von durchschnittlich etwa 0,5 mg aufwiesen.

Den eben angeführten Ergebnissen obiger Autoren, die teilweise an sehr großem Material Adrenalinbestimmungen an der Leiche vorgenommen haben, will ich nun meine Resultate gegenüberstellen, da wir nur durch Vergleich mit früher gewonnenen Werten uns ein Bild über die augenblickliche Funktionstüchtigkeit der Nebennieren machen können. Es ist ja wohl klar, daß die in den Nebennieren gefundenen Adrenalinwerte nur einen Teil der gesamten hier gebildeten Adrenalinmenge darstellen; doch liefern sie einen wichtigen Anhaltspunkt für die Beurteilung der Intensität der Nebennierenfunktion.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf die Zeit von Oktober 1920 bis April 1921, also eine Zeit, wo die Lebensverhältnisse schon ein wenig besser geworden waren, aber natürlich noch weit hinter der Lebenshaltung vor dem Kirege zurückstanden. Dazu kommt noch, daß das Material fast ausschließlich der Großstadtbevölkerung Berlins entstammt, die bezüglich der Ernährung und Lebensführung sicherlich gegenüber der Kleinstadt und Landbevölkerung schlechter gestellt ist. Unser Sektionsmaterial erweist sich also als besonders geeignet für den Nachweis, ob die Unterernährung das endokrine System und somit den Ablauf sämtlicher Lebensvorgänge beeinflußt.

¹⁾ *Lucksch*, l. c.

Ich habe bei 158 zur Obduktion gekommenen Fällen die quantitative Bestimmung des Adrenalins in den Nebennieren mittels der von *Schmorl* und *Ingier* modifizierten *Comessattischen* Methode vorgenommen und bin dabei zu Werten gekommen, die weit hinter denen obiger Autoren zurückbleiben. In der folgenden Tabelle gebe ich meine Resultate gesondert nach Altersstufen und Geschlecht wieder, ohne Rücksicht auf Art der Krankheit und Todesursache, um so den Durchschnittswert für den betr. Lebensabschnitt und den allgemeinen Durchschnitt zu bestimmen.

Tabelle A.

Alter	Zahl	Durchschnittlicher Adrenalinhalt mg	♂	Durchschnittlicher Adrenalinhalt mg	♀	Durchschnittlicher Adrenalinhalt mg
0—90	158	2,67	74	2,77	84	2,59
10—90	133	3,05	58	3,36	75	2,81
0—10	25	0,65 (1,81)	16	0,63	9	0,68
0—1	10	0,19 (0,4)	6	0,23	4	0,12
1—2	6	0,24 (1,18)	5	0,27	1	0,08
2—3	3	1,09 (1,66)	1	0,74	2	1,26
5—6	2	1,92 (3,30)	2	1,92	—	—
7—8	2	1,37 (3,96)	2	1,37	—	—
9—10	2	1,52	—	—	2	1,52
11—20	7	2,52	6	2,58	1	2,20
21—30	29	3,05	10	4,21	19	2,45
31—40	27	3,41	10	3,49	17	3,36
41—50	14	3,15	10	3,29	4	2,79
51—60	20	3,04	11	3,27	9	2,75
61—70	19	3,00	7	3,49	12	2,72
71—80	14	2,76	3	2,31	11	2,88
81—90	3	2,21	1	2,56	2	2,03

Es ergibt sich aus dieser Zusammenstellung ein Durchschnittswert von 2,67 mg Adrenalin für sämtliche Lebensabschnitte. *Gegenüber dem von Schmorl und Ingier erhaltenen Wert von 4,22 mg bedeutet das eine Herabminderung um mehr als ein Drittel.* Zu demselben Resultat kommen wir, wenn wir die bei Erwachsenen bestimmten Adrenalinmengen einem Vergleich unterziehen. Der von mir gefundene Durchschnittswert von 3,05 mg bleibt ebenfalls um etwa ein Drittel hinter den Werten früherer Autoren zurück (*Goldzieher* 4,0 mg, *Schmorl* und *Ingier* 4,59 mg, *Lucksch* 4,29 mg). Die gefundenen Werte entsprechen nun wohl nicht dem Durchschnitt beim völlig gesunden Individuum, da das Sektionsmaterial sich zum größten Teil aus Kranken zusammensetzt, die durch ihre schneller oder langsamer zum Tode führende Krankheit mehr oder weniger geschwächt waren. Es kam mir aber auch nicht darauf an, den Durchschnittswert bei Gesunden zu berechnen, sondern durch

Vergleich mit den Resultaten früherer Autoren, die sie selbstverständlich ebenfalls nur an ihrem Sektionsmaterial gewonnen haben, zu zeigen, daß der Adrenalingehalt der Nebennieren gegen früher stark herabgesetzt ist.

Da ich mich bei Ausführung der chemischen Untersuchung streng an die Angaben von *Schmorl* und *Ingier* gehalten habe, so kann dieser hochgradige Unterschied zwischen meinen und *Schmorls* Zahlen nicht der Methode zur Last gelegt werden. Wir müssen also nach einer anderen Ursache suchen, die früher nicht bestanden hat und jetzt ihren schädlichen Einfluß auf den Organismus ausgeübt und dabei besonders für die Nebenniere zu einer Herabsetzung ihrer Leistungsfähigkeit um etwa ein Drittel geführt hat. Daß diese Ursache einzig und allein in den schlechten Lebensbedingungen liegt, ist nach alledem, was vorher über die Bedeutung äußerer Einflüsse für das endokrine System gesagt wurde, und nach den Befunden der oben erwähnten Autoren nicht zu bezweifeln. Des Näheren kann man freilich darüber kaum mehr als Vermutungen aussprechen.

Die hohe Bedeutung, die die Ernährung für die Funktion der endokrinen Organe besitzt, könnte ihre Bekräftigung in den Ergebnissen neuerer Forschungen finden, wonach den Vitaminen ein besonderer Einfluß auf die innere Sekretion zugeschrieben wird. Folgende Angaben darüber entnehme ich dem Buche *Weils*¹⁾. *Funk* betrachtet die Vitamine als Betriebsstoffe für die innersekretorischen Organe. Insuffizienz an Vitaminen führt zur Hypofunktion dieser Organe. Die Ähnlichkeit bestimmter Avitaminosen mit Erkrankungen inkretorischer Drüsen ließ Forscher daran denken, ob nicht die Vitamine Vorstufen einzelner innerer Sekrete seien oder diese selbst, die in den Drüsen aufgespeichert würden. Die Ähnlichkeit der Pellagra mit der *Addisonschen* Krankheit legt die Vermutung nahe, daß die beobachteten nervösen Symptome, die als Störungen des sympathischen Nervensystems gedeutet werden können, durch die mangelhafte Bildung von Adrenalin bedingt seien. Nach pathologischen Befunden sollen auch die Nebennieren bei Pellagrakranken weniger wiegen als normale und sich am sympathischen Nervensystem ähnliche Veränderungen finden wie beim Morbus Addisonii. Dafür sprechen auch die jüngsten Berichte von *Seaman* über die Heilung von Polyneuritis bei Tauben durch Injektion von salzsauren alkoholischen Extrakten aus Schilddrüse sowie die Beschreibungen von *Funk* und *Douglas* über degenerative Veränderungen der Blutdrüsen, vor allem des Thymus bei Beri-Beri. Die Vermutung, daß die Lebenswichtigkeit der Vitamine darin bestände, daß sie Vorstufen bestimmter innerer Sekrete seien, findet eine Stütze darin, daß

¹⁾ *Weil*, Die innere Sekretion. Springer. Berlin 1921.

in vielen Nahrungsmitteln sich Amine finden, die in ihrem Aufbau dem Adrenalin nahestehen.

Wie gesagt, sind das alles kaum mehr als Vermutungen; der feinere Mechanismus der Beeinflussung innersekretorischer Organe durch die Ernährung bleibt uns verschlossen. Halten wir uns indessen an das von uns festgestellte Tatsächliche, so hat sich ergeben, daß die Nebennieren ebenso wie es bereits für die Schilddrüse festgestellt worden ist, auf die durch die Unterernährung verursachte Schädigung mit einer Hypofunktion ihres Adrenalsystems reagieren. Daß bei dem engen Zusammenhang aller endokrinen Drüsen eine Veränderung in der Funktion eines so wichtigen innersekretorischen Organs, wie es die Nebenniere ist, ihren Einfluß auch auf den gesamten endokrinen Apparat geltend machen muß, erscheint uns nicht zweifelhaft. Es wird also zu einer Neueinstellung des endokrinen Systems kommen, die bei dem bedeutenden Einfluß, den es als Vermittler zwischen Außenwelt und Körperzelle ausübt, für das Individuum von ungeahnter Bedeutung sein muß. Das körperliche und seelische Wohlbefinden, die Widerstandsfähigkeit äußeren Schädigungen gegenüber, kurzum die gesamte Körperverfassung muß durch diese erworbene Minderwertigkeit des Blutdrüsensystems schwer beeinträchtigt werden.

In noch höherem Maße als bei Erwachsenen scheint sich der Einfluß der Ernährung auf das Adrenalsystem bei Kindern bemerkbar zu machen. Die Zahl der Untersuchungen bei Kindern ist allerdings zu gering, um daraus sichere Schlüsse ableiten zu können. Zum besseren Verständnis habe ich in Klammern die von *Schmorl* und *Ingier* gefundenen Werte hinzugesetzt. Im übrigen kann ich nur die Angaben früherer Autoren bestätigen. Es findet ein allmähliches Ansteigen des Adrenalingehaltes beim Kinde statt, um sich beim Erwachsenen mit geringen Schwankungen auf gleicher Höhe zu halten und erst im Greisenalter wieder abzunehmen. Ein Anstieg bis zum 50. Lebensjahre, wie ihn *Lucksch* gefunden hat, kann ich nicht bestätigen. In fast allen Jahrzehnten konnte ich im Gegensatz zu *Schmorl* und *Ingier* einen höheren Adrenalingehalt bei Männern als bei Frauen feststellen. Bei Männern im dritten Jahrzehnt kam ich bei meinen Untersuchungen sogar zu Werten, die kaum hinter den Durchschnittswerten der früheren Autoren zurückstehen.

Meine Resultate über den hemmenden Einfluß der Unterernährung auf die Funktion der Nebennieren des Menschen versuchte ich nun im Tierexperiment am Meerschweinchen nachzuprüfen. Es liegen bereits frühere Versuche an Tieren über das Verhalten der Nebennieren beim Hungern vor, die zu recht widersprechenden Ergebnissen geführt

haben. Nach *Venulet* und *Dimitrowsky*¹⁾ soll beim Kaninchen nach 3—8tägigem Hungern die Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes stark abnehmen bzw. verschwinden. Die Richtigkeit dieses Befundes wird von *Lucksch*²⁾ auf Grund seiner Versuche bestritten, die ergaben, daß der Nebennierenextrakt von Kaninchen, die 13 Tage gehungert haben, normale Werte der blutdrucksteigernden Wirkung aufwies und die Markzellen normale Chromierung zeigten. Er kommt daher zu dem Schluß, daß das chromaffine Gewebe durch das Hungern keine wesentliche Veränderung erleide.

Ich bin mir wohl bewußt, daß eine Übertragung der Verhältnisse bezüglich der Ernährung vom Menschen auf das Meerschweinchen große Lücken aufweist. Die Anforderungen des menschlichen Organismus an die Ernährung sind ganz andere als beim Meerschweinchen, das für sein Fortkommen an die Qualität der Nahrung sehr geringe Ansprüche stellt. Beim Menschen dagegen ist wohl nicht in der Hauptsache die quantitative Herabsetzung der Ernährung die ausschlaggebende Ursache für die Beeinflussung des endokrinen Systems als vielmehr ihre qualitative Verschlechterung. *Jacobsohn* und *Sklarz*³⁾ sehen in dem K-Reichtum und der Ca-Armut der Kriegskost die Hauptschädlichkeit für den Organismus. Wir sind also nicht in der Lage, einfach durch Futtereinschränkung beim Meerschweinchen die augenblicklichen Lebensverhältnisse beim Menschen nachzuahmen. Ich habe es trotzdem versucht, um auch für das Tier einen gewissen Einfluß der Unterernährung ganz allgemein auf das endokrine System bzw. die Funktion der Nebennieren festzustellen. Die erwähnten Untersuchungen der früheren Autoren geben sehr widersprechende Resultate, außerdem gründen sich ihre Ergebnisse nicht auf genaue quantitative Bestimmungen des Adrenalingehaltes, denn nur so kann man ein richtiges Urteil über den Funktionszustand der Nebenniere fällen. Ich habe den Adrenalingehalt in der gleichen Weise wie beim Menschen bestimmt, nur daß ich natürlich zur Lösung eine weit geringere Sublimatmenge (20—30 ccm) und entsprechend weniger Wasserstoffsperoxyd verwendete.

Nach den Untersuchungen *Battellis*⁴⁾ beträgt beim Meerschweinchen der Adrenalingehalt der Nebennieren auf 1000 kg Körpergewicht be-

¹⁾ *Venulet* und *Dimitrowsky*, Über das Verhalten des chromaffinen Gewebes beim Hungern. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**. 1910.

²⁾ *Lucksch*, Über das histologische und funktionelle Verhalten der Nebennieren beim hungernden Kaninchen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **65**. 1911.

³⁾ *Jacobsohn* und *Sklarz*, Salvarsanschädigung als Störung des Ionengewichts. Med. Klinik 1921, Nr. 44.

⁴⁾ *Battelli*, l. c.

rechnet, 0,2290 g. Ich habe bei 24 normal ernährten Meerschweinchen mittels der modifizierten *Comessattischen* Methode einen durchschnittlichen Adrenalingehalt von 0,1863 g auf 1000 kg Körpergewicht erhalten. Diese Zahlen stehen um ein Geringes hinter den Werten *Battellis* zurück, vielleicht auch als Folge der schlechteren Ernährung, unter der natürlich auch das gewöhnlich ernährte Meerschweinchen zu leiden hat.

Bei den Versuchstieren habe ich mehrere Wochen lang die Futtermenge stark herabgesetzt, ohne die Kost ganz einseitig zu gestalten, und durch häufige Gewichtsbestimmungen den Körperzustand kontrolliert. Die Adrenalinbestimmung wurde sofort nach der Tötung der Tiere vorgenommen.

Das Ergebnis meiner Untersuchung zeigt die folgende Tabelle B:

Tabelle B.

Versuchstier	Anfangsgewicht g	Endgewicht g	Gewichtsabnahme g	Dauer der Unterernährung Tage	Adrenalingehalt auf 1000 kg Körpergewicht berechnet g
A	530	400	130	26	0,1125
B	375	325	50	45	0,1477
C	290	265	25	49	0,2189
D	585	515	70	49	0,1165

Wir können aus dieser Zusammenstellung bei drei Versuchstieren eine bedeutende Herabsetzung des Adrenalingehaltes gegenüber der Norm feststellen, während das vierte Versuchstier C einen hohen, sicher nicht verminderten Adrenalingehalt aufweist. Wir müssen dabei berücksichtigen, daß dieses Tier nur einen geringen Gewichtsverlust von 25 g, also nur etwa $\frac{1}{12}$ seines Körpergewichts zeigt, während die anderen Versuchstiere, A etwa $\frac{1}{4}$, B etwa $\frac{1}{7}$, D etwa $\frac{1}{8}$ an Körpergewicht eingebüßt haben. Außerdem wäre noch zu erwähnen, daß Versuchstier C während des größten Teils der Hungerperiode an Gewicht zunahm, daß also scheinbar die Ernährungsherabsetzung nicht richtig durchgeführt war und erst in der letzten Woche durch energische Hungerkur noch ein geringer Gewichtssturz eintrat. Die Versuche konnten aus äußeren Gründen nicht umfangreicher gestaltet werden, aber auch diese wenigen Fälle lassen ohne Zweifel im Tierexperiment einen gewissen Einfluß der Ernährung auf die Adrenalinproduktion erkennen.

Somit geht aus meinen Untersuchungen, wie ich glaube, eindeutig hervor, daß unter dem ungünstigen Einfluß quantitativ und wohl mehr noch qualitativ ungenügender Ernährung eine schwere Beeinträchtigung der Adrenalinbildung in den Nebennieren stattfindet.

Damit ist ein weiterer Beweis dafür erbracht, daß die Funktion der innersekretorischen Organe in hohem Maße abhängt von äußeren Wirkungen, wie sie sich ganz allgemein aus dem Milieu und der Lebensweise, aus den Lebensbedingungen ergeben. Das einzelne Individuum muß eingepaßt sein in die Umwelt, dazu ist Vorbedingung die biologische Beziehung des Organismus zu den Faktoren der Außenwelt, die ein ständiges, feinstes Reagieren des Körpers auf Änderungen der letzteren ermöglicht und gewährleistet. Was wir augenblicklich feststellen, das sind nur gröbere Wirkungen und entsprechende Ausschläge der fein eingestellten Nadel über die physiologischen Grenzen hinaus. In Wahrheit stellen wir uns vor, daß immerwährend die feinsten Schwankungen nicht nur in der Funktion des einzelnen endokrinen Organs, sondern auch in der Einstellung des ganzen Systems stattfinden, die sich einer genauen Feststellung entziehen. Wie es außer der mangelhaften Ernährung noch viele andere Faktoren geben wird, die ebenso und vielleicht noch gröber auf das Adrenalsystem wirken, das natürlich durchaus nicht allein im endokrinen System beeinflußt zu werden braucht, so sind noch viele andere Faktoren anzunehmen, deren Wirkung eine feine und allerfeinste ist. Es steht nichts der Auffassung entgegen, ja es kann sogar als ein allgemeines Gesetz angenommen werden, daß unter normalen und abnormen Verhältnissen alle endokrinen Organe unter dem Einfluß der Außenwelt stehen. In der großen Schwierigkeit, diesen stets sicher zu erkennen und bei dem innigen Ineinandergreifen der Funktionen im endokrinen System in jeder Hinsicht genau zu bestimmen, liegt es begründet, daß wir auch in der Pathologie so schwer zu sagen vermögen, ob ein pathologischer Konstitutionstyp eine primäre oder sekundäre Erscheinung darstellt. Nach unserer Überzeugung muß man mit der Annahme des ersteren sehr vorsichtig sein, was nichts anderes besagt, als daß für alle diejenigen, die in der Konstitution nur etwas Ererbtes, durch die Erbfaktoren der elterlichen Keimzellen Bedingtes erblicken, viele oder gar die meisten Fälle von Status thymico-lymphaticus, Infantilismus, Eunuchoidismus usw. nicht echte Konstitutionen darstellen, sondern nur die verschiedensten Reaktionen des Organismus auf mannigfache Schädigungen zu irgendeiner Zeit des Individuallebens zeigen.

Nach der Auffassung *Harts*, die ich hier zum Ausdruck bringe und wie sie ja auch noch andere Autoren, freilich ohne nähere Begründung, ausgesprochen haben, spielt für die Erscheinung der einzelnen pathologischen Konstitutionstypen das endokrine System die wesentliche Rolle. Je mehr man aber erkennt, daß seine überragende Bedeutung für die Ontogenese, für alle wichtigen Lebensvorgänge nicht etwa allein auf einer erbten Konstellation der Einzelteile, auf einer von

allem Anfang der Entwicklung an gegebenen, feststehenden Formel beruht, die gewissermaßen zwangsmäßig die Entwicklung des Individuums bestimmt, sondern in mindestens ebenso hohem Maße auf der Mittlerstellung zwischen Außenwelt und Körperzelle, um so mehr muß man auch die sekundäre Entstehung der pathologischen Konstitutionstypen wie vieler einzelner als konstitutionell aufgefaßter besonderer Merkmale anerkennen. Daraus ergibt sich die Annahme, daß solche ständig neu entstehen.

Aber nicht nur auf das einzelne Individuum selbst, sondern auch auf seine Nachkommen kann die Beeinflussung des endokrinen Systems nicht ohne Einfluß sein. Wir stellen uns vor, daß die Konstitution des Individuums, der Rasse und der Art im Laufe der Phylogenese unter dem wesentlichen Einfluß des ständig unter äußeren Bewirkungen stehenden endokrinen Systems entstanden ist und daß im Gegensatz zu der Ansicht *Martius*¹⁾ der Mensch durchaus nicht artfest im strengsten Sinne des Wortes ist, worauf ja neuestens auch *Rössle*²⁾ hingewiesen hat, vielmehr selbst und auch heute noch mitten drin in der Phylogenese steht, wenn wir erklärlicherweise auch nichts davon merken. Durch Vermittlung der endokrinen Drüsen können nach unserer Vorstellung äußere Einflüsse so auf die Keimzellen wirken, daß sie die Erbanlage des Keimplasmas verändern, daß also auf dem Wege der äußeren Beeinflussung des endokrinen Systems erworbene Eigenschaften in konstitutionelle, vererbare übergeführt werden.

Näher hierauf einzugehen, liegt nicht im Thema dieser Abhandlung. Es möge der Hinweis genügen, daß der von *Tandler*³⁾ zuerst ausgesprochene Gedanke durch die Untersuchungen und Betrachtungen *Harts*⁴⁾ zunehmende Beachtung und Bedeutung gewinnt, besonders seit die *Steinachsche* Lehre von der Pubertätsdrüse verworfen und die innere Sekretion der Keimdrüsen in die Keimzelle selbst verlegt wird. Nachdem schon *Kraus*⁵⁾ sich nicht völlig ablehnend ausgesprochen hat, ist auch von *Fick*⁶⁾ neuerdings obige Anschauung

¹⁾ *Martius*, Pathogenese innerer Krankheiten. I—IV. Deuticke. Wien 1899 bis 1908. — Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Springer. Berlin 1914.

²⁾ *Rössle*, l. c.

³⁾ *Tandler*, l. c.

⁴⁾ *Hart*, Vererbung erworbener Eigenschaften. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 28.

⁵⁾ *Kraus*, Die allgemeine und spezielle Pathologie der Person. Klinische Syzygiologie. Allg. Teil. Thieme. Leipzig 1919.

⁶⁾ *Fick*, Bemerkungen zur Vererbung erworbener Eigenschaften. Anat. Anz. 53, Nr. 18/19. 1920.

beifällig beurteilt worden. Natürlich fehlen zur endgültigen Begründung noch viele wichtige Stützen, aber aus *Harts* neuesten Mitteilungen geht hervor, daß die Forschung auch hier vorwärts zu kommen scheint.

Aus unserer Vorstellung ergibt sich natürlich ohne weiteres, daß wir weit davon entfernt sind, alle pathologischen Konstitutionstypen auf eine erworbene Störung des endokrinen Systems zurückzuführen. Im Gegenteil: Ohne auf alle Einzelheiten näher einzugehen, aus denen sich der familiäre und erbliche Charakter der abnormen Konstitution in vielen Fällen ergibt, entspricht es durchaus unserer Auffassung von der Bedeutung des endokrinen Systems, ja geht aus ihr fast zwingend hervor, daß pathologische Konstitutionstypen oder Besonderheiten des endokrinen Systems auch auf Vererbung beruhen können und daher dem enger und strenger gefaßten Konstitutionsbegriff entsprechen. Fälle solcher Art sind namentlich unter dem Status hypoplasticus zu nennen, wir rechnen z. B. solche hierher wie den folgenden, in dem es sich um ein 22jähriges junges Mädchen handelt, bei dem wegen Basedowerscheinungen die Strumektomie in Lokalanästhesie vorgenommen wurde und das 20 Stunden nach der Operation plötzlich starb. Bei der Sektion fand sich an der gutgenährten Leiche, die reichliches Fettpolster, mangelnde Behaarung der Schamgegend und Fehlen der Achselhaare aufwies, ein bedeutend vergrößerter Thymus von etwa Handtellergröße und einem Gewicht von 45 g. Die Zungenbalgdrüsen und der lymphatische Rachenring waren stark vergrößert, der Uterus war infantil, die Nebennieren zeigten sich auffallend klein bei einem Adrenalinegehalt von nur 0,96 mg. Die Sektion ergab also bei einem Falle von Morbus Basedowii, in dem klinisch die Schilddrüse das Krankheitsbild völlig beherrschte, einen Status thymico-lymphaticus bzw. hypoplasticus mit besonders mangelhafter Entwicklung des chromaffinen Systems der Nebennieren. In einem zweiten, ganz ähnlichen Falle von Morbus Basedowii betrug der Adrenalinegehalt der Nebennieren sogar nur 0,78 mg.

Die Ansicht *Harts* über die Bedeutung des Thymus für Entstehung und Verlauf des Morbus Basedowii ist bekannt, sie interessiert uns hier nur insofern, als der Thymus magnus auf die pathologische Einstellung des endokrinen Systems hinweist. Auch eine Hypoplasie des Nebennierenmarkes bei Basedow ist in vielen Fällen nachgewiesen worden. Als erster hat *Wiesel*¹⁾ auf die Hypoplasie des chromaffinen Systems aufmerksam gemacht und von verschiedenen Seiten ist dieser Befund

¹⁾ *Wiesel*, Zur pathologischen Anatomie der Addison'schen Krankheit. Zeitschr. f. Heilk. **24**. 1903. — Über Befunde am chromaffinen System bei Hitzschlag. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **183**. 1906.

in den Nebennieren unter äußeren Einflüssen und ihre biologische Bedeutung. 261

bestätigt worden [*Hedinger*¹⁾, *Hart*²⁾, *Bartel*³⁾, *Goldzieher*⁴⁾ u. a.]. *Matti*⁵⁾ glaubt die Hypoplasie des chromaffinen Systems sei wesentlich verantwortlich zu machen für den Tod nach Strumektomie. Im Gegensatz dazu haben *Schmorl* und *Ingier*⁶⁾ beim Morbus Basedow mit Thymuspersistenz keine wesentliche Herabsetzung des Adrenalinwertes der Nebennieren festgestellt und daraus den Schluß gezogen, daß der Tod der mit Thymus persistens behafteten Basedowkranken, die rasch nach Strumaoperation sterben, nicht auf ein Versagen der Adrenalinproduktion beruhen könne.

Es ist aber in solchen Fällen, wie *Hart*⁷⁾ ausgeführt hat, möglich, daß trotz der hohen Adrenalinwerte eine Hypoplasie des chromaffinen Systems vorhanden gewesen ist und daß nur durch Zurückhaltung des Adrenalins in den Nebennieren eine gute Produktion vorgetäuscht worden ist. Vor allem aber ist immer wieder darauf mit größtem Nachdruck hinzuweisen, daß die Konstellation im endokrinen System beim Morbus Basedowii von Fall zu Fall eine ganz verschiedene sein kann und daß ebenso wie der Thymus magnus auch die Hypoplasie der Nebennieren fehlen kann. Ein großer Teil der Meinungsverschiedenheiten über den Morbus Basedowii beruht auf der mangelhaften Analyse des Einzelfalles und auf einer sehr unangebrachten und falschen Schematisierung.

Aus den Untersuchungen namhafter Autoren wie *Hart*⁷⁾, *Chvostek*⁸⁾ und anderer wissen wir, daß der Morbus Basedowii keine sog. monoglanduläre Krankheitserscheinung ist, sondern sich auf dem Boden einer abnormen Konstitution und namentlich einer krankhaften Beschaffenheit, wenn man so sagen will, einer Minderwertigkeit des gesamten endokrinen Systems entwickelt. Sie bietet die Grundlage für die allerverschiedensten Krankheitsbilder, die aber doch immer wieder

1) *Hedinger*, Über Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Morbus Addisonii. Verh. d. pathol. Ges. 1907. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907.

2) *Hart*, Thymusstudien. III. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **214**. 1913. — Die Insuffizienz des Adrenalsystems. Med. Klinik 1914, Nr. 14. — Der Status thymico-lymphaticus. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1920, Nr. 23/24.

3) *Bartel*, Über die hypoplastische Konstitution und ihre Bedeutung. Wien. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 22. — 2. Status thymico-lymphaticus u. Status hypoplasticus. Leipzig u. Wien 1912.

4) *Goldzieher*, l. c.

5) *Matti*, 1. Untersuchungen über die Wirkung experimenteller Ausschaltung der Thymusdrüse. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **24**. 1912. — 2. Über die Kombination von Morbus Basedowii mit Thymus hyperplasie. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **116**. 1912.

6) *Ingier* und *Schmorl*, l. c.

7) *Hart*, l. c.

8) *Chvostek*, Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Berlin 1917.

dem aufmerksamen Beobachter eben wegen der einheitlichen Grundlage viel Gemeinsames zeigen, wenn auch die Funktionsstörung bald dieses, bald jenes Organes im Vordergrunde steht. In dem einen Fall werden die Veränderungen der Schilddrüse das Krankheitsbild bestimmen, in einem anderen werden wir einen Zustand finden, den wir früher mit dem Begriff des Status thymicolymphaticus bezeichnet haben, oder es treten Symptome des Morbus Addisonii als Zeichen der Unterentwicklung der Nebennieren oder Veränderungen, die auf die Hypophyse oder die Geschlechtsdrüsen zu beziehen sind, auf. In jedem Falle haben wir es zu tun mit Erscheinungen, die letzten Endes hervorgehen aus einer krankhaften Beschaffenheit des Gesamtorganismus, einem „Status hypoplasticus“, wie ihn *Bartel* nennt, oder „Status degenerativus“, wie *Bauer* ihn bezeichnet, deren Wesen nach unserer Überzeugung in erster Linie in der Insuffizienz und Störung des Gleichgewichts der endokrinen Organe zu suchen ist.

Es läßt sich nicht bezweifeln, daß es sich hier in vielen Fällen, um einen ursprünglichen, von Hause aus gegebenen Zustand handelt. Andererseits aber ist es unsere feste Überzeugung, daß die Gleichgewichtsstörung des endokrinen Systems in anderen Fällen erst die Folge schädigender äußerer Wirkungen darstellt.

Aus der Feststellung, daß das endokrine System in hohem Maße die wichtigsten Lebensvorgänge beeinflußt und als Vermittler zwischen Außenwelt und Organismus wirkt, können wir ohne weiteres ableiten, daß die Schädigung der Adrenalinbildung dem Körper die nötige Widerstandsfähigkeit gegen äußere Einwirkungen nehmen muß. Damit sind namentlich die plötzlichen Todesfälle nach Operation, Muskelanstrengungen, während der Geburt usw. zu erklären, bei denen ein Status thymicolymphaticus mit Insuffizienz des chromaffinen Systems oder Veränderungen an anderen endokrinen Drüsen gefunden wurden. Ob es die Schädigung des Herzens durch Thymuswirkung, ob die Verarmung an Adrenalin oder die Insuffizienz irgendeines anderen endokrinen Organes ist, dem die Schuld an dem plötzlichen Tod zugeschrieben wird, spielt dabei keine Rolle. Das eine endokrine Organ steht dem anderen nicht an Bedeutung nach, wir müssen den endokrinen Apparat in seiner Gesamtheit betrachten. Mehr und mehr kommen wir zu der Überzeugung, daß es in dem Streit der Meinungen um die Ursache des plötzlichen oder postoperativen Todes beim Morbus Basedowii ein müßiges Bemühen ist, zu erforschen, ob der Thymushyperplasie oder der veränderten Schilddrüse oder der Insuffizienz des chromaffinen Systems die größte Bedeutung beizumessen ist. Was im besonderen die Insuffizienz des chromaffinen Systems anbelangt, so muß sie, von Haus aus vorhanden, das Individuum von allem Anfang an unter erschwerte Lebensbedingungen stellen und wird wohl

stets früher oder später verhängnisvoll werden. Jedoch findet eine nähere Betrachtung, z. B. über das Verhalten des Herzgefäßapparates, sehr schwierig zu beurteilende funktionelle Verhältnisse und Beziehungen. Andererseits bedeutet die von mir gefundene erworbene Schädigung der Adrenalinbildung für das Individuum zweifellos eine Herabsetzung seiner allgemeinen Widerstandsfähigkeit, über die wir leider mangels genügender systematischer und einwandfreier Untersuchungen und Beobachtungen Näheres nicht auszusagen vermögen. Über die Beziehungen der Adrenalinbildung zu den verschiedenen Krankheiten habe ich an anderer Stelle berichtet.

Wenn ich zum Schluß meiner Ausführungen komme, so läßt sich folgendes zusammenfassend sagen:

Die beherrschende Stellung und biologische Bedeutung, die das endokrine System im Organismus einnimmt, wird nicht allein dadurch gekennzeichnet, daß auf Grund der art- und rassegemäßen wie der durch individuelle Erbfaktoren vorausbestimmten Funktion der innersekretorischen Organe Wachstum und Entwicklung des Individuums abläuft, sondern namentlich auch durch den Umstand, daß das endokrine System die Rolle eines Vermittlers zwischen Außenwelt und Körperzelle spielt. Auf der Umformung der äußeren Bewirkungen in innere endokrine beruht im wesentlichen die Einpassung des Individuums in die Verhältnisse der Umwelt.

Die schlechte Lebenshaltung der Kriegs- und Nachkriegszeit hat die Funktion der endokrinen Drüsen stark beeinträchtigt. Verschiedene Beobachtungen bestätigen dies für die Funktion der Schilddrüse.

Durch Adrenalinbestimmungen an einem Leichenmaterial von 158 Fällen konnte ich eine Herabsetzung der Adrenalinwerte um etwa ein Drittel unter den früher als Norm bestimmten Durchschnittswert der Friedenszeit feststellen und somit auch für die Nebennieren den strengen Beweis einer Funktionsschädigung als Folge der schlechten Ernährungsverhältnisse erbringen. Experimentelle Versuche an Meeresschweinchen erbringen eine weitere Stütze dieser Annahme.

Die durch die Unterernährung bedingte Schädigung der Nebennierenfunktion muß ebenso wie die der Funktion anderer innersekretorischer Organe die gesamte Körperversfassung schwer beeinträchtigen, die Schädigung der Schilddrüse gibt sich deutlich in krankhaften Erscheinungen zu erkennen, die des chromaffinen Systems dürfte in einer allgemeinen Herabsetzung der Widerstandskraft, der Energie und Ausdauer wichtiger Lebensäußerungen sich geltend machen.

Die Feststellung, daß die innersekretorischen Organe in weitestgehendem Maße abhängig sind von äußeren Einflüssen, mahnt zur Vorsicht in der Beurteilung individueller Besonderheiten des endokrinen Systems und zu ihnen in Beziehung gebrachter Erscheinungs-

und Funktionsformen des Gesamtorganismus. Die strenge Durchführung eines scharfen Konstitutionsbegriffes hängt hiervon ab.

Für die Praxis geben meine Beobachtungen den Hinweis, mehr denn je der Funktion des endokrinen Systems Rechnung zu tragen. Es ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß die Widerstandsfähigkeit dem Krankheitsvirus gegenüber stärker herabgesetzt ist als früher und daß der Kliniker jetzt in vermehrtem Maße den schweren Bildern der Kreislaufschwäche begegnet. Der tatsächlich erbrachte Beweis der Verarmung des Körpers an Adrenalin weist dem Kliniker den Weg, wie er den Ausfall ersetzen und somit vielleicht den Kranken retten kann. Daß das Adrenalin in der Therapie des Praktikers bei dynamischen, hypotonischen und Kollapszuständen, in neuester Zeit auch zu Wiederbelebungsversuchen bei akuter Herzlähmung und bei Narkoseherzstillstand durch intrakardiale Injektion eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt, zeigen viele Arbeiten der neueren Literatur.

Diagnostische Bedeutung der Wasserprobe bei Nierenkranken.

Von
W. Moraczewski.

(Aus der II. Internen Abteilung des allgem. Krankenhauses in Lemberg
[Vorstand: Prof. Dr. R. Rencki].)

Mit 30 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. November 1921.)

Die Wasserprobe bei Nierenkranken, wie sie von Volhard empfohlen wurde, bleibt wohl trotz mancher Modifikation die einfachste und doch ziemlich maßgebende Methode, um über die Nierentätigkeit ein Urteil zu gewinnen.

Sie gibt natürlich ebensowenig Aufschluß über den weiteren Verlauf der Krankheit, wie die anderen komplizierten Methoden; man hat nämlich sowohl schlechte Wasserausscheidung bei gutartiger Erkrankung, wie eine gute Ausscheidung bei schlimmer Prognose beobachtet. Man war auch bestrebt die Methode zu modifizieren, indem man die Minutenausscheidung verzeichnete, oder wie es G. Becker¹⁾ tut, die Menge des ausgeschiedenen Wassers mit dem spezifischen Gewichte des Harnes zahlenmäßig kombinierte.

Die Einfachheit und relative Unschädlichkeit der Probe war der Anlaß zu den hier folgenden Untersuchungen, über die ich in Kürze berichten will. — Zweierlei Fragen wurden hier gestellt: 1. Ob man durch die Wasserprobe oder ihre Wiederholung Aufschluß über die Prognose gewinnen könnte und 2. ob man durch die Wasserprobe den Wert der harntreibenden Mittel schätzen dürfte.

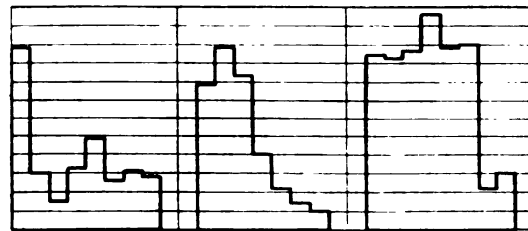
Um über letzteres Aufschluß zu gewinnen, wurde den Kranken 1 Liter Wasser zugleich mit 1 g Calcium chloratum oder 0,2 g Coffein, oder 5 g Harnstoff usw. gegeben und dabei die Minutenausscheidung verzeichnet. Als Nebenfrage war der Typus der Ausscheidung, sowohl der Diuretica wie der Nierenerkrankung behandelt worden. Sollte ein harntreibendes Mittel einen gewissen Typus der Ausscheidung haben, so mußte dieser bei verschiedenen Kranken sich wiederholen, wenn auch mehr oder weniger durch die krankhafte Ausscheidung entsteht. Sollte die Nierenausscheidung selbst bei verschiedenen Indi-

¹⁾ Erwin Becker (Gießen), Münch. med. Wochenschr. **30**, 807. 1918.

viduen oder Krankheitsformen eine bestimmte Ausscheidungsweise zeigen, so würden wir diese bei wiederholten Versuchen zu Gesicht bekommen.

Die wiederholte, mit verschiedenen Harntreibungsmittel kombinierte Wasserprobe sollte endlich zeigen, ob die Nierenausscheidung zu verbessern sei und welches von den angewandten diuretischen Mitteln dazu am meisten geeignet erscheint.

Es wurde dementsprechend den Kranken jeden zweiten oder dritten Tag 1 Liter Tee zuerst ohne jedem Zusatz, dann mit 1 g Chlorcalcium, oder 5 g Harnstoff oder 0,2 g Coffein, Kalium acetieum, Theobromin, Theophyllin, Digitalis, Urotropin usw. gereicht und es stellte sich heraus, daß mancher Kranke auf dieuretische Mittel gar nicht reagierte, die anderen antworteten mit einer mehr oder weniger gesteigerten Harnausscheidung. Bei diesen nun haben wir fast immer Heilung erreicht. Es ist mithin ein Mittel gegeben, sich in wenigen Tagen je nach dem



1. 500 ccm H₂O 2. 1000 H₂O 3. 1500 H₂O

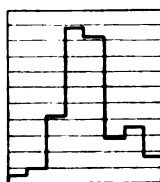
Verhalten der Diuresis über die Schwere der Erkrankung zu orientieren. Dieser „Wasserstoß“, welchen ein Liter Tee bewirkt, darf wohl als ein geradezu therapeutischer Eingriff angesehen werden. Seine Wiederholung verbietet sich nur bei extremer Herzschwäche.

Ein und halb Liter haben wir fast nie gegeben und glauben, daß diese Menge, für die meisten schwer zu verschlingen sei; sie ist auch nicht unbedingt notwendig zur Beantwortung der Fragen, welche hier gestellt waren. — Nach drei solchen Trinktagen ließ sich auch beurteilen, ob die Niere auf Harnstoff, Coffein oder Chlorcalcium am lebhaftesten reagierte. Diesem Mittel wurde dann bei der Therapie der Vorzug gegeben. Selbstverständlich waren die Versuche bei Ödemfreiheit unternommen und das Körpergewicht wurde kontrolliert. Auch dieses muß in Betracht genommen werden, daß nach wenigen Tagen eine gutartige Nephritis sich bessert auch ohne jeder Therapie, daß also der Harnstoff am 9. Tage gereicht, besser wirke als das Chlorcalcium, welches am 3. Tage gegeben wurde. Mit diesem Umstande wurde immer gerechnet, wenn man die Predilection der Niere für dieses oder jenes Mittel bestimmen wollte. Es war auch leicht zu zeigen, daß sowohl im Anfangsstadium, wie in der Zeit der Ausheilung für gewisse Nieren der Harnstoff kein so wirksames Diureticum war, wie die Kalksalze, oder daß das Coffein in jedem Stadium sich wirksamer erwies als die Mineralsalze. — Weiter zeigte es sich ganz allgemein, daß

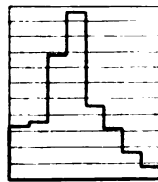
das Wasser, selbst wenn es nicht beschwerend wirkt, die maximale Ausscheidung zu verschieben imstande ist.

Fällt z. B. die maximale Ausscheidung nach Harnstoff auf die erste halbe Stunde bei 500 g Tee, so wird sie bei 1500 g Tee auf die vierte halbe Stunde fallen. Ohne Wasser gegeben gibt das diuretische Mittel die maximale Ausscheidung stets in der ersten halben Stunde. Die Fälle sind nach ihrer Schwere geordnet. Zuerst die Nierendegeneration mit reichlichen Zylinder-, Nierenepithelien und Leucocyten, Amyloidniere und chronische Erkrankung, dann die reine Glomerulonephritis mit wenig Zylinder und vorwiegend roten Blutzellen, dann die gemischte Form mit Zylinderepithelien, weißen und roten Blutzellen, dann die sklerotische Niere mit wenigen hyalinen Zylinder, endlich die leichten Fälle, die sog. Nephritiden ohne Alb., Pyelonephritis und ausgeheilten Nephritiden.

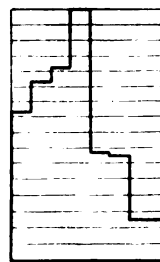
Die Degeneration mit ihren um 1012 schwankendem spezifischen Gewichte, reagiert weder auf diuretische Mittel noch auf den „Wasserstoß“. Die Konzentrationsfähigkeit übersteigt nicht 1016. Eiweiß ist reichlich vor-



1000 H₂O
Nephritis sanata.



1000 H₂O
Cajha:
Nephritis sanata.

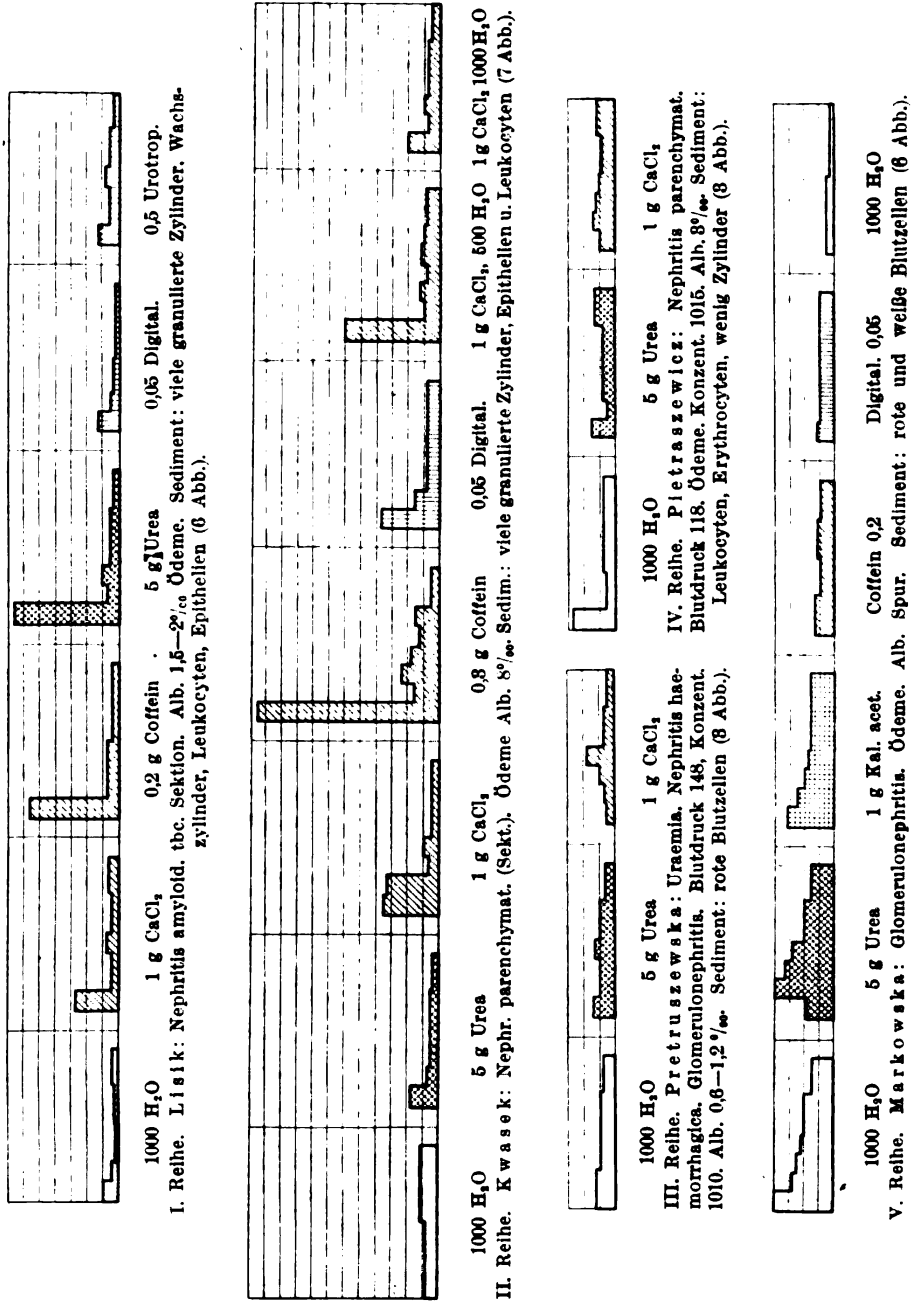


1500 H₂O
Clab:
Nephritis sanata.

handen, das Sediment meist aus granulierten Zylindern und Nierenepithelien bestehend. (Fall 1, 2, 7, 9).

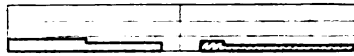
Diese Fälle zeichnen sich dadurch aus, daß sie in der ersten halben Stunde den meisten Urin produzieren; diese Menge wird zuweilen (in dem Fall 1 und 2) durch diuretische Mittel gesteigert, aber die nächsten Stunden bieten das Bild einer Anurie. Ein weiteres Charakteristikum ist für solche schweren Fälle, daß sie ohne Wasser zuweilen mehr Harn ausscheiden, als mit Wasser und harntreibenden Mitteln. Die Überlastung der Nieren scheint hier mehr zu schaden als das diuretische Mittel zu helfen imstande ist. (Fall 9 und 10). Unter diesen Fällen haben wir zwei zu verzeichnen, welche kein, oder nur Spuren von Eiweiß im Urin hatten und trotzdem Gesichtssödem, Blutdrucksteigerung und volles Versagen der Nierenfunktion zeigten. In dieser ganzen Reihe schwerer Fälle war bald das Coffein, bald der Harnstoff, bald das Chlorcalcium von sichtbarer, wenn auch geringer Wirkung; eine Bevorzugung der Mittel konnten wie nicht herausfinden; allerdings war die Anzahl der Fälle eine geringe und die Reaktion, wie oben betont, war auch kaum nennenswert.

Die mittelschweren Fälle boten im großen und ganzen das gleiche Bild wie die schweren Degenerationen, auch hier ist im Anfang die



Harnausscheidung am reichlichsten und fällt dann rapid. Unter diesen Fällen ist eine schwere Myocarditis verzeichnet, welche zu einer

Stauungsniere geführt hat. Trotz der mangelhaften Ausscheidung ist der Typus derselben etwas verschieden von den früheren; es liefert die zweite und dritte halbe Stunde den meisten Harn (Fall 13).



VI. Reihe. Proca k: Nephritis parenchym.
Alb. 5‰. Sediment: Leukocyten, Epithellen, Zylinder (2 Abb.).



VII. Reihe. W a n d y k a: Nephritis tbc.
Alb. Spur. Sediment: Zylinder, Leukocyten (1 Abb.)



VIII. Reihe. W o n d r i c e k: Nephritis parenchymat. Ödeme. Alb. 8‰. Sediment: Nierenepithellen, Zylinder, granulirte Leukocyten (5 Abb.).



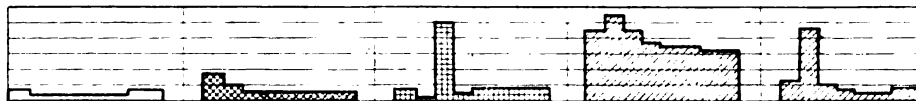
IX. Reihe. Z a w a d z k i: Nephritis sine album. Ödeme. Sediment: wenige granulirte Zylinder (4 Abb.).



X. Reihe. K u b e l: Nephritis mixta Alb. 2‰. Sediment: granulirte Zylinder, Epithellen, rote Blutzellen.



XI. Reihe. L e s a r: Nephritis interstit. Alb. Spur. Sediment: Zylinder und Leukocyten.

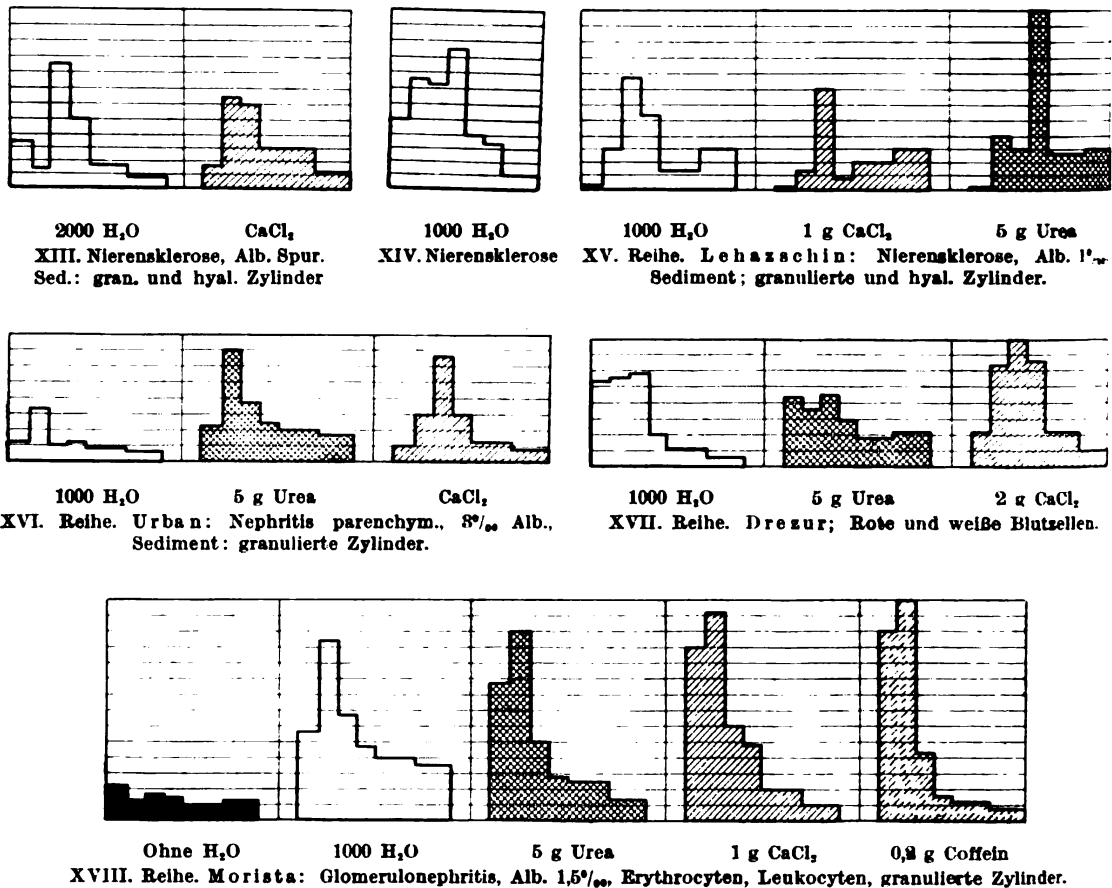


XII. Reihe. S l a w i k: Insuff. musculi cordis. Alb. 0,1‰. Sediment: Zylinder.

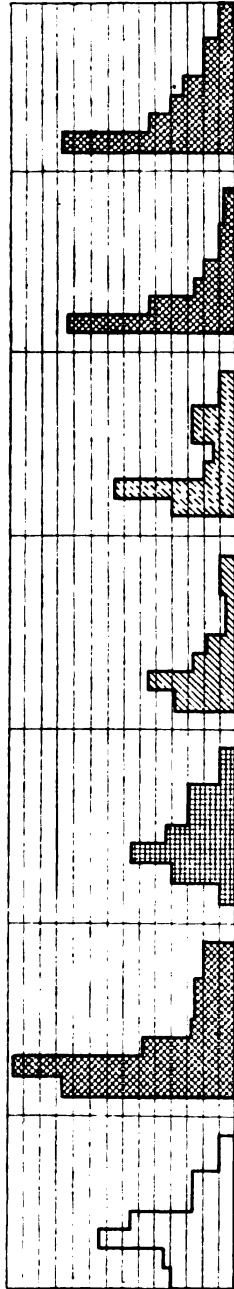
Ganz verschieden in bezug auf die Art der Harnausscheidung sind die sklerotischen Nieren, von welchen die Fälle 14, 15 und 16 ein Bild geben. Alle diese Fälle zeichnen sich durch verspätete Ausscheidung,

zuweilen wird in der ersten halben Stunde gar nichts ausgeschieden, erst in der zweiten Stunde liefert die Niere den meisten Harn, welcher jedoch die eingeführte Wassermenge nicht erreicht.

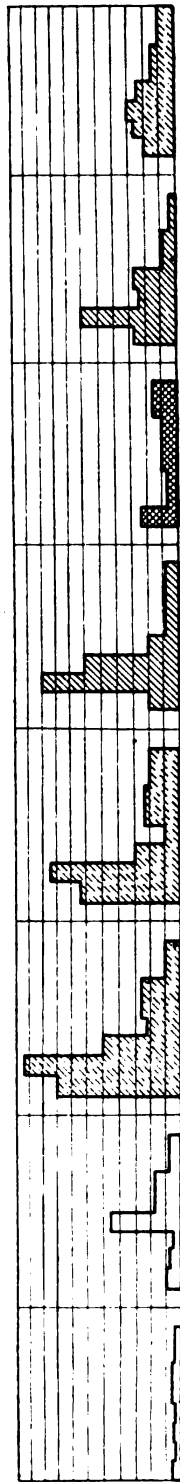
Die zur Ausheilung gelangenden Fälle von Glomerulonephritis und Nephritis mixta boten im allgemeinen das Bild einer normalen Ausscheidung. Wenn auch die erste nach der Einlieferung ins Krankenhaus gemachte Probe eine starke Herabsetzung der Harnausscheidung zeigt,



so führt doch Chlorcalcium, Urea und Coffein, zu einer sichtbaren Änderung. — Die Ausscheidung der zweiten und dritten halben Stunde übertrifft die frühere Ausscheidung um etliche cct und dieses darf wohl als ein Zeichen einer Regenerationsfähigkeit gelten. Bei Fall 22 hatten wir Gelegenheit, etwas länger die Einwirkung der verschiedenen Mittel zu verfolgen und es trat hier deutlich zutage, wie anfangs die Ausscheidung den Typus der degenerativen Ausscheidung hatte, wie sich dann später der normale Ausscheidungstypus einstellte. Das Chlor-



1000 H₂O 1000 H₂O 5 g Urea 1 g Kall acet. 1 g CaCl₂ Coffein 5 g Urea 0,5 g Urotropin
 XIX. Reihe. Cybale: Nephritis mixta. Alb. 8‰. Sediment: hyal. Zylinder, Erythrocyten, Leukoocyten.

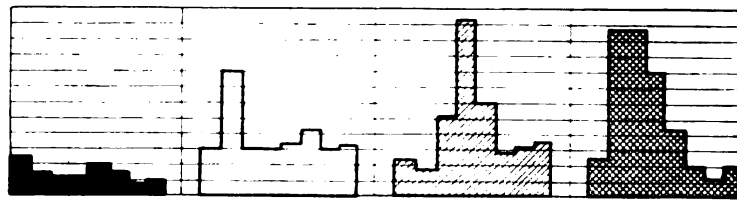


1000 H₂O 1000 H₂O Coff. 0,2 g 1000 H₂O Coff. 500 H₂O CaCl₂ 5 g Urea 1 g CaCl₂ 0,2 g Coff.
 XX. Reihe. Anglik: Nephritis mixt. Alb. 0,2‰. Sediment: Leukoocyten. Erythrocyten, granulierte Zylinder.

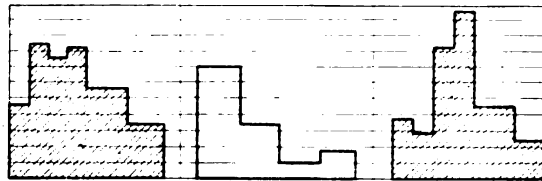


1000 H₂O CaCl₂ 5 g Urea 0,2 g Coff. Ohne H₂O 0,25 g Theophyl. 1 g CaCl₂ Ohne H₂O
 XXIV. Reihe. Bender: B. Glomerulonephritis, Alb. 1,5‰. Sediment: rote und weiße Blutzellen, Zylinder und Nierenepithelien.

calcium und der Harnstoff, welche früher ihre Wirkung in der ersten halben Stunde zeitigten, rufen jetzt in der zweiten und dritten die maximale Ausscheidung hervor. Eine Bevorzugung der diuretischen Mittel war auch hier nicht zu sehen, auch ist der Verlauf der Ausscheidung so ziemlich gleich, ob man mit Kalium aceticum oder Chlorcalcium oder mit Theophyllin und Coffein arbeitet¹⁾. Nur der Harnstoff und das Urotropin gibt in der ersten halben Stunde den meisten Harn. Für das Urotropin finden wir das Obengesagte in den beiden von uns gemachten Versuchen bestätigt. Für den Harnstoff war diese Regel weniger deutlich²⁾. Während Urotropin in der ersten halben Stunde das Maximum hervorruft, sahen wir bei Harnstoff neben dem



Ohne H₂O 1000 H₂O 1 g CaCl₂ 5 g Urea
XXV. Reihe. Kahne: Nephritis, Alb. 1‰. Sediment: rote Blutzellen, Zylinder, Glom.



0,2 g CaCl₂ 1000 H₂O CaCl₂
XXVI. Reihe. Gaden: Nephritis san. Alb. 0,6‰. Zylinder.

gleichen Verhalten auch eine verzögerte Wirkung, wie bei Coffein usw., wobei erst die zweite halbe Stunde, zuweilen erst die dritte den meisten Harn lieferte.

Die leichten Fälle der Nephritis sine albumine (Fall 32 und 33), fielen uns durch ihre verzögerte, wenn auch reichliche Ausscheidung auf. Die beiden dickten den Harn regelrecht ein, bis 1032 spez. Gew., boten auch sonst nichts abnormes; keine Druckerhöhung von Bedeutung, keine uremischen Erscheinungen. Das Ödem des Gesichtes und die spärlichen Zylinder im Sedimente wichen bald, nur das Verhalten der Harnausscheidung, welche in der vierten und fünften halben Stunde ihr Maximum erreichte, war hier auffallend.

¹⁾ Die mineralischen Diuretica scheinen ein späteres Ausscheidungsmaximum zu haben.

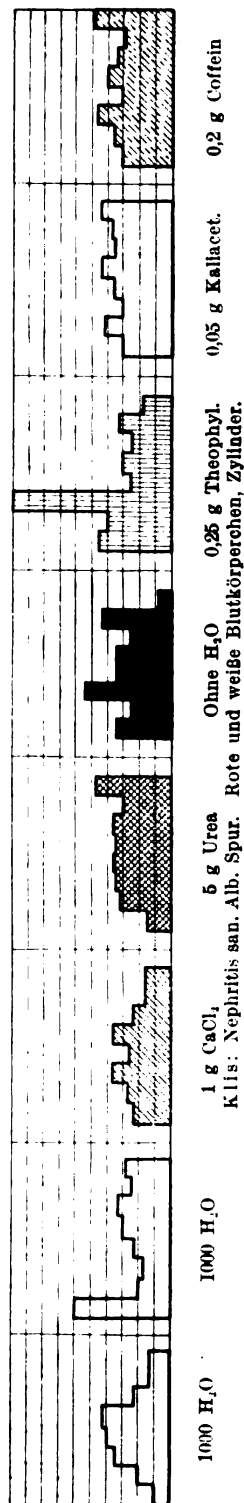
²⁾ Bei Harnstoff ist der Einfluß des gleichzeitig getrunkenen Wassers deutlich indem je mehr Wasser, um so später die maximale Ausscheidung.

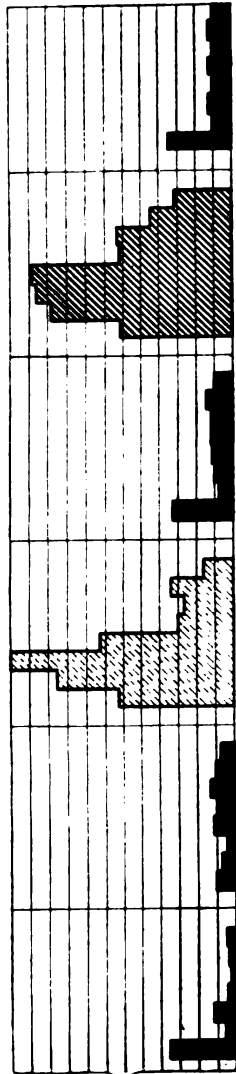
Was nun die zweite von uns gestellte Frage betrifft, so haben wir sie z. T. bereits bei Besprechung der klinischen Fälle in Nuce beantwortet. Um es nochmals zu wiederholen, unterscheiden wir zwei Typen der Ausscheidung. 1. Nach Harnstoff und Urotropin mit der maximalen Ausscheidung der ersten halben Stunde und 2. die Ausscheidung nach der Puringruppe: Coffein, Theophyllin, Theobromin, welche durch ein Maximum in der zweiten, dritten oder vierten halben Stunde charakterisiert ist. Das Chlorcalcium und Kalium aceticum scheinen ebenso zu wirken.

Eines, betr. den Ausscheidungsmodus, ist von besonderer Wichtigkeit. Gibt man den Kranken diuretische Mittel ohne Wasser, also bei Durstdiät, so scheidet es nach allen diuretischen Mitteln sowohl der Coffeingruppe wie der Harnstoffgruppe in der ersten halben Stunde das Maximum des Harnes aus. Auch der Gesunde scheidet in der ersten halben Stunde bei Durst das Maximum aus und auch bei Gesunden ändern an diesem Ausscheidungstypus die diuretischen Mittel gar nichts. — Die Ausscheidung einer degenerierten Niere gleicht also in dieser Hinsicht einer Ausscheidung bei Gesunden bei Wassermangel.

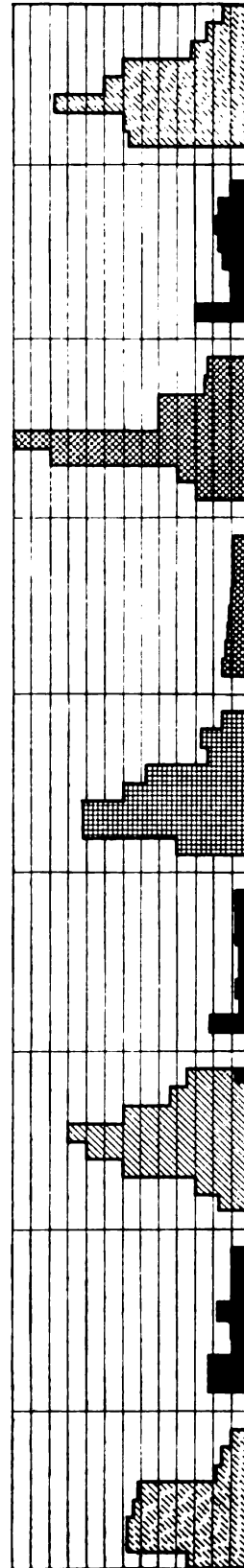
Wie bereits oben mehrfach erwähnt wurde, übt die Menge des gereichten Wassers auf den Ausscheidungsmodus eine entscheidende Wirkung aus, indem die maximale Harnmenge desto später eintritt, je mehr man Flüssigkeit gereicht hat. Nur bei Degeneration zeigt das Wasser diese Wirkung nicht.

An diese klinische Beobachtung reihen sich Versuche an, welche bei Gesunden angestellt wurden. Zunächst wurde die Art der Ausscheidung notiert, welche man ohne Wasser zu trinken von früh 6—10 Uhr beobachtet. Es stellte sich eindeutig heraus, daß auch bei schwankender Harnausscheidung die erste halbe Stunde die größte Harnmenge liefert. Harntreibende Mittel beeinflussen die Harnmenge unwesentlich, jedenfalls ist ihre Wirkung auf die erste halbe Stunde beschränkt. Es sei nochmals hervorgehoben, daß





4. Ohne H₂O
6. Ohne H₂O
0,2 g Coffein
8. 1000 H₂O
0,05 Digital.
7. Ohne H₂O
0,05 Digital.
9. Ohne H₂O
0,5 Theoph.



10. 100 H₂O
0,5 Theoph.
11. 1 g CaCl₂
Ohne H₂O
12. 1500 H₂O
2 g CaCh
13. 1 g Kall acet.
14. 1000 H₂O
1 g Kall acet.
15. 5 g Urea
Ohne H₂O
16. 1000 H₂O
5 g Urea
17. 0,25 g Theoph.
Ohne H₂O
18. 0,25 g Theoph.
1000 H₂O

dieser Ausscheidungstypus mit demjenigen zusammenfällt, welchen man bei degenerativen Formen beobachtet. Es ist also die Ausscheidung der erkrankten Niere mit einer solchen zu vergleichen, welche man bei Wasserverarmung des Organismus antrifft. Dieses würde für eine allgemeine Zirkulationsstörung bei jeder Nierenaffektion sprechen, für eine extra renale Wasseraufsaugung¹⁾.

Für eine gesunde Niere ist das getrunkene Wasser ein Reiz, welcher die Nierentätigkeit befördert. Auch ohne jegliche diuretische Mittel sehen wir bei Gesunden eine Mehrausscheidung von 400 cct. Rechnet man davon die Menge Harn, welche ohne Wassertrinken ausgeschieden wird, und die um 300 cct. schwankt, so ist trotzdem eine Mehrausscheidung bei 1500 und auch bei 500 zu sehen.

Die Diuretica ändern an diesem bei Gesunden wenig. Wir finden zwar sowohl bei Coffein wie bei Theobromin, Digalen usw. ein Überschuß der Ausscheidung, aber wenn man im Auge behält, daß auch ohne Diuretica eine Ausscheidung von 1900 nach 1500 Wasser oder 600 nach 500 vorkommt, so muß man zugeben, daß bei Gesunden die Wirkung wenig ausgesprochen ist. — Damit will nicht gesagt werden, daß die diuretischen Mittel ohne Wirkung sind, nur wollen wir dem Umstande besonders Rechnung tragen, daß sie ohne Wasser kaum wirken und daß mit der Menge des zugesetzten Wassers ihre Wirkung steigt. — Hier muß wieder die Einschränkung gemacht werden, daß dieses bis zur gewissen Grenze gilt, denn 1500 Wasser ist für manche Niere zu viel und nach 500 scheidet mancher relativ mehr Harn aus, als nach 1000 cct. Jedenfalls zeigen unsere Versuche, daß das Wasser allein zu derselben Reihe Diuretica gehört, wie das Coffein und daß die Wassermenge den Ausscheidungstypus bedingt.

¹⁾ Wie bereits gesagt wurde, hat diese Art der Ausscheidung mit den Ödemen nichts zu schaffen, da unsere Fälle bei Ödemfreiheit dasselbe zeigten.

Zur Pathochemie der Blutlipide bei experimenteller Anämie.

Von

H. Jastrowitz.

(Aus der Med. Universitäts-Poliklinik Halle-S. [Dir.: Prof. Dr. Straub].)

(Eingegangen am 20. Januar 1922.)

1. Einleitung.

Gegenüber den zahlreichen morphologischen Studien, die wir über Blutbild und Organbefund bei Anämien besitzen, tritt die Chemie verhältnismäßig in den Hintergrund. Die älteren Untersucher befaßten sich meist mit dem Wasser- und Stickstoffgehalt des Blutes und registrierten Hypalbuminose und Hydrämie als Folge anämischer Krankheitsbilder verschiedensten Ursprungs. Erst in neuerer Zeit ist man auf eine weitere Gruppe organischer Bestandteile des Blutes aufmerksam geworden, die Lipide, deren Bedeutung für diese Frage sich wesentlich auf experimentelle Grundlagen gründet (Kobragifthämolyse, Antagonismus zwischen Cholesterin und Phosphatiden, Östrin-, sowie Ölsäuretheorie für die Genese der Anämie perniciosa). Bereits 1914 hat Verf.¹⁾ dieses Thema von dem allgemeinen Gesichtspunkt der Bedeutung der Fettbildung im Organismus bei Organ-Degenerationen angeschnitten. Es konnte festgestellt werden, daß im Blut der Gesamtcholesteringehalt bei Intoxikation mit anämisierenden Giften, wie Nitrobenzol und Toxin des *Vibrio Nasyk* und *El Tor* auf das zwei- bis dreifache des Normalen steigt und zwar sowohl in der natürlichen, wie in der Trockensubstanz. Daneben war auch der Gehalt an Phosphatiden erhöht. Ähnliche Veränderungen konnten auch an den inneren Organen festgestellt werden (Cholesterinanhäufung in den Nieren). Es mußte die Frage offen gelassen werden, ob bei Zerstörung der Blutkörperchen Lipide freigemacht würden, die im Blute kreisen, ehe sie von den Organen aufgenommen werden, ob reparatorische Vorgänge hierbei eine Rolle spielen, ob endlich verminderter Abbau [Blockierung der Lipide nach Sakai²⁾] vorliegt. Weiterhin kommt in Betracht, daß es nicht allein darauf ankommt,

¹⁾ H. Jastrowitz, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **15**, 116 u. 222.

²⁾ Sakai, Biochem. Zeitschr. **62**, 387.

wie hoch der Spiegel der einzelnen Lipide im Gesamtblut ist, sondern, daß vor allem das Verhalten derselben in den Blutkörperchen und im Plasma von Bedeutung ist, ebenso wie das Verhältnis der einzelnen Lipoidkörper zueinander. Die damals im Rahmen der umfassend unternommenen Fragestellung orientierend vorgenommene Gesamtblutanalyse konnte lediglich als eine Etappe für spätere Untersuchungen dienen. Es ist daher auf den rein orientierenden Wert der Gesamtblutuntersuchung und die Notwendigkeit der Trennung von Plasma und Körperchen einerseits, andererseits auf die mögliche Bedeutung der einzelnen Substanzen und ihres gegenseitigen Verhältnisses hingewiesen worden. Während der Kriegsjahre und unmittelbar danach sind diese Anschauungen weiter ausgebaut worden [Bloor¹⁾, Bloor und Mc. Pherson²⁾, Sundstroem und Bloor³⁾, Feigl⁴⁾, Horiuchi⁵⁾] Arbeiten, auf die noch zurückzukommen sein wird.

Zunächst sei bemerkt, daß wir zwar seit den letzten Jahren eine große Menge von Einzeldaten über Lipide bei Anämien besitzen, aber bisher nichts, was uns irgendwie Aufschlüsse geben könnte über die Art der Anämie. Erschwert wird die Beurteilung durch die Verschiedenheit der Methodik, deren sich die einzelnen Untersucher bedienen. Aus diesen methodischen Schwierigkeiten folgte, daß die einzelnen Autoren sich mehr oder minder auf diesen oder jenen Bestandteil, Cholesterin Lecithin usw. beschränkten, während, wie schon kurz vorher betont wurde, gerade eine Gesamtübersicht über die einzelnen Lipidsubstanzen (Phosphatide, Cholesterinester, Cholesterine, Fettsäuren, Seifen, Neutralfett) dasjenige Moment ist, auf das es ankommt.

Es seien daher die älteren Untersuchungen, die bereits an anderer Stelle eingehend berücksichtigt wurden, übergangen und nur die neueren diskutiert. Klinisch hat Rosenthal⁶⁾ einen Fall von hämolytischem Ikterus untersucht. Es wurden direkte Makroanalysen des Plasmas und des gewaschenen Blutkörperchenbreies angestellt. Hinsichtlich der Phosphatide ist dieses Verfahren nicht ganz unbedenklich [Brinckmann und van Dam⁷⁾]. Es fand sich eine Herabsetzung von Lecithin Gesamtcholesterin im Serum, auch eine erhebliche Herabsetzung des Lipoidphosphors in den roten Blutkörperchen ließ sich feststellen (0,0562⁰/₁₀₀, statt einem normalen Minimum von 0,1033⁰/₁₀₀ und Maximum von 0,213⁰/₁₀₀). Ferner haben mit der auch hier von mir angewandten

¹⁾ Bloor, Journ. of biol. Chem. **45**, 171.

²⁾ Bloor u. Mc. Pherson, Journ. of biol. Chem. **31**, 79.

³⁾ Bloor u. Sundstroem, Journ. of biol. Chem. **45**, 152.

⁴⁾ Feigl, Biochem. Zeitschr. **115**, 63, woselbst die früheren Arbeiten von Feigl angeführt sind.

⁵⁾ Horiuchi, Journ. of biol. Chem. **44**, 363.

⁶⁾ Rosenthal, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 129.

⁷⁾ Brinckmann und v. Dam, Biochem. Zeitschr. **103**, 35.

Bangschen Methode C. D. de Langen und H. Smit¹⁾ bei verschiedenen Krankheiten Blutanalysen vorgenommen. Sie fanden gegenüber einer normalen Gesamtlipoidmenge des Blutes von 1,5% bis 2% bei an Malaria, bzw. Tbc.-Erkrankten eine starke Vermehrung.

Weitere grundlegende Versuche bezüglich Lipämie bei Anämie gehen auf Sakai (l. c.) zurück. Von ihm stammt die Idee der Blockierung des Fettes bei Anämischen infolge mangelnden Lipasegehaltes. Unter seinen Ergebnissen ist bemerkenswert, daß er zwischen einer Blutungsanämie und einer Vergiftungsanämie einen wesentlichen Unterschied nicht feststellen konnte. Dies liegt z. T. daran, daß eine systematische Untersuchung von Blutkörperchen und Plasma nicht vorgenommen wurde, dieselbe sich vielmehr, der Methode (Kumagawa-Shimidzu) entsprechend, auf Fett und Gesamtcholesterin beschränken mußte und nicht auf Phosphatide ausgedehnt werden konnte. Prinzipielle Fortschritte in dieser Richtung verdanken wir erst Bloor und seiner Schule, sowie Feigl. Soweit Bloors Arbeiten hier in Frage kommen, läßt sich folgendes sagen: nach Fettfütterung tritt eine Erhöhung des Blutfettes ein²⁾. Bezüglich der Hungerlipämie konnte Bloor ein konstantes Verhalten nicht konstatieren; diese ist in hohem Maße abhängig von dem allgemeinen Ernährungszustande. In dieses Gebiet gehören auch die Untersuchungen von E. S. Sundstroem und W. R. Bloor³⁾, die den Gehalt des Blutes und des Plasmas bei anämischen Tieren untersuchten, die mehrere Stunden bei niederem Druck gehalten wurden. Es zeigte sich schon nach kurzer Einwirkung ein Wiederanstiegen der Roten, begleitet von einem Absinken der Phosphatide im Plasma, eine Erscheinung, welche als reparatorische Abwanderung des Phosphors in das Knochenmark gedeutet wird. Eine Veränderung der phosphorhaltigen Substanzen der roten Blutkörperchen selbst ließ sich nicht feststellen.

Ähnliche Versuche bei durch Aderlaß anämisierten Kaninchen⁴⁾ zeigten eine Änderung des Lipoidgehaltes des Blutes erst dann, wenn die Erythrocyten nur noch die Hälfte der Norm ausmachen; gleichzeitig sinkt der Cholesteringehalt, während der Fettgehalt steigt. Das Lecithin sinkt im Plasma, behält aber in den Blutkörperchen seine normale Höhe bei. Eine wichtige Ergänzung stammt von Horiuchi (l. c.), der nach der Bloorschen Methode an anämischen Kaninchen zeigen konnte, daß die Fettsäuren sehr erheblich anstiegen, am stärksten bei Fettfütterung. Auch die Blutkörperchen nehmen an Lecithin erheblich zu.

¹⁾ de Langen und H. Smit, Expt. Spa. rec. **41**, **44**, zit. nach Zentralbl. f. Biochem. **14**, Nr. 13, S. 2020. 1920.

²⁾ Bloor, Journ. of biol. Chem. **19**, H. 1, S. 1.

³⁾ Sundstroem und Bloor, Journ. of biol. Chem. **45**, H. 1, S. 152. 1920.

⁴⁾ Bloor, Journ. of biol. Chem. **31**, 79.

Immer blieben jedoch die Fettsäuren im Vorsprung, nur ist zu bemerken, daß die Blutkörperchen an dem höheren Gehalt von Fettsäuren keinen Anteil hatten und daß das Cholesterin in den Blutkörperchen konstant blieb. Weiter ausgebaut wurden diese Untersuchungen von Feigl (l. c.). Von ihm wurde eine Reihe von Fällen klinischer Anämie (Blutverlust, Hämoptöe nach Tbc. usw.) untersucht und auch experimentelle Versuche an Kaninchen und Meerschweinchen mit dem Ergebnis an gestellt, daß im allgemeinen nach Blutungen eine Lipämie einsetzte, die nach dem Blutverlust ca. acht Tage andauert. Am meisten beteiligt sind die Fette. Die Gesamtfettsäuren sind bis auf das 10–15fache gesteigert, während das Lecithin nur ca. das 4–6fache der Norm ausmacht. Die Erythrocyten ließen Veränderungen nicht erkennen. Alle diese Arbeiten befassen sich hauptsächlich mit Anämien nach Aderlaß. Andere Formen sind nur wenig berücksichtigt worden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß man mehr oder minder hohe Steigerungen der Lipide, namentlich der Fette, bei Anämien registriert hat, daß die Roten gelegentlich Steigerungen der Phosphatide zeigen, daß dies aber kein konstantes Verhalten ist. Der Zweck dieser Untersuchungen war daher, eine Klärung der Bedingungen herbeizuführen, unter denen diese Variationen zustande kommen.

Es handelt sich darum, zunächst einmal Analysen von Blutkörperchen und Plasma getrennt vorzunehmen, weiterhin darum, die einzelnen Lipoidsubstanzen mindestens nach Gruppen zu bestimmen. Nun ist bereits von mir sowohl, wie in den ins einzelne gehenden Arbeiten von Feigl ganz besonders auf die Schwierigkeiten hingewiesen worden, die der Gewinnung von Normalwerten und der Beurteilung der Befunde entgegenstehen. Ernährungszustand, Art und Individualität des Versuchstieres, Fettwanderung bei kachektischen und anämischen Zuständen beeinträchtigen die Beurteilung der Resultate in mehr oder minder hohem Grade. Eine weitere Erschwerung der Sachlage liegt darin, daß stärkere Organveränderungen (Nephritis, Leberdegeneration) naturgemäß in der chemischen Pathologie des Blutes sich fühlbar machen. Eine absolute Möglichkeit, diese sekundären Veränderungen, welche schwer von primär-bedingten zu trennen sind, zu vermeiden, wird nicht bestehen, denn bei so tief eingreifenden pathologischen Prozessen, wie es schwere Anämien, besonders chemisch-hämolytischer, bzw. bakteriell-toxischer Natur sind, wird es nie ohne Organschädigungen abgehen. Immerhin konnte erwartet werden, daß nach allem, was über die biologische Rolle bei hämolytischen Vorgängen bekannt ist, der Gehalt dieser Substanzen bei Erkrankung der E. oder überstürzter Neubildung derselben sich irgendwie verändern würde. Vielleicht wäre auf diesem Wege auch eine Abtrennung der hämolytischen von der Blutungsanämie möglich. Hindernd mußte hier vor allem a priori der Um-

stand in den Weg treten, daß die genannten Vorgänge (Neubildung, Zerstörung der E.) sich mehr oder minder zeitlich miteinander vergesellschaften und dadurch sich in ihren chemischen Auswirkungen z. T. kompensieren. Sind solche Veränderungen aber trotzdem nachweisbar, so wird man sie als durch Anämie bedingt ansprechen dürfen. Das Gleiche gilt von den Abweichungen im Lipoidgehalt des Plasmas, die man, soweit nicht prägnante, dieselben erklärende Organveränderungen vorhanden sind, gleichfalls auf Rechnung der anämisierenden Faktoren wird stellen dürfen.

Von diesen Erwägungen ausgehend, sind die weiter unten zu besprechenden Versuche in der Absicht unternommen worden, allgemeine Unterschiede in der Lipoidzusammensetzung von Plasma und Erythrocyten gegenüber der Norm aufzufinden, das Verhalten subakuter und chronischer Vergiftungsformen sowie das hämolytischer und Blutungsanämien miteinander in dieser Hinsicht zu vergleichen, um hieraus vielleicht für die Pathologie auch im weiteren Sinne verwertbare Gesichtspunkte zu gewinnen.

2. Versuchsanordnung und Methodik.

Neben den schon erörterten Schwierigkeiten allgemeiner Natur, die sich den Untersuchungen entgegenstellen, fällt für die Bearbeitung des vorliegenden Themas die Wahl der Versuchsanordnung und Methodik ins Gewicht. Hinsichtlich der Versuchsanordnung kommt alles darauf an, die Experimente so einzurichten, daß der mit der Ernährung im Zusammenhang stehende Fetttransport exogenen Ursprungs eine möglichst geringe Rolle spielt, damit durch ihn nicht die endogenen Vorgänge überdeckt werden. An die Behandlung dieser Fragen an Menschen heranzugehen, erscheint aus mehreren Gründen noch verfrüht. Die große Fehlerbreite der zur Verfügung stehenden Methodik, die sich bei Menschen noch ungünstiger stellen würde (z. B. Volumenbestimmung der Roten), der exogene Fetttransport, der sich während langer Versuchsperioden infolge der notwendigerweise ungleichmäßigen Nahrung beim Menschen geltend machen wird, sind Umstände, die es nur schwer möglich machen, zu eindeutigen Resultaten zu gelangen, ganz abgesehen davon, daß dem einzelnen Untersucher kaum die notwendige Zahl klinischer Beobachtungen zur Verfügung stehen dürfte. Hierzu kommt noch, daß gerade anämische Krankheitsbilder ätiologisch vielfach nur schwer und ungenügend zu klären sind. Man ist daher auf das Experiment angewiesen. Als Versuchstiere eignen sich am besten Kaninchen, die geringe Neigung zur Lipämie haben, andererseits vielfach zu Versuchen über experimentelle Anämien verwandt wurden. Hinsichtlich des Auftretens einer Lipämie bei Kaninchen kann nach neueren Unter-

suchungen [Sakai, Bang¹⁾] soviel als feststehend gelten, daß normalerweise ein Anstieg der Lipoidsubstanzen durch Fettfütterung, bzw. auch durch Inanition, nicht zu erzielen ist; daß aber bei anämischen Tieren unter Fettnahrung eine solche wohl auftreten kann, vermutlich infolge Versagens der Esterase des Serums (Sakai).

Nun ist natürlich klar, daß auch, wenn eine eigentliche Fettfütterung nicht stattfindet, geringe Lipoidmengen der Nahrung (Hafer, Kleie) im Blute blockiert werden können. Das Gleiche gilt für die Lipide, die aus den sonstigen, schon vor dem Beginn des Versuchs vorhandenen Depots des Körpers stammen. Hierzu treten auch diejenigen Mengen Organlipide, welche durch eine etwaige sekundäre Schädigung einzelner Organe in die Zirkulation gelangen. Endlich kommen hier die durch Zerfall der roten Blutkörperchen freiwerdenden, sowie die für den Wiederaufbau der zerstörten Blutelemente benötigten Substanzmengen in Betracht. Alle diese Lipide verschiedenster Provenienz sind im Plasma vorhanden. Wie die Verhältnisse in den E. liegen, ist oben schon erwähnt und auf die mögliche Kompensierung antagonistischer Faktoren hingewiesen. Daß auf ihren Lipoidgehalt die Ernährung einen Einfluß hat, scheint nach Bang²⁾ nicht unwahrscheinlich.

Aus allen diesen Gründen, die Veränderungen des endogenen Lipidstoffwechsels maskieren, wurde den Versuchstieren ein Futter ohne jeden Fettzusatz (Kohl, Mohrrüben, Kartoffelschalen) verabfolgt; nur, um dem Auftreten komplizierender Schädigungen vorzubeugen, wurde gelegentlich etwas Hafer und Kleie verabfolgt, so daß zwar keine absolut fettfreie, jedoch fettarme Fütterung für die zu anämisierenden Tiere durchgeführt wurde. Ebenso galt es, den Hungerzustand zu vermeiden. Ausschließliche Kohlenhydratfütterung hätte die Schwierigkeit nicht gebessert, weil hierdurch Fettbildner eingeführt werden; eine reine Eiweißnahrung wäre kaum durchführbar gewesen und hätte einen groben, kaum längere Zeit ertragenen Eingriff in den normalen Stoffwechsel des Kaninchens bedeutet. Alle diese Kostformen hätten überdies die Tiere nicht innehalten können, ohne den verabfolgten Giften, bzw. Aderlässen, bereits zu einem Zeitpunkt zu erliegen, in dem die Anämie noch nicht den gewünschten Grad erreicht hatte.

Das Untersuchungsmaterial (Blut) wurde ausnahmslos durch Punktion dem Herzen entnommen, da es ja möglich ist, daß in der Verteilung der Lipide gewisse Differenzen in den Abschnitten des peripheren Kreislaufgebietes sich geltend machen, ganz abgesehen davon, daß aus den für die Volumenbestimmung der Blutkörperchen zu erörternden Gründen das Blut des Herzens für die vorliegenden Zwecke gewählt werden mußte.

¹⁾ Bang, Biochem. Zeitschr. 51, 2224.

²⁾ Bang, l. c.

Hinsichtlich des Vorgehens bei der Analyse wäre die Untersuchung der einzelnen Blutbestandteile an sich dem indirekten Verfahren vorzuziehen, aber auch in diesem Falle ist, um die Gesamtbefunde kritisch bewerten zu können, die viel diskutierte Bestimmung des Blutkörperchenvolumens erforderlich; allerdings würde dann die ganze Berechnung nicht auf dieser Bestimmung aufgebaut sein. In Betracht kommt weiterhin, daß für die Analyse des Blutkörperchenbreies größere Mengen desselben erforderlich sind, die bei den gewählten Versuchstieren (Kaninchen) in einer für die notwendigen Makroanalysen hinreichenden Menge nicht zur Verfügung standen. Hierzu treten die Bedenken, die Brinckmann und van Dam¹⁾ gegen das Waschen von Erythrocyten, das hierbei nicht zu umgehen ist, angeführt haben, nämlich, daß auf diese Weise Lipoidstoffe aus den Blutkörperchen extrahiert werden. Dieser Faktor dürfte bei der Analyse geringer Mengen noch stärker ins Gewicht fallen. Es kommt also viel auf die Exaktheit der Bestimmung des Blutkörperchenvolumens an. Alle Methoden, die darauf beruhen, das Blutkörperchenvolumen z. B. wie Bleibtreu²⁾ durch Errechnung aus dem Eiweißgehalt des unverdünnten Blutes und verschiedener Verdünnungen desselben zu bestimmen, sind fehlerhaft, weil durch das Waschen mit Kochsalzlösung N.-haltige Bestandteile aus den E. austreten, was Ege³⁾ neuerdings wiederum betont hat. Es wurde daher auf das direkte Verfahren von Hamburger (Hämatokrit) zurückgegriffen, das gleichmäßig gute Resultate gab. Gelegentliche Kontrollen nach Bleibtreu bestätigten die Erfahrungen von Ege. Verfahren, die darauf basieren, mit Hilfe von physikalischen Konstanten das Volumen zu bestimmen [Ullmer⁴⁾, Alder⁵⁾], begegnen, ganz abgesehen von ihrer Kompliziertheit, theoretischen Bedenken, da sich im Blute neben den roten Blutkörperchen noch andere corpusculäre Elemente finden, die die physikalischen Konstanten in nicht ganz klarer Weise zu beeinflussen geeignet sind. Das Blutkörperchenvolumen ist verschieden, je nachdem man in mehr oder minder gestautem Gebiet, oder im arteriellen, die Untersuchung vornimmt. Es kam somit als einwandfreieste Untersuchungsstelle das Ventrikelblut, d. h. die Herzpunktion in Betracht.

Zur Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit wurde teils von der Fa. Sachse-Leipzig hergestelltes, teils mir in dankenswerter Weise durch Herrn Prof. Verzár-Debreczen zur Verfügung gestelltes Hirudin benutzt, da das Defibrinieren sowohl, wie alle kalkfällenden Agentien mehr

1) Brinckmann und v. Dam, Biochem. Zeitschr. **108**, 35.

2) Bleibtreu, Max und Leop., Arch. f. d. ges. Physiol. **5**, 151.

3) Ege, Biochem. Zeitschr. **109**, 274.

4) Ullmer, Inaug.-Diss. Zürich 1909.

5) Alder, Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1918, Nr. 42.

oder minder das wahre Volumen der Blutkörperchen beeinträchtigen und hinsichtlich der Adsorption von Lipiden nicht ohne weiteres zu kontrollierende Wirkungen entfalten können.

Bei der Wahl der chemischen Methodik kam es darauf an, eine solche zu finden, die es gestattet, in kleinen Mengen zum mindesten Fett, Cholesterin und Phosphatide als Gruppen zu bestimmen. Es wurde das Bangsche Verfahren¹⁾ angewandt. Ausschlaggebend hierfür waren die geringen für die Analyse erforderlichen Substanzmengen, eine Voraussetzung, ohne welche die Untersuchungsreihe undurchführbar gewesen wäre, ferner ihre Ausführbarkeit ohne kostspielige Apparate (Nephelometer, Kolorimeter), wie die Verfahren von Bloor²⁾ und Kleinmann³⁾ sie erfordern. Endlich kam der Umstand in Betracht, daß diese Methode in ihren Grundprinzipien: Abtrennung der Fettsäuren und Cholesterin von den Phosphatiden und Cholesterinestern durch fraktionierte Extraktion, oxydimetrische Bestimmung der am besten isolierbaren Gruppen (freies, bzw. gebundenes Cholesterin, Alkohol-, Petrolätherextrakt) und Berechnung der übrigen Werte aus der Differenz, gut durchgearbeitet erscheint. Hierzu tritt die schon früher von mir (l. c.) erwähnte und von Bang für sein Verfahren ins Feld geführte Tatsache, daß der P.-Gehalt uns über die wahre Menge der sehr verschiedenen Mengen P. enthaltenden Phosphatide im Blute keinen Aufschluß zu geben vermag, sondern nur ein Äquivalent derselben darstellt. Zugegeben muß werden, daß kleine Mengen Phosphatide in die Petrolätherfraktion möglicherweise übergehen können⁴⁾ und daß die einzelnen Phosphatide vielleicht ein nicht ganz gleiches Reduktionsvermögen gegenüber der Chromat-lösung besitzen. Letzterer Umstand fällt nach Bang praktisch nicht ins Gewicht. Die erstgenannte Möglichkeit wird bei den in Betracht kommenden Mengen keine erhebliche Rolle spielen.

Im Gegensatz zu der theoretischen Begründung bietet die praktische Durchführung manche Schwierigkeit. Die Beschaffung eines qualitativ geeigneten Extraktionsmittels (Petroläther) war nicht leicht. Es wurden acht verschiedene Präparate ausprobt. Es wurden Leichtbenzin, Benzol des Handels, Gasoline und verschiedene sog. Petroläther hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit untersucht. Bei fraktionierter Destillation enthielten sie z. T. minimale für die vorliegenden Zwecke brauchbaren Anteile. Am brauchbarsten erschien nach mehrmaliger Redestillation ein von Kahlbaum geliefertes Präparat. Aber auch dieses mußte ständig nachgeprüft und von Zeit zu Zeit erneuten Destillationen unterworfen werden. Ein indirektes Verfahren, wie das Bangsche, kann nur unter Innehaltung aller äußeren Bedingungen in vollkommen gleichmäßiger Weise zu guten Resultaten führen. Es muß besonders darauf hingewiesen werden, daß der sog. „Fehler“, d. h. die durch den Rückstand des Extraktionsmittels verbrauchte Chromatmenge,

¹⁾ Bang, Mikromethoden, München, 1920, S. 38.

²⁾ Bloor, W. R., Journ. of biol. Chem. **22**, 131.

³⁾ Kleinmann, Biochem. Zeitschr. **99**, 116.

⁴⁾ Lemeland, Compt. de la soc. de biol. **84**, 446.

welche durch den blinden Versuch ermittelt wird, bei den zu bestimmenden geringen Mengen nur innerhalb enger Grenzen ca. 0,02—0,05 ccm Chromatlösung schwanken darf; um unangenehme Überraschungen zu vermeiden, ist es nötig, diesen Fehler für jede einzelne Versuchsreihe neu festzulegen. Es zeigte sich nämlich, daß namentlich, wenn der Petroläther seit der letzten Redestillation längere Zeit gestanden hat, in ganz unberechenbarer Weise der Petroläther hinsichtlich seines Verbrauches an Chromat plötzlich variierte. Selbstverständlich müssen auch alle anderen Reagentien (Natronlauge, Alkohol) geprüft werden; im wesentlichen wird jedoch der „Fehler“ an dem Petroläther haften. Bei der Verdunstung desselben in den Probiergläsern ist Sorge zu tragen, daß keine Überhitzung des Petroläthers stattfindet, da sich sonst anscheinend Oxydationsprodukte bilden, die die Resultate beeinflussen. Ein Erhitzen über 50° ist hierbei daher zu vermeiden.

Weiterhin ist zu bemerken, daß bei Bestimmung der Cholesterinester nach Verseifung durch 1 Tropfen 25% Natronlauge, es nicht immer genügt, das Cholesterin herausdiffundieren zu lassen, wie Bang angibt. Ein Tropfen 25 proz. NaOH stellt bei einer Tropfengröße von 0,05—0,02 ccm eine NaOH-Menge von 12,5 bis 5 mg dar, die nach der Eindunstung mehr oder minder fest am Glase haftet und das Cholesterin neben den Seifen in sich einschließt.

Es empfiehlt sich daher, den Niederschlag von den Wandungen und dem Boden des Gläschens mit einem Glasstäbchen abzukratzen, was sich nach längerem Stehenlassen leicht ausführen läßt. Ganz zweckmäßig hat sich auch leichtes Erwärmen erwiesen, wodurch die Diffusion rascher und vollständiger beendet wird. Die Filtration muß natürlich bei Zimmertemperatur geschehen, um nicht leicht schmelzbare Seifen in das Filtrat hineinzubekommen. Zur Extraktion selbst habe ich Wäagegläser verwandt, die luftdicht abschließen und zudem den Vorteil bieten, daß sich nicht, wie bei Korkverschluß, Teilchen lösen und zu Verunreinigungen Anlaß geben können.

Bezüglich der Breite der Anwendbarkeit der Methode sei gesagt, daß Mengen über 150 mg Gesamtblut nicht immer gleichmäßige Werte geben, dagegen kann man, falls notwendig, unbedenklich bis auf 50 mg heruntergehen. Beim Serum dürfte die Grenze nach oben so weit wie Aufsaugefähigkeit der Papierstückchen gestattet, also eher weiter, zu stecken sein. Die Analyse von Blutkörperchenbrei gelang nach dem Bangschen Verfahren nicht; nur solche Analysen-Substanzen sind verwendbar, die sich restlos in gleichmäßiger Schicht in die Papierstückchen hineinsaugen lassen.

Zu bemerken ist noch, daß über 8—10 Tage, selbst in gut verschlossenen Gefäßen, nach der Wägung aufbewahrte Papierstückchen mit dem eingetrockneten Material vielfach zu niedere Werte geben.

Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß der ganzen Methodik insofern ein gewisser Nachteil anhaftet, als man lediglich aus der Übereinstimmung der Endresultate ersehen kann, ob richtig gearbeitet worden ist. Die kleinen, an sich einfachen, aber unter den gegebenen Verhältnissen subtilen Operationen (Verseifen, Filtrieren, Nachwaschen) besitzen keinerlei Kriterium für die Beendigung der einzelnen Prozedur. Man ist also auf Kontrollen angewiesen und tut gut, sich von vornherein die nötige Menge Analysesubstanz zu sichern.

Auch die übrigen Bestimmungen: N., Trockensubstanz, wurden unter Zugrundelegung der Bangschen Angaben durchgeführt, nur mit dem Unterschiede, daß die N-Bestimmung direkt durch Titration mit $\frac{2}{70}$ HCl mit Methylrot als Indicator nach den Angaben von Pregl¹⁾ ausgeführt wurde.

¹⁾ Vgl. Hans Lieb in Abderhaldens biochem. Arbeitsmethoden, 9, 708. 1915.

Zur allgemeinen Übersicht wurde der größte Teil der Versuchstiere hinsichtlich etwaigen Auftretens von Fettphanerose und Organdegeneration histologisch untersucht (Scharlachrot bzw. Hämatoxylineosinfärbung).

3. Normalbefunde.

Bevor auf die Einzelheiten der eigentlichen Versuche eingegangen wird, muß einiges über den normalen Blutbefund vorausgeschickt werden. Zunächst muß rein morphologisch bemerkt werden, daß nur erheblichere Grade der Anämie beim Kaninchen sicher diagnostizierbar sind. Wir wissen¹⁾, daß bei diesen Tieren die Erythrocytenwerte außerordentlich schwanken; bei Normaltieren werden Schwankungen von 4 310 000—5 920 000 angegeben. Dementsprechend beträgt der Hb-Gehalt zwischen 49—59%. Mehr ins Gewicht fällt, daß schon normalerweise eine geringe Anisocytose, nicht selten Polychromatophilie vorhanden ist und gelegentlich auch Erythroblasten auftreten. Alles dieses stimmte nach meinen Erfahrungen insofern, als geringe Grade der genannten Erscheinung sich normalerweise bei Stallkaninchen unserer Laboratorien vorfinden. Ausgesprochene Polychromatophilie, Mikro- und Makrocyten, Poikilocytose, sowie häufigeres Auftreten von Erythroblasten sind Zeichen pathologischer Blutveränderung. Von diesem Gesichtspunkt aus sind die Befunde beurteilt worden, die entsprechenden Bemerkungen beziehen sich auf solche Unterschiede in Gestalt und Färbbarkeit der Roten, wie sie sich normalerweise bei den Tieren nicht finden. Die von mir verzeichneten Normalwerte für E. schwanken zwischen 4 296 000 und 5 712 000, der Hb.-Gehalt zwischen 58 und 79%. Dieser Unterschied in der Hb.-Bestimmung dürfte dadurch zu erklären sein, daß ich ein Hämometer benutzte, welches als Normalwert bei Gesunden 88% der Skala verzeichnete, also 12% mehr als die von den Königsberger Autoren benutzte Testlösung. Hinweisen möchte ich noch darauf, daß auch andere Autoren höhere Normalwerte zu verzeichnen haben (Sundstroem u. Bloor, l. c.).

Das Blutkörperchenvolumen, Trockensubstanz und N.-Gehalt schwanken im Gesamtblut nur in relativ engen Grenzen. Ich gebe Maximal- und Minimalwerte meiner Tabellen im folgenden wieder:

Blut.			
	Maximum	Minimum	Mittel
B.-V.	42,0	34,0	38,0
Tr.-S.	21,62	16,78	19,20
N.	2,60	2,01	2,31
Fett	0,0621	0,0238	0,0430

¹⁾ Klieneberger und Carl, Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1912, S. 29.

	Maximum	Minimum	Mittel
fr. Chol. . . .	0,0704	0,0347	0,0531
gb. Chol. . . .	0,0719	0,0199	0,0459
Tot. Chol. . . .	0,1423	0,0669	0,1046
Chol.-E. . . .	0,1284	0,0355	0,0820
Phosphat. . . .	0,3198	0,1553	0,2376
Plasma.			
Tr.-S.	8,00	6,69	7,35
N.	1,21	0,92	1,07
Fett	0,0911	0,0290	0,0601
fr. Chol. . . .	0,0653	0,0074	0,0364
gb. Chol. . . .	0,1065	0,0298	0,0682
Tot.-Chol. . . .	0,1407	0,0571	0,0989
Chol.-E. . . .	0,1902	0,0506	0,1254
Phosphat. . . .	0,2955	0,0915	0,1935
Erythrocyten.			
Tr.-S.	38,25	30,67	34,46
N.	5,61	3,21	4,41
Fett	0,0513	0,0056	0,0235
Tot.-Chol. . . .	0,1841	0,0535	0,1188
Phosphat. . . .	0,4808	0,2107	0,3458

Vergleiche mit derselben Methodik liegen nur wenig vor. Verwiesen sei hinsichtlich des Gesamtblutes auf Schippers¹⁾. Die individuellen Schwankungen — es handelt sich um Kinder und junge Männer — sind außerordentlich groß, z. B. um nur einiges hervorzuheben, beträgt bei älteren Kindern im Gesamtblut das Fett 0,081—0,192, das Chol. 0,009—0,058, die Chol.-Ester 0,137—0,390, die Phosph. 0,005—0,108%. Es sind dies Zahlen, die in weit größerem Maße schwanken, als die meinen. Dies gilt namentlich hinsichtlich der Phosphatide. Mit den Bangschen²⁾ Zahlen verglichen, dürfte der durchschnittliche Phosphatidwert von 0,2376% dem Bangschen bei Hunden nahekommen. Etwas niedriger sind die Chol.-Ester: Im Mittel 0,0820%, und ebenso das freie Chol. mit 0,0531%. Das Fett weist nach meinen Angaben etwas höhere Werte auf. Bang (l. c.) errechnet z. B. solche von 0,0% beim Säugling bis 0,039% beim Hund, während ich Werte von 0,0238—0,0621% zu verzeichnen habe. Nach anderen Verfahren gewonnene Fett- bzw. Fettsäurewerte lassen sich nicht mit denen der Bangschen Methodik vergleichen; das beruht auf ihrer Eigenart (gemeinsame Berechnung und Bestimmung der Fettsäuren und Phosphatide).

Vergleichswerte für Kaninchen im Plasma nach anderen Methoden gibt uns Feigl (l. c.). Die Gesamtfettsäure schwankte zwischen 0,22 bis 0,29%. Das Lecithin betrug 0,11%, das Tot.-Chol. 0,05—0,07%.

¹⁾ Schippers, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 39, 3. Folge, Bd. 43, H. 3.

²⁾ Bang, Biochem. Zeitschr. 91, 224.

Mein Phosphatidwert ist im Durchschnitt etwas höher und nähert sich mehr dem von Abderhalden¹⁾. Die Werte für die Fettsäuren betragen nach Horiuchi (l. c.) 0,32%, für das Cholesterin 0,06%, für die Phosphatide 0,14%; letztere beiden Werte nähern sich dem meinen; der erstere ist höher, was wohl auf die fettreichere Ernährung bzw. auf die Verschiedenheit der Methodik zurückzuführen ist. Es erübrigt sich nun, noch einiges über die roten Blutkörperchen und ihre Zusammensetzung zu sagen; ich habe schon vorausgeschickt, daß meine Berechnungen auf indirekter Analyse beruhen.

Die Chol.-E. sind in dieser Zusammenstellung über das Blut nicht berücksichtigt, da sie, wie Bang (l. c.) und Rosenthal²⁾ zeigten, und ich bestätigt fand, zwar in den E. vorkommen, jedoch nicht in irgendwelcher Regelmäßigkeit, noch im allgemeinen in größerer Menge im Gegensatz zum freien Cholesterin. Man wird daher, bis man Näheres über die Bedingungen der Bildung der Cholesterinester weiß, deren Funktion, was nebenbei erwähnt sei, z. B. hinsichtlich der Immunitätsreaktionen eine ganz andere ist, als die des freien Cholesterins, sich darauf beschränken müssen, das Cholesterin der Erythrocyten in seiner Gesamtheit zu werten. Vergleichszahlen für Kaninchen gibt Horiuchi (0,25% Fettsäuren, 0,43% Phosphatide und 0,20% Chol.). Wesentlich tiefer ist bei mir der Wert für das Fett aus den schon erörterten Gründen. Abderhalden (l. c.) gibt für das Kaninchen 0,072% Cholesterin und 0,4627% Lecithin an; beides etwas höhere Werte, als die von mir beobachteten. Es finden sich aber nach meinen Analysen, sowie auch nach denen von Abderhalden sehr erhebliche individuelle Differenzen (z. B. Chol. beim Pferd 0,383—0,661%, beim Hund 2,155—1,255%, beim Schaf 2,360 bis 3,593%). Auf die erheblichen Schwankungen der Phosphatide in den E. macht auch Bang³⁾ aufmerksam.

Im ganzen wird man also die vorstehend gefundenen Zahlen als Normalzahlen gelten lassen dürfen, man wird sich aber der großen Breite individueller Schwankung, die von allen Autoren, die mit den verschiedensten Methoden arbeiteten, gefunden wurde, bewußt sein müssen, ehe man zu Schlüssen kommt. Im allgemeinen dürften Werte, die über 100% gegen die Norm differieren, als pathologisch gelten, ebenso solche, welche von den „individuellen Normalwerten“, d. h. denjenigen Werten, die im Vorversuch bei dem gleichen Tier ermittelt wurden, sich in demselben Maße entfernen. Ins Gewicht fallen wird bei der Beurteilung auch der Umstand, ob in parallelen oder analogen Versuchen eine gleichsinnige Variation der Lipoidsubstanzen eingetreten ist. Hiermit komme ich zur Besprechung der eigentlichen Versuche.

¹⁾ Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chem. **27**, 521, und ebenda **25**, 671.

²⁾ Rosenthal, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 311.

³⁾ Vgl. Biochem. Zeitschr. **91**, l. c.

4. Auswahl der Blutschädigungen.

Die Prototypen von Giften, die gewählt wurden, gehören zu einem Teil den klassischen experimentellen Agentien an, die bei Tieren ein der Anaemia perniciosa ähnliches Blutbild auslösen: Pyrogallol, Pyrocin, Nitrobenzol [Pappenheim¹⁾, von Domarus²⁾]. Erstere beiden wirken methämoglobinbildend und hämolytisch. Durchaus analog wirkt das Nitrobenzol, das durch Reduktion zu Benzamin eine dem Hydroxylamin ähnliche Wirkung auf die Erythrocyten entfaltet [Lipschitz³⁾]. Die zweite Klasse umfaßt solche Gifte, die ein besonderes physiologisch-pathologisches Interesse haben: Natrium glycocholol als Prototyp der Gallensäuren und Staphylolysin als Bakterien toxin. Hinsichtlich der ersteren Substanz sei hier nur kurz bemerkt, daß sie lediglich aus technischen Gründen gewählt wurde. Taurocholsäure stand nicht zur Verfügung und die Beschaffung von Rindergalle bereitete zu Beginn der Versuche noch erhebliche Schwierigkeiten. Bei Besprechung derselben wird auf diesen Punkt, sowie auf das Staphylolysin noch zurückzukommen sein. Soweit es praktisch durchführbar war, wurden eine subakute und eine chronische Vergiftung vorgenommen. Von ganz akuten Eingriffen wurde abgesehen, da hierbei der Fettransport und akute Leber- und Nierenveränderungen die Sachlage noch mehr komplizieren würden. Von den mehr chronischen Formen konnte man eine verringerte Einwirkung auf den Fettransport erwarten und es konnten sich bei ihnen reaktive Vorgänge im Blute besser dokumentieren. Versuchen mit hämolysierenden Giften stehen drei mit Blutungsanämie zum Vergleich gegenüber. Auch hier sind aus den angeführten Gründen länger dauernde Versuche gemacht worden. Die Gifte wurden stets subcutan verabfolgt; die intravenöse Injektion verbot sich, weil beabsichtigt war, die Substanzen nicht plötzlich in den Kreislauf gelangen zu lassen, die orale deshalb, weil eine exakte Resorption nicht möglich ist und Nebenerscheinungen vom Magendarmkanal vermieden werden sollten.

Die Blutentziehung, die zu Zwecken der Anämisierung gemacht wurde, erfolgte in der Regel aus der Randvene des Ohres. Da dieselben fast täglich notwendig waren, um einen genügenden Grad von Anämie zu erreichen, thrombosierten die Randvenen, so daß gelegentlich auch auf die Herzpunktion zurückgegriffen werden mußte.

5. Versuche mit hämolytischen Giften.

1. Pyrogallol: Das Pyrogallol ist von Petrone⁴⁾ zuerst gelegentlich von Vergiftungen an Menschen eingehendem Studium unterworfen

¹⁾ Pappenheim, *Fol. haemat.* **1**, H. **3**, S. 329. 1903.

²⁾ v. Domarus, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **58**, 1908.

³⁾ Lipschitz, *Zeitschr. f. phys. Chemie* **109**, 149.

⁴⁾ Petrone, *Ricerche cliniche e sperimentali sullo avvelenamento da acido pirogallico*, Catania 1895, zit. nach Kobert, *Toxikologie* **2**, 776.

worden. Es wirkt einmal durch Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin giftig, weiterhin führt es durch Absorption des Sauerstoffes zu innerer Erstickung. Daneben ist das prägnanteste Symptom die Nierenverlegung infolge Hämoglobininfarkt der Harnkanälchen. Es wurden im ersten Experiment an 4 Tagen je 2 g Pyrogallol verabfolgt. Das Tier mußte geopfert werden, da es moribund war, trotzdem noch 2 240 000 rote Blutkörperchen vorhanden waren. Das Blutbild war ausgesprochen anämisch mit Poikilocyten und Erythroblastose. Der 2. Versuch mit Pyrogallol war durchaus ähnlich angelegt, nur wurde die Dosis von 7,5 g auf 17 Tage verteilt. Zwei weitere Versuche scheiterten insofern, als die Tiere ziemlich plötzlich, trotz anscheinenden vorherigen Wohlbefindens, morgens tot im Käfig aufgefunden wurden. Was die Veränderungen anlangt, so zeigt sich entsprechend dem Heruntergehen der E. und des Hb. auf die Hälfte eine wesentliche Verringerung der Trockensubstanz, in beiden Fällen (über 2% derselben). An dieser Verminderung hat lediglich das Plasma einen Anteil, während die Trockensubstanz der roten Blutkörperchen, ebenso wie ihr N.-Gehalt unverändert blieb. Sehr erheblich ist das Absinken des N.-Gehaltes im Plasma bei der akuten Vergiftung von 0,93% auf 0,38%, im 2. Falle von 1,04% auf 0,75%. Die Lipoidsubstanzen zeigen im Plasma im allgemeinen eine Vermehrung. Diese tritt am deutlichsten beim Fett hervor (Steigerungen von 0,0653% auf 0,6471%, von 0,0290% auf 0,1135%).

Es handelt sich also hier um Steigerungen von 900% bzw. 300%, gegenüber dem Vorversuch. Beim Cholesterin tritt diese Erscheinung nur im subakuten Falle ein. Hier beträgt die Steigerung ca. 300%, ähnlich liegt es bei den Phosphatiden, wo auch nur der akutere Fall eine entscheidende Steigerung (von 0,1176% auf 0,8340%), also um ca. 600%, zeigt. Der Unterschied, der hier zutage tritt, ist einerseits zu beziehen auf den massenhaften Zerfall von E. im akuterem Stadium und das hierdurch bedingte plötzliche Freiwerden von Phosphatiden bzw. Cholesterin, andererseits auf das plötzlich einsetzende Versagen der Lipase im Serum. Alle diese Faktoren treten bei der chronischen Vergiftung nicht so plötzlich in Erscheinung und bedingen daher nicht den gleichen Befund. Noch viel erheblicher ist natürlich die Vermehrung, wenn man die Trockensubstanz in Rechnung zieht. Hier machen die Lipide mehr als 33% der gesamten Trockensubstanz aus; auffällig ist hier das scharfe in den Vordergrundtreten des Lecithins mit 17,06% gegen 3,48% Maximum der Vorversuche. Es beruht dies anscheinend darauf, daß diese Substanz massenhaft frei wird und im Blute zurückgehalten bleibt infolge Versagens der fermentativen Zerlegung und Intoxikation des Gewebes, das nicht in der Lage ist, in seinen Depots (Knochenmark, parenchymatöse Organe) die Lecithinmassen aufzuneh-

men, noch abzubauen. Bei der chronischen Vergiftung zeigt nur das eigentliche Fett einen etwas höheren Wert, während die Lipide nicht wesentlich verändert erscheinen. Hier muß man zu der Hypothese greifen, daß diese Substanzen im Laufe der Vergiftung verbraucht werden, der erkrankte Organismus aber zu einer ausreichenden Synthese nicht befähigt ist. Die sich nicht so intensiv bemerkbar machende Schädigung wird hier noch einen Verbrauch in beschränktem Maße zulassen, ganz abgesehen davon, daß die die Schädigungen kompensierenden Vorgänge im Knochenmark einen erhöhten Bedarf von seiten des Körpers bedingen.

Wenn man dagegen die Erythrocyten betrachtet, so wird man eine erhebliche Vermehrung des Fettes, des Gesamtcholesterins und dagegen eine Abnahme der Phosphatide um 50% in dem subakuten Falle verzeichnen, d. h. das Verhältnis Lecithin zu Cholesterin hat sich direkt umgekehrt. Es mag dahingestellt bleiben, ob dies als kompensatorischer Vorgang insofern zu werten ist, als die E. durch die Cholesterinaufnahme gegen die Hämolyse resistenter werden. Bei der chronischen Vergiftung mit nicht so intensiver Einwirkung kann nur von einer mäßigen Zunahme der beiden Lipoidfraktionen gesprochen werden (0,5113% gegen 0,3354% Phosphatide im Vorversuch und 0,1521% gegen 0,1115% Gesamtcholesterin), ohne daß das Verhältnis zu Cholesterin eine wesentliche Verschiebung erleidet.

2. Pyrodin: Um festzustellen, ob sich eine stärkere Regularität in den eben angedeuteten Verhältnissen erzielen ließ, wurden weitere Versuche mit Acetyl-Phenylhydrazin angestellt, das vor dem Pyrogallol den Vorteil hat, lediglich als Methämoglobinbildner zu wirken und das Verf. (l. c.) in seiner früheren Arbeit zu ähnlichen Versuchen benutzt hat. Es erschien dies besonders mit Rücksicht darauf interessant, daß im Gesamtblut von Hunden damals eine relative Abnahme des ätherlöslichen P. festzustellen war. Die Versuche wurden als chronische, mit zweimonatlicher Dauer und als subakute mit dreitägiger Dauer angestellt. Sehr auffällig war die starke Abmagerung der chronisch vergifteten Tiere. In Organen fand sich nirgends Fettinfiltration, im Gegensatz zu den früher untersuchten Hunden, eine Erscheinung, die wohl auf die Individualität der Versuchstiere und ihre Ernährung zu beziehen ist. Die Anämie erreichte erhebliche Grade: beim subakuten Versuch gelang es, die roten Blutkörperchen auf 864 000 herabzudrücken. Es zeigte sich bei den chronischen Vergiftungen ein Absinken der Phosphatide im Plasma, während sie bei der akuten Vergiftung nicht wesentlich tangiert wurden. So sank z. B. bei der 2. Vergiftung der Wert für die Phosphatide von 0,1482% auf 0,0459% herab. Fett und Chol.-Werte waren nicht wesentlich verändert. Die E. zeigten in den chronischen Fällen gleichfalls niedere Werte für die Phosphatide (0,1152%,

0,1680% gegenüber einem Mittelwert von 0,4358%), also eine sehr erhebliche Abnahme. Das Cholesterin ist nicht ganz einheitlich. In dem letzten chronischen Falle läßt es eine Vermehrung mit 0,2268%, bei dem andern chronischen eine Verminderung mit 0,0405% erkennen, gegenüber einem Mittel von 0,1304%. Beide Werte liegen außerhalb der Maxima und Minima der Normaltiere. Hier wird man wohl annehmen müssen, daß im letzteren Falle eine Erschöpfung des Cholesterinvorrates eingetreten ist. Der subakute Vergiftungsversuch unterscheidet sich sehr wesentlich von dem chronischen; es stehen hier dem Organismus noch reichlich Lipide zur Regeneration zur Verfügung und der Zerfall der roten Blutkörperchen ist ein akuterer. Dementsprechend findet sich eine Steigerung des Gesamtcholesterins im Plasma von 0,0880% auf 0,1500%. An dieser Steigerung beteiligen sich nicht die Phosphatide und das Fett nur in mäßigem Grade. Bei den E. zeigt sich eine erhebliche Anhäufung von Lecithin (1,6751%) in der Substanz der roten Blutkörperchen, d. h. es erkrankt das rote Blutkörperchen anscheinend dadurch, daß es bei der Regeneration in überstürztem Maße die vorhandenen Phosphatide aufnimmt, die massenhaft in das rote Blutkörperchen eindringen, ein Vorgang, mit dem die Cholesterine nicht Schritt halten können. Es befindet sich dieses Resultat in einem gewissen Gegensatz zu dem bei chronischer Pyrocin- und subakuter Pyrogallolvergiftung.

3. Nitrobenzol: Es wurde daher, um eine Entscheidung herbeizuführen, zu einem 3. Gift gegriffen, dessen ich mich auch schon früher bedient habe, und das nach den Arbeiten von Lipschitz (l. c.) nur indirekt methämoglobinbildend wirkt und somit eine an sich langsamere Intoxikation entfalten wird. Allerdings tritt hierzu die Wirkung dieser Substanz als Nervengift, welche es erschwerte, die Versuche bis zu dem gewünschten Ende fortzuführen, da beide Tiere nach Verabreichung von insgesamt 2,75 bzw. 2,5 ccm Nitrobenzol in schwere Krämpfe verfielen und Paresen eintraten, so daß der spontane Exitus zu befürchten war. Die erzielten Blutveränderungen waren trotzdem recht erheblich (1 774 000 bzw. 1 260 000 E.), also eine Reduktion auf $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ der Norm. Es fanden sich nicht so reichlich Erythroblasten, wie bei den vorhergehenden Vergiftungen; es bestand keinerlei Organverfettung. Die Fette steigen in einem Falle um ca. 300% im Plasma an (von 0,0321% auf 0,1368%), während sie in dem andern nicht wesentlich vermehrt sind. Das Cholesterin läßt keine Veränderung im Plasma erkennen; die Phosphatide erfahren im 1. Falle eine Verminderung von 0,1448% auf 0,0676%, in dem andern Falle eine leichte Vermehrung von 0,1848% auf 0,2441%, die als unwesentlich anzusehen ist. In den Blutkörperchen zeigt das Cholesterin, ebenso wie die Phosphatide, im 1. Falle eine geringe Vermehrung (von 0,4248 auf 0,6308%), also um ca. 50%, im letzteren bleiben sie unverändert. Auch diese Versuche lassen eine einfache

Erklärung der Erscheinung nicht zu, warum in dem einen Falle die Phosphatide absinken, in dem andern aber nicht. Man kann nur soviel sagen, daß bei lang andauernden bzw. chronischen Vergiftungen mit hämolytischen Giften eine Erschöpfung der Lecithinvorräte des Organismus dadurch herbeigeführt wird, daß der Körper infolge der Intoxikation die Fähigkeit zum Aufbau derartig komplizierter Lipoide verliert, während bei akuterer Formen der plötzliche Zerfall als Reiz auf die zunächst noch relativ-intakten Bildungsstätten der E. wirkt und so die Neubildung phosphatidreicher Blutkörperchen in gewissen Grenzen anregt, soweit noch Reservematerial vorhanden ist. Bei noch schwereren Fällen hört dieser Prozeß auf: Es werden die Erythrocyten phosphatidärmer (Pyrogallol 1 b), weil die intensive Einwirkung des Protoplasmagiftes sofort zum Zerfall und Austritt des Phosphatide aus den E. führt, bzw. bereits die Erythroproese in dieser Hinsicht ungünstig beeinflußt. Das Cholesterin nimmt an diesem Vorgang in der Menge teil, in der es angeboten wird, und in der die E. in der Lage sind, es aufzunehmen. In dieser Weise dürfte sich die Variabilität der Mengen, in denen diese Lipoidsubstanzen in den Erythrocyten unter den hier vorgenommenen pathologischen Bedingungen in den Roten auftreten, erklären.

Anschließend hieran wurden Gifte hinsichtlich ihrer Wirkung untersucht, welche für die menschliche Pathologie eine wesentlichere Rolle spielen, als die vorgenannten drei Körper, welche nur bei Arznei-, gewerblichen Intoxikationen, sowie Suicidversuchen in Frage kommen.

4. Glycochols. Natron: Hierher gehören zunächst die Gallensäuren, die für die Leberpathologie von Bedeutung sind. Leider stand mir nur glycocholsaures Natron zur Verfügung. Ich war mir wohl bewußt, daß die hämolytische Wirkung desselben weit geringer ist, als die der Taurocholsäure; immerhin zeigte sich bei einem Hämolyseversuch *in vitro* noch eine Wirkung bei 1 auf 600 auf Kaninchen-Erythrocyten. *In vivo* ist die hämolytische Wirkung der Gallensäuren keine weitgehende¹⁾; die Versuche werden weiterhin dadurch kompliziert, daß bekanntlich die Gallensäuren auf den Vagus einwirken [Weintraud²⁾], außerdem treten bei den Kaninchen leichte Durchfälle ein³⁾, eine bekannte Erscheinung, die bei jeder Applikationsart dieser Substanzen auftritt. Die Tiere magerten rasch ab, eins wurde, bevor der Versuch abgeschlossen war, tot aufgefunden. Der Grad der Anämie war kein hochgradiger, wie nach obigen Ausführungen zu erwarten war. Die Tiere erhielten in langsam gesteigerter Dosis 10,6 bzw. 5,04 g Natr. glycochol. Die Werte für die Roten sanken annähernd auf die Hälfte der Norm, ebenso die des

¹⁾ Eppinger, in Kraus u. Brugsch, Allg. u. spez. Pathol. des Ikterus, 6, 157.

²⁾ Weintraud, Arch. f. exp. Pathol. 34, 37. 1894.

³⁾ Vgl. Kobert, Intoxikationen 2, 743.

Hämoglobins. Eine weitere Fortsetzung der Versuche verbot sich infolge der erwähnten Erfahrungen. Der 1. Versuch wurde 2 Monate lang, der 2. einen Monat lang durchgeführt. Es zeigt sich im Plasma in dem 1. Falle ein Gleichbleiben des Fettgehaltes, eine Erhöhung des Chol.-Gehaltes um ca. 200% (von 0,0582% auf 0,1612%), eine Zahl, die das Maximum des Chol. im Plasma bei Normaltieren überschreitet; der Phosphatidgehalt ist gleichfalls hoch mit 0,2712%, wenn auch als solcher nicht schlechthin als pathologisch zu werten. Das zweite Tier vertrug die Intoxikation weniger gut, so daß der Versuch früher abgebrochen werden mußte. Die Blutveränderungen sind hier geringer, dementsprechend bietet das Plasmabild bis auf eine mäßige Erhöhung des Neutralfettes (0,1255%) nichts Abnormes. In den Blutkörperchen zeigt sich in beiden Fällen mäßig hoher Cholesteringehalt (0,1059%, bzw. 0,1545%), und im 2. Falle eine Steigerung der Phosphatide (auf 0,6130%), wie wir sie des öfteren bei den anderen hämolytischen Giften gesehen haben. Somit zeigen auch die Gallensäuren bereits diejenige Lipoidveränderung angedeutet, die bei den Versuchen mit den sonstigen hämolytischen Giften beobachtet werden konnten.

5. Staphylolysin: Als letzte hämolytische Substanz wurde das Staphylolysin verwandt. Bewogen wurde ich hierzu durch den Umstand, daß sich an Hunden Lipoidsteigerungen im Blute nach Injektion von Vibriontoxinen (Nasykel Tor), namentlich solche der Phosphatide, in hohem Maße erzielen ließen. Es galt nun festzustellen, ob ähnliches sich auch bei anderen Tieren (Kaninchen) mit Bakterientoxinen erreichen läßt. Die Versuche wurden mit Staphylolysin angestellt, dessen hämolytische Wirkung auf Kaninchen besonders groß sein soll und mit dem z. B. Schur¹⁾ wesentliche Anämien erzielt hatte. Das von mir verwandte Staphylolysin wurde mir in lebenswürdigster Weise durch Herrn Prof. Paul Schmidt zur Verfügung gestellt. Dies Präparat hämolysierte noch in einem Verhältnis von 1 auf 1024, im Reagensglasversuch. Nicht ganz so waren die biologischen Resultate. Die Injektionen wurden in langsam steigender Dosis vorgenommen. Im Anfang sank deutlich der Hb.- und E.-Gehalt. Außer Zeichen von Atemnot mäßigen Grades unmittelbar nach den später vorgenommenen Injektionen, traten keinerlei schwere anaphylaktische Erscheinungen auf. Nach längerer Dauer der Versuche, 5 Wochen im ersten, 2 Wochen im zweiten Versuch, ließ sich ein weiteres Absinken des Blutkörperchenwertes und des Hämoglobins nicht erreichen. Die Versuche wurden daher abgebrochen. Anscheinend waren die Tiere gegen das Toxin immun geworden. Bei Betrachtung der Tabellen ergibt sich für das Plasma nur im 2. Falle eine Steigerung des Cholesterins (0,1892%, gegen 0,085% im Vorversuch). Die Phosphatide im Plasma blieben unverändert. Die E. zeigen

¹⁾ Schur, Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol., 3, 89, 1902.

Tabelle I (berechnet auf

Nr.	Hb.	Blut					
		E.	B.-V.	Tr.-S.	N.	Fett	freies Chol.
1 a	68	4 460 000	40,9	18,35	2,52	0,0490	0,0490
2 a	71	4 696 000	40,4	19,37	2,60	0,0380	0,0390
3 a	68	5 222 000	38,2	17,05	2,01	0,0516	0,0598
4 a	65	4 960 000	37,9	17,56	2,58	0,0238	0,0601
5 a	58	4 532 000	42,0	17,52	2,00	0,0434	0,0426
6 a	72	4 904 000	37,8	16,78	2,30	0,0320	0,0704
7 a	78	5 440 000	39,1	17,81	2,81	0,0496	0,0347
8 a	67	4 880 000	40,1	—	2,11	0,0408	0,0370
9 a	68	4 920 000	38,5	18,51	2,60	0,0552	0,0405
10 a	79	5 376 000	42,6	21,62	2,37	0,0456	0,0657
11 a	78	5 712 000	34,0	18,25	2,23	0,0466	0,0382
12 a	75	5 176 000	39,8	17,34	2,75	0,0621	0,0438
13 a	77	5 040 000	37,7	17,05	2,42	0,0341	0,0458
14 a	64	4 296 000	38,5	19,04	2,61	0,0597	0,0368
1 b	36	2 240 000	30,1	16,03	2,13	0,5864	0,5096
2 b	26	2 350 000	32,6	16,77	2,35	0,0850	0,0640
3 b	22	1 736 000	22,1	11,11	1,37	0,0336	0,0437
4 b	20	1 900 000	30,3	11,28	1,91	0,0537	0,0740
5 b	16	864 000	15,1	9,19	1,26	0,0637	0,0617
6 b	24	1 774 000	23,1	14,66	1,73	0,1209	0,0455
7 b	20	1 260 000	17,2	12,68	1,52	0,0658	0,0440
8 b	30	2 440 000	25,4	14,33	2,00	0,0370	0,0744
9 b	40	2 608 000	27,6	16,10	2,31	0,0920	0,0837
10 b	34	2 600 000	31,5	—	1,91	0,0408	0,0408
11 b	32	2 128 000	31,9	15,07	1,74	0,0353	0,0374
12 b	20	1 744 000	21,5	11,18	1,38	0,0991	0,0841
13 b	24	1 860 000	19,6	11,44	1,64	0,0869	0,0517
14 b	19	1 184 000	21,6	11,46	1,58	0,3601	0,0722

hinsichtlich des Fettgehaltes nichts Abnormes, ebenso hinsichtlich des Cholesterins; dagegen ist der Lecithingehalt der roten Blutkörperchen gesteigert, bzw. hoch normal (0,4388% und 0,4818%).

6. Blutungsanämien.

Im Gegensatz zu den hämolytischen Giften wurden als Kontrolle Blutungsanämien untersucht, obwohl hinsichtlich derselben zahlreiche Versuche vorlagen, auf die schon eingegangen ist. Die Grade der Anämie, die hierbei erzielt wurden — es waren 2 chronische von 4—5 wöchentlicher Dauer und ein subakuter Versuch von 11 tägiger —, waren erheblich (1 744 000 E., bzw. 1 860 000 E.), in Versuch 1 und 2; 1 184 000 E. in Versuch 3). Diese 3 Versuche zeigen im Plasma eine erhebliche Stei-

natürliche Substanz).

Blut				Bemerkungen
gebund. Chol.	Tot. Chol.	Chol.-Est.	Phosphat	
0,0286	0,0776	0,0510	0,2625	Vorversuche, außer geringen Quantitäten Haferflocken, fettfreie Nahrung.
0,0570	0,0960	0,1016	0,2442	
0,0525	0,1123	0,0938	0,2370	
0,0428	0,1029	0,0764	0,1553	
0,0309	0,0735	0,0539	0,3107	
0,0719	0,1423	0,1284	0,2382	
0,0658	0,1005	0,1176	0,2624	
0,0199	0,0569	0,0355	0,1912	
0,0320	0,0725	0,0571	0,2012	
0,0600	0,1257	0,1072	0,3198	
0,0483	0,0865	0,0863	—	
0,0405	0,0843	0,0723	0,2064	
0,0353	0,0811	0,0630	0,2850	
0,0569	0,0937	0,1016	—	
0,1184	0,6280	0,2114	0,6526	
0,0457	0,1097	0,0816	0,2429	Chronische Pyrogallol-Verg.
0,0218	0,0655	0,0389	0,0844	Chronische Pyrocin-Verg.
0,0433	0,1173	0,0773	0,0829	Chronische Pyrocin-Verg.
0,0871	0,1488	0,1555	0,4494	Subakute Pyrocin-Verg.
0,0837	0,1292	0,1495	0,1989	Subakute Nitrobenzol-Verg.
0,0731	0,1171	0,1306	0,2799	Subakute Nitrobenzol-Verg.
0,0730	0,1474	0,1304	—	Verg. mit Natr.-Glykocholat.
0,0498	0,1335	0,0889	0,2675	Verg. mit Natr.-Glykocholat.
0,0461	0,0869	0,0823	0,3302	Verg. mit Staphylolysin.
0,0431	0,0805	0,0770	0,2664	Verg. mit Staphylolysin.
0,0926	0,1767	0,1654	0,2694	Chronische Blutungsanämie.
0,0577	0,1094	0,1028	0,2568	Chronische Blutungsanämie.
0,0771	0,1423	0,1377	0,4563	Subakute Blutungsanämie.

gerung des Fettgehaltes; viel weniger erheblich ist die Steigerung des Cholesterins (im 1. Falle um ca. 100%, im 2. und 3. um ca. 30%, bzw. 50%). Die Phosphatide weisen nur in dem subakuten Falle einen höheren Wert auf (0,4563%), d. h., in dem Falle, wo der Körper des Tieres noch reichlich Reservekräfte und Materialien zur Neubildung zur Verfügung hat. Es entspricht dies Verhalten im ganzen durchaus den Resultaten anderer Autoren. Der relativ hohe Phosphatidgehalt des Serums ist als Beweis für die Existenz des Phosphatidstromes, im Sinne Bloors, der nach den Bildungsstätten der Roten gerichtet ist, anzusprechen. Bei Betrachtung der E. zeigt das Fett seiner ganzen Anteilnahme entsprechend eine unwesentliche Zunahme, dagegen zeigt das Cholesterin im ersteren Falle einen starken Anstieg um ca. 280% (von 0,113%

Tabelle I (berechnet auf

Nr.	Plasma							
	Tr.-S.	N.	Fett	freies Chol.	geb. Chol.	Tot Chol.	Chol.-E.	Phosphat
1 a	6,69	0,93	0,0653	0,0204	0,0367	0,0571	0,0656	0,1176
2 a	7,00	1,04	0,0290	0,0212	0,0670	0,0882	0,1196	0,1824
3 a	—	1,21	0,0525	0,074	—	—	—	—
4 a	7,89	1,20	0,0349	0,0653	0,0506	0,1159	0,0904	0,1482
5 a	8,00	1,01	0,0528	0,0456	0,0424	0,0880	0,0757	0,1878
6 a	6,73	1,00	0,0321	0,0623	0,0784	0,1407	0,1400	0,2248
7 a	7,50	1,12	0,0674	0,0330	0,1065	0,1395	0,1902	0,1848
8 a	7,26	1,15	0,0412	0,0284	0,0298	0,0582	0,0306	0,0915
9 a	7,86	1,14	0,0834	0,0312	0,0471	0,0783	0,0841	0,1629
10 a	—	1,17	0,0414	0,0189	0,0635	0,0824	0,1135	0,2955
11 a	7,93	1,16	0,0671	0,0223	0,0636	0,0859	0,1136	0,1914
12 a	6,76	1,01	0,0724	0,0154	0,0508	0,0662	0,0908	0,1761
13 a	6,70	0,93	0,0497	0,0203	0,0505	0,0708	0,0903	0,2312
14 a	7,83	0,92	0,0911	0,0074	0,0740	0,0814	0,1321	0,2186
1 b	4,89	0,38	0,6571	0,1429	0,1388	0,2817	0,2479	0,8340
2 b	5,38	0,75	0,1135	0,0265	0,0627	0,0892	0,1120	0,1131
3 b	—	1,01	0,0221	0,0500	0,0232	0,0732	0,0414	0,0756
4 b	5,82	0,93	0,0466	0,0294	0,0403	0,0697	0,0720	0,0459
5 b	5,00	0,65	0,0762	0,0512	0,0988	0,1500	0,1770	0,1625
6 b	—	0,72	0,1368	0,0275	0,1091	0,1366	0,1848	0,0676
7 b	4,60	0,63	0,0721	0,0394	0,0865	0,1259	0,1545	0,2441
8 b	5,63	0,78	0,0475	0,0692	0,0920	0,1612	0,1639	0,2712
9 b	5,95	0,86	0,1255	0,0605	0,0637	0,1242	0,1140	0,1358
10 b	5,34	0,76	0,0395	0,0289	0,0604	0,0893	0,1079	0,2805
11 b	5,62	0,78	0,0508	0,0345	0,0547	0,1892	0,0977	0,1655
12 b	5,74	0,73	0,0950	0,0230	0,1162	0,1392	0,2070	0,1586
13 b	—	0,59	0,1000	0,0351	0,026	0,1077	0,1297	0,1713
14 b	5,13	0,57	0,4648	0,0402	0,0871	0,1273	0,1555	0,4615

auf 0,3136%). Im zweiten Versuch läßt sich eine solche Erhöhung nicht erkennen, wohl aber im dritten, wo eine Steigerung um 130% (von 0,1024% auf 0,2400%) stattfindet. Die Phosphatide zeigen sowohl im letzten Fall einen hohen Wert mit 0,4486%, als auch einen absolut und relativ erhöhten bei den chronischen Versuchen (mit 0,6035% bzw. 0,6740%).

Die scheinbare Unstimmigkeit, die darin besteht, daß in dem akuten Versuch nicht eine starke Steigerung auch der Phosphatide in den roten Blutkörperchen stattfindet, die der des Cholesterins entspricht, während umgekehrt bei den chronischen Versuchen in dem einen Falle eine Steigerung des Cholesterins, in beiden eine Steigerung der Phosphatide stattfindet, dürfte die plausibelste Erklärung darin finden, daß die roten

natürliche Substanz). (Fortsetzung.)

Erythrocyten								Bemerkungen
N.	Tr.-S.	Fett	fr. Chol.	geb. Chol.	Tot. Chol.	Chol.-E.	Phosphat	
4,82	35,21	0,0254	0,0674	0,0169	0,0843	0,0302	0,4741	} Vorversuche, außer gering. Quantitäten Haferflocken — fettfreie Nahrung.
4,89	37,59	0,0513	0,0668	0,0447	0,1115	0,0798	0,3354	
3,21	—	0,0501	0,0637	—	—	—	—	
4,84	33,25	0,0056	0,0516	0,0300	0,0816	0,0561	0,2107	
3,37	30,67	0,0176	0,0385	0,0150	0,0535	0,0268	0,4808	
4,44	33,32	0,0318	0,0818	0,0613	0,1531	0,1094	0,4248	
5,44	34,81	0,0257	0,0470	0,0022	0,0492	0,0038	0,3833	
3,54	—	0,0342	0,0498	0,0051	0,0549	0,0091	0,2908	
4,95	33,43	0,0098	0,0555	0,0077	0,0732	0,0101	0,2628	
4,06	—	0,0513	0,1288	0,0553	0,1841	0,0987	0,3534	
4,60	38,25	0,0068	0,0689	0,0186	0,0875	0,0331	—	
5,61	34,85	0,0432	0,0864	0,0249	0,1113	0,0445	0,2528	
4,94	34,14	0,0081	0,0879	0,0102	0,0981	0,0182	0,3739	
5,31	36,64	0,0095	0,0838	0,0186	0,1024	0,0325	—	
4,93	41,90	0,4222	1,3612	0,0710	1,4322	0,1268	0,2313	
5,66	40,35	0,0264	0,1415	0,0106	0,1521	0,0188	0,5113	Chron. Pyrogallol-Verg.
2,64	—	0,0746	0,0236	0,0169	0,0405	0,0301	0,1152	Chron. Pyrodin-Verg.
3,87	24,37	0,0700	0,1766	0,0502	0,2268	0,0896	0,1680	Chron. Pyrodin-Verg.
4,72	32,97	0,0000	0,1244	0,0215	0,1459	0,0382	1,6751	Subakute Pyrodin-Verg.
4,77	—	0,0680	0,1054	0,0000	0,1054	0,0000	0,6308	Subakute Nitrobenzol-Verg.
7,21	50,35	0,0355	0,0647	0,0086	0,0733	0,0153	0,3017	Subakute Nitrobenzol-Verg.
5,58	39,88	0,0123	0,0887	0,0172	0,1059	0,0307	—	Verg. m. Natr.-Glykocholat.
6,11	42,72	0,0062	0,1412	0,0133	0,1545	0,0238	0,6130	Verg. m. Natr.-Glykocholat.
4,38	—	0,0436	0,0667	0,0150	0,0817	0,0213	0,4383	Verg. m. Staphylolysin:
3,78	28,58	0,0022	0,0436	0,0179	0,0615	0,0327	0,4818	Verg. m. Staphylolysin.
3,74	31,04	0,1155	0,3072	0,0064	0,3136	0,0114	0,6740	Chron. Blutungsanämie.
6,04	—	0,0332	0,0688	0,0000	0,0688	0,0000	0,6035	Chron. Blutungsanämie.
5,38	36,15	0,0000	0,1982	0,0418	0,2400	0,0747	0,4486	Subakute Blutungsanämie.

Blutkörperchen in ihrer Zusammensetzung wesentlich abhängig sind von den Vorräten des Organismus an den einzelnen Lipiden. Es ist anzunehmen, daß das Cholesterin, namentlich für Herbivoren, ein leichter zu ersetzender Bestandteil ist, wie die Phosphatide, für die eine Synthese aus komplizierten Bausteinen erforderlich ist. Setzt daher wiederholt ein akuter Blutverlust ein, so wird das Cholesterin rasch vom Organismus ergänzt, während der erschöpfte Organismus nicht ohne weiteres imstande sein wird, die kompliziertere Synthese zelleigener Phosphatide im gleichen Maße zu vollziehen. Das Cholesterin hingegen wird aus der Nahrung ergänzt bzw. aus den Depots unverändert in die Bildungsstätten hineingeschwemmt und dort für den Aufbau der roten Zelle verwertet.

Tabelle II (berechnet)

Nr.	Plasma						
	N.	Fett	fr. Chol.	gb. Chol.	Tot. Chol.	Chol.-Est.	Phosphat
1 a	13,90	0,9761	0,3049	0,5486	0,8535	0,9806	1,7580
2 a	14,96	0,4143	0,3030	0,9571	1,2600	1,7090	2,6060
4 a	15,21	0,4423	0,8272	0,6322	1,4594	1,1460	1,4920
5 a	13,38	0,6600	0,5700	0,5300	1,100	0,9410	2,3475
6 a	14,86	0,4759	0,9473	1,1635	2,1108	2,0802	1,8390
7 a	14,93	0,8987	0,5339	1,4200	1,9739	2,3560	2,4640
8 a	15,84	0,5765	0,3912	0,4105	0,7317	0,6971	1,2630
9 a	14,50	1,0610	0,3970	0,5992	0,9962	1,0950	2,0730
11 a	14,63	1,0650	0,2812	0,8002	1,0814	1,4330	2,4140
12 a	14,94	1,0710	0,2278	0,9548	1,1826	1,3750	2,6110
13 a	13,88	0,7418	0,3030	0,7713	1,0743	1,3460	3,4800
14 b	13,71	1,1640	0,0945	0,9453	1,0398	1,7264	2,7980
1 b	7,77	13,4400	2,9200	2,8380	5,7580	5,0690	17,0600
2 b	13,94	0,5069	0,4926	0,1165	0,7191	0,1731	0,3961
4 b	15,98	0,8007	0,5053	0,6924	1,1977	1,2370	0,7888
5 b	13,00	1,3240	1,0240	1,9760	3,0000	3,5400	3,2400
7 b	13,70	1,5670	0,8565	1,8800	1,7365	3,3590	5,3070
8 b	13,85	0,8437	0,1229	1,6340	1,7569	2,9150	4,8170
9 b	14,45	2,1090	1,0170	1,0710	2,0880	1,9160	2,2820
10 b	14,23	0,7397	0,5412	1,1310	1,6722	2,0210	5,2410
11 b	13,88	1,0140	0,6139	0,9733	1,5872	1,7380	2,9450
12 b	12,72	1,6550	0,4007	2,0240	2,4027	3,6900	2,7630
14 b	11,11	2,0600	0,7836	1,6980	2,4816	3,0240	8,9960

7. Veränderungen in der Trockensubstanz.

Da das Wasser den weitaus größten Anteil des Plasmas, weit auch über die Hälfte der Erythrocyten ausmacht, erscheint es namentlich im Hinblick auf die Tatsache, daß, trotz gleichbleibenden prozentischen Lipidgehaltes in der natürlichen Substanz, der Anteil der einzelnen Lipide an der Trockensubstanz Verschiebungen erkennen lassen kann, von Interesse, einen Blick auf die Zusammensetzung der Trockensubstanz zu werfen.

Wo der Trockengehalt des Plasmas sehr erheblich sinkt (4,89% Trockensubstanz, Pyrogallol 1b; 7,74% Trockensubstanz, Blutungsanämie 12a; 5,13% Trockensubstanz Blutungsanämie 14b) tritt eine Hypalbuminose im Plasma ein. So zeigt Pyrogallolvergiftung 1b 7,77% N. in der Trockensubstanz; ähnlich verhielt sich Versuch 7b mit 13,70%, Versuch 12b mit 12,72%, Versuch 14b mit 11,11%. Die übrigen Vergiftungen lassen eine derartige wahre Hypalbuminose nicht erkennen. Unter wahrer Hypalbuminose ist eine Herabsetzung des Eiweißgehaltes

auf Trockensubstanz).

N.	Erythrocyten						Bemerkungen
	Fett	fr. Chol.	gb. Chol.	Tot. Chol.	Chol.-Est.	Phosphat	
13,63	0,0720	0,1914	0,0481	0,2395	0,0858	1,3430	Normalversuche.
13,01	0,1365	0,1777	0,1189	0,2966	0,2123	0,8923	
14,56	0,0168	0,1517	0,0902	0,2419	0,1687	0,6337	
13,84	0,0574	0,1256	0,0498	0,1754	0,0874	1,5680	
13,33	1,1202	0,2455	0,1840	0,4295	0,3283	1,2780	
15,82	0,0738	0,1350	0,0062	0,1412	0,0108	1,1010	
14,81	0,0293	0,1660	0,0230	0,1890	0,0302	0,7861	
12,00	0,0178	0,1799	0,0485	0,2284	0,0864		
16,10	0,1561	0,2479	0,0715	0,3197	0,1277	0,7254	
14,47	0,0237	0,2575	0,0298	0,2873	0,5340	1,0950	
14,53	0,2599	0,2290	0,0508	0,2803	0,0887		
11,82	1,0080	3,2490	0,1695	3,4185	0,3007	0,5649	Subakute Pyrogallol-Verg.
14,03	0,6543	0,8427	0,0263	0,3690	0,0466	1,2360	Chron. Pyrogallol.-Verg.
15,88	0,2872	0,7247	0,2060	0,9307	0,3677	0,6893	Chron. Pyrocin-Verg.
14,32	0,0303	0,3773	0,0652	0,4425	0,1159	5,0807	Subakute Pyrocin-Verg.
14,32	0,0722	0,1285	0,0170	0,1455	0,0304	0,6275	Subakute Nitrobenzol-Verg.
13,99	0,0308	0,2224	0,0431	0,2655	0,0770		Verg. m. Natr.-Glykocholat.
14,30	0,0015	0,3305	0,0311	0,3616	0,0557	1,4350	Verg. m. Natr.-Glykocholat.
							Verg. m. Staphylosyin.
13,32	0,0076	0,1526	0,0626	0,2152	0,1144	1,4650	Verg. m. Staphylosyin.
12,05	0,3720	0,9897	0,0206	1,0103	0,0367	2,2220	Chron. Blutungsanämie.
14,88	0,0000	0,5488	0,1156	0,6644	0,2066	1,2700	Subakute Blutungsanämie.

in der absolut nicht vermehrten Trockensubstanz zu verstehen, im Gegensatz zu der scheinbaren, die lediglich auf einem vermehrten Wassergehalt beruht. Die wahre Hypalbuminose ist ein Zeichen echter chemischer Dekonstitution der Gewebsflüssigkeit bzw. der Zellen; die Pseudo-Hypalbuminose kann lediglich Ausdruck einer zirkulatorischen Schädigung sein. Ist die Trockensubstanz durch Fette und Lipide abnorm vermehrt, so läßt sich aus dem verminderten N.- bzw. Eiweißgehalt nicht ein Rückschluß auf eine pathol. Hypalbuminose machen. Es versagt in diesem Falle somit der Begriff der Hypalbuminose überhaupt.

Hier interessiert vor allem, wie sich die Lipoidstoffe dabei verhalten. In dem akutesten, schwersten Falle der subakuten Pyrogallolvergiftung betragen sie 38,489% der gesamten Trockensubstanz des Plasmas, darunter fast die Hälfte (17,06%) Phosphatide. In diesem Falle ist also eine Zurückdrängung der N.-haltigen Anteile durch die fetthaltigen gegeben, an denen infolge Erythrolyse die Phosphatide den wesentlichsten Anteil haben. Als Gegenstück sei der Fall der einen chronischen Pyrocinver-

giftung angeführt, mit nur 2,8257% Gesamtlipoiden, unter denen hier, wie normalerweise beim Kaninchen die Cholesterinester den Hauptanteil haben. Auch bei den durch Blutung anämisierten Tieren sind die Lipoidsubstanzen in der Trockensubstanz des Plasmas mäßig vermehrt. In dem Falle der chronischen Anämie betragen sie 6,3109% in Versuch 11 b; 8,4157% in Versuch 12 b; im Falle der subakuten Anämie 14 b 14,8576%. Letztere hat Ähnlichkeit mit der akuten Pyrogallolvergiftung insofern, als hier die Phosphatide außerordentlich gesteigert sind (8,9960%), somit den sonst im Plasma beobachteten Maximalwert um 150% überschreiten. Es zeigt sich also hier, daß dieselbe Erscheinung nicht notgedrungen auf völlig den gleichen Ursachen zu beruhen braucht. Bei der Blutungsanämie handelt es sich um Transport von Material zum Wiederaufbau; bei der schweren, akuten, hämolytischen Anämie mit mangelnder Sauerstoffatmung tritt das massenhafte Zerfallen der Roten im strömenden Blut und das Freiwerden der Komponenten dieser Zellbestandteile hinzu. Wir haben es also hier mit einer Addition verschiedener Faktoren zu tun. Bemerkenswert ist, daß chron.-hämolytische Vergiftungen häufig zu einer relativen Verarmung des Plasmas an Phosphatiden führen (0,3961% bei der chron. Pyrogallolvergiftung 2 b und 0,788% bei der chron. Pyrodivergiftung, 4 b). Dies ist ein weiterer Beweis für die Erschöpfung des Körpers an Phosphatiden und die infolge der Anämie gestörte Synthese. Bei den subakuten Vergiftungen ist es nicht der Fall; hier treten hochnormale bzw. mäßig erhöhte Phosphatid- und Cholesterinwerte auf. Diese sind analog der subakuten Anämie auf Transport aus noch vorhandenen Reserven zu beziehen, wozu noch Zerfallsprodukte aus den roten Zellen hinzutreten. Die Vergiftungen mit glycochols. Natron und Staphylolysin zeigen auch hier eine Zwischenstellung und lassen ein gleichmäßiges Verhalten nicht erkennen; die Werte sind erhöht für die Phosphatide, sie bewegen sich für die Chol.-Fraktionen an der oberen Grenze der Norm; die Reserven sind hier eben größer und der Zerfall geringer; andererseits wird wohl die Tätigkeit der Blutbildungsstätten auch hier durch die Gifte beeinflusst.

Die Erythrocyten lassen so tiefe Eingriffe im allgemeinen nicht erkennen. Ganz besonders wird an dem N.-Gehalt festgehalten. Die Blutungsanämien zeigen die bekannte Steigerung der Phosphatide. Ähnlich verhalten sich, nur mit geringeren Ausschlägen, die Vergiftungen mit glycochols. Natrium und Staphylolysin. Eine Verarmung der roten Blutkörperchen an Phosphatiden ist wiederholt zu beobachten, so bei der subakuten Pyrogallolvergiftung 1 b mit 0,5649%, bei der Nitrobenzolvergiftung 7 b mit 0,6275%; das Cholesterin bewegt sich nicht immer gleichsinnig, so daß z. B. in dem angeführten Falle der Pyrogallolvergiftung 7 b einen stark erhöhten Gehalt (3,4185%) an Cholesterin

besitzen. Es hängt dies, wie schon betont, von den Reserven und von der synthetischen Fähigkeit des Knochenmarks ab, auch das Umgekehrte kann der Fall sein; so ergibt die Analyse der Roten bei subakuter Pyrodivergiftung (5b) den abnormen Gehalt von 5,0807% Phosphatide, in der Trockensubstanz, bedingt höchstwahrscheinlich durch überstürzte Neubildung der Roten mit abnormem Phosphatidgehalt. Ähnliches zeigt die Blutungsanämie 12b mit 2,2220% Phosphatiden in der Trockensubstanz. Durch alle diese Veränderungen wird der Quotient Lecithin zu Cholesterin mehr oder minder beeinflusst. Die Frage nach der Berechtigung dieser und ähnlicher Quotienten sei hier daher kurz gestreift.

Die Fettsäuren bzw. das Fett, in irgendeine Konstante hineinzuziehen, ist unbedingt abzulehnen. Die Fettmenge und damit die durch diese bedingten Quotienten hängen lediglich von dem augenblicklichen Ernährungszustande und der Größe des jeweiligen Fetttransportes ab, der an sich mit dem Lipoidtransport bei der Anämie nichts zu tun hat, sondern nur eine Begleiterscheinung desselben darstellt. Natürlich wird bei der Anämie, selbst bei knappster Ernährung, wie aus den Fällen der subakuten Pyrogallolvergiftung (1b) 0,5864% und der subakuten Blutungsanämie (14b = 0,3601%) hervorgeht, Fett transportiert und wie schon Sakai (l. c.) nachweisen konnte, kann diese Lipämie bei Fettfütterung naturgemäß einen noch erheblicheren Grad erreichen. Wichtiger wäre die Frage, ob, wieviel und welche Fettsäuren, namentlich ungesättigten, bei Anämien vorhanden sind. Die Lösung dieser Frage begegnet erheblichen methodischen Schwierigkeiten. Bleibt das Verhältnis Lecithin zu Cholesterin! Auch hier muß man sich bewußt sein, daß der Transport zwar eine geringere Rolle spielt, jedoch beträchtlich genug ist, um auch diesen Quotienten zu beeinflussen. Hinzu tritt, daß die Schwankungen z. T. recht erhebliche sind. Am konstantesten ist das Verhältnis im Plasma, wo es im Mittel 2,08 beträgt. In den Blutkörperchen sind weit erheblichere Schwankungen schon normalerweise zu verzeichnen und entsprechend zu berücksichtigen. Auf die eigenen Analysen habe ich schon hingewiesen. Es sei nur bemerkt, daß Bloor¹⁾ z. B. für normale Kaninchen an Lipoidphosphor Schwankungen von 7,5—15,7 mg im Plasma und von 54—83 mg in den E., d. h., im Plasma eine Schwankung über 100%, in den E. eine solche von 70% fand. Auch nach Feigl²⁾ schwankt beim Menschen der Lecithingehalt der E. von 300 mg bei reduzierter Ernährung bis zu 480 mg maximal. Die Schwankungen im Cholesteringehalt sind durchaus ähnliche, und keineswegs nur gleichsinnige. Demgemäß möchte ich nur einige krasse Daten anführen, so einen Quotienten Lecithin zu Cholesterin von

¹⁾ Bloor, Journ. of biol. Chem. **45**, 171.

²⁾ Feigl, Biochem. Zeitschr. **90**, 361.

14,20 bei der subakuten Pyrodivergiftung, bei der Blutungsanämie von 8,77. Diesen Verschiebungen des Verhältnisses zugunsten des Lecithins steht nun eine direkte Inversion derselben bei der subakuten Pyrogallolvergiftung (1b) mit 0,16 gegenüber. Gewiß spricht das Verhältnis Lecithin zu Cholesterin bei der Frage der Hämolyse mit. Bei der allgemeinen Tendenz neugebildeter, roter Blutkörperchen, reichlich Lecithin aufzunehmen, werden solche Blutkörperchen im allgemeinen resistenzunfähiger sein, wenn ihnen nicht kompensatorische Cholesterinvorräte zur Verfügung stehen.

8. Zusammenfassung.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Horiuchi trotz fettarmer Nahrung eine Steigerung der Lipide beim anämischen Kaninchen im Blut und Plasma eintritt. Werden diese Tiere durch Blutungen anämisch gemacht, so ergeben sich Veränderungen in der Substanz der roten Blutkörperchen im Sinne einer Zunahme der Phosphatide; das Cholesterin hält mit dieser Zunahme nicht immer Schritt. Ähnlich verhält sich ein Teil der Versuche mit hämolytischen Giften. Diese Veränderungen sind jedoch weder untereinander gleichartig, noch identisch bei einer bestimmten Art der Vergiftung. Sie hängen zunächst ab vom Vorrat des Organismus an den einzelnen Lipoidstoffen, von dem Umstand, ob es sich um akute oder chronische Einwirkung von Giften, bzw. um Blutungsanämien handelt, und endlich von der Dauer der Einwirkung dieser Noxen; bei chron. Einwirkungen von Giften die bis zur Erschöpfung führen, kommt es zum Absinken der Lipide im Plasma sowohl, als auch in den roten Blutkörperchen. Hieran beteiligen sich die Phosphatide in höherem Maße, als das Cholesterin. Wo diese völlige Erschöpfung nicht eintritt, findet ein Gleichbleiben oder eine Anreicherung, besonders der Phosphatide, in den roten Blutkörperchen statt. Die schwerste durchgeführte Schädigung (subak. Pyrog.-Vergiftg.) verhielt sich eigenartig insofern, als hier das Lecithin in den roten Blutkörperchen absank, im Plasma im hohen Maße anstieg. Anscheinend spielt hier die stark akute Zellasphyxie des Knochenmarks mit, bei der eine Synthese oder Verwertung des Lecithins nicht mehr zustande kommt, während gleichzeitig eine intensive Hämolyse massenhaft Lipoidsubstanzen in das Plasma eintreten läßt. In einzelnen Fällen zeigt sich auch in der Trockensubstanz des Plasmas eine Dekonstitution, insofern dieselbe Hypalbuminose mit Steigerung der Lipoidsubstanzen erkennen läßt. Am deutlichsten tritt diese bei subakuter Pyrogallol- und Pyrodivergiftung zutage; hier dürfte diese Erscheinung hauptsächlich als Folge der Hämolyse anzusprechen sein. Wo diese Lipoidämie des Plasmas bei den Blutungsanämien mehr oder minder stark ausgeprägt ist, ist sie hin-

gegen durch den reparatorischen Lipoidtransport zu erklären, durch den die Proteinkörper relativ zurückgedrängt werden. An dieser Steigerung der Lipoidstoffe im Plasma haben bei fettarm ernährten, durch Gifte oder Blutungen anämisierten Kaninchen nicht in erster Linie das Neutralfett Anteil, sondern die Lipide im engeren Sinne, besonders die Phosphatide, Wie die histologische Untersuchung ergab, ist diese Lipoidämie unabhängig von einer Fettphanerose der parenchymatösen Organe (Leber, Niere). Eine solche fand sich bei keinem der Versuchstiere.

Schluß-Betrachtung.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß der Lipoidstoffwechsel bei Anämien nicht mit den Schlagworten „Fetttransport mit Beteiligung der Lipide, Anhäufung der Phosphatide in den Roten“, erledigt ist. Es fragt sich: Was können wir unter diesen komplizierten Verhältnissen aus einer weiteren Erforschung für die Pathologie, namentlich auch an Menschen, erwarten? Im allgemeinen ist zu sagen, daß bei schweren Anämien ein Absinken der Phosphatide in den Roten ein Zeichen schwerer hämolytischer Anämie sein dürfte. Ein Ansteigen des Lipoid-P. der Erythrocyten sagt uns ohne weiteres nichts aus, hinsichtlich der Art der Anämie (Blutungs- bzw. hämolyt. Anämie). Ein ganz abnormes Absinken des N.-Gehaltes in der Tockensubstanz zugunsten der Lipide spricht für eine schwere Anämie, ohne jedoch hinsichtlich der Genese eine Entscheidung zu bringen. Ein normaler N.-Gehalt der E. ist kein Zeichen von Intaktheit derselben, denn selbst bei schweren hämolyt. Anämien kann derselbe normal bzw. erhöht sein. Eine besondere Aufmerksamkeit verdient die Tatsache des hohen Phosphatidgehaltes neugebildeter und erkrankter E., ohne daß mit diesem der Chol.-Gehalt gleichen Schritt hält (Verf., Horiuchi, l. c.). Man kann nur schwer annehmen, daß der Organismus a priori bei einem Regenerationsvorgang Blutkörperchen schafft, die leichter der Hämolyse anheimfallen. Bei rein hämolytischen Anämien kommt hier die Möglichkeit abnormer Durchlässigkeit der E. in Frage. Entscheidend für das Ganze ist Qualität und Quantität der Lipoidreserven und die Möglichkeit der Synthese in jedem einzelnen Falle. Bemerkenswert ist, daß die Versuchstiere in Leber und Nieren keine Zeichen abnormer Fettphanerose boten. Die chemische Untersuchung dieser Organe, die über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde, mußte auch aus praktischen Gründen zurückgestellt werden. Bei subakuter Blutungsanämie trat das Symptom eines erhöhten Phosphatidgehaltes der E. nicht auffällig in Erscheinung. Es ist daher anzunehmen, daß es hauptsächlich durch länger dauernde Noxen ausgelöst wird.

Von besonderer Wichtigkeit werden daher die Vorgänge sein, die sich in den Bildungsstätten der E., dem Knochenmark, abspielen.

Diese Frage muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Jedenfalls zeigen diese Versuche die Einseitigkeit der Auffassung, daß die Fettblockierung bei Anämien die Hauptsache sei. Vielmehr haben die eigentlichen Lipide, Lecithin und Cholesterin, nicht nur einen quantitativ wesentlichen, sondern noch erheblicheren qualitativen Anteil an der Lipidämie. Das Fett als solches läßt kausale Beziehungen zu den Vorgängen bei den Anämien nicht erkennen. Wichtig ist die Verarmung des Organismus und Unfähigkeit desselben zur Phosphatidbildung bei lange fortgesetzten hämolyt. Intoxikationen. Bei akuterer Formen derselben tritt ebenfalls letztere Erscheinung, trotz reichsten Lipidgehaltes des Plasmas, durch die Unmöglichkeit, diese Stoffe nutzbar zu machen, sehr deutlich zutage.

Nur ein Teil der einschlägigen Fragen konnte hier behandelt werden. Zwei Hauptprobleme bleiben im Dunkeln: die Bildung und der Abbau des Cholesterins, das man vielleicht doch nicht ausschließlich, wie Bloor, als einen im Blute im wesentlichen unverändert kreisenden pflanzlichen Nahrungstoff ansprechen kann, das gleiche gilt von den Bedingungen der Phosphatid-Synthese.

Weitere Schwierigkeiten liegen einmal darin, daß wir bei der chemischen Analyse des Blutes es mit einer Summe positiver und negativer Addenden zu tun haben (z. B. Hämolyse mit gleichzeit. Regenerations-Erscheinung), die jeden der einzelnen Summanden nicht klar erkennen lassen wird. Hierzu tritt die Tatsache, daß klinische Anämien vielfach mehrere ätiologische Komponenten in sich schließen; so führt z. B. die akut-septische Indoxikationsanämie zu Blutungen, zur Hämolyse und zu Knochenmarkschädigungen. Andererseits bedingen hämolytische Gifte mehr oder minder ausgedehnte Organschädigungen im Organismus, die wiederum ihren Einfluß auf den intermediären Lipidstoffwechsel geltend machen. Diese sich gegenseitig aufhebenden Faktoren und sekundären Veränderungen, die für die chemische Zusammensetzung des Blutes so wesentlich sind, dürften das Knochenmark weniger beeinflussen. Es ist daher aus diesem Grunde zu erhoffen, daß man einen weiteren Einblick in dieses Gebiet erhält, wenn an diesem Punkte eingesetzt wird.

Über die physikalisch-chemische Beeinflussung des Blutes durch Tuberkulin, gemessen an der Suspensionsstabilität der Erythrocyten und dem Flockungsvermögen des Plasmas.

Von
Wilhelm Starlinger.

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

(Eingegangen am 6. Februar 1922.)

Schon öfters waren die Beziehungen des Tuberkulins zum Blutserum Gegenstand physikalisch-chemischer Forschung: *Izar*¹⁾ verwandte die Bestimmung der Oberflächenspannung nach dem Vorgange *Ascolis*²⁾, *Csepai* und *Torday*³⁾ u. a. bedienten sich der Viscosimetrie, *Obermayer* und *Pick*⁴⁾ u. a. der Refraktometrie und schließlich wurde nach *Abderhalden*⁵⁾ sowohl das Dialysier- als auch das optische Verfahren als Untersuchungsmethode vielfach herangezogen. Das Verhalten des Blutplasmas jedoch wurde, wie auch sonst, nicht näher studiert, obwohl gerade bei physikalisch-chemischer Fragestellung der Einfluß des Fibrinogens auf das Resultat der Untersuchung von größter Bedeutung sein mußte, was aus seiner Eigenschaft als labilster Bluteiweißkörper ohne weiteres hervorgeht. Dazu kommt noch, daß das Fibrinogen nach den Untersuchungen *Herzfeld* und *Klingers*⁶⁾ als erste Abbaustufe des Körpereiwisses anzusehen ist und so auch von diesem Standpunkte besonders Bedeutung gewinnt, wie namentlich auch aus einer Arbeit von *Frisch*⁷⁾ über den differentialdiagnostischen Wert der Fibrinogenbestimmung bei der Lungentuberkulose hervorgeht. Von besonderem Einflusse hat sich schließlich das Verhalten des Blutplasmas bei dem Studium der in jüngster Zeit vielfach untersuchten Suspensionsstabilität der Erythrocyten erwiesen und wurde im An-

¹⁾ *Izar*, Münch. med. Wochenschr. **16**. 1910.

²⁾ *Ascoli*, Münch. med. Wochenschr. **8**, **18**, **22**. **41**. 1910.

³⁾ *Csepai* und *Torday*, Dtsch. med. Wochenschr. **52**. 1911.

⁴⁾ *Obermayer* und *Pick*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **7**. 1906.

⁵⁾ *Abderhalden*, Abwehrfermente. Springer, Berlin 1914.

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

⁷⁾ *Frisch*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **123**. 1921.

schluß daran auch als selbständiges Problem eingehender geprüft [*H. Sachs* und *v. Oettingen*¹⁾, *W. Starlinger*²⁾].

Was nun das Studium der Beziehungen zwischen Tuberkulin und Serum anlangt, so war es nach zweierlei Richtung hin in gewissem Sinne einseitig: Einerseits wurden in dem Bestreben, möglichst spezifische Reaktionen ausfindig zu machen, die gegenseitigen unspezifischen, also auch bei Prüfung von Seren nichttuberkulöser Herkunft zum Ausdruck kommenden Wechselverhältnisse vielfach vernachlässigt, andererseits gingen die Autoren meist schon bei Wahl der Methodik von der Ansicht aus, daß die Reaktion: Tuberkulin \rightleftharpoons Serum im Sinne eines Abbaues, also einer Begünstigung der Dispergierung verlaufen müsse, obwohl a priori die Auffassung einer gegenseitigen Bindung zu einem größeren Komplex zum mindesten ebenso viele Gründe für sich geltend machen könnte; eine Ansicht, wie sie erst jüngst wieder *Löwenstein*³⁾, namentlich gestützt auf seine Arbeiten über die Antikutine, nachdrücklich vertreten hat.

Im folgenden soll nun über Versuche berichtet werden, die sich vor allem die Aufgabe stellten, über die Art der Reaktion zwischen Plasma und Tuberkulin sowohl nach spezifischer als auch unspezifischer Richtung im Sinne eines Abbaues oder einer Bindung Aufschlüsse zu gewinnen.

Als Methode brachte ich in erster Linie die Prüfung der Suspensionsstabilität der Erythrocyten in Anwendung und zwar deshalb, weil sich mir diese Reaktion bei verschiedenen Arbeiten als besonders geeignet erwiesen hat, auch die feinsten Dispersitätsänderungen der Plasmabestandteile in deutlichen Ausschlägen widerzuspiegeln. Da nun zum Verständnis des Folgenden eine genauere Kenntnis der Reaktion unumgänglich notwendig erscheint, sei sie zuerst in möglichster Kürze besprochen:

Nachdem *Fahräus*⁴⁾ das alte, aber wieder in Vergessenheit geratene Phänomen der um vieles schnelleren Erythrocytensenkung der schwangeren gegenüber der normalen Frau gewissermaßen wiederentdeckt hatte und ähnliche Verhältnisse nach anderen Untersuchern im Laufe der letzten Zeit auch bei einer ganzen Reihe anderer Krankheiten festgestellt werden konnten, wurden Versuche zur theoretischen Klärung des Vorganges von drei Richtungen aus unternommen: Daß die Ursache der abnorm schnellen Sedimentierung, die unter Umständen das Hundertfache der normalen Geschwindigkeit erreicht, eine Autoagglutination der roten Blutkörperchen sei, die dann eben infolge der Oberflächenverkleinerung der Aggregate gegenüber der der einzelnen roten Blutkörperchen die raschere Senkung bedingt, kann jederzeit durch das Mikroskop, oft sogar mit bloßem Auge erkannt werden, und stimmen in dieser Auffassung auch alle Autoren überein. Der nächste

¹⁾ *H. Sachs* und *v. Oettingen*, Münch. med. Wochenschr. **12**. 1921.

²⁾ *W. Starlinger*, Biochem. Zeitschr. **123**. 1921.

³⁾ *Löwenstein*, Vorlesg. über Bakt. usw. der Tbk. Fischer. Jena 1920.

⁴⁾ *Fahräus*, Biochem. Zeitschr. **89**. 1918.

Schritt mußte aber die Ergründung dieser Autoagglutination sein, und wurde von der Schule Höbers¹⁾, Fahräus (l. c.), Linzenmeier²⁾ in der Richtung unternommen, daß die elektrophysikalische Komponente des Vorganges dominierend in den Vordergrund geschoben wurde, indem die verminderte Aufladung der negativ elektrischen roten Blutzellen eine Herabsetzung der gegenseitigen Abstoßung mit dadurch begünstigter Aggregation herbeiführen sollte, welche Auffassung aber nicht mehr imstande ist, in ihrem Rahmen alle bis jetzt zu dieser Frage bekannt gewordenen experimentellen Ergebnisse zu erklären (Linzenmeier, II. Mitt.³⁾). Unter besonderer Berücksichtigung der Eiweißkörper des Blutplasmas kam ich selbst⁴⁾ zu dem Ergebnis, daß die Schnelligkeit der Senkung in erster Linie von dem quantitativen Gehalt des Plasmas an grobdispersen, hochlabilen Eiweißkörpern, vor allem an Fibrinogen in dem Sinne bedingt werde, daß ein hoher Gehalt des Blutes an solchen Bestandteilen eine starke Autoagglutination und demgemäß schnelle Senkung, ein niedriger Gehalt an solchen eine herabgesetzte oder fehlende Aggregation und infolgedessen langsame Senkung nach sich ziehen; ein Ergebnis, zu dem inzwischen unabhängig auch Fahräus⁵⁾ gekommen war, und dem auch v. Oettingen⁶⁾, allerdings unter anderer theoretischer Deutung, auf die noch zurückzukommen sein wird, in einer kürzlich erschienenen Arbeit beistimmte. Da ich nun auf mannigfache Weise ferner den Nachweis führen konnte, daß hochdisperse Eiweiß- und Lipoidspaltstücke eine starke Hemmung der Agglutination und Senkung zur Folge haben, ließ sich die theoretische Verknüpfung dieser Befunde leicht in der Weise bewerkstelligen, daß nach der Theorie von Herzfeld und Klünger (l. c.) über den Vorgang der Lösung und Ausflockung kolloidalen Eiweißes und der Hämagglutination, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, die Labilisierung der Erythrocytensuspension bei Anwesenheit großer Mengen von Fibrinogen oder grobdisperser Serumglobuline auf die Beraubung der Erythrocytenoberflächen an lösungsvermittelnden Abbauprodukten zugunsten der hochlabilen Eiweißkörper bezogen wurde, während die Anreicherung solcher Spaltstücke das Gegenteil zur Folge haben mußte; eine Theorie, die imstande ist, den bis jetzt beschriebenen experimentellen Befunden als verbindende Grundlage zu dienen, in welchem Zusammenhang kurz einige Bemerkungen zur letzten Arbeit von Fahräus (l. c.) und zur Arbeit von v. Oettingen (l. c.) erlaubt seien.

Was die experimentellen Ergebnisse von Fahräus anlangt, die, soweit sie der Ermittlung des Einflusses der Eiweißkörper dienen, vollkommen mit meinen Befunden übereinstimmen, möchte ich nur auf die einfache Erklärung hinweisen, die die von mir vertretene Theorie für die schönen Versuche über die kombinierte Beeinflussung des Plasmas durch Schütteln und Wärme, die Fahräus selbst nicht zu deuten unternahm, an die Hand gibt. Fahräus beobachtete nämlich, ebenso wie Linzenmeier und ich (l. c.), eine bedeutende Agglutinations- und Senkungshemmung bei mäßigem vorherigem Erwärmen des Plasmas bis etwa 42°, während bei weiterer steigender Temperatur die Hemmung wieder abnahm, um schließlich bei Erhitzung auf über 48° einer Begünstigung der Agglutinations- und Senkungstendenz Platz zu machen. Wurde das Plasma aber außerdem noch geschüttelt, so trat die erste Phase des Phänomens nicht in Erscheinung. Die Deutung im Rahmen meiner Auffassung läßt sich ungezwungen etwa folgendermaßen geben: Da die anfängliche leichte Erwärmung im Sinne einer Begünstigung der durch den

¹⁾ Höber, Dtsch. med. Wochenschr. **16**. 1920.

²⁾ Linzenmeier, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **181**. 1920.

³⁾ Linzenmeier, ebendort **186**. 1921.

⁴⁾ W. Starlinger, Biochem. Zeitschr. **114**, **122**. 1921.

⁵⁾ Fahräus, Acta med. scandinav. **58**. 1921.

⁶⁾ v. Oettingen, Biochem. Zeitschr. **118**. 1921.

gerinnungsverhindernden Salzzusatz noch überdies geförderten Eiweißautolyse wirkt, wird eine Stabilisierung der grobdispersen Eiweißkörper und Erythrocyten durch die dabei frei werdenden Abbauprodukte eintreten müssen, welchem Resultat aber bei weitergehender Temperatureinwirkung, die sich schon der Koagulationstemperatur der labilsten Eiweißfraktionen nähert, die dadurch bedingte beginnende Polymerisation der großen Eiweißkolloide entgegenwirkt und so die Hemmung wieder herabsetzt. Wird schließlich die Temperatur noch mehr erhöht, so muß allmählich der in letzter Richtung verlaufende Prozeß die Oberhand über den ersteren gewinnen und so die ursprüngliche Hemmung in eine Förderung verwandeln. Wird aber von vornherein mit dem Erwärmen das Schütteln verbunden, das ja ebenfalls zu einer Labilisierung der Eiweißkolloide führt, so wird die erste Phase der Hemmung überhaupt nicht in Erscheinung treten, weil die einsetzende Spaltung in der gleichzeitig hervorgerufenen Polymerisation ihre Kompensation findet.

Zur Arbeit von *v. Oettingen*, der bei prinzipiell ähnlichen Ansichten teilweise gegen meine Auffassung Stellung nimmt, möchte ich bemerken, daß der Grund für die starke Agglutinations- und Senkungshemmung der roten Blutkörperchen bei Aufschwemmung in isotonischer NaCl-Lösung, welche Erscheinung *v. Oettingen* gegen meine Theorie anführt, da hier doch die lösungsvermittelnden Abbauprodukte fehlten, darin gegeben ist, daß man doch nicht annehmen kann, das kurze Waschen der Erythrocyten würde ihre Oberflächen aller anhaftenden Abbauprodukte, die doch vielfach nicht nur physikalisch, sondern auch chemisch verankert sind, berauben; kommen aber nun diese Zellen in die NaCl-Lösung, so werden nach den Anschauungen *Pfeifers* und *Modelskis*¹⁾, denen auch *Herzfeld* und *Klinger* (l. c.) folgen, die endständigen Aminosäuren in ihre Alkalisalzform verwandelt, welcher Vorgang ihre Hydrophilie außerordentlich verstärkt und so die erhöhte Suspensionsstabilität der Erythrocyten bedingt. Was ferner die von mir supponierte Förderung der Eiweißautolyse durch Hypertonie des Mediums anlangt, die *v. Oettingen* zwar nicht ablehnt, immerhin aber in Zweifel zieht, so finden meine diesbezüglichen Beobachtungen gerade in einer jüngst erschienenen Arbeit von *Rosenmann*²⁾, in der er eingehende Versuche über die Salzbegünstigung der Fibrinolyse beschreibt, eine ausgezeichnete Bestätigung. Wenn schließlich *v. Oettingen* meint, die Agglutinationstendenz sei nicht eine Funktion der *Quantität* der gröbstdispersen Plasmaeiweißkörper, sondern *nur* ihrer *Qualität*, und hinzusetzt, daß allerdings in den Fällen, wo man bei schneller Senkung einen hohen Fibrinogengehalt findet, als „Ausdruck der erhöhten Labilität ein größeres Verschwinden des Eiweißgehaltes bei der Defibrinierung stattfindet“, so glaube ich, daß das mit anderen Worten eigentlich dieselbe Tatsache feststellt. Denn der angeblich „wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Betrachtungsweisen, daß bei Annahme verschiedener Labilität die im Plasma vorhandenen Differenzen, wenn auch in stark vermindertem Ausmaße, auch im Serum vorhanden sein müssen, was auch tatsächlich der Fall sei“, wie übrigens auch ich immer betonte, fällt weg, wenn man sich mit *Herzfeld* und *Klinger* (l. c.) auf den Standpunkt stellt, daß die Bluteiweißkörper eine kontinuierliche Abbaureihe bilden, so daß derart ein hoher Fibrinogengehalt meist auch einen hohen Serumglobulingehalt nach sich zieht.

Auf einem dritten Wege suchten schließlich *Kürten*³⁾ und *Gabbe*⁴⁾ eine Lösung, indem sie vor allem den Einfluß der Lipide geltend machten, auf den schon

¹⁾ *Pfeifer* und *Modelski*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **81**. 1912; **85**. 1913.

²⁾ *Rosenmann*, Biochem. Zeitschr. **112**. 1920.

³⁾ *Kürten*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**. 1921.

⁴⁾ *Gabbe*, Vortrag d. ärztl. Vereins Köln. Zit. Münch. med. Wochenschr. **35**. 1921.

Linzenmeier hinsichtlich des Lezithins aufmerksam gemacht hatte und den später auch *György*¹⁾ einer Prüfung unterzog. Da aber der Einfluß der Lipide, obwohl er unter Umständen sehr bedeutungsvoll werden kann, wie auch ich bei Versuchen mit dem Lipoidspaltstück Glycerin hervorhob, gegenüber dem der Eiweißkörper doch gewaltig zurückbleibt, schon in Anbetracht der großen quantitativen Unterschiede zwischen dem Eiweiß- und Lipoidgehalt des Blutes, kann er zwar hohes theoretisches Interesse, wohl aber, außer bei *künstlicher* Lipoidvermehrung, keine große praktische Bedeutung beanspruchen.

Nachdem auf solche Weise über das Wesen der Autoagglutination der Erythrocyten genügend Aufschlüsse gewonnen sind und jedenfalls nach übereinstimmender Auffassung aller Autoren diese Reaktion einen außerordentlich feinen Indicator für sonst vielfach nur schwer nachweisbare physikalisch-chemische Veränderungen im Plasma darstellt, scheint es nicht unangebracht, sie als neue, gewissermaßen biologische Maßmethode in Anwendung zu bringen.

Vorausgeschickt sei noch, daß ich den aus den folgenden Versuchen gezogenen Schlüssen meine Auffassung über den Agglutinations- und Senkungsvorgang zugrunde legte; doch mögen zuerst nur die experimentellen Ergebnisse für sich allein Darstellung finden und ihre theoretische Verknüpfung erst nachher in Erwägung gezogen werden.

Als zweite Methode brachte ich die Prüfung des Flockungsvermögens des Blutplasmas zur Anwendung (*Sachs* und *v. Oettingen*; *W. Starlinger l. c.*), deren Ausfall im allgemeinen dem der Senkungsprobe analog zur Beobachtung gelangt, da er ebenfalls in dem Gehalt an Fibrinogen seine Bedingungen findet, indem das Reaktionsresultat um so ausgeprägter in Erscheinung tritt, je mehr Fibrinogen das Plasma gelöst enthält.

Die Versuche wurden an 62 tuberkulösen und 37 nichttuberkulösen, im ganzen also 99 Personen durchgeführt, von denen 38 außerdem im Verlaufe eines Jahres einer oder mehreren Nachprüfungen unterzogen werden konnten.

Die Technik im allgemeinen gestaltete sich derart, daß das Blut jeweils mit paraffinierter Spritze aus der möglichst kurz und schwach gestauten Armvene entnommen und sofort in die Senkungsgläschen gefüllt wurde, die vorher mit 0,2 ccm einer 5proz. Natriumcitricumlösung beschickt werden. Sie tragen bei 5 mm lichter Weite vier Marken, deren oberste einer Auffüllung auf 1,0 ccm entspricht, während die folgenden Senkungsstrecken von 6, 12, 18 mm anzeigen. Nach guter Durchmischung durch zehnmaliges Wenden der Röhrchen erfolgt die Spontansedimentierung und wird in Minuten nach 6, 12, 18 mm abgelesen. Wichtig ist, daß der zu prüfende Zusatz erst nach erfolgter Erstsedimentierung vor der zweiten Sedimentierung zugesetzt wird, da nur auf diese Weise eine große Fehlerquelle ausgeschaltet werden kann, die darin besteht, daß manchmal ohne Beeinflussung in einem Röhrchen die Senkung schneller oder langsamer vonstatten geht als in den anderen von der gleichen Blutentnahme. Schaltet man aber eine Probesedimentierung vorher ein, so kann man vor der zweiten Senkung derartige Röhrchen

¹⁾ *György*, *Biochem. Zeitschr.* **35**. 1921.

eliminieren. Die Flockung wurde in der Weise durchgeführt, daß gleiche Mengen des zu untersuchenden Citratplasmas, das durch Zusatz von 1 Teil 5 proz. Natriumcitricumlösung zu 4 Teilen Blut gewonnen wurde, und gesättigter NaCl-Lösung gemischt wurden, wodurch eine elektive Fällung der Fibrinogenfraktion zustande kommt.

Ersetzt man nun vor der zweiten Sedimentierung eine kleine Menge des Citratplasmas durch Alt tuberkulin (ATK), mischt durch 20 maliges Wenden der Gläschen gut durch und läßt neuerdings sedimentieren, so ist eine ausgesprochene Hemmung der Senkung die Folge und zwar um so ausgeprägter, je größer die zugesetzte Tuberkulinmenge war.

Tabelle I.

Prot. Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung		RHQ	AHQ	
		Versuchs-anordnung	SMW ₁	Versuchs-anordnung	SMW ₂			
28.	1.	0,2 5% Na citr. 0,8 Blut	21		0	26	1,2	1,0
	2.	dgl.	20	wiederaufgeschüttelt nach Er-satz von	0,05 Plasma durch 0,05 ATK	230	11,5	9,6
	3.	dgl.	20		0,025 Plasma durch 0,025 ATK	76	3,8	3,2
	4.	dgl.	21		0,01 Plasma durch 0,01 ATK	45	2,1	1,8

Zum Verständnis dieser und der folgenden Tabellen sei bemerkt, daß der Senkungsmittelwert (SMW) das arithmetische Mittel aus den drei Minutenwerten für 6, 12, 18 mm darstellt: Wenn also die Sedimentierung für 6 mm 14, für 12 mm 19, für 18 mm 30 Minuten beansprucht, ergibt die Rechnung als SMW 21. Da aber bei der zweiten Senkung auch die unbeeinflusste Kontrolle gegenüber der ersten Sedimentierung eine leichte Hemmung aufweist, bezüglich derer ich auf meine früher zitierten Mitteilungen verweisen muß, so ist ein zahlenmäßiger Ausdruck für die Größe der jeweiligen Hemmung notwendig; er sei als relativer Hemmungsquotient (RHQ) eingeführt und wird durch Division des SMW₂ durch den SMW₁ ermittelt: in unserem Falle also z. B. 26:21 = 1,2. Um nun absolute Vergleichszahlen zu gewinnen, die die Kontrollhemmung ausschalten und erst so den exakten Vergleich mit anderen Blutproben ermöglichen, erwies sich noch ein zweiter Quotient als nötig, der absolute Hemmungsquotient (AHQ), der aus der Division der einzelnen RHQ durch den RHQ der Kontrolle hervorgeht, diesen also gleich 1 setzt: in unserem Beispiel also 11,5:1,2 = 9,6.

In durchaus gleicher Weise wird auch das Flockungsvermögen des Plasmas durch ATK um so stärker verringert, je größere Dosen zur Anwendung gebracht werden.

Tabelle II.

Prot. Nr.	Probe	Versuchsordnung			Flockung
		Citratplasma	Zusatz	ges. NaCl-Lösg.	
28.	1.	1,0	0	1,0	++++
	2.	1,0	0,05 ATK	1,0	+
	3.	1,0	0,025 ATK	1,0	++
	4.	1,0	0,01 ATK	1,0	++

Die Ursache für diese Beeinflussung der Suspensionsstabilität der Erythrocyten und der Plasmaflockung durch ATK ist darin gelegen, daß sich, wie ich schon früher hervorhob (Biochem. Zeitschr. 1921, 122), das Tuberkulin aus Bestandteilen zusammensetzt, von denen jeder einzelne schon für sich allein eine hemmende Wirkung auf den Ablauf der hier in Anwendung gebrachten Reaktionen ausübt: 40% Glycerin und auf ein Zehntel ihres Volumens eingedampfte Bouillon hemmen ungefähr gleichstark, aber auch bei gegenseitiger Summation noch ungleich schwächer als Tuberkulin selbst, das eben außerdem noch die wasser- und glycerinlöslichen Spaltstücke des Tuberkelbacillus enthält.

Tabelle III.

Prot. Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung		RHQ	AHQ	
		Versuchsordnung	SMW ₁	Versuchsordnung	SMW ₂			
94.	1.	0,2 5% Na citr. 0,8 Blut	178		0	231	1,3	1,0
	2.	dgl.	177	wiederauf- geschüttelt	0,05 Plasma durch 0,05 ATK	697	4,0	3,1
	3.	dgl.	178	nach Er- satz von	0,05 Plasma d. 0,05 40% Glycerin	313	1,8	1,4
	4.	dgl.	178		0,05 Plasma d. 0,05 auf $\frac{1}{10}$ Vol. einge- dampfte Bouillon	286	1,6	1,2

Tabelle IV.

Prot. Nr.	Probe	Versuchsordnung			Flockung
		Citratplasma	Zusatz	ges. NaCl-Lösg.	
94.	1.	1,0	0	1,0	++
	2.	1,0	0,05 ATK.	1,0	+
	3.	1,0	0,05 40% Glycerin	1,0.	++
	4.	1,0	0,05 auf $\frac{1}{10}$ Volum einged. Bouillon	1,0	++

Schon in Anbetracht der Herstellungsweise des Tuberkulins, die ja nur eine ungefähre Konstanz der zusammensetzenden Bestandteile gewährleisten kann und der biologischen Wertbestimmung im Tierversuch, die den Grad der Wirksamkeit nur annähernd genau fest-

zusetzen imstande ist, ist leicht einzusehen, daß ATK aus verschiedenen Herstellungsserien auch bei den hier verwandten Prüfungsmethoden oft durchaus verschiedene Wirkung erkennen läßt, was ja hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit schon längst bekannt ist. Im folgenden sei ein Versuchsprotokoll wiedergegeben, wo diese Differenz besonders deutlich in Erscheinung trat.

Tabelle V.

Prot. Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung			RHQ	AHQ
		Versuchsordnung	SMW ₁	Versuchsordnung	SMW ₂			
76.	1.	0.2 5% Na citr. 0,8 Blut	157	wieder aufge- schüttelt	0	197	1,3	1,0
	2.	dgl.	157	nach Er- satz von	0,05 Plasma durch 0,05 ATK ₁	757	4,8	3,7
	3.	dgl.	160		0,05 Plasma durch 0,05 ATK ₂	425	2,7	2,1

Tabelle VI.

Prot. Nr.	Probe	Versuchsordnung			Flockung
		Citratplasma	Zusatz	ges. NaCl-Lösg.	
76.	1.	1,0	0	1,0	++
	2.	1,0	0,05 ATK ₁	1,0	±
	3.	1,0	0,05 ATK ₂	1,0	+

Es erwies sich deshalb als notwendig, um auf derselben Vergleichsbasis zu bleiben, immer ein Tuberkulin von der gleichen Wertigkeit als Ersatz einzustellen, wenn das alte verbraucht war, was auf einfache Weise derart durchgeführt wurde, daß in zwei oder drei Versuchsreihen das neue Tuberkulin denselben AHQ ergeben mußte wie das alte.

Um über die physikalisch-chemischen Eigenschaften der hemmenden Bestandteile des Tuberkulins Aufschlüsse zu gewinnen, wurden folgende Versuche durchgeführt, deren Ausfall im Zusammenhang mit den Ergebnissen früherer Arbeiten Schlüsse über den Grad der Dispersität der gelösten Elemente gestattet.

Wenn man Citratplasma mit Kaolin oder Bolus alba ausschüttelt und es nach scharfem Abzentrifugieren des Zusatzes untersucht, so findet man, daß die gröbstdispersen Kolloide, also die der Fibrinogenfraktion, zum größten Teil verschwunden sind, offenbar durch Adsorption an die Schüttelsubstanzen. Die Folge davon ist, daß in einem solchen Plasma sowohl die Senkung von sekundär zugesetzten Erythrocyten sehr langsam vonstatten geht, als auch die Flockung bei elektiver Fibrinogenfällung aufgehoben oder zum mindesten stark herabgesetzt erscheint. Bei Stärke ist diese Fähigkeit, vorwiegend grobdisperse Kolloide zu adsorbieren, nicht mehr vorhanden, sie nimmt mehr die hochdispersen Spaltstücke in Beschlag (*W. Starlinger*, l. c.).

Wird nun Tuberkulin mit den drei erwähnten Substanzen ausgeschüttelt und nun seine Wirksamkeit unter den früher geschilderten Bedingungen, verglichen mit dem Einfluß von unausgeschütteltem Tuberkulin, untersucht, so sind von vornherein folgende Extreme im Bereich der Möglichkeit: Besitzt das Tuberkulin vorwiegend grob-disperse Eiweißkolloide, so muß sein Zusatz nach Ausschüttelung mit Kaolin oder Bolus infolge der dadurch bedingten Entfernung seiner niedrig-dispersen Bestandteile eine noch größere Hemmung der Häm-agglutination und Fibrinogenflockung zur Folge haben als der von unvorherbehandeltem Tuberkulin. Enthält es aber in erster Linie hochdisperse Spaltstücke, so wird Kaolin- und Bolustuberkulin *etwas* weniger, Stärketuberkulin *bedeutend* weniger hemmen als das Kontroll-tuberkulin, da im ersten Fall eine unbedeutende Adsorption von Abbauprodukten auch an Kaolin und Bolus eintritt, im letzteren Falle aber eine umfangreiche Anlagerung von solchen an Stärke resultiert. Letzteres ist nun tatsächlich der Fall.

Tabelle VII.

Prot.- Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung		RHQ	AHQ
		Versuchs-anordnung	SMW ₁	Versuchs-anordnung	SMW ₂		
39.	1.	0,2 5% Natr. citr. 0,8 Blut	38	0	43	1,2	1,0
	2.	dgl.	40	0,05 Plasma durch 0,05 ATK	149	3,7	3,1
	3.	dgl.	40	0,05 Plasma durch 0,05 Bolus ATK	140	3,5	2,8
	4.	dgl.	41	0,05 Plasma durch 0,05 Kaolin ATK	144	3,5	2,8
	5.	dgl.	43	0,05 Plasma durch 0,05 Stärke ATK.	135	3,0	2,5

Mit der Flockung lassen sich diese Ausschläge nicht einwandfrei feststellen, weil die Differenzen für diese gegenüber der Senkungsprobe ungleich größere Reaktion offenbar zu klein sind, um sich deutlich zu manifestieren.

Nachdem auf diese Weise dargetan war, daß das Tuberkulin vermöge seines Gehalts an hochdispersen Abbauprodukten imstande ist, den physikalisch-chemischen Zustand der Plasmakolloide im Sinne einer hochgradigen Stabilisierung derselben zu beeinflussen, konnte darangegangen werden, diese Wirksamkeit näher zu analysieren.

Vor allem mußte festgestellt werden, welche Folgen eine längere Einwirkung des Tuberkulins auf das Blutplasma bedingen würde, wobei in Anbetracht der Ausschlagsrichtung unserer Reaktionen folgende Ergebnisse zu erwarten waren: Beeinflußten sich Plasma und

Tuberkulin bei längerer Reaktionszeit wechselseitig nach der schon festgestellten anfänglichen Hemmung im Sinne einer noch weitergehenden Stabilisierung, so mußte dieses Resultat durch die dabei erfolgte Verminderung der großen Kolloide einerseits, die Anreicherung mit Spaltstücken andererseits in einer verstärkten Hemmung der Häm-agglutination und Fibrinogenflockung zum Ausdruck kommen, während eine Reaktion im Sinne einer Labilisierung zu einer Vergrößerung der Dispersion führen und so eine verminderte Hemmung der Agglutination und Flockung nach sich ziehen mußte. Das Experiment entschied nun ausnahmslos in letzterer Richtung, indem die schließlich resultierende Hemmung um so geringer war, je länger das Tuberkulin Gelegenheit hatte, auf das Plasma einzuwirken.

Tabelle VIII.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung				RHQ	AHQ	
		Versuchs-anordnung	SMW ₁	Versuchs-anordnung		SMW ₂				
34.	1.	0,2 5% Nacitr. 0,8 Blut	55	Wiederaufgeschüt- telt nach Ersatz von	0	Einwirkungszeit in Stunden	0	59	1,2	1,0
	2.	dgl.	60		0,05 Plasma durch 0,05 ATK		20	192	3,2	2,7
	3.	dgl.	58		dgl.		13	270	4,8	4,4
	4.	dgl.	61		dgl.		1	337	5,5	5,0
	5.	dgl.	60		dgl.		0	370	6,2	5,6

Das gleiche Resultat ergaben auch die Flockungsversuche:

Tabelle IX.

Prot.-Nr.	Probe	Versuchs-anordnung				Flockung
		Citratplasma	Zusatz	Einwirkungs-zeit	ges. NaCl-Lösung	
105.	1.	1,0	0	0	1,0	++
	2.	1,0	0,05 ATK	4 ^h	1,0	+
	3.	1,0	dgl.	0	1,0	±

Erlitt nun der in Tab. VIII dargestellte Versuch eine Modifikation in dem Sinne, daß das Tuberkulin nicht auf Plasma und Blutkörperchen zusammen, sondern auf das Plasma allein während gleichlanger Reaktionszeit einwirkte, so resultierte im letzteren Falle eine noch ausgeprägtere Hemmungsverminderung, die wohl in der Richtung gedeutet werden kann, daß bei der ersten Versuchsanordnung ein Teil der hemmenden Abbauprodukte sofort an die roten Blutkörperchen gebunden wurde und daher für die Reaktion, die durch Labilisierung der Plasmakolloide zum eben beschriebenen Phänomen führt, nicht mehr frei war, während bei der zweiten Versuchsanordnung *alle* Spaltstücke dafür in Betracht kamen.

Tabelle X.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung			RHQ	AHQ				
		Versuchsordnung	SMW ₁	Versuchsordnung		SMW ₂						
81.	1.	0,25% Natr. citr.	40	Wiederaufgeschüttelt nach Ersatz von	0	Einwirkungszeit in Stunden	0	49	1,2	1,0		
		0,8 Blut										
	2.	dgl.	38		0,05 Plasma durch		0	149	3,9	3,3		
					0,05 ATK							
	3.	dgl.	37	dgl.	5	132	3,6	3,0				
	4.	dgl.	37	dgl.	5	114	2,9	2,4				
				nach vorh. Abtrennung v. Sediment								

Nachdem auf diese Weise das besprochene Versuchsergebnis ausnahmslos und regelmäßig festgestellt worden war, mußte vor allem ergründet werden, welcher von den drei Bestandteilen des Tuberkulins die Ursache dieses Reaktionsablaufes darstellt. Dabei zeigte sich, daß sowohl 40 proz. Glycerin als auch auf $\frac{1}{10}$ ihres Volums eingedampfte Bouillon ein ähnliches Resultat bewirken, aber auch noch bei Summation um vieles schwächer Einfluß nehmen, als das Tuberkulin selbst, so daß daraus der Schluß gezogen werden konnte, daß das erwähnte Ergebnis hauptsächlich durch die wasser- und glycerinlöslichen Extraktivstoffe des Tuberkelbacillus bedingt werde. Dieser Schluß fand eine weitere Stütze noch in jenen Versuchen, wo die Hemmungsverminderung zwar wie immer ausgeprägt beim Tuberkulin selbst, nicht aber bei Glycerin und Bouillon in Erscheinung trat, wie z. B. im folgenden Protokoll hinsichtlich des ersteren zu beobachten war.

Tabelle XI.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung			RHQ	AHQ				
		Versuchsordnung	SMW ₁	Versuchsordnung		SMW ₂						
95.	1.	0,25 % Natr. citr.	97	wieder aufgeschüttelt nach Ersatz von	0	Einwirkungszeit in Stunden	0	109	1,1	1,0		
		0,8 Blut										
	2.	dgl.	98		0,05 Plasma durch		0	345	3,5	3,2		
					0,05 ATK							
	3.	dgl.	92		dgl.		3	265	2,8	2,5		
	4.	dgl.	98		0,05 Plasma durch		0	152	1,6	1,5		
					0,05 auf $\frac{1}{10}$ Vol. einged. Bouillon							
	5.	dgl.	96	dgl.	3	133	1,4	1,3				
	6.	dgl.	92	0,05 Plasma durch	0	137	1,5	1,4				
				0,05 40 proz. Glycerin								
	7.	dgl.	92	dgl.	3	136	1,5	1,4				

Als zweites Ergebnis konnte also nachgewiesen werden, daß das Tuberkulin, falls es innerhalb längerer Reaktionszeit auf das Blut-

plasma einwirken kann, imstande ist, die primäre hohe Stabilisierung in ausgedehntem Maße rückgängig zu machen, und zwar so, daß diese Wirkung in erster Linie durch die Einflußnahme der Leibesextraktivstoffe des Tuberkelbacillus bedingt wird.

Dabei sei festgestellt, daß die bis jetzt geschilderten Reaktionstypen in prinzipiell gleicher Weise bei Verwendung von Plasma tuberkulöser als auch nichttuberkulöser Versuchspersonen zur Beobachtung gelangten, ein spezifischer Unterschied also nicht gefunden werden konnte.

Nachdem derart der Charakter von spezifischen Reaktionen nicht nachgewiesen werden konnte und ihr Wesen, wie später noch zu zeigen sein wird, in ganz einfachen Annahmen eine befriedigende Erklärung findet, so nahmen die großen quantitativen Unterschiede zwischen den einzelnen AHQ das nächste Interesse für sich in Anspruch und es mußte ermittelt werden, ob sich ein sinngemäßer Zusammenhang mit den Ergebnissen der Beurteilung von anderen Gesichtspunkten aus erweisen würde.

Da nun über die klinische Aktivität eines tuberkulösen Prozesses nach den Erfahrungen, die einerseits *Westergren*¹⁾, andererseits gleichzeitig und unabhängig *A. Frisch* und *W. Starlinger*²⁾ gesammelt hatten und die inzwischen auch von anderen Untersuchern bestätigt wurden, gerade die Prüfung der Hämagglutination, gemessen an der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, ausgezeichnete Aufschlüsse zu geben imstande ist, so mußte die einfache Nebeneinanderstellung der SMW und der AHQ darüber Klarheit schaffen, ob beide Reaktionen aus ihren Ausschlägen gleiche Annahmen erlaubten oder etwa sich gegenseitig zu ergänzen in der Lage wären.

Dabei zeigte sich nun, daß im allgemeinen niedere SMW, also große Senkungsgeschwindigkeiten, von hohen AHQ begleitet sind, mit Ausnahme der exzessiv niederen SMW, denen nicht selten niedere AHQ koordiniert erscheinen.

Auch hier ergab sich kein Unterschied in der Reaktionsweise von Versuchen an tuberkulösen und nicht tuberkulösen Personen.

Tabelle XII.

AHQ	10,0	9,2	8,4	8,3	8,2	8,2	7,5	6,7	6,2	5,6	5,6	5,6	5,5
SMW	19	18	17	20	20	17	28	27	31	43	57	52	58
AHQ	5,1	5,1	4,9	4,9	4,5	4,3	4,3	4,3	4,0	4,0	3,7	3,7	3,7
SMW	59	58	55	65	59	91	99	85	147	144	157	178	187
AHQ	3,4	2,5	2,4	2,3	2,3	1,6	1,9	1,8	1,4	1,3	1,4		
SMW	148	195	205	196	192	307	11	16	14	13	7		

¹⁾ *Westergren*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1921.

²⁾ *A. Frisch* und *W. Starlinger*, Med. Klinik 1921.

Entsprechende Ausschläge der Flockungsprobe in dem Sinne, daß ein grobflockendes Plasma durch Tuberkulin leichter stabilisiert würde als ein feinflockendes, ließen sich hingegen nicht feststellen und waren auch, wie aus dem Späteren noch hervorgehen wird, nicht zu erwarten.

Daß SMW und AHQ das beschriebene gegensätzliche zahlenmäßige Verhalten zeigen, ließ sich auch durch Reihenversuche sowohl an verschiedenen Tagen innerhalb längerer Zeitabschnitte als auch innerhalb ein und desselben Tages erweisen. Änderte sich der SMW nicht oder nur ganz unbedeutend, so ließen sich auch am AHQ keine ausgiebigeren Schwankungen beobachten, wie z. B. folgende Prokotteile zeigen, die an derselben Versuchsperson an verschiedenen Tagen aufgenommen wurden.

Tabelle XIII.

Prot.-Nr.	Datum der Untersuchung	SMW	AHQ bei Ersatz von 0,05 Plasma durch 0,05 ATK
98.	26. XI.	13	1,3
105.	2. XII.	14	1,4

Änderte sich aber der SMW entweder auf künstliche Beeinflussung hin oder spontan infolge des Krankheitsverlaufes, so variierte auch der AHQ in zahlenmäßig entgegengesetzter Richtung.

Tabelle XIV.

Prot.-Nr.	Datum der Untersuchung	SMW	AHQ bei Ersatz von 0,05 Plasma durch 0,05 ATK
49.	15. X.	106	4,3
52.	16. X.	126	3,8
65.	30. X.	233	2,9
76.	31. X.	157	3,6

Doch konnte auch hier, wie schon in Tab. XII geschildert wurde, unter Verhältnissen, unter denen sich die SMW den untersten Extremen näherten, manchmal eine paradoxe Reaktion in dem Sinne beobachtet werden, daß bei sinkendem SMW auch der AHQ eine fallende Kurve einschlug.

Tabelle XV.

Prot.-Nr.	Datum der Untersuchung	SMW	AHQ bei Ersatz von 0,05 Plasma durch 0,05 ATK
86.	10. XI.	28	7,5
97.	5. XII.	19	5,1

Besonders einwandfrei und deutlich konnte die geschilderte Korrelation zwischen SMW und AHQ in solchen Reihenversuchen dargetan werden, bei denen sich der SMW auf künstliche Beeinflussung hin im

Laufe des gleichen Tages in über die Normalschwankungen hinausgehenden Ausschlägen änderte, was auf einfache Weise durch Zufuhr von Tuberkulin zu erreichen war, die meist eine beschleunigte, manchmal aber auch eine verlängerte Senkung nach sich zieht, je nachdem der Organismus mit einer Vermehrung oder Verminderung seines Fibrinogehaltes reagiert; worüber an anderer Stelle in einer gemeinsamen Arbeit mit Frisch¹⁾ ausführlich berichtet wurde.

Tabelle XVI.

Prot.-Nr.	Zeit der Blutentnahme	Zeit und Art der künstlichen Beeinflussung	SMW	AHQ
57.	9 ^h	9 ^h 10' 0,45 cmm ATK	117	2,1
	12 ^h		95	2,8
60.	9 ^h	9 ^h 10' 0,45 cmm ATK	192	2,3
	12 ^h		163	3,1
62.	10 ^h	10 ^h 10' 10 cmm ATK	75	3,5
	4 ^h		86	2,8
94.	8 ^h	8 ^h 10' 0,2 cmm ATK	148	3,4
	4 ^h		177	3,1

Damit war als drittes Resultat festgestellt, daß großen SMW kleine, kleinen SMW große AHQ zugeordnet sind, daß also einem hohen Agglutinationsvermögen des Plasmas auch ein hohes Vermögen desselben durch Tuberkulin stabilisiert zu werden entspricht.

Schließlich mußten noch die Beziehungen zwischen den AHQ einerseits und dem Rückgang der Stabilisierung bei längerer Einwirkung von Tuberkulin andererseits klargelegt werden und wurde dabei ein Ergebnis derart gefunden, daß einer primär hohen Stabilisierung auch ein starker Hemmungsrückgang entspricht, während einer anfänglichen geringen Hemmung eine schwache Labilisierung koordiniert zur Feststellung gelangt.

Tabelle XVII.

AHQ bei Ersatz von 0,05 Plasma durch 0,05 ATK		Hemmungsrückgang
Einwirkungszeit des ATK in Stunden		
0	5	
9,8	4,4	5,4
5,3	3,2	2,1
4,1	2,8	1,3
4,1	2,8	1,3
3,6	2,9	0,7
3,3	2,7	0,6
3,0	2,4	0,6
2,7	2,3	0,4
2,3	2,1	0,2
2,1	1,9	0,2
1,3	1,—	0,1

¹⁾ A. Frisch und W. Starlinger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921.

Vergleichshalber wurden die geschilderten Versuche auch mit anderen Tuberkulinen vorgenommen, mit der Fragestellung, wieweit sich ihre Reaktionsweise der des ATK näherte. Es wurden dabei folgende Tuberkuline einer Prüfung unterzogen: Albumosenfreies Tuberkulin, Bacillenemulsion, Eisentuberkulin, Tuberkulol, Tuberkulomucin, Perlsucht-tuberkulin und Tuberkulin Rosenbach. Das Ergebnis war prinzipiell durchaus analog dem bei Anwendung von ATK erhaltenen, wozu, ohne auf Einzelheiten einzugehen, nur folgendes bemerkt sei: Alle untersuchten Tuberkuline haben ein ausgesprochenes Stabilisierungsvermögen des Blutplasmas, hemmen also einerseits die Agglutination und Senkung der Erythrocyten, andererseits die Flockung des Fibrinogens, und zwar in untereinander durchaus verschiedenem Grade. Wenn von einer stufenweisen Reihenaufstellung in diesem Sinne abgesehen werden soll, so geschieht dies deshalb, weil auch hier verschiedene Seriennummern des gleichen Tuberkulins eine differente Wertigkeit aufweisen. Festgestellt sei nur, daß das Hemmungsvermögen keines der untersuchten Tuberkuline das des ATK erreicht, meist sogar ein beträchtliches Zurückbleiben zu beobachten ist. Demgemäß bleiben auch die anderen Ausschläge, wie sie früher hinsichtlich des ATK beschrieben wurden, quantitativ stark zurück: Während z. B. die AHQ auf ATK zwischen 10,0 und 1,3 schwankten, wurden als entsprechende Werte für albumosefreies Tuberkulin 2,1 und 1,0 festgestellt. Das gleiche gilt auch hinsichtlich der anderen Versuche.

Schließlich wurden auch die Partigene nach *Deycke* und *Much*, sowohl einzeln als N, F und A, als auch im Verein als MTbR der Prüfung zugeführt und auch hier ausnahmslos ein zwar hinter der Wirkung von ATK zurückbleibendes, jedoch ausgeprägtes Hemmungsvermögen beobachtet: am stärksten bei MTbR, schwächer und gleichstark bei F und N und am schwächsten bei A, welche Reihenfolge in allen diesbezüglichen (12) Versuchen zur Feststellung gelangte.

Tabelle XVIII.

Prot.-Nr.	Probe	I. Sedimentierung		II. Sedimentierung			RHQ	AHQ
		Versuchs-anordnung	SMW ₁	Versuchs-anordnung	SMW ₁			
106.	1.	0,25 % Natr. citr. 0,8 Blut	69	wieder aufgeschüttelt nach Ersatz von	0	86	1,2	1,0
	2.	dgl.	70		0,05 Plasma durch 0,05 MTbN 1:10 Mill.	223	3,2	2,7
	3.	dgl.	71		0,05 Plasma durch 0,05 MTbF 1:10 Mill.	225	3,2	2,7
	4.	dgl.	71		0,05 Plasma durch 0,05 MTbA 1:10 Mill.	212	3,0	2,5
	5.	dgl.	69		0,05 Plasma durch 0,05 MTbR 1:10 Mill.	228	3,3	2,8

Kurz zusammengefaßt konnten also folgende experimentellen Ergebnisse festgestellt werden:

1. Alt tuberkulin, in vitro zum Plasma zugesetzt, hat die Fähigkeit, einerseits die Agglutination und Senkung der roten Blutkörperchen, andererseits das Flockungsvermögen des Blutplasmas in ausgedehntem Maße zu hemmen, und zwar infolge seiner Zusammensetzung aus Bestandteilen, deren jeder einzelne diese Reaktionsweise besitzt. Da nun 40 proz. Glycerin und auf $\frac{1}{10}$ ihres Volumens eingedampfte Bouillon bei Summation in ihrem Hemmungsvermögen noch weit hinter dem des ATK selbst zurückbleiben, ergibt sich, daß den Extraktivstoffen des Tuberkelbacillus ein hervorragender Anteil an der Gesamtwirkung zufällt. Das Hemmungsvermögen nimmt mit der Größe des Zusatzes zu und wechselt bei Herkunft des Tuberkulins aus verschiedenen Serien in hohem Grade. Vorher mit Kaolin, Bolus alba oder Stärke ausgeschütteltes Tuberkulin hemmt weniger stark, und zwar geordnet nach dem Hemmungsvermögen in folgender Reihe: $\text{ATK} \succ \text{Kaolin} \text{ ATK} = \text{Bolus} \text{ ATK} \succ \text{Stärke} \text{ ATK}$, woraus nach früheren Ergebnissen auf eine Adsorption von hochdispersen Spaltstücken durch die Schüttelsubstanzen geschlossen werden kann.

2. Wirkt jedoch ATK auf Plasma während längerer Zeit ein, so wird dadurch die primäre Stabilisierung weitgehend rückgängig gemacht, und zwar um so mehr, je länger die Reaktionszeit andauert. Auch hier ergibt die Analyse der Wirkungsweise der einzelnen Bestandteile, daß die Leibesextraktivstoffe des Tuberkelbacillus in erster Linie an dem Ergebnis beteiligt sind.

3. Je ausgeprägter das ursprüngliche Agglutinationsvermögen des Plasmas an der Schnelligkeit der Erythrocytensenkung in Erscheinung tritt, desto deutlicher gelangt auch die durch ATK bedingte Stabilisierung zur Beobachtung, mit Ausnahme bei sehr kurzen Senkungszeiten, denen manchmal eine sehr geringe Hemmung auf Tuberkulin zugeordnet ist. Besonders deutlich lassen sich diese Reaktionstypen bei Reihenversuchen an derselben Person und an Tageskurven nachweisen. Die Hemmung der Fibrinogenflockung steht jedoch zur ursprünglichen Flockungsstärke nicht in diesem Verhältnis.

4. Je stärker durch Tuberkulin die Sedimentierung gehemmt wird, desto größeren Hemmungsrückgang zieht ein längeres Einwirken desselben auf Plasma nach sich.

5. Die Wirkungsweise von ATK gelangt auch bei Prüfung anderer Tuberkuline und der Partigene zur Beobachtung, jedoch in weit geringerem Ausmaße.

Im folgenden soll nun versucht werden, diese Resultate auf gemeinsame theoretische Grundlagen zu bringen, um gemäß der eingangs

gegebenen Fragestellungen über die Beziehungen zwischen Plasma und Tuberkulin Aufschlüsse zu gewinnen.

1. Daß ATK die Fähigkeit besitzt, sowohl die roten Blutkörperchen als auch die grobdispersen Fibrinogenkolloide weitgehend zu stabilisieren, kann nicht wundernehmen, wenn man seine Zusammensetzung aus hochdispersen Eiweiß- und Lipoidspaltstücken in Betracht zieht, die nach den eingangs geschilderten Anschauungen geeignet sind, durch Adsorption an die erwähnten labilen Elemente deren Hydrathülle zu verstärken. Nach außen tritt dann diese Stabilisierung einerseits infolge der verminderten Agglutinationstendenz der roten Blutkörperchen in einer verminderten Senkung derselben, andererseits in einem abgeschwächten Flockungsvermögen des Fibrinogens in Erscheinung. Hervorzuheben ist dabei die Tatsache, daß an der Reaktion die Bestandteile des Tuberkelbacillus selbst in hervorragendem Maße beteiligt sind.

2. In welcher Weise nun Tuberkulin und Plasma reagieren, wenn sie längere Zeit aufeinander einzuwirken Gelegenheit haben, darüber gibt die zweite Versuchsreihe Aufschluß. Daß eine solche Reaktion stattfindet, geht aus der Tatsache hervor, daß die hier verwandten Maßmethoden deutliche Ausschläge verzeichnen, denn wenn es bei der primären einfachen Adsorption, die die eben beschriebene anfängliche Hemmung bedingt bliebe, dürfte auch nach mehreren Stunden keine ausgeprägte Änderung mehr eintreten. Die Frage muß also nach der Art der eingetretenen Wechselbeziehungen lauten, die zweierlei Charakter aufweisen können: entweder den der Spaltung oder den der Bindung. Im ersteren Fall muß die Aufspaltung grobdisperser Kolloide zu hochdispersen durch die Anreicherung an solchen eine ausgesprochene Verstärkung der Stabilisierung bewirken, im letzteren Fall muß die Vergrößerung der Dispersion eine Labilisierung nach sich ziehen. Da nun, wie geschildert, sowohl die Senkung der Erythrocyten gegenüber der primären Hemmung beschleunigt als auch die Flockung verstärkt wird, kann wohl der experimentelle Entscheid zugunsten der zweiten Ansicht aufgefaßt werden, also derart, daß sich Bestandteile des Plasmas und Bestandteile des Tuberkulins zu einem größeren Komplex vereinigen. Daß die ersteren vorwiegend grobdisperse Eiweißkolloide darstellen und die letzteren hauptsächlich aus dem Körper des Tuberkelbacillus stammen, geht daraus hervor, daß einerseits die Hämagglutination und Fibrinogenflockung in ihrem Ausfall fast ausschließlich von der gröbstdispersen Eiweißfraktion beeinflusst werden, während andererseits die summierte Wirkung der nicht spezifischen Tuberkulinkomponenten weit hinter der des Gesamttuberkulins zurückbleibt.

3. Damit ist auch das Verständnis für das nächste Versuchsergebnis, daß die ursprünglich schnellsten Senkungsproben auch am stärksten

durch Tuberkulin gehemmt werden, gefunden, denn wenn die Sedimentierung schnell vor sich geht, bleibt nicht genügend Zeit für den erst sekundär einsetzenden reversiblen Prozeß, der hingegen bei langer Senkungszeit die primäre Hemmung herabsetzt und so die resultierende Endhemmung stark vermindert. Dafür spricht auch, daß diese Unterschiede nur bei der Senkungsprobe, nicht aber bei der Flockungsreaktion nachzuweisen sind, weil bei der letzteren, die in wenigen Augenblicken zur Durchführung gelangt, die Zeitdifferenz wegfällt, die den reversiblen Vorgang ermöglicht. Daß bei einer exzessiv schnellen Senkung trotzdem die Hemmung nur gering eintritt, findet seine Ursache wohl darin, daß in solchen Fällen der Fibrinogengehalt des Plasmas zu groß ist, um durch die relativ geringe Tuberkulinmenge stabilisiert zu werden, und deshalb seinen agglutinationsfördernden Einfluß auf die Erythrocyten auch weiter aufrechterhält.

4. Im gleichen Sinne erscheint auch die Feststellung verwertbar, daß einer primär hochgradigen Hemmung eine sekundär starke Hemmungsverminderung zugeordnet ist, da ein hoher Fibrinogengehalt auch eine größere Möglichkeit zur Bildung der Komplexbindung mit Tuberkulinbestandteilen bietet.

Die eingangs gegebene Fragestellung, ob Plasma und Tuberkulin miteinander in Reaktion träten und welcher Art diese sei, kann somit derart beantwortet werden, daß eine sich deutlich ausprägende wechselseitige Beeinflussung zustande kommt, und zwar im Sinne einer Bindung vorwiegend der gröbstdispersen Eiweißkolloide und der Körperbestandteile des Tuberkelbacillus zu einem größeren Komplex, welche Reaktion bei Anwendung von Plasma sowohl tuberkulöser als auch nicht tuberkulöser Personen zur Beobachtung gelangt, einen spezifischen Charakter also nicht erkennen läßt.

Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Dauer des K-Ekg (Kammer-Elektrokardiogramms).

Von
Dr. Y. Miki (Tokio).

(Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.
[Vorstand: Hofrat Prof. *Paltau*].)

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Februar 1922.)

Es ist lange bekannt, daß die Dauer der Kammersystole (V_s) bei verschiedener Schlagfrequenz sich nur sehr wenig ändert; wenn das Herz rascher schlägt, nimmt fast nur die Dauer der Diastole ab, so daß demgegenüber die Verkürzung der Systole fast nicht in Betracht kommt*). Aber außer dieser fundamentalen Tatsache ist über das Verhalten der Dauer der V_s unter verschiedenen Bedingungen nur wenig bekannt.

Von experimentellen Arbeiten seien folgende erwähnt: *Lüderitz*²⁾ stenosierte bei Kaninchen und Hunden die Aorta mit einem Faden, und zwar 3—7 mm oberhalb des freien Klappenrandes; er verzeichnete gleichzeitig den Druck in der Carotis und im linken Ventrikel und fand, daß der intraventrikuläre Druck bei vollständigem Verschuß der Aorta auf das 3—4fache steigt. Gleichzeitig wird die Dauer der V_s um 10—30% verlängert, und zwar beim Kaninchen mehr als beim Hunde. Das Kaninchen, dessen Herz keinen so hohen systolischen Druck aufbringen kann, kompensiert nämlich mehr durch die Verlängerung der Systole, was der Hund mit seinem viel kräftigeren Herzen nicht nötig habe. Die Frequenz bleibt bei zunehmender Stenosierung gleich oder nimmt etwas ab, die Anspannungszeit wird nur um einige Tausendstel-Sekunden verlängert. *de Heer*³⁾ hat diese Versuche an Hunden wiederholt. Er stenosierte die Aorta mit einem eigenen Kompressorium ungefähr 2 cm über dem Ostium und fand bei stärkster Kompression eine Verbreiterung der Kammerdruckkurve um 20—30% bei ungefähr gleichbleibender Pulsfrequenz. Eine Verlängerung der Systole ist zwar damit noch nicht bewiesen, kann aber als sicher angenommen werden. Da die Dauer der Anspannungszeit unverändert

*) Die Literatur bis zum Jahre 1912 hat erst kürzlich *Tigerstedt*¹⁾ übersichtlich zusammengestellt.

bleibt, kann es sich dabei nur um eine Verlängerung der Austreibungszeit handeln. *Tigerstedt* und *Ryömä*⁴⁾ untersuchten an Kaninchen die relativen Veränderungen der Dauer der Systole und Diastole bei Reizung des rechten Vagus. Sie messen mit einem elastischen Manometer (*Frank*) den Carotidruck und bezeichnen als Systole den Abschnitt vom ersten Druckanstieg bis zum tiefsten Punkt der Incisur. Sie finden, daß nach einer flüchtigen Reizung oder einem nur Bruchteile einer Sekunde dauernden Stillstande oft keine Veränderung in der Dauer der Systole zustandekommt; in anderen Versuchen trat eine Verlängerung um 0,01'' ein. Wenn dagegen der Stillstand länger dauert, wird nicht nur die Dauer der Herzperiode, sondern auch die der Systole länger und zwar manchmal beträchtlich. Die Zunahme der Systolendauer macht sich in der Regel um so länger bemerkbar, je länger der vorhergehende Stillstand war. Aber selbst nach einem Stillstande von 5'' Dauer fanden *Tigerstedt* und *Ryömä* eine Verlängerung der Systole um höchstens 50–60%. *Katz*⁵⁾ bestimmte an Hunden die Dauer der Systole aus der Distanz der beiden Herztöne. Er fand, daß beim narkotisierten Hunde die aufeinanderfolgenden Herzperioden ungleich lang sind, und daß sich dabei die Dauer der Systole nicht immer nach der Länge der vorhergehenden Diastole richtet, sondern manchmal nach der der folgenden, so daß eine direkte Wirkung der die Schwankungen der Frequenz bedingenden Ursache auf die Dauer der Systole angenommen werden muß. Er findet, daß die von *Lombard* und *Cope*

angegebene Formel $V_s = \frac{60}{K\sqrt{F}}$ (K = Konstante, F = Frequenz)

auch für den Hund zutrifft, aber nur für Frequenzen unter 150; bei rascherem Herzschlag gebe sie zu hohe Werte; eine ganz befriedigende Formel gebe es überhaupt nicht. Wenn nach einer Vagus- oder Accerelansreizung die Frequenzänderung abklingt, wird nach *Katz* die Diastole viel früher normal als die Systole, dagegen wird nach Adrenalin und im Beginne der Acceleransreizung die Systole früher verkürzt. Wenn man bei durchschnittenen Vagus rasch Kochsalzlösung einfließen läßt, wird zunächst die Systole verlängert, ohne daß die Frequenz sich ändert; wenn dann Blutdruck und Frequenz steigen, ist die Systole, und zwar die Austreibungszeit, immer noch abnorm lang, und wird erst allmählich normal. Kompression der Aorta descendens verlängert die Systole, muß aber die Frequenz nicht ändern. Der Einfluß von Vagus und Accelerans war von *Katz* schon früher in einer mit *Wiggers* ausgeführten Arbeit⁶⁾ beschrieben worden. Es scheint demnach, als ob der Vagus nur insoferne auf die Systole wirkte, als er auf dem Umwege über die Frequenzänderung die diastolische Füllung bestimmt. Epinephrin verkürzt die Systole so bedeutend, daß der verlängernde Einfluß der Drucksteigerung dagegen nicht aufkommen

kann. Zum Schlusse führt *Katz* an, daß sich aus der Länge der Systole vielleicht gewisse Schlüsse auf den Zustand des Myokards ziehen lassen.

Bezüglich des Einflusses des Vagus auf die Dauer der V_s hatte *Einthoven* gefunden, daß diese beim Warmblüter bei Vagusreizung etwas zunimmt. *Samojloff*⁷⁾ bestätigt dies, findet aber beim Frosch eine Verkürzung der ersten Systole nach dem Vagusstillstande. Vor kurzem haben nun *Lewis*, *Drury* und *Bulger*⁸⁾ den Einfluß des Vagus auf die refraktäre Phase des Vorhofs untersucht; sie fanden, daß eine Reizung des rechten Vagus, die die Kammern zu längerem Stillstande bringt, die refraktäre Phase von 0,125 auf 0,025'' '' verkürzt, also auf ein Fünftel.

Von neueren klinischen Arbeiten sind an erster Stelle die gründlichen Untersuchungen von *Fridericia*⁹⁾ zu erwähnen. Er bestimmte an 50 gesunden Personen nach einer mindestens 15 Min. währenden Ruhe die Dauer der Systole aus dem Ekg und empfiehlt die Formel $V_s = 8,22 \sqrt[3]{p}$. (p ist die Dauer der Herzperiode und wird in $\frac{1}{100}$ '' gemessen). Diese „Normalgleichung“ gilt für Frequenzen von 51–135. Es ist ein mittlerer Fehler von 0,015'' anzunehmen, so daß als pathologisch erst jene Abweichungen angesehen werden dürfen, die das Dreifache des mittleren Fehlers (also 0,045'') übertreffen. *Fridericia* untersuchte dann das Verhalten der Normalgleichung nach Einwirkung verschiedener Gifte, worauf wir hier nicht näher einzugehen brauchen. Nach Muskelarbeit ist die V_s bei maximaler Tachykardie abnorm stark verkürzt. Muskelarbeit verhält sich hier anders als Adrenalin, welches die V_s auffallend wenig abkürzt. Untersuchungen an 124 Kranken ergaben, daß die V_s bei negativer Nachschwankung kürzer ist als bei positiver. Unter 65 Kranken mit positiver Nachschwankung waren nur sieben mit abnorm langer Systole. Es handelte sich dabei zum Teil um Mitralfehler und Myokarditiden, bei welchen, wie Verlauf und Obduktion ergaben, die Verlängerung der Systole auf Herzschwäche zurückzuführen ist. Die Verlängerung der Systole verschlechtert also die Prognose bei chronischen Mitralfehlern. Eine Verlängerung der Systole fand sich dann auch bei Aortenfehlern im Anfangsstadium, wo das Herz noch nicht vergrößert ist; sie ist hier auf vermehrte Herzarbeit zu beziehen. Bei unregelmäßigem Puls ist es fraglich, ob man die durchschnittliche Periodendauer mit der gleich langen des regelmäßigen Pulses vergleichen darf, doch läßt sich folgendes sagen: Einzelne Extrasystolen haben keinen Einfluß auf die Systolendauer der Normalschläge; diese wird aber nach gehäuften Extrasystolen abnorm lang; gehäuften Extrasystolen schwächen also das Herz. Ventrikuläre Extrasystolen haben wegen ihres abnormen Erregungsablaufes eine längere Systole als die Normalschläge. Bei paroxysmaler

Tachykardie fand *Fridericia* die Systolendauer in normaler Weise verkürzt. Bei Leitungsstörungen trat eine Verlängerung der Systolendauer nur bei Myokardschwäche auf. Bei Vorhofflimmern sind die Verhältnisse sehr verwickelt und noch nicht ganz klar.

*Bazett*¹⁰⁾ mißt die Dauer der Systole auch aus dem Ekg und findet die Formel $V_s = K\sqrt{p}$, wobei p in ganzen Sekunden gemessen wird. K ist eine Konstante und beträgt 0,37 für Männer und 0,40 für Frauen. K wird nach körperlicher Arbeit etwas größer, bei hohem Vagustonus kleiner.

Es ist nun zunächst die Frage zu beantworten, was man als Dauer der Systole anzusehen hat. Schon *Tigerstedt*¹⁾ weist darauf hin, daß auch die mechanischen Kurven in dieser Beziehung keine sichere Deutung zulassen. Man kann an der Kammerdruckkurve das Ende der Systole an den Beginn der steilen Druckabnahme verlegen (*Hürthle*) oder an den tiefsten Punkt (*Baxt, v. Frey*), was dann mit dem Intervall zwischen den beiden Herztönen ziemlich genau übereinstimmt. Es wird dabei nicht nur die Anspannungs- und die Austreibungszeit mitgemessen, sondern auch die Entspannungszeit. Um große Unterschiede handelt es sich bei dieser verschiedenen Abgrenzung allerdings nicht. Die Sache wird aber ganz anders, wenn man die mechanischen Vorgänge aus dem Ekg zu bestimmen sucht. In den meisten Kurven fällt allerdings das Ende der Nachschwankung ungefähr mit der Incisur des Aortenpulses zusammen, und in solchen Kurven kann man unbedenklich die Strecke vom Beginn der Anfangsschwankung bis zum Ende der T-Zacke als den Ausdruck der Systole ansehen. Aber die mechanischen und die elektrischen Kurven können auch weit auseinandergehen. So hat *Garten*¹¹⁾ in seinen schönen Versuchen gefunden, daß das Ende der T-Zacke zwar genau mit der Incisur zusammenfallen kann, daß diese Koinzidenz aber rein zufällig ist. Denn während der Beginn des Druckanstieges im Ventrikel sehr genau vor die Spitze der R-Zacke fällt, ist die Lage der T-Zacke zur Incisur sehr wechselnd. *Wiggers* und *Dean*¹²⁾ haben diesen Befund bestätigt. Besonders nach Adrenalin sahen sie, was auch *Garten* bekannt war, eine starke Verkürzung der mechanischen Systole, wobei das Ekg unverändert bleiben kann. Man darf daher nicht das Ende der Nachschwankung einfach mit dem Schlusse der Systole identifizieren. *Weitz*¹³⁾ fand beim Menschen, daß das Ende der T-Zacke mit dem Schlusse der Aortenklappen zusammenfällt, daß beide aber auch nicht unbedeutend auseinanderliegen können (um 0,06—0,08"). Auch *Straub*¹⁴⁾ hat sich neuerdings dahin ausgesprochen, daß das Ekg zur genauen Bestimmung der Dauer der Systole nicht geeignet sei. Aus ähnlichen Gründen haben *Brugsch* und *Blumenfeldt*¹⁵⁾ die an der Distanz der Herztöne gemessene „Lei-

stungszeit“ von der im Ekg zum Ausdruck kommenden „Erregungszeit“ unterschieden. Beide können unter gewissen Bedingungen mehr oder weniger weit auseinandergehen. In einer früheren Arbeit hat *Straub*¹⁶⁾ einen Fall von paroxysmaler aurikulärer Tachykardie beschrieben. Die Frequenz betrug außerhalb des Anfalls 60–72, im Anfall 160 bis 172, die Dauer des K-Ekg in der anfallsfreien Zeit 0,39'', im Anfall 0,25'', also weniger als zwei Drittel. Auch während des Anfalls erhielten die Kammern den Reiz von den Vorhöfen auf dem normalen Wege und *Straub* meint, daß unter diesen Umständen sich nur die Diastole hätte verkürzen dürfen; es sei deshalb ganz ausgeschlossen, daß sich die Systole so stark verkürzt habe, und daß die Dauer des K-Ekg der Dauer der Systole entspreche. Ich komme auf diese Arbeit noch zurück.

Da die Lage der Incisur nicht nur von der Herzarbeit, sondern auch vom Aortendruck abhängt, ist es leicht verständlich, daß sie nicht in bestimmten Beziehungen zur Nachschwankung des Ekg steht, das ja ausschließlich vom Herzen her stammt. Auch ich habe mich in meinen Versuchen davon überzeugt, daß unter normalen Bedingungen die Incisur mit dem Ende der Nachschwankung ungefähr zusammenfällt; aber bei Drucksteigerung tritt sie früher auf und bei niedrigem Druck kann sie so weit in die Diastole hineinfallen, daß eine Identifizierung dieses Punktes mit dem Ende der Systole ausgeschlossen ist. Offenbar spielen da auch die Unterschiede in der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Wellen bei verschiedenem Druck eine große Rolle.

Es erschien mir daher, da ich etwas über die zeitlichen Veränderungen der Herztätigkeit unter verschiedenen Bedingungen erfahren wollte, richtiger, die Dauer des K-Ekg zu messen; ich bin mir, auch wenn ich gelegentlich der Abwechslung wegen von der Dauer der *V*, spreche, doch dessen bewußt, daß diese in der Dauer des K-Ekg keinen verlässlichen Ausdruck findet.

Die Kurven sind mit dem großen *Edelmann*schen Saitengalvanometer aufgenommen, welches mit einem Platinfaden von ungefähr 3000 Ohm versehen war. Die Messungen habe ich, mit wenigen noch zu erwähnenden Ausnahmen, nur an solchen Kurven ausgeführt, bei welchen die Zeitschreibung mit einer Stimmgabel von 50 ganzen Schwingungen pro Sekunde erfolgte. An solchen mit genügender Registrierungsgeschwindigkeit aufgenommenen Kurven lassen sich dann 0,01'' mit Sicherheit messen und 0,005'' noch gut abschätzen. Eine größere Genauigkeit hätte keinen Zweck, weil sie das Ekg seiner Form nach gar nicht gestattet. Es läßt sich nämlich der Beginn des K-Ekg zwar scharf bestimmen, weil der Abstieg der Q- oder der Anstieg der R-Zacke sich plötzlich von der Abszisse abheben, nicht aber das Ende der Nachschwankung. Dort, wo sie positiv ist und steil absteigt, läßt

sich ihr Übergang in die Horizontale noch bis auf 0,01'' genau bestimmen; wenn sie aber sehr flach ist, ist der Messungsfehler schon viel größer. Ähnlich verhält es sich mit der negativen Nachschwankung. Hier kommt aber noch ein neues Moment hinzu. Es kommt nicht selten vor, daß eine tief unter die Abszisse herabreichende Nachschwankung gegen das Ende zu über die Abszisse ansteigt und diese dann erst im Laufe der Diastole wieder erreicht, manchmal erst kurz vor der nächsten Vorhofzacke. Man sieht dies nicht selten bei rechtsventrikulären Extrasystolen. Es ist nicht klar, worauf diese Erscheinung beruht; um eine vom Herzen ausgehende Potentialdifferenz kann es sich wohl nicht handeln, wenn man nicht etwa den Standpunkt von *de Meyer*¹⁷⁾ anerkennt, der solche späte Schwankungen als den Ausdruck eines „Deformationsstroms“ ansieht. Ich habe daran gedacht, daß eine Polarisationserscheinung vorliegen könnte, habe aber ähnliche Kurven auch bei Verwendung von unpolarisierbaren (Zink-Zinksulfat-) Elektroden gesehen. Bei solchen Kurven habe ich das Ende des K-Ekg an jenem meist ziemlich scharf meßbaren Punkt verlegt, wo der aufsteigende Teil der Nachschwankung wieder zur Abszisse umkehrt. Der so erhaltene Wert ist etwas kleiner als man erwarten sollte, aber dies stimmt gut zu dem Befunde von *Fridericia*, daß Kurven mit negativer Nachschwankung eine zu kurze V_s ergeben. Daß die auf die Nachschwankung etwa noch folgenden Schwankungen, vor allem die U-Zacke nicht mehr zur Systole gehören, versteht sich wohl von selbst. Der Übersichtlichkeit wegen sind die Messungsergebnisse im Folgenden in Form eines Bruches dargestellt, dessen Zähler die Herzperiode, dessen Nenner die Dauer des K-Ekg in $\frac{1}{100}$ '' anzeigt.

Experimenteller Teil.

Bei der Darstellung der von mir gewonnenen Ergebnisse beginne ich entgegen der sonstigen Gewohnheit, mit dem experimentellen Teil, weil es mir nützlicher erscheint, zuerst zu untersuchen, welche Veränderungen der Dauer des K-Ekg sich erzielen lassen, wenn man einzelne Bedingungen in übertriebener Weise modifiziert; man gewinnt dann einen Anhaltspunkt dafür, welche Veränderungen unter pathologischen Verhältnissen beim Menschen erwartet werden können. Die Versuche wurden ausnahmslos an Hunden ausgeführt, die mit Morphin und Äther narkotisiert waren. Die Ableitung der Aktionsströme erfolgte mit daumendicken Neusilberstäben, die in den Anus und den Oesophagus eingeführt waren. Über dem Ekg habe ich in einer Reihe von Versuchen den Carotidruck mit einem *Frank-Petterschen* Manometer verzeichnet, in anderen Versuchen die Suspensionskurven vom rechten Vorhof und der rechten Kammer nach der von *Rothberger*¹⁸⁾ angegebenen Methode. Ich untersuchte: die *Vermehrung* und die

Verminderung des Zuflusses zum Herzen, die Steigerung des Entleerungs-widerstandes, den Einfluß der Herznerven, einzelne Arrhythmien, die Erstickung und endlich nebenbei die *Wirkung einiger Gifte*. Bezüglich jener Untersuchungen, die kein bemerkenswertes Resultat ergeben haben, werde ich mich möglichst kurz fassen.

1. Vermehrung des Zuflusses zum Herzen.

In diesen Versuchen ließ ich aus einer Bürette 50 ccm warmer Kochsalzlösung in die Vena jugularis einfließen. Im ersten Versuch verwendete ich dabei eine Metallkanüle, wie sie zu intravenösen Injektionen gebraucht wird; da dauerte das Einfließen ungefähr 45". In den weiteren Versuchen band ich ein weites Glasrohr in die Vene ein und konnte so 50 ccm in 20" einfließen lassen, wobei entsprechend der Abnahme des hydrostatischen Drucks die ersten Portionen rascher einströmten als die letzten. Die Angabe von *Katz*, daß die Infusion bei durchschnittenen Vagis die Systole verlängere, konnte ich nicht bestätigen. Ich fand nämlich nach beiderseitiger Vagotomie die Frequenz so hoch (ca. 195 pro Min.), daß sich die Vorhofzacke auf die vorhergehende Nachschwankung aufsetzte. Eine sichere Messung der Dauer des K-Ekg war deshalb nicht möglich; es trat zwar während der Infusion eine geringe Verlangsamung auf, sie genügte aber nicht, um die Superposition zu lösen.

Ich habe deshalb den Versuch an einem Hunde mit durchschnittenen Herznerven wiederholt. Die Frequenz betrug — 39 Min. nach der Acceleransdurchschneidung — 87 pro Minute, die Dauer des K-Ekg 24. Nach rascher Infusion von 50 ccm warmer Kochsalzlösung trat zunächst eine geringe und rasch vorübergehende Beschleunigung auf und dann zeigte sich eine eben nachweisbare Verlängerung des K-Ekg, und zwar auf 25. Die Infusion wurde unmittelbar darauf wiederholt, es trat wieder Beschleunigung auf, die Dauer der V_s änderte sich diesmal nicht. Offenbar wird sie durch die mit der Beschleunigung einhergehende Verkürzung verdeckt.

Ich möchte diese im großen und ganzen negativen Ergebnisse doch nicht in Gegensatz zu den Befunden von *Katz* stellen, weil dieser die Dauer der V_s aus der Distanz der Herztöne bestimmte und diese, wie ich eingangs ausführte, mit der Dauer des K-Ekg nicht übereinstimmen muß.

2. Verminderung des Zuflusses zum Herzen.

Eine ausgiebige Verminderung des Zuflusses zum Herzen habe ich dadurch erzielt, daß ich eine um die Cava inferior gelegte Fadenschlinge anzog. An der Pulskurve sowie an den vom Vorhof und der Kammer aufgenommenen mechanischen Kurven ist dann die Verkleinerung der

Ausschläge deutlich und auch bei der Inspektion des bloßgelegten Herzens sieht man die stark verminderte Füllung, besonders am rechten Vorhof. Wenn man die mit dem Faden emporgehobene Cava zurücksinken läßt und dadurch den Zufluß freigibt, sieht man wieder am Vorhof die vermehrte Füllung sehr deutlich und die Pulse und die mechanischen Ausschläge werden sogleich größer. Auch hier habe ich aber trotz dieser augenscheinlich bedeutenden Änderung der Füllung in drei Versuchen keine erhebliche Veränderung in der Dauer des K-Ekg feststellen können.

3. Steigerung des Entleerungswiderstandes.

Eine Steigerung des Entleerungswiderstandes läßt sich leicht durch Abklemmung der Aorta herbeiführen. Ich habe mit Rücksicht auf die Angaben von *Lüderitz* und *de Heer*, die eine bedeutende Verlängerung der Austreibungszeit fanden, auch eine entsprechende Verlängerung des K-Ekg erwartet. Die Wirkung der Aortenkompression war aber in meinen Versuchen nur sehr gering. Im ersten Versuche komprimierte ich die Aorta über dem Zwerchfell; es trat deutliche Drucksteigerung, aber auch Pulsverlangsamung ein, die Dauer der V_s stieg von 26 auf 27–30, aber dies ist wahrscheinlich auf die Verlangsamung zu beziehen. Im zweiten Versuch klemmte ich die Aorta am Bogen ab und fand keine Veränderung des K-Ekg, ebenso in zwei weiteren Versuchen. Endlich entschloß ich mich dazu, so wie *de Heer* die Aorta mit einem Kompressorium über den Klappen abzuklemmen. Der herzwärts von der Kompressionsstelle gelegene Teil der Aorta wird dabei mächtig aufgetrieben, der sich fast isometrisch kontrahierende linke Ventrikel entwickelt bald Extrasystolen und schlägt, auch wenn diese vorübergehen, rascher. Ich fand vor der Kompression $p = 68$, $V_s = 29$ (also $\frac{68}{29}$), während der Kompression $\frac{51}{27}$, dann $\frac{49}{25}$. Bei Wiederholung des Versuches an demselben Tiere vorher $\frac{68}{26}$, während der Kompression $\frac{52}{26}$. Offenbar ist die durch die Steigerung des Entleerungswiderstandes entstehende Verlängerung des K-Ekg durch die Frequenzsteigerung verdeckt worden. Daß ein Herz unter so extremen Bedingungen seine Frequenz ändert, ist ja nur zu begreiflich; ich habe deshalb diese Versuche auch nicht weiter fortgesetzt.

4. Der Einfluß der Herznerven.

a) Dauer des K-Ekg vor und nach Vagotomie.

Die Durchschneidung der beiden Vagi ist beim Hunde immer von einer bedeutenden Beschleunigung des Herzschlages begleitet. Dem-

entsprechend verkürzt sich auch die Dauer des K-Ekg, wobei es meist zu Superposition der Vorhofzacke auf die vorangehende Nachschwankung kommt. Ich fand:

Versuch	Vor Vagotomie		Nach Vagotomie	
	P (Herzperiode)	V _s	Herzperiode	V _s
5	51	24	30	(20—) 22
9	48	24	34	21,7
10	100—103 (Dissoziation)	31—32	32	22
11	40	18,5	37	19 (T positiv)
14	76	26	37	20 (T tief negativ)

Nur im Versuch 11 bestand von vornherein kein Vagustonus, die Frequenz nahm nach der Vagotomie nur ganz unwesentlich zu, die Dauer des K-Ekg blieb gleich (auf den Unterschied von $\frac{1}{200}$ '' ist wohl kein Gewicht zu legen).

b) Einfluß der Vagusreizung.

Den Einfluß der faradischen Reizung des rechten Vagus zeigt die folgende Zusammenstellung:

Versuch 5.

Nr.	Dauer d. vorangeh. Herzperiode	V _s	Nr.	Dauer d. vorangeh. Herzperiode	V _s
1	41	25	17	45	26
2	41	25	18	44	26
3	41	25	19	44	26
4	43	26	20	44	26
5	55	28	21	44	26
6	59	28			
7	59	28	23	43	25
8	59	28	24	43	25
9	59	27	25	45	26
10	51	27?	26	57	28
11	44	28	27	59	29
12	47	26	28	69	28
13	48	28	29	80	29
14	46	27	30	83	30
15	46	25	31	85	31
16	45	25	32	84	31

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß bei der Vagusreizung gleichzeitig mit der Verlangsamung des Herzschlages eine Verlängerung des K-Ekg einhergeht. Doch spricht manches dafür, daß diese beiden Wirkungen nicht streng parallel gehen, so daß die Verlängerung des

K-Ekg nicht einfach als die Folge der Pulsverlangsamung angesehen werden kann. So ist aus dem Versuch 6 zu ersehen, daß die durch den

Versuch 6.

Nr.	Dauer d. vorangeh. Herzperiode	V_s	Nr.	Dauer d. vorangeh. Herzperiode	V_s
1—14	38	20	49	48	23
15	38	21	50	50	24
16	38	20	51	49	23
17	38	20	52	54	23
18	38	22	53	52	24
19	358	26	54	57	24
20	90	26	55	63	24
21	54	26	56	68	25
22	46	26	57	75	25
23	44	26	58	77	25
24	43	23	59	81	25
28—35	38,5	22	60	92	25
36	39	22	61	94	25
37	39	22	62	101	25
38	39	22	63	99	25
39	39	22	64	89	25
40	43	23	65	90	25
41	42	23	66	72	25
42	43	23	67	57	25
43	43	23	68	54	25
44	45	22	69	50	24
45	44	23	70	48	24
46	45	23	71	48	24
47	46	23	72	46	24
48	46	23			

langen Stillstand (Nr. 19) hervorgerufene Verlängerung der V_s von 22 auf 26 weiter bestehen bleibt, obwohl mittlerweile die Herzperiode auf 43 zurückgegangen ist; dies stimmt ja gut zu der erwähnten Angabe von *Tigerstedt* und *Ryömä*.

c) Einfluß des Ausfalles des Acceleranstonus.

Nach der Durchschneidung der Accelerantes tritt eine allmählich sich steigernde Veränderung der Herztätigkeit ein. Diese wird immer langsamer, die Kontraktionen werden eigentümlich oberflächlich und kraftlos [*Rothberger* und *Winterberg*¹⁹]. Gleichzeitig nimmt, wie aus der folgenden Zusammenstellung meiner Versuchsergebnisse hervorgeht, die Dauer des K-Ekg immer mehr zu. Die Vagi waren schon vor den Accelerantes durchschnitten worden.

Versuch 7.

	Periode	Frequenz	V _r
Nach Vagotomie	27	220	17
			Superposition
5 Min. nach Accelerans-Durchschneidung	33	180	20
14 " " " "	35	170	20
20 " " " "	37	160	21
53 " " " "	43	140	23
63 " " " "	44,5	134	23
71 " " " "	45	133	24,5

Versuch 8.

	Periode	Frequenz	V _r
Nach Vagotomie	24,5	245	19-20
			Superposition
7 Min. nach Accelerans-Durchschneidung	37	160	20
12 " " " "	39,5	153	20
15 " " " "	40	150	21
20 " " " "	41	145	21
25 " " " "	42	—	22
30 " " " "	43	140	22
44 " " " "	43,5	—	23
47 " " " "	43	—	24-25
76 " " " "	49	123	26
88 " " " "	49,5	—	24

(T negativ)

Versuch 9.

	Periode	Frequenz	V _r	
Vor Vagotomie	48	125	24	T negativ
Nach Vagotomie	34		21,7	T zweiphasisch mit nachfolg. pos. Phase
8 Min. nach Accelr.-Durchschn.	50	120	29	} T negativ, dann hoch über die Abszisse ansteigend und langsam während der Diastole abfallend
10 " " " "	52	115	29,5	
15 " " " "	53,5		30	
20 " " " "	56		30	
25 " " " "	58,5		31	
30 " " " "	60,6	100	32	
33 " " " "	61		32	
51 " " " "	68	87	34,5	
55 " " " "	70	85	34,5	
71 " " " "	72,5	83	39	

Versuch 10.

	Periode	Frequenz	V _r	
Nach Vagotomie	32		22	dann b. offen. Thor.
	30	200	21	
5 Min. nach Accelr.-Durchschn.	34	175	21	} T positiv
10 " " " "	34,5		21,5	
15 " " " "	35,5	170	21,5	
20 " " " "	37	163	22	
25 " " " "	37		22,5	

Versuch 10 (Fortsetzung).

	Periode	Frequenz	V.	
30 Min. nach Acceler.-Durchschn.	38,5	158	21	T negativ
40 " " " "	39	155	23	} T positiv
43 " " " "	41	145	24	
47 " " " "	41		24	
59 " " " "	42		24	
63 " " " "	42		24	

Versuch 13.

	Periode	Frequenz	V.	
wenige Min. nach Acc.-Durchschn.	48	125	26	T negativ
40 " " " "	64	99	33	
62 " " " "	77	78	37	
84 " " " "	83	72	40	

Diese Beispiele mögen genügen. Sie zeigen, daß die Ausfallserscheinungen zwar immer in demselben Sinne auftreten, aber dem Grade nach recht verschieden sein können, obwohl die Präparation der sternförmigen Ganglien immer in der gleichen Weise vorgenommen wurde.

d) Wirkung der Reizung des rechten Accelerans.

Von den beiden Accelerantes erzeugt der rechte fast immer eine stärkere Beschleunigung als der linke. Diese schon lange bekannte Tatsache erklärt sich daraus, daß der rechte Accelerans vorwiegend die rechte Herzhälfte innerviert, also auch den Sinusknoten, zu dem der linke Nerv gewöhnlich nur mit wenigen Fasern in Beziehung steht [Rothberger und Winterberg¹⁹]. Bei der Reizung des rechten Gangl. stellatum verändert sich die Herztätigkeit in auffallender Weise; sie wird förmlich belebt, die nach der Ausschaltung der fördernden Nerven oberflächlichen und kraftlosen Kontraktionen werden beschleunigt und viel energischer. Gleichzeitig nimmt, wie ich bestätigen kann, die Dauer der Systole ab. Dies möge aus folgenden Beispielen hervorgehen. Die Wirkung ist natürlich um so deutlicher, je später die Reizung vorgenommen wird, weil dann die Ausfallserscheinungen, die durch die Reizung rückgängig gemacht werden, viel ausgesprochener sind.

Versuch 7. Vor der Reizung $\frac{43}{23}$. Dauer der Reizung 0,92". Dann hintereinander folgende Werte:

40	38,5	37,5	37	37	35	34	34	33	33	33	31,5	32	32	32
22'	22'	22'	22'	22'	21'	22'	22'	21,5'	21'	21'	21'	21'	20,5'	20,5'
31,5	31,5	31,5	30,5	31	31	31	31	35	35	35	36			
20	21	21	20	20	20	20	20	21	20	20	20			

2. Reizung. Dauer 1,69".

Vorher $\frac{40,5}{22}$. Dann: $\frac{36,5}{22}$, $\frac{35,5}{22}$, $\frac{34}{23}$, ... $\frac{33}{23}$, $\frac{32}{22}$, $\frac{31}{22}$, ... $\frac{30}{20}$, ... $\frac{30}{20}$...
 $\frac{32}{20}$, $\frac{32}{20}$, ... $\frac{34}{20}$, ... $\frac{38}{20,5}$.

Versuch 8. Vor der Reizung $\frac{43,5}{23}$. Dann: $\frac{44}{23}$, $\frac{42,5}{22,5}$, $\frac{39,5}{23,5}$, $\frac{35}{23}$, $\frac{34}{22}$, $\frac{32,5}{22}$,
 $\frac{32}{22}$, $\frac{31}{22}$, $\frac{31}{22}$. *T* wird nun negativ: $\frac{29,5}{21}$, $\frac{29}{21}$, $\frac{28}{20}$, $\frac{27}{19,5}$. *T* geht beim Wiederauf-
stieg unmittelbar in *P* über: $\frac{27,5}{20}$, $\frac{26}{19}$, $\frac{26}{19}$, $\frac{25,5}{19}$, $\frac{25}{19}$; die weitere Berechnung
wegen zunehmender Superposition von *T* auf *P* undurchführbar.

Auch hier scheinen wie beim Vagus die chronotrope Wirkung und die Veränderung in der Dauer der Systole nicht aneinander gebunden zu sein. Die Beschleunigung kommt etwas früher und hält länger an.

e) Wirkung der Reizung des linken Accelerans.

Versuch 7. Vorher $\frac{44,5}{23}$. Dauer der Reizung 1,50". Dann: $\frac{41}{22,5}$, $\frac{41}{21,5}$,
 $\frac{40,5}{22}$, $\frac{40}{22}$, $\frac{39,5}{22}$, $\frac{39}{21,5}$, $\frac{39}{22}$, $\frac{39}{21,5}$, $\frac{38}{21}$, $\frac{38}{21}$, $\frac{37,5}{21}$, $\frac{37}{21}$, $\frac{37}{21}$, ... $\frac{36,5}{20}$, ... $\frac{37}{21}$,
 $\frac{37}{21}$, $\frac{38}{21,5}$, $\frac{38}{21}$, ... $\frac{40}{21}$, ... $\frac{40,5}{21,5}$.

Versuch 8. Vorher $\frac{43}{24}$. Dauer der Reizung 2,10". Dann: $\frac{40}{22}$, $\frac{38,5}{22}$,
 $\frac{38}{21,5}$, $\frac{38}{21,5}$. Entwicklung atrio-ventrikulärer Automatie: $\frac{37}{20}$, $\frac{37}{20}$, ... $\frac{36}{20}$, ... $\frac{35}{20}$,
... $\frac{35}{19}$, ... $\frac{36}{19}$, ... $\frac{36,5}{19,5}$, ... $\frac{37,5}{19,5}$, ... $\frac{38}{19}$, ... $\frac{40}{19}$, ... $\frac{40,5}{20}$, ... $\frac{41}{20}$. Normale
Sukzession: $\frac{42}{22}$, $\frac{42}{22}$.

Es ist bezeichnend, daß in beiden Versuchen nach Abklingen der Reizwirkung die Dauer der Herzperiode fast auf den Normalwert abgesunken war und die Verkürzung der *V_s* zu dieser Zeit noch anhielt.

f) Wirkung der intravenösen Injektion von Adrenalin.

Da das Adrenalin die Sympathicusendigungen erregt, ist von seiner Injektion dieselbe Wirkung zu erwarten, wie sie der faradischen Acceleransreizung zukommt; auch hier wird der Effekt deutlicher sein, wenn die Injektion erst nach der Ausbildung deutlicher Ausfallserscheinungen vorgenommen wird. Zu beachten war dabei die Angabe von *Fridericia*, daß das Adrenalin im Gegensatze zu der körperlichen Arbeit, also zur Innervation der Accelerantes, die Systole nur auffallend wenig verkürze. Ich bringe als Beispiel folgende zwei Versuche:

Versuch 8. 30 Min. nach Acceleransdurchschneidung: $\frac{43}{22}$. Nach Adrenalin:

42	42	40	39,5	39	38	38	37,5	36	36	34	33,5	32,5	31	31
22'	22'	22'	22'	21,5'	21'	21'	21'	20'	21'	20'	20'	19'	19,5'	19,5'
T wird positiv:														
31	29,5	29	28	28,5	27,5	27,5	26,5	26	26					
19,5'	20'	20'	21'	20,5'	19'	19'	18,5'	18,5'	18,5'					
25,5	25	25	26	25	25	25	25	T stark positiv ...				27,5—28	30	
18'	18'	18'	18'	18'	18'	18'	18'					17,5?	17,5'	

Versuch 9. 55 Minuten nach Acceleransdurchschneidung betrug die Dauer der Herzperiode 70, die des K-Ekg 34,5. Ich stelle die nach der intravenösen Adrenalininjektion auftretenden Veränderungen in Form der nebenstehenden graphischen Tabelle dar: die Abszisse enthält der Reihe nach die einzelnen Herzschläge, wäh-

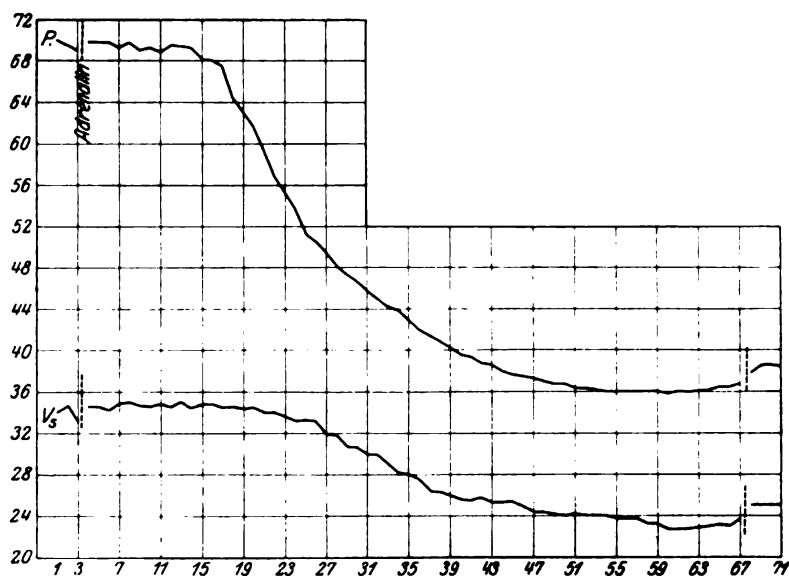


Abb. 1. 55 Min. nach Acceleransdurchschneidung. Vor und nach Adrenalin.

rend auf der Ordinate die zugehörige Dauer des K-Ekg (untere Kurve) und die Dauer der vorhergehenden Herzperiode (obere Kurve) aufgetragen sind. Man sieht deutlich, wie beide sich infolge der Adrenalinwirkung verkürzen, und zwar die Herzperiode viel mehr als die Dauer der V_5 , und es ist auch deutlich, daß die Beschleunigung früher auftritt als die Verkürzung der V_5 , ganz ebenso wie wir es oben bei der faradischen Reizung des Accelerans gesehen haben.

5. Die Dauer des K-Ekg bei den Arrhythmien.

a) Die respiratorische Arrhythmie.

Morphinisierte Hunde zeigen, solange sie spontan atmen, fast immer eine sehr starke Sinusarrhythmie. Da ich aber auf diese bei der Besprechung der klinischen Kurven noch zurückkomme, brauche ich hier nicht näher darauf einzugehen.

b) *Extrasystolen.*

Hier ist zu untersuchen die Dauer des K-Ekg der Extrasystolen selbst und die Wirkung der vorzeitigen Schläge auf das Ekg der folgenden Normalsystolen. Daß die Extrasystolen selbst ein verlängertes K-Ekg aufweisen, ist wenigstens bei ventrikulären wegen ihres abnormen Erregungsablaufes zu erwarten und auch von *Fridericia* gefunden worden. In meinen Versuchen ist diese Verlängerung meist, aber nicht immer nachweisbar gewesen. Die vom rechten Ventrikel ausgelösten Extrasystolen mit der breiten Anfangsschwankung und der tief unter die Abszisse herabreichenden Nachschwankung zeigen ein Ekg, welches um 0,02—0,03'' länger ist als das der Normalschläge (so im Versuch 10: Herzperiode 41, V_1 24, E-S von rechts 26—27). Es ist dabei noch zu berücksichtigen, daß diese Ekg sowie die anderen mit negativer Nachschwankung wahrscheinlich eine etwas zu kurze V_1 ergeben. Die in demselben Versuche vom linken Ventrikel (Spitze) ausgelösten Extrasystolen ergaben keine längere, oft sogar noch eine kürzere V_1 , als die Normalschläge und auch sonst habe ich besonders bei linksseitigen Extrasystolen gefunden, daß die Dauer der V_1 von der Form des Ekg abhängt: die Kurven mit großen Ausschlägen, besonders mit hoher Nachschwankung, haben meist eine längere Dauer, während die kleineren Elektrogramme oft sogar kürzer sind als die Normalsystolen. Bei den E-S, die ja immer vorzeitig auftreten, ist übrigens noch zu berücksichtigen, daß der verlängernde Einfluß des abnormen Erregungsablaufes durch die verkürzende Wirkung des vorzeitigen Eintritts ausgeglichen oder sogar überholt werden kann. Es ist bekannt, daß die kurz nach dem Ablaufe der refraktären Phase ausgelösten Kontraktionen kürzer sind als die, die am Ende der normalen Herzperiode erfolgen (*Samojloff* bildet ein schönes Beispiel dafür ab). Man findet deshalb auch, wenn man durch rhythmische Reizung eine ventrikuläre extrasystolische Tachykardie erzeugt, daß die einzelnen Elektrogramme oft kürzer sind als die Normalschläge, die in größeren Intervallen aufeinanderfolgten. Wir werden bei der Besprechung der Tachykardie darauf noch zurückkommen.

Bezüglich der Wirkung der Extrasystolen auf die Dauer der nachfolgenden Normalsystolen wäre folgendes zu sagen. *Fridericia* beobachtete nur nach gehäuften E-S eine Verlängerung der nachfolgenden Normalschläge und er erblickt darin den Ausdruck einer Schwächung des Herzens. Bei einfachen E-S wäre eine Schädigung doch nur dann zu erwarten, wenn sie früh in die erregbare Phase fallen; dann ist aber die kompensatorische Pause um so länger und wenn die postkompensatorische Systole wirklich ein etwas längeres Ekg aufweist, so könnte das zwanglos auf die größere Länge der vorhergehenden Herzperiode bezogen werden, müßte also durchaus keine Schwächung des Herzens

bedeuten. Eine solche dürfte aber auch am normalen Hundeherzen nicht so leicht durch Rhythmusstörungen zu erzielen sein, eher noch längere Zeit nach Ausschaltung des Acceleranstonus, wodurch ja auch die Kraft der Herzkontraktionen merklich herabgesetzt wird. Als Beispiel erwähne ich den Versuch 11, in dem 80 Min. nach Acceleransdurchschneidung einzelne und gehäufte E-S vom rechten Ventrikel ausgelöst wurden.

Vorhergeh. Herzperiode		v_s	Vorhergeh. Herzperiode		v_s	Vorhergeh. Herzperiode		v_s
NS	ES		NS	ES		NS	ES	
36		22	37		22		30	
36		22	36		22		30,5	
	26			28			36	
47,5		23,5		21			21	
36,5		22		36,5			51	
—	—	—		35,5			33,5	
				22			20	
36		22		17			18	
	24			20			32	
	18			19			37,5	
	24			19			41	
43		23		35			40	
36		22,5		19			39,5	
—	—	—		32			38,5	
				48			33	
36		22		39,5			33	
	33,5			20,5			32	
	32			31,5			32,5	
44,5		24		23			35,5	
36,5		22		32		62		25
—	—	—		39,5		36,5		22
				34,5		36,5		22
				21				
				21				
				39,5				
				20				
				27				
			39,5		24			

Die obige Tabelle zeigt zunächst drei Stellen, wo 1—3 Extrasystolen ausgelöst worden waren und man sieht, daß die postkompensatorische Systole nur um 1—2 Hundertstelsekunden länger ist als die vorhergehenden Normalschläge. Der zweite Teil der Tabelle entspricht einem längeren Kurvenstück, wo hintereinander 25 E-S in verschiedenen Abständen auftraten, dann kommt ein Normalschlag und auf diesen folgen 19 E-S ohne Unterbrechung. Auch nach diesen langen Reihen sind die postkompensatorischen Systolen nur um 2 bzw. $3\frac{1}{100}$ Sekunden

länger. Diese haben eine besonders hohe Nachschwankung, die aber schon beim nächsten Schlag wieder die gewöhnliche Größe aufweist. Auch die nach einzelnen E-S oder nach ganz kurzen Reihen auftretenden N-S haben eine etwas höhere Nachschwankung. Man wird, ohne dabei einen Zusammenhang konstruieren zu wollen, doch daran erinnert, daß die postkompensatorische Systole auch in den mechanischen Kurven besonders groß auszufallen pflegt. Bei den in der obigen Tabelle enthaltenen Reihen sind die Intervalle zwischen den E-S zwar ungleich, aber es sind doch mehrere sehr kurze darunter (18—20) und von diesen wäre immerhin eine Schädigung des Herzens zu erwarten gewesen; allerdings war die durchschnittliche Reizfrequenz vielleicht nicht hoch genug, denn die erste Reihe entspricht der Dauer von 20, die zweite von 19 Normalsystolen. Man müßte also diesen Versuch mit größeren Reizfrequenzen wiederholen und unter Umständen, die das Herz einer Schädigung zugänglicher machen. Ich habe dies vorläufig unterlassen, um mich nicht zu sehr in Einzelheiten zu verlieren.

c) *Tachykardie bei Vorhofflimmern.*

Wenn man die Vorhöfe eines rhythmisch mit mäßiger Frequenz schlagenden Herzens zum Flimmern bringt, wird die Kammertätigkeit

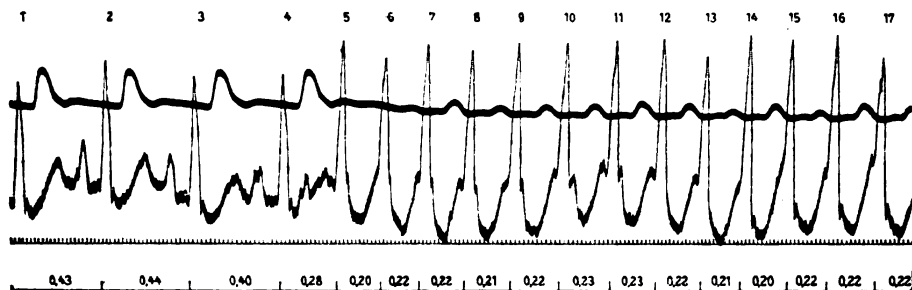


Abb. 2.

nicht nur unregelmäßig, sondern auch stark beschleunigt. Dies erklärt sich leicht daraus, daß die Kammern jetzt viel mehr Reize bekommen als früher: sie brauchen eigentlich nur das Ende der refraktären Phase abzuwarten, um sich sogleich wieder zusammenzuziehen. Es könnte demnach eine Tachykardie entstehen, bei der die Herzperiode gleich der refraktären Phase ist. Dagegen besteht zum Unterschiede von den durch Acceleransreizung erzeugten Tachykardien von gleicher Frequenz scheinbar keine Veranlassung für eine Verkürzung der refraktären Phase. Und doch tritt diese bei guter Reizleitung ein; dies zeigt die Abbildung 2, die ich mit Erlaubnis von Herrn Prof. *Rothberger* einer Arbeit von *Kaufmann* und *Rothberger*²⁰⁾ entnehme. Die Kurve entstammt einem Versuch am Hunde, bei dem nur der linke

Vagus durchschnitten war; außer dem Ekg wurde auch der Druck aus der Carotis verzeichnet. Das Herz schlägt regelmäßig, die Dauer einer Herzperiode beträgt 43—44, die Dauer der *V*, 28. Nach Reizung des Vorhofs tritt eine Kammertachykardie ein und die Dauer der Herzperiode verkürzt sich auf 20—23. Der Grund hierfür wird klar, wenn wir die Kurve näher betrachten: Der mit 4 bezeichnete Schlag kommt schon nach 0,40'', er ist also vorzeitig und stellt, wie auch aus der anders geformten Vorhofzacke zu erkennen ist, eine aurikuläre Extrasystole dar. Die Dauer des zugehörigen K-Ekg beträgt jedoch wie die der Normalschläge 28. Die Kammern werden aber nun, wahrscheinlich infolge der durch die linksseitige Vagotomie erleichterten Reizleitung, gleich nach dem Ende der refraktären Phase wieder von einem Reiz getroffen (Systole 5) und durch diese vorzeitige Inanspruchnahme der Contractilität wird die refraktäre Phase auf 20 verkürzt; da infolge der guten Reizleitung auch am Ende dieser verkürzten refraktären Phase immer wieder ein Reiz zur Stelle ist, entsteht keine längere Pause und so entsteht die Tachykardie, bei der die Herzperiode ungefähr ebenso lang ist wie die verkürzte refraktäre Phase. Diese Kurve ist eine gute Illustration für die schönen Versuche von *Samojloff*²¹): „Wenn am stillstehenden Herzen nach dem Ablaufe einer künstlich hervorgerufenen Kontraktion sofort ein zweiter Reiz nachgeschickt wird, so vollzieht sich der Verlauf der zweiten elektrischen Schwankung in kürzerer Zeit als der der ersten. Auf diese Weise kann man durch immer weitere Verkürzung der wirksamen Reizfrequenz einschleichend zu hohen Schlagfrequenzen gelangen.“ „Das Herz erlaubt wohl eine rasche Reizfolge, es sträubt sich nur gegen eine plötzliche Steigerung der Frequenz.“ In unserem Beispiel ist eine fortschreitende Verkürzung der refraktären Phase nicht eingetreten, wahrscheinlich deshalb, weil die Steigerung der Reizfrequenz eine zu brüske war; zeigt doch auch die veränderte Form des Kammer-Ekg mit der tief negativen Nachschwankung, daß auch die Leitung in den peripheren Anteilen des *Tawaraschen* Schenkels nur sehr unvollkommen funktioniert und ein Blick auf die über dem Ekg verzeichnete Pulscurve zeigt, wie es mit dem mechanischen Effekt dieser überstürzten Systolen bestellt ist. Ganz ähnliche Verhältnisse findet man ja auch bei der *Arhythmia perpetua* des Menschen nicht selten, allerdings sind lange Reihen derartiger frustraner Kontraktionen nicht häufig und offenbar lebensgefährlich. Es wäre sehr interessant, die Dauer der Kammer-systole beim Vorhofflimmern weiter zu studieren, aber dies ist wieder ein Nebenthema, das ich vorläufig nicht weiter verfolgen kann.

Nur die bereits eingangs erwähnte Arbeit von *Straub*¹⁶) gibt Anlaß zu einigen Bemerkungen. *Straub* beschreibt einen Fall, von aurikulärer Tachykardie; die Frequenz betrug außer dem Anfall 60—72, im Anfall

160—172, die Dauer des Kammer-Ekg verkürzte sich dabei von 0,39 auf 0,25. *Straub* sagt nun: „Es handelt sich, wie wir gesehen haben, um Ventrikel, die ihre Reize mit der Sicherheit des Experimentes auf dem normalen Wege erhalten, nur außerhalb und während des Anfalls mit verschiedener Frequenz. Nun wissen wir aus Tierexperimenten, daß unter solchen Bedingungen so gut wie ausschließlich die Dauer der Diastole beeinflußt wird, während die Systole merklich ungeändert bleibt. Im vorliegenden Fall ist die Dauer des Ventrikel-Ekg auf weniger als zwei Drittel herabgesetzt. Daß die Systole selbst sich so sehr verkürzt habe, darf wohl als ganz ausgeschlossen gelten. Wie verträgt sich diese Feststellung mit unseren Vorstellungen vom Wesen des Ekg?“ Es ist nicht schwer, diese Ansicht *Straubs* auf Grund unserer Abb. 2 zu widerlegen. Auch hier handelt es sich um eine Kammer-Tachykardie aurikulären Ursprungs und auch hier wird die Dauer des K-Ekg auf etwa zwei Drittel (von 28 auf 20) verkürzt; und doch wird niemand daran zweifeln, daß sich auch die Dauer der Systole in demselben Grade verkürzt habe: denn die Kammer-Ekg schließen fast unmittelbar aneinander, und da eine Superposition am Herzen nicht vorkommt, können auch die Systolen nicht länger sein. Daß die Diastolen hier fast vollständig fehlen, lehrt ein Blick auf die Kurve. Zudem ist der von *Straub* vorgebrachte Einwand, daß sich bei Frequenzsteigerungen fast nur die Dauer der Diastole ändere, hier nicht stichhaltig. Er trifft zwar innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite zu, bei hohen Frequenzen aber nicht mehr. Denn so wenig veränderlich auch sonst die Dauer der Systole sein mag — wenn einmal so gut wie keine Diastole mehr da ist, kann eine weitere Frequenzsteigerung eben nur auf Kosten der Systole erfolgen. Wenn auch, wie wir eingangs auseinandersetzen, die Dauer des K-Ekg der Dauer der mechanischen Systole nicht immer gleichgesetzt werden darf, so bietet doch die Beobachtung *Straubs* keinen Anlaß zu „neuartigen Überlegungen zur Deutung des Ekg“.

d) Schenkelblock.

Die Durchschneidung eines *Tawaraschen* Schenkels ändert die zeitlichen Beziehungen der Kontraktion der beiden Kammern, sie führt zur Längsdissoziation. Wie die Versuche von *Eppinger* und *Rothberger*²²⁾ ergeben haben, bleibt dabei die von dem Eingriffe betroffene Kammer um 0,03—0,04 Sekunden zurück, weil sie den Reiz nicht mehr direkt, sondern auf dem Umwege über die andere Kammer erhält. Schon aus diesem Grunde ist eine Verlängerung der Dauer der Systole beim Schenkelblock zu erwarten, und zwar, um eben diesen Betrag von 0,03—0,04“. Aber die ausführlichen Untersuchungen von *Rothberger* und *Winterberg*²³⁾ haben ergeben, daß die zutagetretende Differenz

nicht immer diesen Betrag aufweist. Ich führe in der folgenden Tabelle diejenigen Ergebnisse aus der erwähnten Arbeit an, welche die vollständige Durchtrennung eines Schenkels betreffen.

	Durchschnittener Schenkel	Frequenz		Dauer der Kammerystole		Differenz
		vorher	nachher	vorher	nachher	
1	rechts	175	120	22	26	+ 4
2	links	170	150	20	26	- 6
3	rechts vorübergehend	150	140	22	25	+ 3
4	rechts	145	150	24	28	+ 4
5	rechts	145	145	25	28	+ 3
6	rechts	165	175	20	25	+ 5
7	links	165	155	20	25 Abl. I	+ 5
				20	28 Abl.	+ 8
8	rechts	175	180	21	> 24	> + 3
				24	29	+ 5
9	rechts	165	145	24	29	+ 5
10	links	210	200	19	22	+ 3

Bei der Würdigung der oben mitgeteilten Ergebnisse muß aber berücksichtigt werden, daß nach der Durchschneidung eines Schenkels die Frequenz fast immer abnimmt und daß schon damit eine Verlängerung der Systole verbunden ist. So kann im ersten Falle die Verlängerung um 0,04'' fast ganz der bedeutenden Herabsetzung der Frequenz zugeschrieben werden; wo die Verlangsamung weniger ausgesprochen ist, wäre etwas von der Differenz abzuziehen. Die Versuche, wo die Frequenz ganz oder fast ganz gleich geblieben ist (Nr. 4, 5, 8 und 10) zeigen die erwartete Verlängerung um 0,03—0,04''. Auch ich habe in einem Versuche (14) den rechten Schenkel durchschnitten, ohne daß eine Frequenzänderung eingetreten wäre. Die Dauer einer Herzperiode betrug vorher und nachher 46—47, dagegen hatte sich das K-Ekg von 28 auf 32 verlängert, also um 0,04''. Interessant ist, daß im Versuch 7 der obigen Tabelle das bei Abl. I aufgenommene Ekg eine andere Verlängerung ergibt als das vom Anus und Oesophagus gewonnene. — Es zeigt sich demnach daß die Verlängerung der Systole nach einseitiger Schenkeldurchschneidung zwar konstant, aber ihrem Ausmaße nach nicht so gleichmäßig ist, daß sie zu den charakteristischen Folgen gerechnet werden könnte, hier kommt neben der tiefgreifenden Veränderung des Ekg vor allem der Verbreiterung der Anfangsschwankung (Q, R, S) eine viel größere Bedeutung zu.

e) Dissoziation.

In neun Versuchen habe ich am Schlusse das Atrioventrikularbündel komprimiert, um die Veränderung in der Dauer der Systole zu studieren. Ich bediente mich dabei entweder der bekannten Klemme

Ver- such	vorher			nachher			
	p	F	V _s	p	F	V _s	
1	41	145	27	190	31,5	41	Vorher KCl und Oxalsäure. Anfangsschwankung unveränd., das negative T steigt hoch über die Abszisse an.
2	66	90	32	274 (rechts-ventr. F.) 192 (links-ventr. F.)	22 31,5	42 45	Vorher vorübergehende Klem- mung der Cava und der Aorta. T vorher und nachher breit nega- tiv, Anfangsschwankung nach- her verbreitert und gespalten, dann links ventrikuläre Form.
8	46	130	25	73,5 78 94,5 163 110 162 — 137 109 161	82 76 64 37 54,5 37 — — —	33,5 30,5 30 32 30 31 — 30 30 31	42 Min. vorher Erstickung. Links-ventrikul. Form. Das K-Ekg nähert sich der Nor- malform.
9	72,5	83	39	177 191 188 177 167	34 31,5 32 34 36	52,5 56 59 49 54	20 Min. vorher Chloroformnar- kose. Herz erholt. Nach Reiz. d. recht. Accelerans. Nach Reiz. d. linken Accelerans. Nach Durchschneidung d. rech- ten Schenkels. Die Form des K-Ekg ändert sich nicht, (rechtsseitiger E-S).
10	32	185	22	100 bis 103	58 bis 60	26	Schlanke Anfangsschwankung, T negativ, <i>spontane Dissoziation</i> <i>durch hohen Vagustonus.</i> Nach Vagotomie.
12	62	95	32	88 299 242	67,5 20 25	35 52 53	27 Min. nach Erstickung. T posit., keine Dissoziation. <i>Klemme mehr zugezogen, Disso-</i> <i>ziation.</i> Form d. rechtsseit E-S mit brei- ter Anfangsschwankung. Form der linksseit. E-S, T zwei- phasisch, zuerst stark negativ.
14	46	130	32	158	38	42	Nach Durchschneidg. d. rech- ten Schenkels 24 Min. n. Muskarin. Form d. linksseit. E-S.

(Fortsetzung.)

Ver- such	vorher			nachher			
	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>V_s</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>V_s</i>	
16	55	110	28				Nach Chinin (0,3g im ganzen, 10 Min. nach d. letzten Dosis von 0,2g).
				666	9	46	
				634	9,5	43	
				400	15	41,5	
				334	18	41	
			502—518	11,5	44	Schlanke Anfangsschwankg., R. und S ungefähr gleich hoch, T negativ (T war auch vor der Abklemmung negativ.)	
13	83	72	40				97 Min. nach Accelerans-Durchschneidung (vorher nur Vorhof reizungen). 123 Min. nach Accelerans-Durchschneidung, keine Dissoziation, Überleitungszeit v. 14 auf 33 bis 34 verlängert, R kleiner, S tiefer, T gleich. Nach Reizung d. rechten Acceler., Überleitungszeit auf 30 verkürzt.
				128	46	44	
				200	30	46	
				114	53	44	

von *Erlanger* oder des von *Meakins*²⁴⁾ angegebenen zangenförmigen Instrumentes. Dieses besteht aus zwei Teilen, die gesondert in die obere Hohlvene und den von der Aorta abgehenden Truncus comm. eingeführt und bis zum oberen Rande des Kammerseptums vorgeschoben werden. Dann werden die beiden hervorstehenden Teile vereinigt und man kann durch mehr oder weniger starken Druck verschiedene Grade von Leitungsstörung erzielen. Mit beiden Instrumenten gelingt es nach einiger Übung fast immer, vollständige Dissoziation herbeizuführen.

Die vorstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die Ergebnisse meiner Versuche. (*p* = Herzperiode, *F* = Frequenz, *V_s* = Dauer des K-Ekg.)

Es geht aus der obigen Zusammenstellung hervor, daß sich in allen Versuchen, wo die Reizleitung vollständig unterbrochen war, die Dauer des K-Ekg beträchtlich verlängert hat. Es entsteht nun die Frage, ob diese Verlängerung nur als die Folge der bedeutenden Herabsetzung der Frequenz anzusehen ist. Wenn dies der Fall wäre, müßte man erwarten, daß den gleichen Frequenzen auch ungefähr gleich lange Systolen entsprechen. Schon ein Blick auf die Tabelle lehrt aber, daß dies nicht der Fall ist. Wenn man die bei normaler Reizleitung gewonnenen Werte nach der Länge der Herzperiode ordnet, ergibt sich folgende Reihe:

32 41 46 46
22' 27' 25' 28' (vor der Durchschneidung des rechten Schenkels),
55 62 66 72,5 83
28' 32' 32' 39' 40' . Es nimmt also gleichzeitig mit der Herzperiode

auch die Dauer der Systole zu, was ja bekannt ist. Nach Eintritt der Dissoziation findet man aber eine weitgehende Unabhängigkeit der Dauer des K-Ekg von der Länge der vorhergehenden Herzperiode und zwar schon in einem und demselben Versuche. So schwankt im Versuch 8 die Periode von zwischen 73 und 162, ohne daß sich die Dauer des K-Ekg ändert. Noch deutlicher wird der Mangel an Übereinstimmung, wenn man die verschiedenen Versuche miteinander vergleicht und die gefundenen Werte wieder in eine Reihe zu bringen sucht. 8. $\frac{73-162}{31-33,5}$, 14. $\frac{158}{42}$, 1. $\frac{190}{41}$, 2. $\frac{192}{45}$ (linke Form), $\frac{274}{42}$ (rechte Form), 12. $\frac{300}{52}$ (rechte Form), $\frac{242}{53}$ (linke Form), 16. $\frac{334}{41}$, $\frac{400}{41,5}$, $\frac{502-518}{44}$, $\frac{634}{43}$, $\frac{666}{46}$. Auffallend ist das Ergebnis in drei Versuchen.

Im Versuch 10 bestand von vorneherein Dissoziation infolge des durch die Morphinisierung gesteigerten Vagustonus; hier ist die auffallend kurze Systole von 26 bemerkenswert; daß der Vagus die Dauer der refraktären Phase und der Systole verkürzt, ist ja bekannt. Nach der Vagotomie steigt die Frequenz auf das Dreifache, die Systole nimmt aber nur von 26 auf 22 ab. Im Versuch 9 ist die Systole im Verhältnis zur Frequenz nach der Abklemmung auffallend lang. Das Herz war 20 Minuten vorher durch Chloroforminhalation stark geschädigt worden, hatte sich aber mittlerweile anscheinend vollständig erholt; es war gut gefärbt, schlug kräftig und weder die Frequenz noch die Dauer der V , vor der Abklemmung können als ungewöhnlich bezeichnet werden. Nachher aber ist die Systole doch auffallend lang und es ist nicht ausgeschlossen, daß darin eine Nachwirkung der Chloroformschädigung zu erblicken ist. Im Versuch 13 war keine Dissoziation, sondern nur eine Leitungserschwerung erzielt worden; die Systole verlängerte sich nur von 40 auf 44, während die Frequenz um mehr als 50% abnahm. Das ist zum Vergleich mit den ersten Werten im Versuch 8 immerhin von Interesse. Endlich ist im Versuch 16 die außerordentlich hochgradige Bradykardie nach der Abklemmung auffallend; sie steht mit der relativ kurzen Systole (41—46) in gar keinem Verhältnis. Die geringe Automatie der Kammern ist in diesem Falle wohl dem Chinin zuzuschreiben und es ist interessant, daß eine schädigende Wirkung vor der Abklemmung, als das Herz noch vom Sinus geführt wurde, nicht zum Ausdruck kam.

Der Ausgangspunkt der automatischen Kontraktionen kann dort, wo die Anfangsschwankung schlank bleibt, an oder unterhalb der Kompressionsstelle, also noch im unpaarigen Teil des Bündels gesucht werden. Dies trifft in den Versuchen 1, 16 und für die spontane Dissoziation im Versuch 10 zu. In den anderen Experimenten entstanden

die Ursprungsreize nach der Abklemmung im rechten oder im linken Schenkel, wobei auch ein Wandern der Ursprungsstelle, manchmal gleichzeitig mit einer Änderung der Frequenz beobachtet wurde. Eine nähere Lokalisation gestattet der Versuch 9. In diesem Versuche hatte das K-Ekg der automatischen Schläge die Form der rechtsseitigen Extrasystole und diese blieb unverändert, als der rechte Schenkel durchschnitten wurde. Daraus folgt, daß der Ursprungsreiz der automatischen Kontraktionen jenseits des Schnittes, also vielleicht am medialen Papillarmuskel der rechten Kammer entstanden sein mußte. Natürlich habe ich mich durch die Autopsie davon überzeugt, daß der Schenkel sicher durchtrennt worden war.

Endlich möchte ich noch einen Versuch aus dem Jahre 1917 besprechen, dessen Kurven mir Herr Prof. *Rothberger* zur Verfügung stellte. Die Dauer der Herzperiode und der Systole betragen vor der Vagotomie $\frac{66}{24}$, nachher $\frac{34}{18}$. Nach Anlegung der *Erlanger*-Klemme trat zunächst ein langer Herzstillstand ein; die Kammern wurden künstlich gereizt und die Klemme gelockert, worauf ein Block 2:1 eintrat mit einer Überleitungszeit von 0,36"; die anderen Werte waren nun $\frac{164}{39}$. Bald trat Dissoziation ein, wobei die Kammern etwas rascher schlugen ($\frac{152}{36}$), die Nachschwankung war negativ und stieg dann über die Abszisse an. Später ging die Dissoziation wieder vorüber, es gingen nun zwei Vorhofschläge nacheinander über, wobei die P-R-Intervalle 23 und 29 betragen, die Periodenlängen abwechselnd 74 und 136; die Dauer der Systole war aber nach den kurzen und nach den langen Perioden gleich (32), die Nachschwankung nun positiv.

6. Die Dauer der Systole bei der Erstickung.

Ich habe die hier zu besprechenden Versuche deshalb ausgeführt, weil ich sehen wollte, wie sich die Dauer der Systole bei der durch die Asphyxie erzeugten extremen Herzschwäche verhält. Da diese Versuche nicht nur bezüglich der Frage, die ich im Auge hatte, sondern auch sonst zu interessanten Ergebnissen führten, will ich sie hier etwas genauer beschreiben.

Es wurde zuerst ein Kurvenstück bei künstlicher Atmung aufgenommen, wobei auch die mechanischen Kurven vom rechten Herzohr und der rechten Kammer verzeichnet wurden. Dann setzte ich die künstliche Atmung aus, nahm in den verschiedenen Stadien der Erstickung kurze Kurvenstücke auf und notierte, was die Autopsie des bloßgelegten Herzens ergab.

Als Beispiel diene der in der folgenden Tabelle dargestellte Versuch:

Versuch 6. Erstickung 104 Min. nach beiderseitiger Vagotomie, 92 Min. nach Durchschneidung beider Accelerantes.

Systole Nr.	Dauer der vorhergehenden Herzperiode	Dauer des K-Ekg	
1	40	22	Vor der Aussetzung der Atmung.
2	41	21	
3	41	21	Nachschwankung positiv.
4	41	21	
5	41	18	Nach Aussetzung der künstlichen Atmung.
6	41	19	Von hier an Muskelunruhe, dann Krämpfe.
7	42	19	
8	42	18	
9	35	18	Deutliche Vergrößerung der mechanischen Ausschläge.
10	35	18	
11	36	18	
12	35	18	
13	52	18	
14	53	17	Verkleinerung der mechanischen Ausschläge, trägerer Anstieg der Suspensionskurve der Kammer, Vorhof steht dilatiert still.
15	52	18	
16	52	19	
17	52	19	Nachschwankung hoch positiv.
18	54	18	
19	55	17	Herz deutlich cyanotisch und gebläht.
20	61	18	
21	62	18	
22	86	20	Weitere Verkleinerung der mechanischen Ausschläge, träger Anstieg der Suspensionskurve der Kammer, Nachschwankung stark positiv. Überleitungszeit nicht verlängert (9—10).
23	85	19	
24	89	20	
25	86	19	
26	70	20	Sehr niedrige mechanische Ausschläge, Nachschwankung hoch positiv. a—v Leitungsstörung: die Überleitungszeiten wachsen periodisch von 13 auf 15 und 17, dann Kammersystolenausfall.
27	64	20	
28	114	20	
	66	28	Nach Wiederherstellung der künstlichen Atmung. Nachschwankung positiv. Träge, mäßig hohe mechanische Ausschläge von der Kammer. Dann Bigeminie mit ventrikul. Extrasystolen verschiedenen Ursprungs.
	65	25	Nachschwankung negativ, mechanische Ausschläge größer und rascher ansteigend.
	44	22	
	42	21	Kräftige, normale Herzaktion, Nachschwankung zweiphasisch mit vorangehender Negativität.

24*

Die folgenden Versuche kann ich kürzer beschreiben.

Versuch 7. Erstickung 71 Min. nach Vagus- und Acceleransdurchschneidung.
Vorher $\frac{45}{24}$, R klein und gespalten, Nachschwankung niedrig, mehrphasisch. Nach Aussetzung der Atmung zuerst Verkleinerung der Anfangsschwankung, Dauer von T wegen Muskelunruhe nicht bestimmbar. Stellenweise, wahrscheinlich mit der Verlagerung des Herzens durch spontane Atembewegungen zusammenhängend, bedeutende Vergrößerung aller Ausschläge: R ist nun hoch und nicht gespalten, S tief, T stark positiv. $\frac{42}{23}$, dann $\frac{38}{21,5}$, T negativ, die mechanischen Ausschläge brüsk ansteigend und nicht verkleinert. Dann $\frac{43}{21}$, T schwach positiv. Dann $\frac{59}{24}$ bei deutlicher Verkleinerung der mechanischen Ausschläge. Dann $\frac{68}{22}$, T positiv, dann $\frac{76}{21}$, starke Verkleinerung der Suspensionskurven, dabei T stark positiv. Dann $\frac{80}{21}$, weitere Verkleinerung der mechanischen Ausschläge, T hoch positiv. Nach Wiederherstellung der Atmung $\frac{52}{25,5}$, T positiv, gute mechanische Ausschläge. Dann $\frac{46,5}{25}$, dann $\frac{44}{24}$, T positiv, zum Schluß $\frac{41}{22}$, T stark positiv.

Versuch 8. 88 Min. nach Vagus- und Acceleransdurchschneidung, 2 Min. nach Atropin. Der Vagus ist nicht ganz gelähmt, doch tritt bei Reizung mit starkem

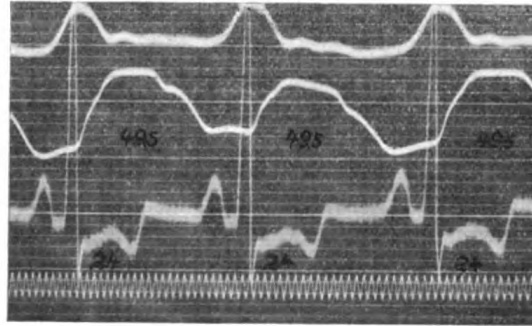


Abb. 3a. Bei künstlicher Atmung.

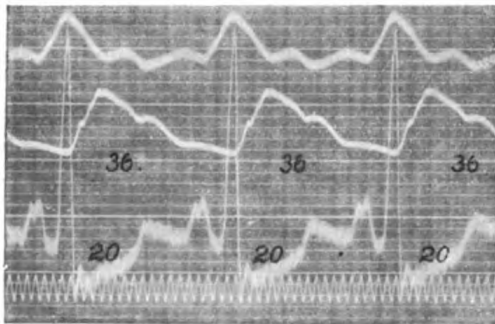


Abb. 3b. Nach Aussetzung der Atmung.

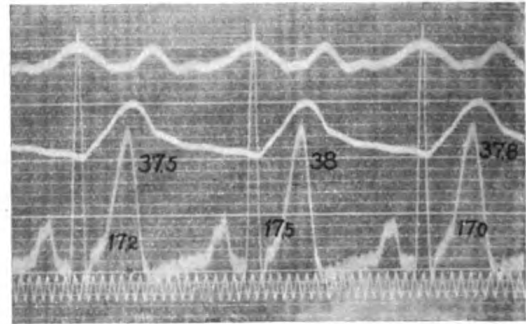


Abb. 3c.

Strom nur ganz schwache Verlangsamung ein. Ich beschränke mich darauf, von diesem Versuche einige Kurvenstücke abzubilden, welche die auch sonst beobachteten Veränderungen in überzeugender Weise erkennen lassen. Abb. 3a ent-

spricht dem Normalstück bei künstlicher Atmung, deren Wirkung man an den wechselnden Fußpunkten der Kammersuspensionskurve erkennt. Die Nachschwankung ist negativ, p und V_s $\frac{49,5}{24}$. Bald nach Aussetzung der Atmung (Abb. 3b) sind die mechanischen Kurven weniger breit, die Nachschwankung beginnt sich

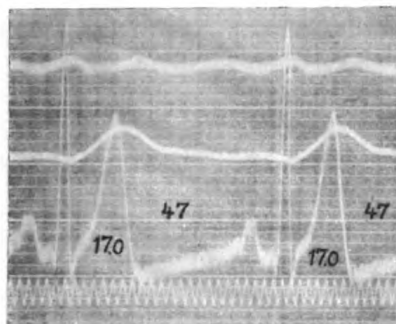


Abb. 3d.

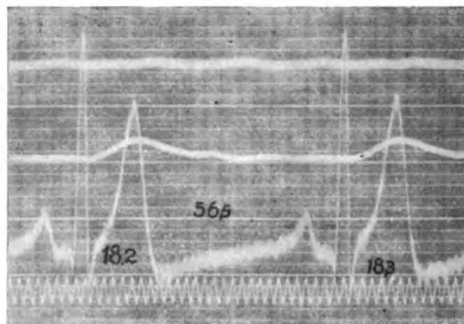


Abb. 3e.

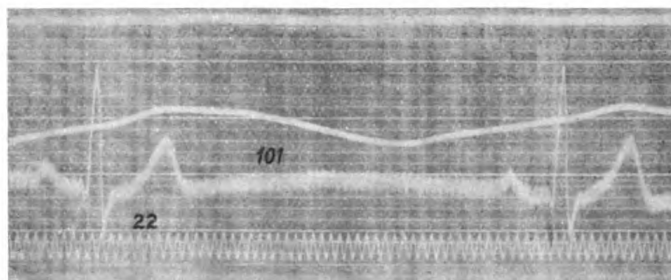


Abb. 3f. Nach Wiederherstellung der künstlichen Atmung.

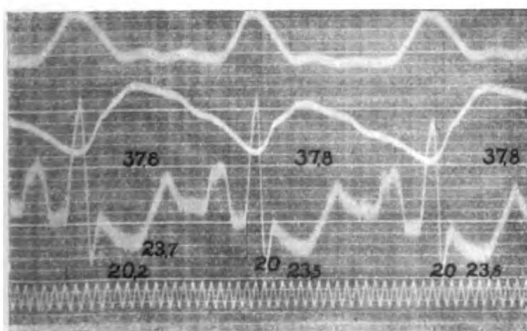


Abb. 3g.

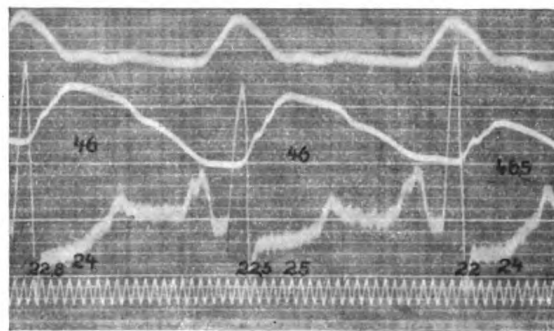


Abb. 3h.

zu heben, Herzperiode und V_s sind kürzer, $\frac{36}{20}$. Abb. 3c zeigt (bei deutlicher Dilatation des Herzens) eine Verkleinerung der mechanischen Ausschläge, die nun viel träger ansteigen. Dabei ist die Nachschwankung außerordentlich hoch. Die Frequenz hat etwas abgenommen, die Dauer der Systole sich aber weiter verkürzt $\frac{37-38}{17-17,5}$. Abb. 3d zeigt dieselben Veränderungen in noch stärkerem Maße und Abb. 3e entspricht dem Stadium, wo die Tätigkeit des maximal erweiterten Herzens

so abgeschwächt war, daß ich es nicht wagte, die Aussetzung der künstlichen Atmung noch weiter andauern zu lassen. Die Frequenz ist weiter zurückgegangen, die Dauer des K-Ekg hat nur unwesentlich zugenommen. Imposant ist auch hier der Gegensatz zwischen der Schwäche der Herztätigkeit und der Höhe der Nachschwankung. Das erste Stück nach der Wiederherstellung der künstlichen Atmung (Abb. 3 f) zeigt zunächst noch keine Besserung der Herzkraft, die Frequenz hat weiter stark abgenommen, die *V*, beginnt aber länger zu werden und die Nachschwankung ist viel niedriger. Die beiden letzten Kurvenstücke (Abb. 3 g und h) zeigen die Wiederkehr der Herztätigkeit zur Norm. Die Frequenz kehrt ungefähr zur früheren Höhe zurück, die *V*, bleibt noch etwas kürzer, es ist aber wegen der Form der zweiphasischen Nachschwankung nicht sicher, wo man messen soll: wenn man das Ende der *V*, an den Punkt verlegt, wo das Saitenbild zur Abszisse zurückkehrt, bekommt man ungefähr dieselben Werte wie vor der Erstickung.

Versuch 9. 98 Min. nach Durchschneidung der Herznerven $\frac{43}{24}$, T negativ. Nach Aussetzung der Atmung $\frac{41}{24}$, T wird positiv. $\frac{39}{23}$, spontane Atembewegungen. $\frac{36}{19}$, T tief negativ. $\frac{36}{17,5}$, T zweiphasisch mit nachfolgender stark positiver Phase. $\frac{47}{18}$, Vorhof steht dilatiert, Kammerkurve breit, träge ansteigend und verkleinert, T hoch positiv. Dann $\frac{53}{19}$, T hoch positiv. $\frac{60}{19,5}$, T unverändert hoch, Ausschläge der Kammer ganz klein. Nach Wiederherstellung der künstlichen Atmung $\frac{39,5}{25}$, T stark positiv, kräftige Herzaktion. Dann $\frac{34}{21}$, T breit und negativ, zum Schluß $\frac{34}{20}$, T wie vorher.

Versuch 12. 83 Min. nach Durchschneidung der Herznerven. $\frac{50}{18}$, T pos. Nach Aussetzung der Atmung $\frac{57}{24}$, Herz stark dilatiert, mechanische Ausschläge verkleinert, T positiv und viel höher als vorher. Dann $\frac{60}{23}$, Ausschläge kleiner, T noch größer. Dann $\frac{64}{23}$, der Vorhof kontrahiert sich noch ganz gut, dagegen ist der Anstieg der Kammersuspensionskurve kaum noch zu sehen, T hoch positiv. Nach Wiederherstellung der künstlichen Atmung $\frac{67,5}{24}$, Herztätigkeit und Form des Ekg noch unverändert. Dann $\frac{93}{30}$, T negativ, Kammersuspensionskurve träge und niedrig. Dann $\frac{93,5}{29,5}$, T negativ, Kammerkurve steigt schon rascher an. Dann $\frac{78}{32}$, T positiv, gute mechanische Ausschläge. Dann $\frac{70}{33}$, T stark positiv, kräftige Herzaktion. Zum Schluß $\frac{62}{32}$.

Ich habe hier alle Versuche, die ich ausgeführt habe, beschrieben, weil ihre Ergebnisse in bemerkenswerter Weise miteinander übereinstimmen, so daß man in den aufgefundenen Veränderungen wohl gesetzmäßige Beziehungen annehmen darf. Unmittelbar nach der Aussetzung der Atmung ändert sich noch nichts: man kann diese Zeit wohl als das Stadium der Apnoe ansehen, welche durch die vorhergehende, das Atembedürfnis wahrscheinlich übersteigende Ventilation der Lungen bedingt wird. Nach wenigen Minuten nimmt aber die Frequenz zu und die Herztätigkeit wird deutlich kräftiger. Da nun in allen meinen Versuchen die Accelerantes durchschnitten waren, und zwar vor so

langer Zeit, daß der Abfall des Tonus sich voll ausbilden konnte, ist diese Förderung der Herztätigkeit schon auffallend. Ich erinnere an die Versuche von *Stewart* und *Rogoff*²⁵⁾, die an der Katze nach Durchschneidung der Herznerven durch Ischiadicusreizung oder durch Asphyxie noch Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung erzielen konnten. Da dies auch nach Ausschaltung der Nebennieren noch gelang, kann eine vermehrte Adrenalinausschüttung (*Cannon*) nicht als Ursache angesehen werden. Ich glaube, daß hier eine direkte Reizwirkung der im Blute angereicherten Kohlensäure auf die reizbildenden Apparate und auf das Myokard vorliegt. Zu dieser Zeit pflegt auch die Erregung der motorischen Rindenzentren sich in Muskelunruhe und bald auch in Krämpfen zu äußern. Bald treten die Erscheinungen der Herzschwäche immer mehr hervor: die Frequenz nimmt ab, die mechanischen Ausschläge des nun deutlich cyanotischen und dilatierten Herzens werden kleiner und steigen träger an und dies wird immer ärger, je länger die Asphyxie dauert. Wenn man mit der Wiederherstellung der Atmung so lange wartet, bis das stark dilatierte Herz nur noch ganz schwache Kontraktionen zeigt, dann läßt das nachher aufgenommene erste Kurvenstück meist noch keine Besserung, oft sogar noch eine weitere Verschlechterung erkennen. Aber bald kehrt die Herztätigkeit, und zwar bezüglich Kraft und Frequenz, wieder zur Norm zurück, während das Herz wie mit hellroter Farbe übergossen wird und sich zusehends verkleinert.

Die bei der Erstickung zutagetretenden Veränderungen des Ekg verdienen eine besondere Besprechung. Längere Zeit nach der Durchschneidung der Accelerantes findet man die zuerst von *Rothberger* und *Winterberg*¹⁸⁾ beschriebenen Ausfallserscheinungen. Uns interessiert hier vor allem die Nachschwankung: sie ist meist negativ, manchmal auch zwei- oder mehrphasisch und niedrig, in einzelnen Fällen positiv. Es ist nun merkwürdig, und das war in allen meinen Versuchen so, daß die Nachschwankung umso höher wird, je mehr sich in den späteren Stadien der Asphyxie die Herzschwäche ausprägt. Unsere Abbildung zeigt dies ja zur Genüge. Wenn man sich daran erinnert, welche Bedeutung man in der Klinik der Positivität der Nachschwankung zuschreiben pflegt, wird der Kontrast der auf das äußerste abgeschwächten Herztätigkeit und der enormen Höhe der Nachschwankung um so auffälliger. Eine befriedigende Erklärung kann ich dafür nicht geben und ich verzichte daher darauf, verschiedene Möglichkeiten zu erörtern, die mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit für sich haben könnten.

Die Dauer der Systole wird bei der Erstickung immer verkürzt, und zwar gleich im Beginn. Man könnte versucht sein, dies mit der Frequenzsteigerung in Zusammenhang zu bringen; man findet sie aber,

wie aus der Tabelle unseres Versuches 6 hervorgeht, schon vorher und vor allem ist es wichtig, daß die Verkürzung des K-Ekg lange Zeit bestehen bleibt, während die Frequenz mit der fortschreitenden Herzschwäche immer mehr abnimmt. Eine Unsicherheit bezüglich der Punkte, an denen gemessen werden soll, kann gerade hier nicht bestehen, weil die Rückkehr der hoch positiven Nachschwankung zur Abszisse genügend scharf zu bestimmen ist. Ja, die Verkürzung wird um so bemerkenswerter, wenn man bedenkt, daß die Nachschwankung vor der Erstickung infolge des Ausfalles des Acceleranstonus gewöhnlich negativ ist und daher wahrscheinlich noch einen zu kleinen Wert für die Dauer der Systole ergibt (*Fridericia*). Der Grad der Verkürzung des K-Ekg im Laufe der Erstickung ist beträchtlich, wie aus folgender Zusammenstellung hervorgeht. Es verkürzte sich im

Versuch	6	das K-Ekg	von 22	auf 17,
„	7	„	„	24 „ 21,
„	8	„	„	24 „ 17,
„	11	„	„	24 „ 18,
„	12	„	„	28 „ 23.

Dies stimmt mit dem Befunde von *Straub*³³⁾ überein, der die Wirkung der Kohlensäurevergiftung am Froschherzen untersuchte. Er fand, „daß die negativ inotrope und negativ chronotrope Wirkung der Kohlensäure schon sehr weit vorgeschritten sein kann, bis der Schwellenwert am bestimmten Punkt unwirksam wird“, d. h. bis eine Verlängerung der Refraktärphase eintritt. In der von *Straub* abgebildeten Kurve war dies erst zu einer Zeit der Fall, wo die Kontraktionshöhe auf fast den vierten Teil des Normalen reduziert und die Frequenz um mehr als das Doppelte verlangsamt war. „Bevor diese Minderung der Erregbarkeit zutage tritt, äußert sich die Kohlensäurevergiftung in unverkennbarer Weise als *Steigerung der Erregbarkeit*, denn der Normal-schwellenreiz wird früher wirksam. Auch in einem relativ späten Stadium ist die Erregbarkeit noch nachweislich gesteigert,“ d. h. die Refraktärphase ist verkürzt. Dies stimmt wieder mit älteren Untersuchungen von *Öhrwall* (1897) überein. Nach *Straub* hat also die Kohlensäure eine positiv bathmotrope Wirkung auf die Ventrikelmuskulatur und erst in späteren Stadien, wenn die anderen Wirkungen schon weit vorgeschritten sind, kommt die negativ bathmotrope Wirkung zum Vorschein.

Es scheint übrigens, als ob in den Endstadien der Erstickung, wo das stark dilatierte und tief cyanotische Herz nur mehr ganz schwach schlägt, wieder eine ganz geringe Verlängerung des K-Ekg, etwa um 0,005–0,015'' sich einstellen wollte, ich habe aber in diesem kritischen Stadium immer die künstliche Atmung wiederhergestellt. Nachher, wenn das Herz wieder kräftig schlägt, ist das K-Ekg nicht nur länger

als während der Asphyxie, sondern meist auch länger als vor der Erstickung, es kehrt aber rasch wieder auf den Anfangswert zurück.

		vorher	Erstickung	nachher
Versuch	6	22	17	25—28
„	7	24	21	25,5
„	8	24	17	23—24
„	11	24	18	25
„	12	28	23	30—32

Diese in den ersten Stadien der wiederhergestellten Atmung eintretende Verlängerung des K-Ekg fällt mit der Rückbildung der hoch positiven Nachschwankung zusammen und es ist in den Fällen, wo die Nachschwankung dabei zweiphasisch wird, nicht immer klar, wo man messen soll; es kann aber diese die Norm noch übersteigende Verlängerung des K-Ekg unmittelbar nach der Wiederherstellung der künstlichen Atmung doch als Regel angesehen werden.

7. Die Wirkung von Giften auf die Dauer des K-Ekg.

Das Studium der Wirkung von Giften auf die Dauer der Systole wäre eine dankbare Aufgabe für eine eigene Untersuchung; ich mußte diese vorläufig zurückstellen und möchte hier nur über meine mehr nebenbei gemachten Erfahrungen berichten. Über das Adrenalin habe ich schon in dem Abschnitte über die Wirkung der extrakardialen Herznerven gesprochen und brauche daher hier nicht mehr darauf zurückzukommen.

a) *Chlorkalium, Oxalsäure.*

Im ersten Versuch injizierte ich dem 12 kg schweren Hunde 0,5, 1,0 und 5 ccm einer 5 proz. KCl-Lösung in die V. jugularis, worauf das Herz sich erweiterte und schlechter schlug. Die Frequenz fiel von 170 auf 105, die Dauer des K-Ekg verkürzte sich aber trotzdem von 24—25 auf 22—24, die vorher hochpositive Nachschwankung wurde bedeutend niedriger und es trat vorübergehend ein Alternans der Nachschwankung ein; leider ist diese Kurve verzittert, so daß ich von ihrer Reproduktion absehen muß.

Wenige Minuten nachher spritzte ich demselben Tiere 1, 1 und 5 ccm, also im ganzen 7 ccm 5 proz. Oxalsäure ein. Die Frequenz, die mittlerweile wieder auf 160 gestiegen war, wurde nur wenig (auf 150) herabgedrückt, aber die Dauer des K-Ekg wurde von 24 auf 27 verlängert, die vorher hoch positive Nachschwankung negativ. Der aus der Carotis verzeichnete Blutdruck nahm stark ab.

b) *Magnesiumsulfat.*

In zwei Versuchen hatte ich eine weite, mit dem Manometer verbundene Kanüle in den von der Aorta abgehenden Truncus brachiocephalicus eingebunden, von dem die beiden Carotiden und eine Sub-

clavia abgehen. Bald nach der Entfernung der Klemme wurde die Herztätigkeit sehr schlecht. In dem einen Versuch (3) nahm die Frequenz von 93 auf 75 ab, die Dauer der Systole verlängerte sich von 29 auf 33. In dem anderen Versuche (4) sank die Frequenz von 105 auf 95, während die Dauer des K-Ekg von 25 auf 28 stieg. In beiden Fällen wurde die Nachschwankung breit negativ (wannenartig) und beide Tiere gingen gleich darauf zugrunde. Es lag nahe, das Ergebnis dieses durchaus nicht beabsichtigten Giftversuches auf eine zu hohe Konzentration der Magnesiumsulfatlösung zurückzuführen, die die Blutgerinnung in der eingebundenen Kanüle verhindern sollte. Ich habe daher in einem weiteren Versuche (5) dem 8,5 kg schweren Hunde zweimal je 0,5 ccm von derselben Lösung intravenös eingespritzt und fand auch wirklich dieselben, wenn auch nicht so folgenschweren Veränderungen: die Frequenz fiel von 133 auf 100, aber die Dauer des K-Ekg stieg von 27 auf 32.

c) *Chloroform.*

In einem Versuch (9) wollte ich eine Verschlechterung der Herztätigkeit erzielen und schaltete deshalb statt des sonst zur Narkose verwendeten Äthers Chloroform in die künstliche Atmung ein. Das Herz wurde bald dilatiert und schlug sehr schlecht. Die Dauer der Herzperiode und des K-Ekg veränderten sich in folgender Weise: Vorher $\frac{72,5}{39,3}$, während der Chloroformwirkung $\frac{78}{40}$, $\frac{80}{41,3}$, $\frac{80,5}{42,3}$, dann $\frac{86}{43}$, Herz sehr schlecht und dilatiert, R-Zacke gespalten und breit; dann $\frac{93,3}{45}$. Das Herz machte einen so schlechten Eindruck, daß ich eine längere Reizung des rechten Accelerans vornahm, worauf es sich wieder vollständig erholte; die Entfernung des Chloroforms aus der künstlichen Atmung war hierzu nicht ausreichend gewesen.

d) *Muscarin.*

In zwei Versuchen habe ich 1–2 Tropfen einer älteren, stark konzentrierten alkoholischen Muscarinlösung in 1 ccm Kochsalzlösung emulgiert eingespritzt. In beiden Versuchen trat mit der Verlangsamung und deutlichen Abschwächung der Kontraktionen eine Verlängerung des K-Ekg ein. In dem einen Versuche (16) war die Verlangsamung nur wenig, die Verlängerung der Systole relativ stark ausgesprochen: vorher $\frac{39}{24}$, nachher $\frac{48}{28}$. Zwölf Min. später, nach einer neuen Dosis bei sehr deutlicher Abschwächung der Systolen $\frac{47}{28}$, dann $\frac{55}{29}$, Ekg, unverändert. In dem anderen Versuch (15) waren die Werte vorher $\frac{55}{26}$, nachher $\frac{82}{31}$, T negativ, hoch über die Abszisse ansteigend. 75 Systolen

später $\frac{92}{31}$. Nach einer zweiten Muscarineinspritzung war die Verlangsamung sehr stark ausgesprochen, die Dauer der Systole aber ungefähr gleich geblieben: $\frac{156}{32}$. Es ist bekannt, daß die Muscarinwirkung der einer Vagusreizung gleichkommt und es wäre deshalb auch hier eine Verkürzung der Systole zu erwarten. Wir werden aber wohl nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß diese durch den verlängernden Einfluß der Pulsverlangsamung ebenso verdeckt wird, wie wir das bei der Vagusreizung gesehen haben. Der erste Versuch stimmt freilich nicht zu dieser Annahme, denn hier trat eine Verlängerung der Systole ein, die durch die geringfügige Verlangsamung nicht zu erklären ist. In dem anderen Versuche sind aber doch die Werte $\frac{92}{31}$ und $\frac{156}{32}$ auffallend, besonders gegenüber dem Ausgangswert $\frac{55}{26}$. Auch hier ist die zuerst auftretende Verlängerung des K-Ekg von 26 auf 31 bei geringer Verlangsamung (55 auf 92) bemerkenswert und stimmt mit dem ersten Versuch überein; die weitere beträchtliche Herabsetzung der Frequenz hat dann keine nennenswerte Verlängerung der Systole mehr zur Folge.

e) *Chinin.*

*Santesson*²⁶⁾ hat in seinen Untersuchungen über die Chininwirkung gefunden, daß das Chinin ein Muskelgift sei, das ebenso wie das Veratrin die refraktäre Phase verlängert. Ich habe das Chinin in meinen Versuchen deshalb angewendet, weil die Untersuchungen von *Hecht* und *Rothberger*²⁷⁾ ergeben haben, daß dieses Gift zu tiefgreifenden Veränderungen des Ekg Veranlassung gibt, wenn größere Dosen eingespritzt werden. Die Veränderungen betreffen insbesondere die Anfangsschwankung des Ekg, die oft merkwürdige Spaltungen und Verbreiterungen zeigt und es können so, wie die in der zitierten Abhandlung abgebildeten Kurven zeigen, geradezu groteske Ekg-Formen zustandekommen. Bei fortschreitender Vergiftung soll nach der Angabe der genannten Autoren der Erregungsablauf immer träger werden, so daß auch die Inspektion des bloßgelegten Herzens einen mehr wurmartigen Verlauf der Herzkontraktion erkennen lasse. Die von mir verwendete Lösung war dieselbe, die *Hecht* und *Rothberger* gebraucht hatten: Chinin bisulf. 6,0, Natr. chlor. 3,0, Aqua dest. 30,0. In einem Kubikzentimeter waren also 0,2 g Chinin enthalten. Nach kleineren Dosen (0,1 g) tritt Verlangsamung des Herzschlages ein, aber noch keine nennenswerte Veränderung in der Dauer der Systole. Diese wird aber nach größeren Dosen deutlich. Als Beispiel führe ich den Versuch 17 an. Normal, bei durchschnittlichen Vagis $\frac{54}{29}$, 13 Min. später

wurden 0,2 g Chinin gegeben, die entsprechende Kurve ist aber leider verloren gegangen. Nach weiteren 13 Min. wurden die Werte $\frac{46}{30}$ gefunden, also eine Verlängerung der V_s trotz der Verkürzung von p ; nun spritzte ich wieder 0,2 g Chinin ein und fand $\frac{50}{32}$, also eine im Verhältnis zur geringen Verlangsamung schon sehr deutliche Verlängerung des K-Ekg, die Nachschwankung reichte nun weiter in die Diastole hinein und so kam es zu einer beginnenden Superposition auf die nachfolgende Vorhofzacke. 15 Min. später fand ich $\frac{45}{30}$, also dieselben Werte wie vor der zweiten Chinindosis, nach 0,4 g $\frac{62}{34,5}$ und am Ende des längeren Kurvenstückes $\frac{66}{36}$. Dann setzte ich die künstliche Atmung aus; $2\frac{1}{2}$ Min. später fand ich bei deutlicher Abschwächung und Irregularität der Herzaktion $\frac{71}{43}$ und $\frac{91}{52}$. $4\frac{1}{2}$ Min. nach Aussetzung der künstlichen Atmung bei weiterer Abschwächung der Herzstätigkeit und bei hochpositiver Nachschwankung $\frac{95}{35}$. Die Dauer des K-Ekg ist also in diesem Stadium nicht nur, wie ich es auch sonst bei der Erstickung immer fand, verkürzt, sondern in besonders hohem Grade. Am Schlusse des langen Kurvenstückes fand ich sogar $\frac{107}{35}$. Das Herz war zu dieser Zeit stark dilatiert und erholte sich bei Wiedereinschaltung der künstlichen Atmung nur langsam. Als es dann nach ungefähr 15 Min. wieder kräftig schlug, betrug Herzperiode und K-Ekg $\frac{59}{38}$. Nach 0,6 g Chinin $\frac{145}{46}$. Die vorher stark positive Nachschwankung war nun klein und mehrphasisch geworden, tiefgreifende Veränderungen waren aber nicht zu sehen. 17 Min. später fand ich $\frac{92,5}{50}$, nach 1 g Chinin $\frac{248}{61}$. Es hat sich nun eine tiefe S-Zacke ausgebildet, wodurch die Anfangsschwankung im ganzen nach abwärts rückt, die Nachschwankung ist niedriger, in ihrer Form aber nicht wesentlich verändert, das ganze Ekg ist stark in die Breite gezogen und bietet ein anschauliches Bild des verlangsamten Erregungsablaufes. Vier Minuten später fand ich bei etwas unregelmäßiger, stark abgeschwächter Herzstätigkeit $\frac{186-235}{97}$; das K-Ekg zeigte nun zwei stumpfe R-Zacken, von denen die erste ganz klein, die zweite von gewöhnlicher Höhe war; dann folgte eine tiefe, langsam wieder ansteigende S-Zacke und eine positive Nachschwankung. Der 8,7 kg schwere Hund hatte im ganzen

2,4 g Chinin bekommen, war also schwer vergiftet und sein Herz konnte auch durch längere faradische Reizung der rechten Kammer immer nur vorübergehend zum Flimmern gebracht werden, wie dies ja *Hecht* und *Rothberger* schon beschrieben und abgebildet haben.

Die Verlängerung des K-Ekg durch Chinin ist besonders nach mittleren Dosen deutlich, weil dann die Frequenz noch nicht sehr stark herabgesetzt wird. Nach großen Dosen wird dagegen die Herzperiode schon so lang, daß die durch das Chinin unmittelbar bewirkte Verlängerung der Systole nicht mehr so in die Augen springt. Immerhin ist der von mir in dem eben besprochenen Versuch zuletzt gefundene Wert von 0,97'' ganz außerordentlich lang; man braucht ihn ja nur mit den Werten zu vergleichen, die nach langen Herzperioden bei Dissoziation gefunden wurden. Die Veränderungen des K-Ekg nach großen Dosen möchte ich auf periphere bzw. intramurale Leitungsstörungen beziehen; dafür spricht die Verbreiterung und die Spaltung, ja Verdoppelung der Anfangsschwankung. Es ist ja auch sehr wahrscheinlich, daß ein Gift von so intensiver Muskelwirkung auf das Reizleitungssystem wirkt; auch die atrio-ventrikuläre Reizleitung wird ja verlängert; sie betrug am Schlusse des erwähnten Versuches, zu der Zeit, wo die Dauer des K-Ekg auf 0,97'' angewachsen war, nicht weniger als 0,60''. Eine Verlängerung der refraktären Phase ist an der Verbreiterung des K-Ekg jedenfalls auch beteiligt, es läßt sich aber nicht entscheiden, in welchem Maße dies der Fall ist*). Auch *Schott*³¹⁾, der das praktisch wichtig gewordene Chinidin an Meerschweichen untersuchte, fand charakteristische Veränderungen des Ekg und Erschwerung der Reizleitung; auch er nimmt eine besondere Wirkung des Chinidins auf das Reizleitungssystem an. Endlich haben in neuester Zeit *Clerc* und *Pezzi*³²⁾ die durch das Chinin erzeugten Leitungsstörungen am Hunde untersucht und kommen ebenfalls zu dem Schlusse, daß das Chinin die Leitfähigkeit des ganzen Systems herabsetze, und zwar nicht nur die des Hauptstammes, sondern auch die der *Purkinje*-schen Fasern.

Schlußbetrachtungen.

Die Dauer der Systole ist in erster Linie abhängig von der Frequenz. Wenn nach irgendeinem Eingriff mit einer Pulsbeschleunigung eine Verlängerung des K-Ekg einhergeht, ist dieser Befund a fortiori beweisend. Wenn aber eine Änderung in der Länge der Systole mit einer gleichsinnigen Änderung in der Länge der Herzperiode verbunden ist —

*) In neuen, nach Abschluß dieser Arbeit veröffentlichten Versuchen fanden *Lewis*, *Drury*, *Iliescu* und *Wedd* (*Heart* 9, 60. 1921), daß die refraktäre Phase des atropinisierten Vorhofs durch Chinidin um 50—100% verlängert wird.

und das ist gewöhnlich der Fall — dann müssen wir uns fragen, ob diese beiden Erscheinungen miteinander verbunden sind, und wenn dies der Fall ist, ob die Änderung in der Länge der Systole durch die Frequenzänderung allein schon genügend erklärt wird. Man müßte also einen bestimmten Ausgangspunkt haben, der klar erkennen läßt, daß zu einer bestimmten Frequenz eine Systole von bestimmter Länge gehört, so daß auch geringe Abweichungen als solche erkannt werden können. Diesen Zweck sollen nun die angegebenen Formeln erfüllen. Zunächst kommt die von *Lombard* und *Cope* in Betracht, die auch für den Hund bei Frequenzen unter 150 ($p = 40$) gelten soll; die Formel von *Fridericia* ist für den Menschen aufgestellt und auf Frequenzen zwischen 51—135 ($p = 120-44$) beschränkt und *Bazett* gibt für seine Formel verschiedene Konstanten für Männer und für Frauen an. Mit diesen Formeln ist aber für unseren Zweck nicht viel anzufangen; sie gehen, wie wir sehen werden, auch bei derselben Frequenz oft viel weiter auseinander, als die beobachteten Unterschiede in der Länge der Systole ausmachen, so daß man nicht weiß, an welche Formel man sich halten soll. Auch die nach *Lombard* und *Cope* ermittelten Werte stimmen für den Hund manchmal ganz gut, in anderen Fällen aber wieder gar nicht.

Dazu kommt, daß man ja nicht weiß, von welchem Zustande des Herzens man ausgehen soll. Das normale Herz steht unter dem Einflusse der extrakardialen Nerven, die ja die Länge der Systole beeinflussen. Es wäre also naheliegend, die Verhältnisse vor und nach der Durchschneidung der Herznerven an der Hand der angegebenen Formeln zu vergleichen. Aber hier stößt man wieder auf die Schwierigkeit, daß das Hundeherz nach der Vagotomie rascher schlägt als 150 mal in der Minute, so daß also in Anbetracht der von den Autoren für ihre Formeln angegebenen Beschränkung eine Übereinstimmung mit einer für den Menschen angegebenen Formel nicht mehr erwartet werden kann. Vergleichen wir also die Zahlen, die nach vollständigem Ausfall des Acceleranstonus gefunden wurden.

Ver- such	Dauer der Herz- periode	Frequenz	Dauer des Kammer-Elektrokardiogramms				
			Gefunden	Nach Fridericia	Nach Lom- bard & Co.	Nach Bazett	
						Für Männer	Für Frauen
7	45	133	24,5	29,2	20,9	24,8	26,8
8	49,5	120	26	30,3	21,9	26,2	28,3
9	72,5	83	39	34,3	26,3	31,5	34,1
10	42	140	24	28,4	19,9	23,8	25,7
13	83	72	40	35,9	28,3	33,6	36,4

Es stimmen also von den gefundenen Werten drei (7, 8, 10) mit der von *Bazett* für Männer angegebenen Formel, während die anderen zwei

nirgends einzureihen sind; und gerade diese beiden (9 und 13) betreffen Frequenzen, die im Bereiche der normalen Frequenz für den Menschen liegen (72 und 83). Dabei bestehen am entnervten Herzen offenbar Beziehungen zwischen der Länge der Herzperiode und der der Systole, denn wenn man die Zahlen nach der Größe von p ordnet, bekommt man folgende Reihe: $\frac{42}{24}$, $\frac{45}{24,5}$, $\frac{49,5}{26}$, $\frac{72,5}{39}$, $\frac{83}{40}$. Wir müssen also wohl darauf verzichten, eine Formel zu finden, die für die in meinen Versuchen vorkommenden weiten Frequenzschwankungen die zugehörige Länge der Systole mit genügender Genauigkeit angibt.

Damit verlieren wir aber ein wichtiges Hilfsmittel zur Deutung der gewonnenen Versuchsergebnisse, besonders bezüglich der Wirkung der extrakardialen Herznerven. Denn diese wirken, wie auch aus meinen Versuchen wenigstens andeutungsweise hervorgeht, direkt auf die Länge der Systole, haben aber außerdem eine chronotrope Funktion, die wieder ihrerseits auf die Länge der Systole zurückwirkt, so daß sich diese Einflüsse, wenigstens beim Warmblüter, nicht mehr auseinanderhalten lassen. Hier kommen aber die Versuche am Kaltblüter unserem Verständnis zur Hilfe. *Mines*²⁸⁾ hat den atropinisierten und durch die zweite Stanniusligatur stillgestellten Froschventrikel rhythmisch gereizt und hat gefunden, daß mit steigender Reizfrequenz die Dauer des Ekg sich verkürzt, also bei vollständiger Ausschaltung jeder Nervenwirkung. In anderen, mit *Dale* ausgeführten Versuchen²⁹⁾ zeigt er, daß der Vagus die Systole verkürzt, was ja *Samojloff* schon bekannt war, und daß der Sympathicus sie verlängert. Die Verkürzung der Systole bei Vagusreizung ist dort am deutlichsten, wo die Abschwächung der Kontraktion, also die inotrope Funktion, stark, die Verlangsamung, die chronotrope Funktion, wenig ausgesprochen ist. Dort, wo die Vagusreizung den Herzschlag stark verlangsamt, die Kontraktion aber nur wenig abschwächt, hat sie eine Verlängerung der Systole zur Folge (ebenso ist es mutatis mutandis mit dem Sympathicus). Das ist also ganz ähnlich wie bei der inotropen Funktion selbst: Der Vagus schwächt die Kontraktion ab, lange Pausen stärken sie aber; die chronotrope Funktion wirkt also der inotropen entgegen und so kann es kommen, daß der erste nach einer längeren, durch Vagusreizung erzeugten Pause auftretende Herzschlag eine stärkere Kontraktion und einen höheren Puls aufweist als die vorhergehenden und wahrscheinlich auch ein längeres K-Ekg. Nun müssen wir aber doch erwarten, daß sich auch unter diesen Umständen der verkürzende Einfluß der Vagusreizung irgendwie geltend machen wird, denn die wirkliche Länge dieser nach einer längeren Pause auftretenden Systole muß die Resultierende sein aus dem verkürzenden Einfluß der Vagusreizung und der ver-

längernden Wirkung der Pulsverlangsamung*). Diese Systole wird also doch kürzer sein, als wenn die Verlangsamung auf einem anderen Wege zustande gekommen wäre. Es läge nun nahe, diese Systole mit jenen zu vergleichen, die bei der Bradykardie infolge von Dissoziation vorkommen, denn es kann als sicher gelten, daß die Vagi auf die unter diesen Umständen automatisch schlagenden Kammern keinen Einfluß mehr ausüben. Leider mußten wir aber feststellen, daß bei der Dissoziation keine erkennbaren Beziehungen mehr bestehen zwischen den Längen der Herzperiode und des K-Ekg. Dies ist im Hinblick auf die erwähnten Versuche von *Mines* interessant; denn die Abquetschung des *Hisschen* Bündels entspricht der zweiten Stanniusligatur und meine Befunde sprechen demnach dafür, daß die von *Mines* gefundenen Beziehungen, wenigstens beim Warmblüter doch nicht so einfach sind. Dazu kommt noch folgendes: Wenn die Verlängerung der Systole bei der Vagusreizung nur eine Folge der Verlangsamung wäre, müßte man erwarten, daß sie auch mit dieser verschwindet. Ich habe aber gefunden, daß die durch einen längeren Stillstand verbreiterte Systole ihren Wert längere Zeit beibehält, während die Frequenz mittlerweile wieder zur Norm zurückgekehrt ist und dies steht ja auch in Einklang mit den Angaben von *Tigerstedt* und *Ryömä***). Auch bei der Acceleransreizung gehen die Pulsbeschleunigung und die Verkürzung der Systole nicht streng Hand in Hand. Ich fand, daß bei Reizung des rechten Accelerans die Beschleunigung etwas früher kommt und länger anhält als die Verkürzung der Systole, während diese bei Reizung des linken Accelerans die chronotrope Wirkung überdauert. Dies hängt wahrscheinlich mit der Verteilung der beiden Accelerantes auf die beiden Herzhälften zusammen: der rechte innerviert vorzugsweise das

*) *Fridericia* sieht die Erklärung der Tatsache, daß die Vagusreizung beim Frosch die Systole verkürzt, während man beim Warmblüter eine mit der Verlangsamung einhergehende Verlängerung findet, in den Ergebnissen der Untersuchungen von *Cullis* und *Tribe* und von *Leetham*, die gezeigt haben, daß beim Warmblüter nur die Vorhöfe direkt vom Vagus innerviert werden. Das könnte sich aber doch nur auf die chronotrope Funktion beziehen, und ist übrigens auch für diese nicht richtig, weil auch der *Tawarasche* Knoten durch den Vagus gehemmt wird. Daß der Vagus aber inotrop auf die Kammern wirkt, kann doch nicht zweifelhaft sein und demnach ist auch ein direkter Einfluß auf die Länge der refraktären Phase daselbst nicht ausgeschlossen.

**) Ich möchte darauf hinweisen, daß in dem oben (S. 332) angeführten Versuch 6 bei Reizung des rechten Vagus ein Herzstillstand von 3,58'' entstand, während die Herzperiode vorher 38 betrug. Trotzdem steigt die Dauer des K-Ekg nur von 20—21 auf 26. Wenn man die bei Dissoziation gefundenen Werte nur ganz im allgemeinen damit vergleicht, sieht man, daß diese geringe Verlängerung der Vs mit der gewaltigen Frequenzänderung in gar keinem Verhältnis steht und es wird dadurch mehr als wahrscheinlich, daß dieser nach dem langen Stillstande auftretende Herzschlag unter dem stark verkürzenden Vaguseinfluß steht, wenn auch natürlich die verlängernde Wirkung der langen Pause überwiegt.

rechte Herz und des Sinusknoten, und dieser spricht rascher auf die Reizung an, als wenn der linke Nerv gereizt wird. Dieser hat aber dafür eine nachhaltigere Wirkung auf die Dauer der Kammersystole. Es geht aus diesen Befunden, die zu neuen Untersuchungen anregen sollen, hervor, daß man gar nicht erwarten kann, daß bei der respiratorischen Arrhythmie, wo der Tonus der extrakardialen Nerven fortwährend wechselt, die Dauer des K-Ekg sich sogleich nach der Länge der vorhergehenden Herzperiode richten werde, denn die Frequenz wird offenbar viel rascher beeinflußt, während das Myokard schwerer anspricht.

Es wäre nun noch die Frage zu erörtern, ob man die Länge der unter bestimmten Bedingungen sich ergebenden Systole zur Qualität der Herzkontraktionen in Beziehung bringen kann. Der Augenschein lehrt, daß sich das gesunde Herz rasch, gewissermaßen ruckartig zusammenzieht, während das absterbende Herz nicht nur schwache, sondern auch langgedehnte Kontraktionen aufzuweisen scheint, die sogar einen peristaltischen Charakter annehmen können. Es wäre also die kurze Systole ein gutes, die lange ein schlechtes Zeichen für den Zustand des Myokards. Aber drei wichtige Befunde sprechen gerade im entgegengesetzten Sinne: Wir finden nämlich eine kurze Systole unter Bedingungen, wo die Herabsetzung der Herzkraft nicht zweifelhaft sein kann, nämlich 1. unmittelbar nach dem Ende der refraktären Phase, 2. unter dem Einflusse der Vagusreizung bei ausgesprochener inotroper Hemmung und 3. bei der Erstickung im Stadium der höchsten Herzschwäche. Wenn man nun auch diesen letzten Befund als Folge der Kohlensäurevergiftung auffassen und einen direkten Zusammenhang mit der Herzschwäche leugnen wollte, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß das gehemmte Herz im hypodynamen Zustande der Vagusreizung eine kurze Systole hat und ebenso diejenige Kontraktion, die gleich nach dem Ablaufe der refraktären Phase dem Herzmuskel aufgezwungen wird, also zu einer Zeit, wo die Contractilität sich noch nicht erholt hat. Ich glaube, daß dies für die aufgeworfene Frage entscheidend ist, und zwar um so mehr, als der Accelerans die Systole verlängert, wie aus den Versuchen von *Mines* hervorgeht. — Wenn andererseits Gifte, die das Herz schwer schädigen, die Dauer des K-Ekg verlängern [Oxalsäure, Magnesiumsulfat, Chloroform, Muscarin?, Chinin*], so müßte darin noch kein Widerspruch gesehen werden, denn

*) Hierher gehört auch die von *Fridericia* zitierte Angabe von *Schott*²⁰⁾, daß bei phosphor- und arsenvergifteten Kaninchen die Dauer des K-Ekg im Verlaufe der forstschreitenden parenchymatösen Herzmuskeldegeneration erheblich zunimmt, und zwar ohne gleichzeitige Änderung der Pulsfrequenz. *Fridericia* zieht diesen Befund zur Stütze seiner Ansicht heran, daß Herzmuskelschwäche eine Verlängerung der Systolendauer hervorrufen kann; ich möchte mich dem aber aus den oben angegebenen Gründen nicht anschließen.

man könnte sich vorstellen, daß ein Gift auf die Contractilität und die Dauer der Vs in gleichem oder auch im entgegengesetzten Sinne wirken kann, und tatsächlich hat ja das Chlorkalium, das die Herz-tätigkeit auch schwer beeinträchtigt, in meinem Versuche eine Verkürzung der Systole zur Folge gehabt. Ich möchte aber überhaupt darauf kein großes Gewicht legen, weil meine Versuche in dieser Hinsicht viel zu wenig zahlreich sind, um zu Schlüssen zu berechtigen; ich möchte in ihnen mehr eine Anregung zu eingehenderem Studium sehen.

Es kommt übrigens hier noch ein Moment in Frage: Da die verschiedenen Teile einer Herzabteilung sich nicht ganz gleichzeitig zusammenziehen, besteht die Dauer der Systole aus der refraktären Phase der einzelnen Muskelzelle und aus der „Reizausbreitungszeit“, d. i. das Intervall, um welches die Kontraktionen der zuerst und der zuletzt erregten Fasern auseinanderliegen. Die Dauer der Systole kann also nicht nur durch eine Verlängerung der refraktären Phase verlängert werden, sondern auch durch Leitungsstörungen in den Verzweigungen der *Tawaraschen* Schenkel, und es scheint, daß dies gerade beim Chinin der Fall ist, wo man so tiefgreifende Veränderungen in der Form des Ekg findet.

Klinischer Teil.

Wie ich in der Einleitung erwähnte, haben *Fridericia*, *Bazett* und *Lombard* und *Cope* Formeln angegeben, mit denen man aus der Frequenz bzw. der Dauer der Pulsperiode die zugehörige Systolendauer berechnen kann. Ich habe nun die im folgenden zu beschreibenden Untersuchungen zu dem Zweck ausgeführt, um zu einem Schlusse über die Leistungsfähigkeit dieser drei Formeln zu gelangen. Eine Zusammenstellung der für eine und dieselbe Periodendauer nach den drei Formeln berechneten Systolenlängen zeigt nun, daß diese manchmal sehr weit auseinanderliegen, und es gibt eigentlich keine Periode, für die man nach den drei Formeln dieselbe Systole finden könnte. Dies zeigt eine tabellarische Zusammenstellung aller Werte für die zwischen 20 und 300 liegenden Frequenzen; ich will aber diese große Tabelle hier nicht wiedergeben, da der Mangel an Übereinstimmung sich aus der Darstellung meiner Messungsergebnisse ebenfalls ergeben wird.

Ich habe meine Untersuchungen an einem Teil des großen Kurvenmaterials angestellt, welches im Laufe der letzten Jahre im Institute aufgenommen worden ist; für die Überlassung dieser Kurven bin ich Herrn Prof. *Rothberger* zu Dank verpflichtet. Ich habe nur diejenigen Kurven verwendet, bei denen die Zeit mit der Stimmgabel in $\frac{1}{50}$ Sek. geschrieben worden war, da nur diese eine verlässliche Messung gestatten. Mit Zeitschreibung in $\frac{1}{5}$ " (*Jacquet*) aufgenommene Kurven habe ich nur ganz ausnahmsweise herangezogen, und zwar dann, wenn

die Periodendauer und das K-Ekg so lang waren, daß der Messungsfehler nicht in Betracht kam, also fast nur bei Dissoziation. Die Dauer des K-Ekg gibt bei den drei Ableitungen gewöhnlich verschiedene Werte, was auch *Fridericia* schon betont hat; ich gebe daher in der folgenden Zusammenstellung nur die bei Abl. II gewonnenen Zahlen wieder und erwähne andere Ableitungen nur dann, wenn das bei Abl. II aufgenommene Ekg infolge Fehlens der Nachschwankung oder aus anderen Gründen eine Messung nicht zuließ. Die Kranken wurden in Rückenlage untersucht oder in sitzender Stellung mit zurückgelehntem Oberkörper, also eigentlich in halb liegender Stellung. *Lombard* und *Cope* geben für ihre Formel verschiedene Konstanten an, und zwar 28,25 im Stehen, 26 im Sitzen, 25 im Liegen und 27,5 nach Arbeit; ich habe in den folgenden Tabellen nur die Werte für liegende Kranke ausgerechnet, da wir ja immer in dieser Stellung untersuchten. Bezüglich der Ausmessung der Kurven kann ich auf das im ersten Teil Gesagte hinweisen; wo mäßige respiratorische Arrhythmie bestand, ist die mittlere Periodendauer angenommen und dort, wo die betreffende Zahl in meiner Tabelle nicht vorkam, die nächstliegende, also z. B. 60 für 61; es handelt sich dabei immer um relativ lange Perioden, so daß die kleine Ungenauigkeit nicht weiter in Betracht kommt. Ich möchte noch daran erinnern, daß *Fridericia* seine Formel nur für die zwischen 51 und 135 liegenden Frequenzen erprobt hat und daß man nach seiner Angabe Abweichungen der gefundenen von den berechneten Werten nur dann als pathologisch ansehen darf, wenn sie das Dreifache des mittleren Fehlers überschreiten, also größer sind als 0,045'' (nach unserer Schreibweise 4,5). (Siehe Tabelle S. 366—375.)

Wenn man die zu einer bestimmten Herzperiode gehörenden, nach den drei angegebenen Formeln berechneten Werte für die Systolendauer zusammenstellt, so ergibt sich, daß die Zahlen mehr oder weniger von einander abweichen, und zwar in verschiedener Weise, je nach der Länge der Herzperiode. Ich gebe im folgenden aus der großen von mir berechneten Tabelle einige Zahlen wieder:

p	Frequenz	Dauer des K-Ekg nach			
		Fridericia	Bazett		Lombard und Cope
			Männer	Frauen	
300	20	55	64,1	69,3	53,7
200	30	48,1	52,3	56,6	43,8
100	60	38,2	37	40	31
75	80	34,7	32	34,6	26,7
60	100	32,2	28,7	31	24
50	120	30,3	26,2	28,3	21,9
41	ca. 150	28,1	23,4	25,5	19,6
30	200	25,5	20,2	21,9	17
20	300	22,3	16,5	17,9	13,9

25*

Man sieht, daß bei der niedrigsten Frequenz (20) die Formel von *Fridericia* mit der von *Lombard* und *Cope* gut übereinstimmt, während die von *Bazett* viel zu große Werte gibt. Wir wollen dabei vorläufig unberücksichtigt lassen, daß *Fridericia* seine Formel für so niedrige Frequenzen nicht angegeben hat. Bei ungefähr normalen Frequenzen (60–100) stimmt die Formel von *Fridericia* mit der von *Bazett* ganz gut, während die von *Lombard* und *Cope* zu kleine Werte gibt und bei den hohen Frequenzen gibt die Formel von *Fridericia* die höchsten Zahlen, die von *Lombard* und *Cope* die niedrigsten.

Wenn man nun meine in den großen Tabellen übersichtlich zusammengestellten Messungsergebnisse durchsieht, so stellt sich heraus, daß sie mit den nach *Fridericia* und nach *Bazett* berechneten Werten auffallend gut übereinstimmen; manchmal kommt die eine, manchmal die andere Formel dem gemessenen Wert am nächsten; die Formel von *Lombard* und *Cope* gibt überall zu kleine Werte. Wenn wir nun daran erinnern, daß man nach *Fridericia* pathologische Verhältnisse erst dann annehmen darf, wenn der gefundene Wert von dem berechneten um mehr als 4,5 abweicht, und daß unsere Zahlen ja fast ausnahmslos von pathologischen Fällen herkommen, wird die Übereinstimmung mit den berechneten Zahlen noch auffallender. Es bleiben nur sehr wenige Fälle übrig, die man nach *Fridericia* als pathologisch ansehen dürfte, und ich stelle diese in der folgenden kleinen Tabelle zusammen.

Laufende Nr.	p	Dauer d. K-Ekg		Differ.	Klinisch	Ekg
		gemessen	n. <i>Fridericia</i>			
39	90	31	36,8	– 5,8	Kombin. Klappenfehler	Sehr hohes, breites P, hohes T.
46	92	43	37,1	+ 4,9	Kombin. Klappenfehler	Im Auf- und Abstieg gespaltenes breites R. Superposition.
54	38	22	27,6	– 5,6	Hypoplasie	
75	93	32	37,1	– 5,1	Hypertrophie rechts	
76	64	28	33	– 5	Hypertr. beid. Ventr.	
92	79	30	35,1	– 5,1	Dilatation	
101	64	27	33	– 5	Asthma	TI und TII neg., TIII pos. ($V_s = 30$).
107	43	23	28,8	– 5,8	Nach Purpura	Hohes T.
116	37	23	27,5	– 4,5	Basedow	Superposition.
121	60	27	32,2	– 5,2	Basedow	Hohes T, Kurve verzitert.
144	43	24	28,8	– 4,8	Nach Arbeit	Keine Superposition.
157	64	27	33	– 6	Nervös	Messung bei Abl. I, TII und TIII fehlen
178	46	25	29,5	– 4,5	Tachykardie	

Es scheiden dabei zunächst diejenigen Fälle aus, wo infolge der hohen Frequenz eine Superposition der P-Zacke auf die vorhergehende

Nachschwankung bestand, weil unter diesen Umständen das Ende der T-Zacke nicht genau zu bestimmen ist, so daß man leicht einen zu kleinen Wert für die Dauer des K-Ekg bekommt. Dahin gehören die Nr. 54 und 116. Es ist ferner 157 auszuschneiden, weil der Wert bei Abl. I gewonnen wurde und dieser nicht mit demjenigen übereinstimmen muß, der bei Abl. II zu erwarten gewesen wäre (bei Abl. II und III fehlte die Nachschwankung). Bei 101 kann die Differenz auf die Negativität der Nachschwankung bezogen werden, da ja solche Ekg nach *Fridericia* gewöhnlich eine zu kurze V_1 ergeben; bei Abl. III war die Nachschwankung in diesem Falle positiv und das so gemessene Ekg wäre nur um 3 zu kurz gewesen. Die Nr. 107 und 144 stehen gerade an der Grenze derjenigen Frequenz, für die *Fridericia* seine Formel erprobt hat, so daß die Differenz bei ihnen vielleicht auch begrifflich erscheint.

Ich habe in meinen Tabellen 178 Fälle zusammengestellt und von diesen bleiben demnach nur 7 übrig, die eine nach *Fridericia* als pathologisch zu bezeichnende Differenz aufweisen. Unter diesen haben 6 eine zu kurze und nur einer eine zu lange Systole. Es handelt sich dabei, wie ich durch eine Nachuntersuchung feststellte, ausschließlich um Ekg mit positiver Nachschwankung, und nur in einem Falle (121) war die Kurve verzittert, die Differenz konnte aber auch bei dieser nicht auf eine fehlerhafte Messung zurückgeführt werden. Die wenigen Fälle, die eine größere Abweichung von dem berechneten Werte ergeben, gehören ganz verschiedenen pathologischen Zuständen an; ich konnte in ihnen nichts Gemeinsames finden, was die Abweichung hätte erklären können, und glaube, daß diese auch in Anbetracht der sehr geringen Zahl der Fälle keine besondere Bedeutung hat.

Die weitgehende Übereinstimmung zwischen den nach *Fridericia* bzw. *Bazett* berechneten und den gemessenen Werten ist nicht nur ein Zeichen dafür, wie brauchbar diese Formeln sind; ich habe auch nach dem Ausfalle meiner Tierversuche gar nichts anderes erwartet. Wie sollte eine Erhöhung des Entleerungswiderstandes durch Aortenstenose oder gar durch Hypertonie eine Verlängerung der Systole zur Folge haben, wenn dies beim Hunde erst bei fast vollständigem Verschuß der Aorta geschieht? Die Tierversuche haben gezeigt, daß sehr energische Eingriffe notwendig sind, wenn man eine sichere Veränderung in der Dauer des K-Ekg erzielen will, und ich glaube, daß es beim Menschen entsprechende Zustände gar nicht gibt, weil sie mit dem Leben nicht vereinbar wären. Ich glaube daher auch, daß der Bestimmung der Länge des K-Ekg zu differentialdiagnostischen Zwecken keine Bedeutung zukommt. Bevor wir diesen Schluß aber als sicher hinstellen, wollen wir noch die bei unregelmäßiger Herztätigkeit und bei Reizleitungsstörungen gewonnenen Ergebnisse ins Auge fassen. (Siehe S. 376.)

A. Fälle mit regelmässiger Herzrhythmicität.
 Abkürzungen: AI, AS, MI, MS, PI, PS für Insuff. bzw. Stenose der einzelnen Klappen.

Lfd. Nr.	Prot. Nr.	Alter	P	V.	Friedrichs	Bazett		Lombard-Cope	Klinisch	Ekg
						Männer	Frauen			
I. Klappenfehler.										
Aortenstenose										
1	266	50	91,5	34,5	37,1	---	38,4	29,8		
2	194	18	58	31	31,6	27,9	---	23,4		
3	154	13	60	31	32,2	28,7	---	24	mäßige AI + AS.	Form der linksseitigen Extrasystole.
4	311	58	68	34	33,7	30,7	---	25,8	Cor bovinum.	
5	339	?	80	33	35,4	33,1	---	27,7	+ Stenose?	
6	432 I	48	50	27	30,3	26,2	---	21,9		Großes, breites P.
7	432 III	48	50	30	32,7	29,4	---	24,6	Klinisch typisch.	P breit und gespalten.
8	652	30	62	30	29,5	25,1	---	21,1	Klinisch typisch.	Superposition?
9	670	42	93	34	37,1	35,5	---	29,8	Klinisch typisch.	Hohes T.
10	682	33	82	33	35,7	33,5	---	28,1		R gespalten, T hoch positiv.
Mitral-Insuff.										
11	160	67	88	35	36,5	34,6	---	29	+ Emphysem. Dilat. + Hyp. MI funktionell? Leitungstö. rung, dann Dissoziation.	T schwach positiv.
12	179	36	58	32	31,6	27,9	---	23,4	+ gering AS, links stark hypertr. Klinisch typisch.	T in allen Abl. negativ.
13	205	21	50	28	30,3	26,2	---	21,9	+ Nephritis Hyp. links.	
14	241	29	48	29	29,9	---	27,7	21,5		P groß u. breit, R breit u. gespalten, T flach pos. Schenkelblock rechts?
15	250	?	66	29	33,2	30,1	---	25,2		P mäßig hoch.
16	260	?	65	32	33	---	32,1	24,9	+ MS.	
17	577	20	88	35	36,5	34,6	---	29	typisch. Hypertr. links.	
18	603	24	67	34	33,2	30,1	---	26,2	typisch. Odeme an den Beinen.	Sehr hohes R.
19	646	29	68	30	33,7	30,7	---	25,8		P vielleicht etw. breiter.
20	749	27	61	31	32,2	28,7	---	24		T hoch.

Lfd. Nr.	Prot.-Nr.	Alter	P	V,	Fried-ricia	Bazett		Lombard Cöpe	Klinisch	Ekg
						Männer	Frauen			
Kombin. Klappenfehler	38	246	54	29	31,2	—	29,5	22,9	Mitral- u. Trikusp.-Fehler	P groß und breit, T in allen Ableit. negativ. T in allen Ableitungen positiv. P breit, S gespalten, T pos. In Abl. III Form der linksseit. Extrasystole. R zweimal gespalten.
	39	263	90	32	36,8	—	37,9	29,4	MS, AI. Keine Hyp. links.	
	40	270	29	52	30,7	26,7	—	22,3	AI, AS, MI	
	41	271	42	58	31,6	27,9	—	23,4	AI, AS, MI.	
	42	272	43	68	33,7	30,7	—	25,8	AI, MI.	
43	317	46	87	36,5	34,6	—	29	Mitr. u. Aortafehler.		
44	346	28	72	32	34,3	—	26,3	Mitr. u. Aortafehler		
45	408	35	50	30	30,3	—	28,3	MI, AI.		
46	906 I	43	110	42	39,3	38,6	—	32,4	MS, AI. Galopprrh. u. fühlbare Anakrotie d. Pulses.	
			92	42	37,1	35,5	—	29,8		
2. Bildungsfehler.										
Septum def. off. Duct. Rotalli	47	253 I	69	32	33,7	—	33,2	25,8		T flach, positiv. verzittert, T III negativ. In allen Abl. Form d. links. E.-S.
	48	252 I	68	32	33,7	—	33,2	25,8		
	49	735 III	69	28		32,2	28,7	—	24	
Hypoplasie	50	720	52	31	30,7	26,7	—	22,3	Enorme Dilat., daher beträchtl. Erweiterung entsprechend d. Pulmon. (oder d. l. Vorhof?), starke Pulsat. im 2. u. 3. I.-R.	
	51	267	68	31	33,7	—	33,2	25,8	Hypopl. d. Herzens u. d. Gefäße, sowie des Genitale. Status lymphat.	

P groß, hohes T.
P klein, P-R = 17.
Superposition von P u. T.

Pendelherz, schmale Aorta, lan-
ger, schmaler Thorax.
Rö.: mediangestelltes Herz, r.
Vorhof dilatiert.
Rö.: normal. Pendelherz?

52	570	30	48	27	29,9	25,6	21,5
53	681	20	80	30	35,4	33,1	27,7
54	692	26	38	22	27,6	22,8	19,1

3. Hypertrophie.

links	176 I	17	64	28	33	29,7	24,9
55	176 I	17	64	28	33	29,7	24,9
56	314 I	64	59	29	32,2	28,7	24
57	329	18	50	30	30,3	26,2	21,9
58	331 III	51	94	41	37,5	36	30,8
59	441 I	59	74	34	34,7	32	26,7
	III	74	74	37			
60	582	22	57	28	31,6	27,9	23,4
61	597	21	60	30	32,2	28,7	24
62	647	26	76	34	34,7	32	26,7
63	662	35	55	30	31,2	27,3	22,9
64	663	26	57	29	31,6	27,9	23,4
65	665	34	59	29	32,2	28,7	24
66	680	?	70	30	34	33,7	26,1
67	684	34	64	30	33	29,7	28,9
68	694	?	78	32	35,1	32,7	27,4
69	164	45	65	31	33	29,7	24,9
70	165	50	86	37	36,3	34,3	28,7

Nephritis?
Nephritis, Hypertr. cordis, An-
deutung r. Gallop.
Schnellläufer, Hypertr. links.
Klinisch keine Hypertr.
Rö.: starke Hyp. l.; stark heben-
der Spitzenstoß.
Rö.: Hyp. l.; hebender Spitzen-
stoß, Struma.
Rö.: starke H. l.; hebender Ss.,
leises syst. Ger. a. d. Spitze u.
im 2. IR.
Nephritis. Rö.: deutl. H. links.
Rö.: deutliche Hyp. links.
Rö.: deutliche Hyp. links, Ne-
phritis.
Blasesendes syst. Geräusch a. d.
Spitze, Hypertonie.
Töne rein, Spitzenstoß, hebend.
Rö.: Hypertr.?
Arteriosklerose, Apoplexie.
Leichte Hypertr. links, deutliche
Arteriosklerose.

Abl. III: Form d. links-
seit. E.-S.
Abl. III: R hoch, T neg.
Abl. III: tiefes S, T pos.
Abl. III: Tiefes, schma-
les S, T positiv.
Abl. III: R klein, kein
S, T negativ.
Abl. III: Kleines S.
Abl. III: R = S = 2 mm,
T negativ.
Abl. III: R = 10, kein
S, T klein, positiv.
Abl. III: R = 2-6,
kein S.
Abl. III: S = 3-5,
kein R, kein T.
Abl. III: R = 3, S = 5.
Abl. III. Sehr kleine
Ausschläge.
Abl. III: Zieml. tiefes,
gespaltenes S.
Hohes T.

Lfd. Nr.	Prot.-Nr.	Alter	P	V	Friedrichs	Bazett		Lombard-Cöpe	Klinisch	Ekg
						Männer	Frauen			
71	212	?	80	36	35,4	...	35,8	27,7	Beginnende Arteriosklerose, Rö.: Dilatation d. I. Ventri., Verbreitung d. Aortenschattens.	Abt. III: tiefes S, T neg.
72	249	?	87	36	36,5	...	37,4	29	Aortensklerose?	Großes, breites P II.
73	282	61	48	27	29,9	25,6	...	21,5	Bedeut. Aortensklerose.	
74	695	?	44	26	29	24,5	...	20,6	Breiter Aortenschatten.	
75	569	25	93	31	37,1	36,5	...	29,8	Kriegsteilnehmer.	
76	583	22	64	27	33	29,7	...	24,9	Bronch. diff. Töne rein.	
4. Myokarditis.										
77	155	13	60	30	32,2	...	31	24	Lues. Hyp. links, rechts?	Superposition.
78	313	48	45	27	29,2	...	26,8	20,9	Chron. Myokard. Influenza.	Eigentümlich geformtes Ekg. mit mehrzackiger Nachschwankung.
79	482	45	50	34	30,3	26,2	...	21,9	Lues.	Kleines, gespaltenes R.
80	520	18	63	31	32,7	29,4	...	24,6	Auffallend leise Herztöne.	Hohes T.
81	539	43	76	32	34,7	32	...	26,7	Auffallend leise Herztöne. Verdacht auf Myokard.	
82	748	25	72	31	34,3	31,5	...	26,3	Myok. ? Wegen Erschöpfung in Behandlung.	
83	750	39	57	30	31,6	27,9	...	23,4	Myok. ? Herzbefund neg. Im Felde stark abgemagert.	
84	799	38	74	34	34,7	32	...	26,7	Myok. ? Herztöne sehr leise.	T sehr hoch.
85	826	39	67	30,5	33,2	30,1	...	25,2	M. nach Sepsis. breite Aorta, Extrasystolen.	III. tiefes S, T flach, negativ.
5. Dilatation.										
86	199	40	81	30	35,4	33,1	...	27,7	Dil. nach Tauchversuchen. Kräftiges Herz.	
87	279	59	65	34	33	29,7	...	24,9	+ Verbreit. d. Aorta. Vol. pulm. auctum.	Doppelzackiges R.
88	690	26	58	28	31,6	27,9	...	23,4	Rö.: großes Herz, Taille verstrichen. Kriegsteilnehmer.	III. R = 2, S = 5, kein T.

89	717	?	86	34	36,3	34,3	28,7	Dil. d. Herzens und der Aorta. Kriegsteilnehmer.	P. groß und breit.
90	728	27	47	27,5	29,7	25,4	21,2	Kriegsteilnehmer, Herzklopfen u. Dyspnoë bei Anstrengung.	
91	747	38	59	30	32,2	28,7	24	„Früher Hypertr., jetzt kleine Erweiterung. Myokard?“	
92	764	?	79	30	35,4	33,1	27,7	Dil. d. Herzens u. d. Aorta, asthenisch gebautes Herz, syst. Ger. a. d. Spitze, Spaltg. u. Acc. d. 2. Pulm. Tons.	
93	773	43	53	29	30,7	26,7	22,3	Überanstrengung im Felde.	
6. Stenokard. Anfälle.									
94	244	56	54	26	31,2	27,3	22,9	Lebereirrh. diast. Galopp.	III. tiefes S.
95	390	?	59	27	32,2	28,7	24	Schmerzen i. link. Arm, Beklemmung.	III. tiefes S, kein T.
96	401	48	53	28	30,7	26,7	22,3	Anfälle seit 6 Wochen.	III. mäßig tiefes S, T flach, negat.
7. Herzschwäche.									
97	295	55	67	36	33,2	30,1	25,2	Besserung nach Apocynum.	
98	332	55	48	28	29,9	25,6	21,5		
8. Perikarditis und Concretio cordis.									
99	182	24	67	31	33,2	30,1	25,2		T hoch.
100	496	32	50	30	30,3	28,2	21,9	Residuen nach Perikarditis.	
9. Störungen des Lungenkreislaufs.									
101	312	52	64	27	33	29,7	24,9	Asthma bronch.	TI u. II negat.
102	772	53	62	33	32,7	29,4	24,6	Ausgedehnte Pleuraschwarte lks.	
103	170	32	54	32	31,2	27,3	22,9	Emphysem.	
104	172	11	64	31	33	29,7	24,9	Dextrokardie.	
105	592	26	57	28	31,6	27,9	23,4	Rechts Pleuraschwarte, Herz quer gelagert.	
10. Herzbeschwerden nach Infektionskrankheiten.									
106	344	33	64	31	33	—	32,1	E-S nach Influenza.	
107	358	63	43	23	28,8	24,3	20,3	Purpura rheumatica.	

Lfd. Nr.	Prot.-Nr.	Alter	P	V.	Fried-rica	Bazett		Lom-bard Cöpe	Klinisch	Ekg
						Männer	Frauen			
108	417	28	70	30	34	31,1	—	26,1	Malaria tropica.	P-R = 24. T posit.
109	478	37	53	29	30,7	26,7	—	22,3	Nach Diphtherie u. Ruhr.	
110	755	36	69	33	34	31,1	—	26,1	Nach sept. Endok.	
111	758	39	78	30	35,1	32,7	—	27,4	Nach Typhus.	
11. Basedow und Myxödem.										
112	218	?	62	32	32,7	—	31,7	24,6	Basedow.	Breites P, R gespalten. Superposition?
113	353	48	48	28	29,9	—	27,7	21,5	Typischer Bas dow.	
114	362	26	60	34	32,2	28,7	—	24	Frischer Basedow. Struma u. Exophth. beträchtlich.	
115	363	17	49	30	29,9	25,6	—	21,5	Basedow seit 6 Mon.	
116	380	34	37	23	27,5	—	22,7	19	Reizerscheinungen von seiten d. r. Symp.	
117	431	13	34	24	26,6	—	23,3	18,1		
118	438	44	40	26	28	—	25,5	19,6		
119	439	29	56	28	31,6	27,9	—	30,2		
120	465	28	73	32	34,3	31,5	—	34,1		
121	762	?	60	27	32,2	—	31	24	B. ? „verstärkte Herzaktion“.	
122	356	32	65	30	33	—	32,1	24,9		
12. Varia.										
123	197	23	56	28	31,6	27,9	—	23,4	Chron. Bleivergift.	T II hoch, pos., P norm.
124	230	?	60	28	32,2	—	31	24	Linksseit. Sympathicuslähmung.	
125	369	13	60	30	32,2	—	31	24	Orthostat. Albuminurie.	
126	377	13	68	34	33,7	—	33,2	25,8		
127	402	50	73	31	34,3	31,5	—	26,3	Bewußtlosigk. b. Zurücklehnen.	
128	440	49	50	29	30,3	—	28,3	21,9	Ca mammae. Thoraxresektion.	
129	453	36	44	28	29	—	26,5	20,6	Ca. uteri.	
130	152	56	69	33	33,7	30,7	—	25,8	Nikotinabusus, Arteriosklero-c. Diabetes.	
131	514	?	50	26	30,3	26,2	—	21,9	Soldat, embryokard. Rhythmus.	
132	519	43	58	32	31,6	27,9	—	23,9	Seit 5 Jahren Gelenkrheum. embryokard. Rhythmus.	

Myxödem

133	753	25	56	26	31,6	27,9	—	23,4	Atembeschwerden, Albuminurie.
134	763	?	61	30	32,2	28,7	—	24	Unreine Töne, Accent. des 2. Pulm.-Tones.
135	777	42	43	28	28,8	24,3	—	20,3	Soldat. Stechen im Herzen, Herzklopfen, Atemnot, unreine Töne.
136	785	22	55	33	31,2	27,3	—	22,9	2. Aufnahme.
			57	29	31,6	27,9	—	23,4	Herzklopfen u. Atemnot n. Anstrengung.
137	343	44	97	33	37,5	36	—	30,9	Hohes T.
138	330	22	69	34	33,7	30,7	—	25,8	
			65	32	33	29,7	—	—	
139	540	23	64	27	33	29,7	—	24,9	
			62	28	32,7	29,4	—	24,6	
140	691	21	62	28	32,7	29,4	—	24,6	
141	774	44	81	35	35,4	33,1	—	27,7	
141a	187	20	63	30	32,7	—	31,7	24,6	
141b	374	19	68	28	33,7	30,7	—	25,8	

13. Vor und nach Arbeit.

142	262	43	49	27	29,9	27,7	21,5	vor	Cholelithiasis, präyst.
			44	24	29	26,5	20,6	nach	Ger. unreiner 2. Ton.
143	263	33	90	32	36,8	37,9	29,4	vor	Mitralsten., Ao.-Insuff.
			57,5	30	31,6	30,2	23,4	nach	s. Nr. 39.
144	271	42	58	28	31,6	27,9	23,4	vor	s. Nr. 41.
			43	24	28,8	24,3	20,3	nach	s. Nr. 42.
145	272	43	69	31	33,7	30,7	25,8	vor	Bi. u. Trigemini.
			56	28	31,6	27,9	23,4	nach	Keine E—S mehr.
146	503	37	52	23	30,7	26,7	22,3	vor	Brustschuß. Schwarte l.
			38	26	27,6	22,8	19,1	nach	
147	508	?	51	31	30,3	26,2	21,9	vor	
			40	28	27,9	23,1	19,3	nach	
148	535	19	68	32	33,7	30,7	25,8	vor	
			43	26	28,8	24,3	20,3	nach	
149	777	42	55	33	31,2	27,3	22,9	vor	Grenzen normal, Töne unrein, Extrasystolen
			46	30	29,5	25,1	21,1	nach	

Lfd. Nr.	Prot.-Nr.	Alter	P	V ₂	Fried- ricia		Bazett		Lombard Cöpe	Klinisch	Ekg
					Männer	Frauen	Männer	Frauen			
14. Nervöse.											
150	151 I III	38	68	34	33,7	30,7	—	—	25,8	Typische Neurasthenie.	TI sehr hoch, TIII neg.
151	153 ?	?	67	31	33,7	30,7	—	—	25,8	Anfälle von Beklemmung ohne Angstgefühl, mit raschem, arh. Puls. Im Anfall Polyurie.	T pos.
152	190	47	66	33	33,2	—	32,5	—	25,2	Fette Frau, Herz norm. Schmerzen i. d. Herzgegend, Anfälle von Dyspnöe, resp. Arrhythmie.	TIII flach, neg.
153	191 ?	?	71	33	34	—	33,7	—	26,1	Herz normal, Anfälle v. Herzklopfen resp. A. Aschner pos. Nervöse Beschwerden.	
154	217	35	80	34	35,4	—	35,8	—	27,7	Nervöse Beschwerden.	
155	219	22	74	33	34,7	—	34,6	—	26,7	Nervöse Beschwerden.	
156	237 ?	?	54	30	31,2	—	29,5	—	22,9	Herzneurose.	
157	243 I	23	64	25	33	29,7	—	—	24,9	Herzneurose, ulc. ventr.	TII u. III fehlt.
158	285 ?	?	81	32	35,4	33,1	—	—	27,7	Anfälle v. Atembeschwerden b. Nacht. nervös, sexuell abstinent.	
159	294	12	58	30	31,6	30,2	—	—	23,4	Während d. Aufn. ängstlich u. aufgeregt, zeitweise Tachyk. u. E.S.	
160	315	37	45	27	29,2	24,8	—	—	20,9	Herzneurose, nervöse Magenbeschw.	
161	427 I	37	54	29	31,2	27,3	—	—	22,9	Neurastheniker, Vor 1 Jahr Blattern.	TII fehlt, SIII tief, TIII neg.
162	511 ?	?	70	30	34	31,1	—	—	26,1	Angebl. Ohnmacht nach Anstrengung.	
163	513	39	94	37	37,5	36	—	—	30,8	Normal?	
164	549	26	64	32	33	29,7	—	—	24,9	Stechen u. Schmerz i. d. Herzgegend.	
165	556	30	52	28	30,7	26,7	—	—	22,3	Tach., Herzkl. u. Atemnot b. Anstrengung.	
166	575	33	57	29	31,6	27,9	—	—	23,4		

167	578	20	60	28	32,2	28,7	24	F. 100 auch bei Bettruhe. Kurz. syst. Ger. a. d. Spitze. RÖ.: normal.
168	659	19	40	26	28,4	23,8	19,9	RÖ.: auffallend ausgieb. Exkurs. d. l. Ventr.
169	741	37	75	32	34,7	32	26,7	Seit 20 Jahr. Atemnot u. Herzkl. b. gering. Anstrengung. E-S. Herzneurose nach Verschüttg.
170	781	24	56	30	31,6	27,9	23,4	
15. <i>Bradykardie ohne Leitungsstörung</i> (p = 80 und darüber; F unter 75).								
171	525	31	88	36	36,5	34,6	29	Ohnmachtsanf. ohne Krämpfe.
172	733	28	80	36	35,4	33,1	27,7	
173	787	66	89	37	36,8	35,1	29,4	breites P.
174	963	38	150	44	43,7	45,3	39,5	Keine Leitungsstörung. Vagusdruck r. stark wirksam (Stillstand durch 6·7'').
175	224	56	160	43	44,6	46,8	39,2	Sinusblock.
			320	45				

Hierher gehören noch die unter folgenden laufenden Nummern angeführten Fälle, die wir, um Raum zu sparen, nicht noch einzeln abdrucken: Nr. 1, 5, 9, 11, 17, 28, 29, 37, 39, 43, 46, 53, 58, 70, 71, 72, 75, 86, 89, 137, 141, 154 und 163.

16. *Tachycardie*¹⁾ (P unter 60, F über 100).

176	269	43	70	32				Außer Anfall.
177	692	26	38	22	25,5	20,2	17	Im Anfall.
178	698	?	46	25	27,6	22,8	19,1	RÖ normal. Pendelherz?
					29,5	25,1	21,1	

Hierher gehören noch die unter folgenden laufenden Nummern angeführten Fälle, die wir, um Raum zu sparen, nicht noch einzeln abdrucken: Nr. 2, 6, 8, 12, 13, 14, 22, 23, 26, 30-34, 36, 38, 40, 41, 45, 50, 52, 54, 57, 60, 63, 64, 73, 74, 78, 79, 83, 88, 90, 93, 94, 96, 98, 100, 103, 105, 107, 109, 113, 115-119, 123, 128, 129, 131, 132, 133, 135, 136, 142-149, 156, 159, 160, 161, 165, 166, 168 u. 170.

¹⁾ Viele Fälle von Tachycardie, besonders bei Vorhofflimmern, eignen sich nicht zur Messung, weil nicht sicher zu entscheiden ist, ob nicht in der Nachschwankung eine P-Zacke verborgen ist.

Respiratorische Arrhythmie.

Wenn wir bei einer ausgesprochenen respiratorischen Arrhythmie die Schwankungen in der Länge der Herzperiode und die zugehörige Dauer des K-Ekg bestimmen, so sehen wir vor allem, daß diese auch

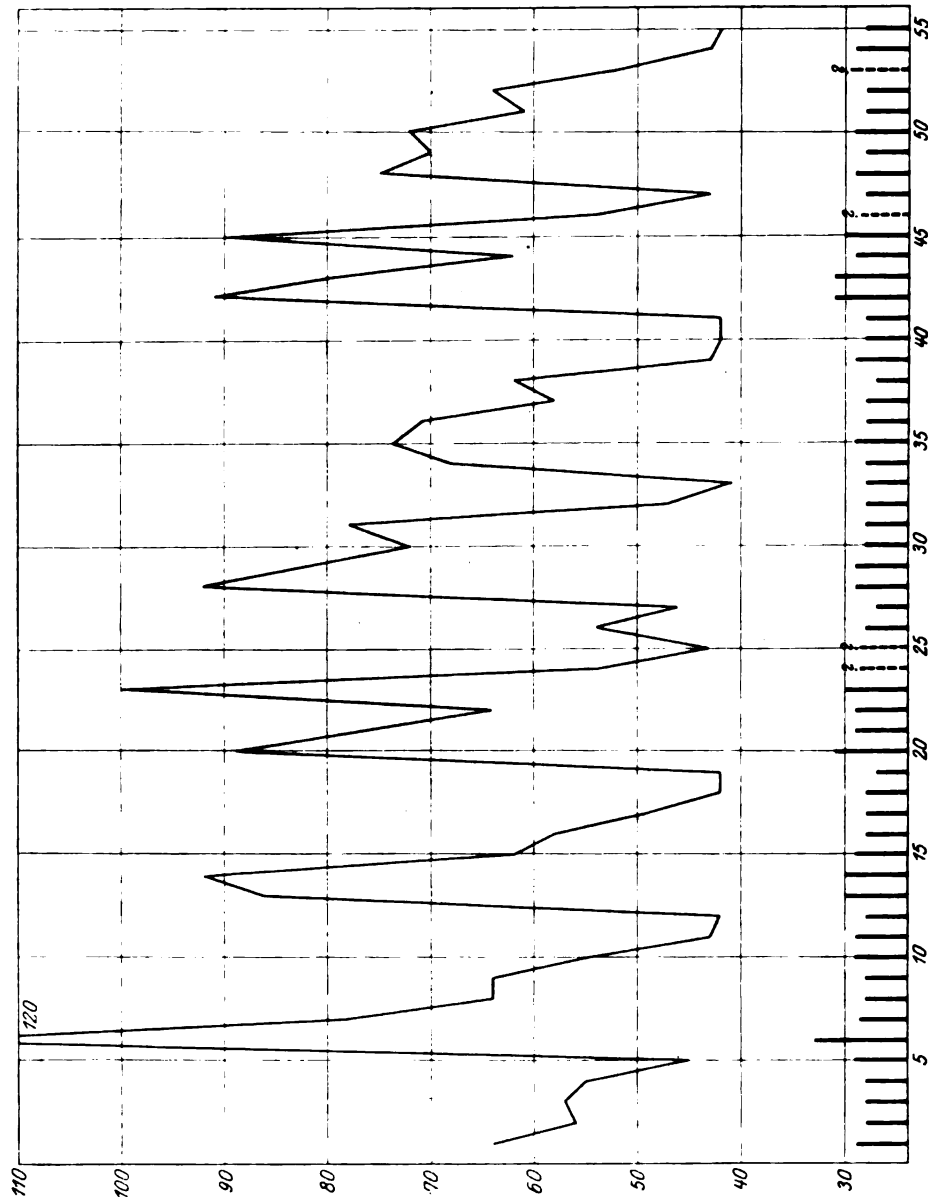


Abb. 4.

dann nur sehr geringen Schwankungen unterworfen ist, wenn sehr ungleiche Herzperioden aufeinanderfolgen. Dies sieht man am besten an einer graphischen Darstellung, weil sie einen guten Überblick über

ein längeres Kurvenstück bietet. Eine solche Darstellung zeigt die vorstehende Abb. 4. Sie stammt von einem 39jährigen Soldaten (Prot.-Nr. 929) und ist nach dem Vorgange von *Kaufmann* und *Rothberger* angefertigt. In der Abszisse sind die Nummern der aufeinanderfolgenden Herzschläge der Reihe nach aufgeschrieben, wobei ich mich wegen der zur Wiedergabe erforderlichen Verkleinerung damit begnüge, nur die jedem fünften Schläge entsprechende Nummer aufzuschreiben. Die Zahl 5 bedeutet also das Intervall zwischen den Systolen 4 und 5. In der Ordinate ist die Länge dieses Intervalls in $\frac{1}{100}$ Sekunden aufgetragen und diese Punkte sind miteinander verbunden. Läuft die gezeichnete Kurve also in dem Abszissenpunkt 15 durch die Ordinatenhöhe 62, so bedeutet das, daß die Länge des Intervalls zwischen den Systolen 14 und 15 0,62'' beträgt. Da die längeren Herzperioden höher hinaufreichen, zeigt der Anstieg der Kurve eine Verlangsamung, der Abstieg eine Beschleunigung des Herzschlages an. Die auf- und absteigende Kurve läßt also die durch den wechselnden Tonus der extrakardialen Nerven erzeugten Schwankungen des Sinusrhythmus erkennen. Unten habe ich in Form senkrechter Striche die Länge des zu jedem Schläge gehörenden K-Ekg angegeben. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, wie außerordentlich stark der Sinusrhythmus schwankt und wie dagegen die Dauer der einzelnen Systolen nur sehr geringe Unterschiede aufweist. Immerhin ist dort, wo die Sinuskurve sehr stark ansteigt, wo also der Vagustonus stark überwiegt, auch eine Verlängerung der Systole zu erkennen, d. h. also, daß die nach der langen, durch die Hemmung erzeugten Pause folgende Kammerkontraktion länger dauert. Man sieht das besonders deutlich beim Schlag 6, wo die Periode plötzlich von 45 auf 120 anwächst und die Dauer des K-Ekg sich von 28 auf 33 verlängert. Dasselbe finden wir, wenn auch weniger ausgesprochen, bei den Schlägen 13, 14, 20, 23, 42 und 43. Daß aber die Dauer des K-Ekg mit der Länge der Herzperiode nicht genau parallel geht, ist ebenfalls aus der graphischen Darstellung zu ersehen.

Über die weiteren Fälle kann ich nun kürzer berichten.

Prot. Nr. 157. 4jähr. Mädchen, 1 Monat nach Gelenkrheumatismus. Es sind 10 aufeinanderfolgende Herzperioden gut meßbar und ergeben folgende Werte: 60 68 54 49 69 68 72 57 70 70
 31' 31' 30' 31' 30' 30,5' 31' 31' 31' 30,5'. Die Dauer des K-Ekg ist also fast konstant, während die Länge der Sinusperioden zwischen 49 und 72 schwankt.

Prot. Nr. 573. 32jähr. Diener, sehr nervös, substernale Struma (Röntgen), leichte Hypertrophie des linken Ventrikels: 54 98 96 92 96 64 52 98 90
 30' 31' 31' 32' 31' 30' 28' 31' 30'. Hier bestehen bruske Schwankungen der Sinusfrequenz, denen die Dauer des K-Ekg manchmal folgt, aber auch da in sehr engen Grenzen.

Prot. Nr. 756. 30jähr. Mann, Verdacht auf Myokardaffektion.

48 53 55 63 72 66 64 56 54
32' 33' 32' 32' 33' 33' 34' 32' 32' · Geringe Schwankungen, auffallend langes K-Ekg.

Prot. Nr. 410. 36jähr. Ingenieur, ausgesprochene respiratorische Arrhythmie, Vagus stark druckempfindlich, Nicotinabusus. Die Herzperioden schwanken zwischen 64 und 96, die Dauer des K-Ekg zwischen 29 und 32.

Prot. Nr. 443. 38jähr. Ingenieur, klinisch normal, seit 12 Jahren starke respiratorische Arrhythmie, schwere nervöse Stigmata. Die Perioden schwanken zwischen 38 und 74, die Dauer des K-Ekg beträgt 25, ist aber bei den kürzeren Herzperioden wegen der Superposition der Vorhofzacke auf die vorhergehende Nachschwankung nicht genau meßbar.

Endlich gebe ich noch den folgenden Fall genauer wieder, weil er wegen der sehr niedrigen Frequenz und seines Verhaltens nach Atropininjektion einiges Interesse verdient.

Prot.-Nr. 224. 56jähriger Mann.

Nr.	p	V _s		Nr.	p	V _s	
<i>Ableitung I</i>				8	125	36	
1	153	43		9	132	34	
2	236	42	Sinusblock?	10	24	36	
3	166	43		3. Stück			
4	152	42		1	96	38	
5	234	43		2	110	38	
<i>Ableitung II</i>				3	54	34	
1	160	43		4	96	37,5	
2	160	43		5	110	37	Vorhofflimmern
3	320	43	Sinusblock (320 = 2 × 160)	6	148	39,5	
4	160	43		7	114	36	
5	150	42,5		8	148	37,5	
Nach 1 mg Atropin subcutan. 1. Stück				9	116	37	
1	57	37		4. Stück			
2	145	39,5		1	76	38,5	
3	58	35		2	74	38	
4	140	39		3	78	37	
5	57	37	atrio-ventrik. Bigeminie	4	80	39	
6	143	39,5		5	81	38	
7	58	36		6	82	39	3/4 Stunden nach der Atropininjektion
8	176	38		7	96	39	
9	56	38		8	74	37,5	
2. Stück				9	116	38,5	normale Sukzession
1	52	33,5		10	144	39	
2	119	38,5		11	144	37,5	
3	52	34		12	216	38,5	
4	120	37,5	atrio-ventrik. Bigeminie	13	188	40	
5	54	34		14	174	39	
6	122	58		15	134	39	
7	52	34		16	54	36	

Das vor der Injektion bei Abl. I aufgenommene Stück zeigt zwei Intervalle (Nr. 2 und 5), die wahrscheinlich wieder aus je zwei Intervallen zusammengesetzt und demnach auf einen Sinusblock 2:1 zurückzuführen sind ($234 = 2 \times 117$ und $236 = 2 \times 118$). Die Dauer des K-Ekg ist trotzdem überall gleich. Auch bei Abl. II finden wir ein solches Doppel-Intervall ($320 = 2 \times 160$) und auch da wird nach dieser langen Pause das K-Ekg nicht länger. Nach Atropin entsteht zuerst eine atrioventrikuläre Bigeminie und dies ist wieder ein Beispiel dafür, daß das Atropin die Reizbildung im *Tawaraschen* Knoten steigert [Eckl³⁴]. In unserem Falle ist das K-Ekg der E-S kürzer als das der Normalschläge, aber auch dieses ist viel kürzer als vor dem Atropin, obwohl die dem Normalschlage vorausgehende Herzperiode fast ebenso lang ist wie vor der Injektion. Im zweiten Stück ist der Unterschied ebenfalls sehr deutlich, die Frequenz hat im allgemeinen zugenommen und auch das K-Ekg ist deutlich kürzer. Das dritte Stück zeigt Vorhofflimmern mit einer *a-v* Extrasystole (Nr. 3), und es ist bemerkenswert, daß diese wieder in demselben Abstände vom vorhergehenden Normalschlag auftritt, wie im zweiten Stück. Das vierte Stück, $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion aufgenommen, zeigt wieder normale Sukzession und eine sehr ausgesprochene respiratorische Arrhythmie. Zur Beurteilung der Frequenz sei darauf hingewiesen, daß der Bigeminus im ersten Stück nach der Injektion ungefähr 200 lang ist (2×100), im zweiten Stück 172–177 ($2 \times 86 - 2 \times 88,5$); die Frequenz ist also im ersten Teil des vierten Stücks etwas höher, nimmt aber dann plötzlich ab und zeigt starke Schwankungen. Die Dauer des K-Ekg ändert sich dabei kaum.

Vorhofflimmern.

In dem in der obigen Tabelle enthaltenen dritten Stück bestand Vorhofflimmern. Wenn wir von dem kurzen K-Ekg der Extrasystole 3 absehen, ist die Systole bei den übrigen Schlägen fast gleich. Die Intervalle schwanken zwischen 96 und 148, die Dauer der *Vs* zwischen 36 und 39,5, wobei nicht zu verkennen ist, daß sie die Neigung hat, sich nach der Länge der Perioden zu richten, ohne daß ein strenger Parallelismus bestünde. Ich möchte im übrigen auf das Verhalten des K-Ekg beim Vorhofflimmern nicht näher eingehen; es wäre ein dankbarer Gegenstand für eine eigene Untersuchung.

Ventrikuläre Extrasystolen.

Ich habe 15 Fälle von Extrasystole ausgerechnet und die Dauer des K-Ekg nicht nur bei den E-S, sondern auch bei den Normalschlägen vor und nach der Pause gemessen. Ich stelle meine Ergebnisse in der folgenden Tabelle zusammen.

Proto- koll- nummer	Dauer der vorangeh. Periode (oben) und der K-Ekg (unten) bei der			Proto- koll- nummer	Dauer der Herzperiode (oben) und der K-Ekg (unten) bei der		
	E-S	vorhergeh. N-S	N-S nach der Pause		E-S	vorhergeh. N-S	N-S nach der Pause
<i>Ventrikuläre E-S von rechts.</i>				<i>Ventrikuläre E-S von links.</i>			
321	48 39—40	70 72	84—100 34	503	25 31	54 30	82 31
422	33 30	62 28	87 nach 31 ' der Inter- polation 31 28	Fast kont. Bigeminie.			82
455	34 34	50 27	63—82 28	754	38 30—32	65 30	82 32
506	34 33	47 26	66 28,5	a—v E-S, dem Linkstyp zuneigend.			
677	36 34	56 33	89 33	831	36 38	120—135 36—37	
Fast kontinuierliche Bigeminie.				Dissoziation mit E-S.			
791	40 34	94 35	128 34	<i>Atrioventrikuläre E-S.</i>			
Fast kontinuierliche Bigeminie.				349	41 28	49 28	
797	42 33—35	80 35	meist ' interpoliert.	387	44 29	70 33	
853	37 34,5—35	86 35	meist ' interpoliert.	Kleine, große Nachschwankung.			
N-S nach der Interpolierung. 34.				<i>Atypische Formen mit breiter, mehrfach gespaltener Anfangsschwankung. (Typ rechts mit positiver Nachschwankung.)</i>			
				598	30—34 40	46 27	
				737	37—43 37	65—83 31	

Die rechtsseitigen E-S haben gewöhnlich eine Länge von 33—35, sie sind also, wenn man die Kürze der vorangehenden Periode in Betracht zieht, relativ sehr lang. Man erkennt dies am besten aus dem Vergleiche mit den Normalsystolen, deren Dauer recht gut mit der Formel von *Fridericia* übereinstimmt. Ihr K-Ekg ist auch dort, wo fast kontinuierliche Bigeminie besteht oder die E-S interpoliert sind, also unter Umständen, wo eine Schädigung des Herzens durch die vorzeitige wiederholte Inanspruchnahme anzunehmen wäre, durchaus nicht zu lang, so daß also für eine solche Schädigung kein Anhaltspunkt besteht. Auffallend lang ist die E-S im Fall 321; es ist eine gut meßbare Kurve; der Unterschied ist um so deutlicher, als das Ekg der Normalsystolen relativ kurz ist. Auch Fall 422, bei dem die E-S auffallend kurz ist, hat eine gut meßbare Kurve, so daß also an den Werten selbst nicht zu zweifeln ist, wenn auch eine Erklärung für die Abweichung nicht gegeben werden kann.

Die linksseitigen E-S sind, wie es auch meine experimentellen Befunde ergeben haben, kürzer als die rechtsseitigen. Sie haben meist dieselbe Länge wie die Normalschläge, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß vor diesen eine längere Herzperiode liegt, so daß also auch diese E-S noch relativ lang wären. Interessant ist besonders Fall 831. Es bestand Dissoziation. In Anbetracht der langen Pausen ist die *Vs* der Normalschläge noch zu kurz, was mit der Negativität der Nachschwankung zusammenhängen dürfte; das K-Ekg der E-S ist ungefähr ebenso lang, und das ist bemerkenswert im Hinblick auf die Kürze der Kupplung, die die E-S mit dem vorangehenden Normal-schlage verbindet.

Die atrioventrikulären E-S sind noch kürzer als die linksseitigen und dies erklärt sich ja zwanglos aus der Tatsache, daß bei ihnen der Erregungsablauf normal ist; es fehlt also das Nachhinken der einen Kammer, wie es für die Längsdissoziation der anderen E-S bezeichnend ist.

Endlich habe ich noch zwei Fälle von atypischen E-S untersucht, die sich durch eine breite, mehrfach gespaltene Anfangsschwankung und einen merkwürdig trägen Verlauf auszeichneten. Die Anfangs- und die Nachschwankung waren nach aufwärts gerichtet. Der erste Fall (598) stammt von einem 29jährigen Manne, der im 12. Lebensjahre Scharlach und 2 Jahre später Nephritis durchgemacht hatte, der zweite Fall von einem 33jährigen Infanteristen, der wegen seiner Herzbeschwerden von der Front ins Spital geschickt worden war. In beiden Fällen, besonders im ersten, ist die beträchtliche Länge des K-Ekg auffallend.

Endlich möchte ich noch über einige Fälle berichten, wo die E-S in Gruppen oder in längeren Reihen auftraten. Wir wollen sehen, ob in diesen Fällen, wo es oft schwer war, ein Normalintervall zu finden, eine Verlängerung des K-Ekg als Ausdruck einer Schädigung des Herzmuskels festzustellen ist. Die Zahlen beziehen sich ausschließlich auf Normalperioden.

Prot. Nr. 798. Einzelne, doppelte und gehäufte a—v Extrasystolen. Der Fall ist ausführlich von *Kaufmann* und *Rothberger*³⁵⁾ beschrieben worden.

70 61 63
32, 31, 30, *V.* nach *Fridericia* 34 und 32,2—32,7. Nach *Bazett* 31 und 29—30.

Andere Aufnahme: $\frac{68}{32}$, nach *Fridericia* 33,7, nach *Bazett* 30,7.

Andere Aufnahme: $\frac{56-59}{29}$, nach *Fridericia* 31,6—32, nach *Bazett* 27,9—28,5.

Andere Aufnahme: Vor Atropin: K-Ekg 30. Kein Normal-Intervall.

Nach Atropin: $\frac{63}{28}$, nach *Fridericia* 32,7, nach *Bazett* 29,4.

Prot. Nr. 235. a—v E-S in Reihen und einzeln.

$\frac{52-56}{29}$, nach *Fridericia* 30,7—31,6, nach *Bazett* 26,7—27,9.

Dissoziation.

Prot. Nr.	p	V _s	Fridericia	Bazett		Lombard & Cope	
				Männer	Frauen		
137	170	55	45,5	48,2	—	40,6	nach Kniebeugen.
	190	50	47,3				
160	180	62	46,4	49,6	—	41,8	
163	190	52	47,3	—	55,1	42,6	
184	110	38	39,3	38,6	—	32,4	
222	114	40	40,3	—	42,6	ca. 33	Bigeminie. E-S: $\frac{48}{35}$ (ventr. E-S T v. links, II und III von rechts).
283	130	38	41,6	42,2	—	35,5	4 Min. n. Atrop. } invers. Wirk- 9 „ „ „ } kunga. Vor- 12 „ „ „ } höf. u. Kam.
	140	38					
	145	43					
286	180	50	46,4	49,6	—	41,8	Abl. I Form d. links. E-S.
	ca. 185	ca. 54					Abl. III. Anfangs- und Nachschw. positiv.
425	152—170	44	43,7—45,5	45,3—48,2	—	39,5—40,6	nach Kniebeugen vorübergeh. Block 3 : 1, V _s wegen Superposition nicht meßbar; dann wieder Dissoziation.
	172	43	45,5	48,2	—	40,6	
459	235	56	50,4	56,1	—	47,1	Form d. linkss. E-S.
480	97	44	37,7	36,3	—	30,9	breite, pos., gespalt. Anfangs- u. pos. Nachschwan. Nach Kniebeug. keine Änderung.
782	108	38—39	39,3	38,6	—	32,4	
783	147	52	43,2	44,6	—	37,5	
819	35—40	22	27—28	22—23	—	18,5—19,5	8jähr. Knabe, schwere Myokarditis und Endokarditis.
	26—34	20					2. Aufnahme Dissoziation.
	64	33	33	29,7	—	24,9	3. Aufn. normale Sukzession.
831	120—130	37	40,5—41,6	40,5—42,2	—	33,8—35,5	T neg. Bigem. m. linkss. E-S. nach Arbeit norm. Sukzess., dann Block 2 : 1. dann wieder Dissoz. V _s = 37.
832	140	43	42,7	43,8	—	36,6	
	110	42	39,3	38,6	—	32,4	nach Arbeit.
966	140	45	42,7	43,8	—	36,6	Kammer arhythmisch.
1001	150	45	43,7	45,3	—	39,5	
1026	185	52	46,7	49,8	—	42,2	Kammer arhythmisch.
1061	212	58	48,1	52,3	—	43,8	
1105	142—150	39—43	42,7—43,7	43,8—45,3	—	36,6—39,5	Zeitschreibung in $\frac{1}{5}$ ''.
1127	288	63	54,7	62,8	—	52, 54	Dissoziation.
	207	56	48,9	53,6	—	45	Block 2 : 1.
	290	56	54	62	—	52,4	Block 3 : 1.

Prot. Nr. 1002. Langdauernde Anfälle von aurik. Tachykardie, zwischen den Anfällen nur wenige Normalintervalle, die rasch kürzer werden und zum neuen

Anfall überleiten. Gemessen sind die unmittelbar auf das Ende des Anfalls folgenden Normalintervalle.

$\frac{105}{27}$, $\frac{80}{27}$, nach *Fridericia*. 38,8 und 35,4, nach *Bazett* 37,8 und 33,1.

Prot. Nr. 585. Aurik. E-S in Reihen. Fall III der 4. Mitteilung von *Kaufmann* und *Rothberger*³⁶⁾.

1. Aufnahme: $\frac{50}{25}$, nach *Fridericia* 30,3, nach *Bazett* 26,2.

2. Aufnahme: $\frac{61-64}{28}$, nach *Fridericia* 32,7, nach *Bazett* 29,4.

Nach Kniebeugen: $\frac{48}{23}$, nach *Fridericia* 29,9, nach *Bazett* 25,6.

Prot. Nr. 443. Aurik. Tachykardie. Fall V der 4. Mitteilung von *Kaufmann* und *Rothberger*³⁶⁾. Herzperiode während des Anfalls 38, eben noch Superposition von P auf T. Die letzte Systole des Anfalls hat eine Länge von 24,5 also $\frac{38}{24,5}$, nach *Fridericia* 27,6. *Bazett* 22,8.

Wir sehen also, daß die ersten 2 Fälle ganz gut zu den angegebenen Formeln stimmen. Im dritten Fall (Prot.-Nr. 1002) ist die Systole viel zu kurz. Nun haben gerade bei diesem Kranken Anfälle von vielen Stunden bestanden, die Kammern schlugen immerwährend mit einer Frequenz von 158 und die besondere Kürze des auf den Anfall unmittelbar folgenden Normal-Ekg legt den Gedanken nahe, daß sich eine Schädigung des Herzmuskels durch die hohe Frequenz gerade in einer Verkürzung der V_s äußern könnte, wofür ja auch meine experimentellen Ergebnisse sprechen. Auch in den zwei folgenden Fällen, ebenfalls extrasystolischen Anfällen aurikulären Ursprungs, ist das unmittelbar folgende Normal-Ekg zu kurz.

Die hier angeführten Beispiele sind nicht zahlreich genug, um die eben aufgeworfene Frage zu beantworten, aber ich möchte doch glauben, daß eine Schädigung des Herzmuskels durch zu häufige und überstürzte Inanspruchnahme der Contractilität eher in einer Verkürzung als in einer Verlängerung des K-Ekg zum Ausdruck kommt **Dissoziation** (siehe Tabelle auf der vorigen Seite).

Ordnen wir diese 21 Fälle zunächst nach der Dauer der Herzperiode bzw. nach der Frequenz (siehe folgende Tabelle S. 384).

Bemerkenswert ist zunächst der erste Fall wegen seiner ungewöhnlich hohen Frequenz. Die Kurve stammt von einem 8jährigen Knaben, der mit der Diagnose Pneumonie in das Kinderspital eingeliefert worden war. Anamnese: Seit einigen Tagen Fieber und Atembeschwerden, früher stets gesund. Die Untersuchung ergab akute Myo- und wahrscheinlich auch Endokarditis. Zwei Monate nach der ersten wurde eine zweite Aufnahme gemacht und wieder Dissoziation gefunden. Zweieinhalb Monate später bestand bei einer dritten Untersuchung normale Sukzession, und zwar war die Form des Ekg dieselbe wie während der

Prot. Nr.	Dauer d. Herzper.	Frequenz	Dauer d. K-Ekg	Form des K-Ekg
819	35—40	150—170	22	I normal, II u. III links. E-S. Anfangsschw. überall schmal. Ebenso dann bei normaler Sukzession.
480	97	ca. 62	44	I, II, III. Beide Schwank. breit, pos., gespalt.
782	108	55	38—39	Überall Normalf. mit schlank. Anfangsschw.
184	110	55	38	I Normal mit breiter Anfangsschw. II Normal III beide Schwankungen positiv, Anfangsschwankung sehr breit und gespalten.
222	114	—	40	I normal, II u. III Form d. links. E-S mit schmaler Anfangsschwankung.
831	120—130	46—50	37	Normal, TI positiv, TII u. TIII negativ.
283	130	46	38	I normal, II u. III links. E-S. Anfangsschw. überall sehr breit und gespalten.
832	140	43	43	Normal.
966	140	43	45	Normal.
783	147	41	52	I u. II Normal, III tiefes S. Anfangsschwankung überall schmal.
1001	150	40	45	Normal. Anfangsschw. b. III klein u. gespalt.
1105	142—150	40—43	39—43	Normal.
425	152—170	35—40	44	Überall normal und schlanker Anfangsschw.
137	170	35	55	I normal, II u. III Form d. linksseit. E-S mit schlanker Anfangsschwankung.
286	180	33	50	I Form d. links. E-S, III beide Schw. pos. Anfangsschw. in all. Abl. sehr breit u. gesp.
160	180	33	62	I Beide Schwank. pos. u. breit, II u. III Form d. links. E-S mit breiter Anfangsschwank.
1026	185	32	52	Form d. links. E-S. Anfangsschw. nur bei I etwas verbreitert.
163	190	31,5	52	I wie 160 Anfangsschw. sehr breit und gespalten II u. III wie 160.
1061	212	28,5	58	I links. E-S. II u. III normal. Anfangsschw. bei II schlank, bei I u. III breit u. gespalt.
459	235	25,5	56	I links. E-S und Normalform. II u. III links. E-S, überall schlanke Anfangsschwankung.
1127	288	20,8	63	Normal.

Dissoziation. Entsprechend der hohen Frequenz ist das K-Ekg sehr kurz. Wir müssen diesen ungewöhnlichen Fall für unsere weitere Besprechung ausschalten.

Die nach der Frequenz geordnete Reihe der übrigen Fälle ergibt, daß die Dauer des K-Ekg im großen und ganzen mit der Dauer der Herzperiode zunimmt, wenn auch nicht in regelmäßiger Weise. Der Grund für die Abweichungen dürfte nur zum Teil in der Form des K-Ekg liegen; wo diese normal ist, ist die V_1 meist kurz (Nr. 782, 184, 222, 1001, 1105, 425), aber nicht immer; so zeigt 783 trotz der Normalform ein sehr breites Ekg und andererseits 283 trotz der atypischen Form ein kurzes K-Ekg.

Wie steht es nun mit der Länge der V_1 im Verhältnis zur Dauer der Herzperiode und den drei von uns geprüften Formeln? Dies ersehen wir aus der ersten Tabelle. Von den 21 Fällen geben 13 einen mit der Formel von *Fridericia* ganz gut übereinstimmenden Wert, d. h. die Differenz ist nicht größer als 4,5. Zehn Fälle — z. T. sind es dieselben wie die eben erwähnten — stimmen mit der Formel von *Bazett*. Die übrigen Fälle geben, mit Ausnahme des von uns ausgeschalteten Falles 819 einen zu großen Wert, und zwar ist die Differenz manchmal beträchtlich, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht, in der wir nur die Formel von *Fridericia* heranziehen.

Prot. Nr.	Dauer des K-Ekg		Differenz
	Herzperiode gemessen	nach <i>Fridericia</i>	
137	55	45,5	+9,5
160	62	46,4	+15,6
163	52	47,3	+5,7
459	56	50,4	+5,6
783	52	43,2	+8,8
1026	52	46,7	+5,3
1127	63	54,7	+8,3

Wir haben bei der Besprechung unserer großen, im Anfang des klinischen Teils abgedruckten Tabellen gefunden, daß die Formel von *Fridericia* fast immer sehr gut stimmt, und daß in den wenigen Fällen, wo sich eine Abweichung ergab, der gemessene Wert fast immer zu klein war, wobei die Differenz aber die von *Fridericia* angegebene Grenze von 4,5 nur wenig überschritt. Es ist daher um so auffälliger, daß wir hier nicht nur immer zu große Werte finden, sondern auch, daß die Differenzen so beträchtlich sein können. Man könnte geneigt sein, den Grund hierfür darin zu suchen, daß die Formel von *Fridericia* für so lange Herzperioden nicht mehr zutrifft, da er sie ja selbst nur für die zwischen 44 und 120 liegenden Herzperioden erprobt hat. Ich glaube aber, daß der Grund für unsere Abweichungen viel tiefer liegt, denn wir haben sie bei den Sinusbradykardien trotz gleich langer Herzperioden nicht gefunden. Auch unser Fall 1127 zeigt, daß hier besondere Einflüsse im Spiele sein müssen: Bei der Dissoziation betrug die Herzperiode 288 und die V_1 63. Bei einer anderen Aufnahme bestand Block 3:1, dadurch entstanden Herzperioden von 290, aber die V_1 betrug nur 56, und da stimmt sie mit der Formel von *Fridericia* sehr gut, während sie früher um 8,3 zu lang war. Es scheint mir wahrscheinlich, daß die funktionelle Trennung der Kammern von den Vorhöfen einen von diesen ausgehenden Einfluß ausschaltet und daß dadurch die Dauer der V_1 verlängert wird. Ich erinnere hier nur an die pharmakologischen Untersuchungen von *Amsler* und *Pick*³⁷⁾, die diese Autoren zu dem

Schlusse geführt haben, daß im „Oberherzen“ ein Contracturhemmungszentrum gelegen sei. — Auch in unserem Fall 425 trat (nach Kniebeugen) an die Stelle der Dissoziation ein Block 3:1. Aber die Dauer des K-Ekg ist nicht meßbar, weil sich die erste blockierte Vorhofzacke gerade auf die Nachschwankung aufsetzt. Man könnte übrigens, selbst wenn auch hier eine Verkürzung des K-Ekg gefunden würde, diese auch auf die Körperarbeit zurückzuführen.

Interessant ist die Tatsache, daß im Fall 137 nach Kniebeugen die V_s kürzer wird, obwohl die Frequenz der Kammern gleichzeitig etwas abnimmt. Der Fall ist von *Störk*³⁸⁾ ausführlich beschrieben worden (als Fall 2). Ferner sei auf die inverse Atropinwirkung im Fall 283 hingewiesen (Verlängerung der Herzperiode, also Frequenzabnahme, im ersten Stadium der Atropinwirkung, siehe *Kaufmann* und *Donath*³⁹⁾).

Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.

Experimenteller Teil.

1. Die Vermehrung und die Verminderung des Zuflusses zum rechten Herzen ist ohne wesentlichen Einfluß auf die Dauer des K-Ekg.
2. Die Steigerung des Entleerungswiderstandes durch Aortenkompression hat eine leichte Verlängerung der K-Ekg zur Folge, die aber durch die Beschleunigung des Herzschlages leicht verdeckt wird.
3. Nach Vagotomie wird die Systole kürzer, durch Vagusreizung wird sie verlängert infolge Überwiegens des chronotropen Einflusses.
4. Die Ausschaltung der Accelerantes verlängert die V_s , wobei gleichzeitig die Frequenz immer mehr abnimmt. Die Reizung des rechten Accelerans verkürzt das K-Ekg, wobei die Beschleunigung etwas früher kommt und länger anhält. Bei der Reizung des linken Accelerans dauert die Verkürzung der V_s länger als die Beschleunigung. Nach Injektion von Adrenalin tritt die Beschleunigung früher auf als die Verkürzung der V_s .
5. Extrasystolen von der rechten Kammer sind etwas länger als die Normalsystolen; die von der linken Kammer sind nicht länger, manchmal, besonders bei kleinen Ausschlägen, sogar kürzer.
6. Bei Vorhofflimmern kann eine Kammertachykardie entstehen, bei der die V_s stark verkürzt wird. Dies ist die Folge des Umstandes, daß die Kammern gleich oder sehr bald nach dem Ende der refraktären Phase wieder zur Kontraktion gebracht werden.
7. Nach der Durchschneidung eines *Tawaraschen* Schenkels nimmt die V_s um 0,03—0,04'' zu, wenn sich die Frequenz nicht ändert; der Grad der Verlängerung ist aber nicht konstant.
8. Nach Abklemmung des Atrioventrikularbündels ist die Dauer der V_s beträchtlich verlängert, und zwar nicht infolge der Herabsetzung der Frequenz.

9. Bei Erstickung nimmt die Dauer der V_s beträchtlich ab, und zwar unabhängig von der Frequenz, die zuerst, auch bei durchschnittlichen Herznerven, etwas steigt, dann aber immer mehr abnimmt. Bei ausgesprochener asphyktischer Herzschwäche ist die V_s kurz; nach Wiedereinleitung der künstlichen Atmung wird sie lang, und zwar gewöhnlich etwas länger als vor der Erstickung, kehrt aber auch dann rasch zur Norm zurück.

10. Chlorkalium scheint die V_s zu verkürzen, diese wird aber verlängert durch Oxalsäure, Magnesiumsulfat, Chloroform, Muscarin und besonders durch Chinin, dem eine besondere schädigende Wirkung auf das Reizleitungssystem zukommt.

Klinischer Teil.

Es werden 178 Fälle von regelmäßiger Herztätigkeit untersucht und die Dauer des K-Ekg mit der Länge der vorangehenden Herzperiode in Beziehung gebracht. Dabei zeigt sich, daß die von *Fridericia* und von *Bazett* zur Ermittlung des zu erwartenden Wertes angegebenen Formeln sehr gut stimmen, während sich die Formel von *Lombard* und *Cope* nicht bewährt. Diese drei Formeln geben übrigens auch bei einer und derselben Herzperiode je nach deren Länge manchmal sehr weit auseinandergehende Werte. Unter den 178 Fällen sind nur 13, die eine größere Abweichung des gemessenen vom errechneten Wert (nach *Fridericia*) ergeben, doch dürfte auch diesen keine besondere Bedeutung zukommen.

Bei respiratorischer Arrhythmie ändert sich die Dauer des K-Ekg auch bei sehr stark schwankenden Herzperioden nur sehr wenig; im großen und ganzen wird sie bei Verlangsamung länger. Ventrikuläre Extrasystolen von rechts sind gewöhnlich sehr lang, die linksseitigen sind meist ebenso lang wie die Normalschläge. Nach gehäuften Extrasystolen und besonders nach extrasystolischen Tachykardien kann die nächstfolgende Normalkontraktion sehr kurz sein und dies spricht dafür, daß darin der Ausdruck einer Schädigung des Herzmuskels liegt (also nicht in einer Verlängerung, wie *Fridericia* angibt).

Bei Dissoziation kann die V_s sehr lang werden und eine so große Abweichung von den errechneten Wert zeigen, wie sie in keinem anderen Falle gefunden wird. Dies beruht nicht einfach auf der Herabsetzung der Frequenz, sondern dürfte mit der funktionellen Abtrennung der Kammern von den Vorhöfen zusammenhängen.

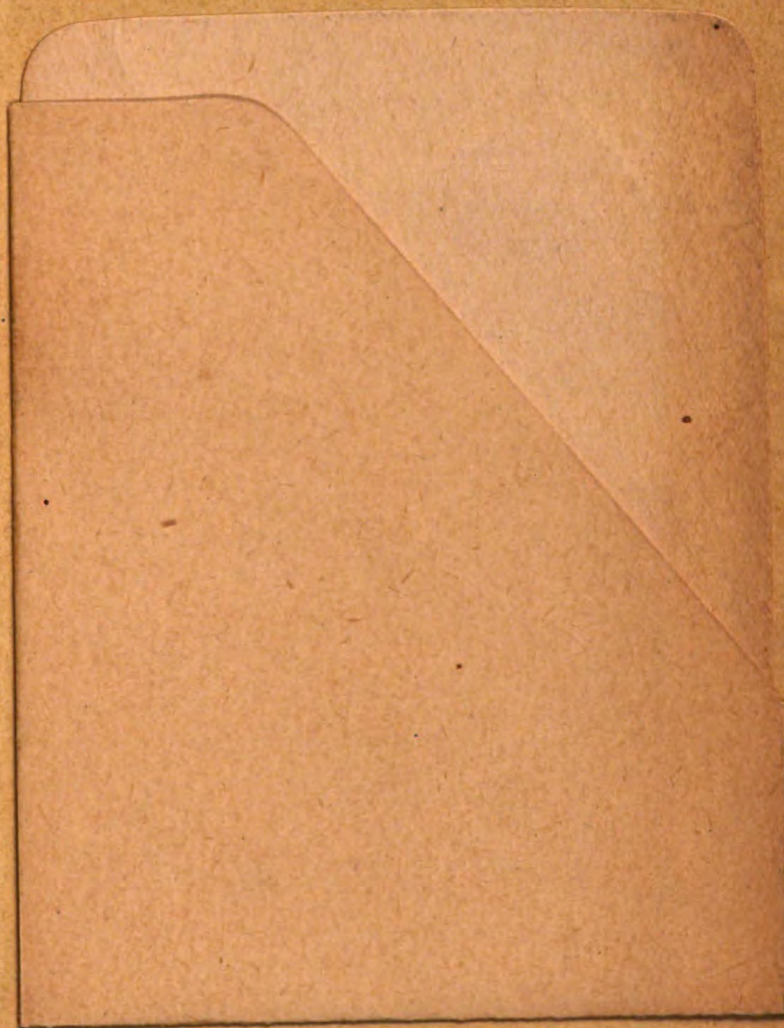
Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Tigerstedt, R.*, Die Physiologie des Kreislaufs. 2. Aufl. Berlin-Leipzig 1921. — ²⁾ *Lüderitz*, Zeitschr. f. klin. Med. **20**, 374. 1892. — ³⁾ *de Heer*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **148**. 1912. — ⁴⁾ *Tigerstedt, R.* und *Ryömä*, Skand. Arch. f. Physiol. **38**, 44. 1919. — ⁵⁾ *Katz*, Journ. of laborat. and clin. med. **6**. 291. — ⁶⁾ *Wiggers*

und *Katz*, Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med., New York **17**, 94. 1920. — ⁷⁾ *Samojloff*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **135**, 461. 1910. — ⁸⁾ *Lewis, Drury* und *Bulger*, Heart **8**, 83. 1921. — ⁹⁾ *Fridericia*, Acta med. Scand. **53**, 469, 489. 1920 und **54**, 17. 1920. — ¹⁰⁾ *Bazett*, Heart **7**, 353. 1920. — ¹¹⁾ *Garten*, Zeitschr. f. Biol. **66**, 75. 1915. — ¹²⁾ *Wiggers* und *Dean*, Amer. Journ. of physiol. **42**, 476. 1917. — ¹³⁾ *Weitz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **125**, 217. 1918. — ¹⁴⁾ *Straub, H.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 575. — ¹⁵⁾ *Brugsch* und *Blumenfeldt*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, S. 245, 373, 995 und 1921, S. 538. — ¹⁶⁾ *Straub, H.*, Münch. med. Wochenschr. 1916, S. 1384. — ¹⁷⁾ *de Meyer*, Arch. int. de phys. **17**, 1. 1921. — ¹⁸⁾ *Rothberger*, Zeitschr. f. biol. Techn. u. M. th. **3**, 335. 1915. — ¹⁹⁾ *Rothberger* und *Winterberg*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **135**, 513. 1910. — ²⁰⁾ *Kaufmann* und *Rothberger*, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. **19**. 1917. — ²¹⁾ *Samojloff*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **135**, 417. 1910. — ²²⁾ *Eppinger* und *Rothberger*, Zentralbl. f. Physiol. **24**. 1910. — ²³⁾ *Rothberger* und *Winterberg*, Ztsch. f. d. ges. exp. Med. **5**, 308. 1917. — ²⁴⁾ *Meakins*, Heart **5**, 281. 1914. — ²⁵⁾ *Stewart* und *Rogoff*, Amer. Journ. of phys. **52**, 304, 521. 1920. — ²⁶⁾ *Santesson*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **32**, 327. 1893. — ²⁷⁾ *Hecht* und *Rothberger*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **7**, 152. 1918. — ²⁸⁾ *Mines*, Journ. of phys. **46**, XXIV; Proc. phys. soc. 1913. — ²⁹⁾ *Dale* und *Mines*, ebenda 319. — ³⁰⁾ *Schott*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 375. 1912. — ³¹⁾ *Schott* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **134**, 208. 1920. — ³²⁾ *Clerc* und *Pezzi*, zit. nach Kongreß-Zentralbl. **20**, 572. — ³³⁾ *Straub*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. **45**, 385. 1901. — ³⁴⁾ *Eckl*, Wien. med. Wochenschr. 1919, Nr. 8. — ³⁵⁾ *Kaufmann* und *Rothberger*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **7**, 199. 1919. — ³⁶⁾ *Kaufmann* und *Rothberger*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **11**, 40. 1920. — ³⁷⁾ *Amsler* und *Pick*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 62. 1920. — ³⁸⁾ *Störk*, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. **11**, 1912. — ³⁹⁾ *Kaufmann* und *Donath*, Wien. klin. Wochenschr. 1913.

Autorenverzeichnis.

- Aschner, Berta*, s. *Julius Bauer*
- Bauer, Julius* und *Berta Aschner*. Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. II. Mitteilung. Der Einfluß von Adrenalin, Hypophysen- und anderen Blutdrüsenextrakten und Gefäßmitteln. S. 191.
- Bayer, Gustav*. Über den Calciumgehalt des Blutes bei der Guanidinvergiftung. Ein Beitrag zur Tetaniefrage. S. 119.
- Boruttan, H.* und *K. Grassheim*. Untersuchungen über die Pharmakologie des Strontiums. S. 213.
- Bürger, Max* und *Max Grauhan*. Über postoperativen Eiweißzerfall I. S. 97.
- Grauhan, Max* s. *Max Bürger*.
- Grassheim, K.* s. *H. Boruttan*.
- Harpuder, K.* und *R. Mond*. Die Brauchbarkeit der kolorimetrischen Methoden zur Bestimmung vom Harnsäuregehalt des Blutes. S. 54.
- Harpuder, K.* s. *A. Schittenhelm*.
- Jastrowiz, H.* Zur Pathochemie der Blutlipide bei experimenteller Anämie. S. 276.
- Krawkow, N. P.* Über die funktionellen Eigenschaften der Blutgefäße isolierter (normaler und pathologischer) Organe von Tieren und Menschen. S. 127.
- Langer, Hans*. Die Grundlagen der biologischen Desinfektionsleistung von Acridiniumfarbstoffen, insbesondere von Flavicid. S. 174.
- Löhr, Hanns*. Die Beeinflussung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit durch Reizstoffe. S. 1.
- Miki, Y.* Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Dauer des K-Ekg (Kammer-Elektrokardiogramms). S. 323.
- Moraczewski, W.* Diagnostische Bedeutung der Wasserprobe bei Nierenkranken. S. 265.
- Peiser, Bruno*. Störungen der Adrenalinbildung in den Nebennieren unter äußeren Einflüssen und ihre biologische Bedeutung. S. 234.
- Pieritz, Konrad* s. *Edgar Wöhlisch*.
- Schellong, Fritz*. Untersuchungen über die Ableitung der Aktionsströme des Herzens vom Thorax. S. 115.
- Schittenhelm, A.* und *K. Harpuder*. Der Einfluß parenteral verabreichter freier und gebundener Purinkörper auf die Purinkörperausscheidung im Urin beim Menschen. S. 14.
- — Resorption und bakterielle Zersetzung der Purinsubstanzen im Darmkanal von Mensch und Tier. S. 29.
- — Über das Schicksal gehäuft injizierter Harnsäure beim Menschen. S. 34.
- — Gibt es beim Menschen eine Harnsäurezerstörung? Bemerkungen zur Theorie der Gicht. S. 43.
- — Harnsäureumsatz und Harnsäureausfuhr bei Akromegalie. S. 50.
- Starlinger, Wilhelm*. Über die physikalisch-chemische Beeinflussung des Blutes durch Tuberkulin, gemessen an der Suspensionsstabilität der Erythrocyten und dem Flockungsvermögen des Plasmas. S. 305.
- Wöhlisch, Edgar*. Die physikalischen Grundlagen einer rationellen Methodik zur Bestimmung der Gerinnungszeit des Venenblutes, (Untersuchung über Blutgerinnung IV.) S. 61.
- und *Konrad Pieritz*. Untersuchungen zur Methodik der vergleichenden Thrombinbestimmung im Serum. (Wöhlisch. Untersuchungen über Blutgerinnung. V.) S. 82.



UNIVERSITY OF MINNESOTA
biom.per bd.27
stack no.159

Zeitschrift f ur die gesamte experimente



3 1951 002 765 178 1