

# KLINISCHE PHYSIOLOGIE

VON

**PROF. DR. BERNHARD STUBER**

OBERARZT DER MEDIZINISCHEN KLINIK  
DER UNIVERSITÄT FREIBURG I. BREISG.

ZWEITER TEIL



MIT 17 ABBILDUNGEN IM TEXT

---

MÜNCHEN · VERLAG VON J. F. BERGMANN · 1927

ISBN-13:978-3-642-98183-8 e-ISBN-13:978-3-642-98994-0  
DOI: 10.1007/978-3-642-98994-0

**Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.  
Copyright 1927 by J. F. Bergmann, München.**

## Inhaltsübersicht.

	Seite
<b>Verdauung</b> . . . . .	151
Physiologie und Pathologie der Speichelsekretion . . . . .	156
Erkrankungen der Mundhöhle . . . . .	162
Normale und pathologische Funktionen der Speiseröhre . . . . .	164
Die Innervation des Magendarmkanals . . . . .	167
Die Nomenklatur der einzelnen Magenabschnitte . . . . .	174
Die Bewegung und die Form des Magens . . . . .	175
Der Brechakt . . . . .	179
Die Magensaftsekretion . . . . .	181
Die Zusammensetzung des Magensaftes . . . . .	185
Die äußere Sekretion des Pankreas . . . . .	185
Die Resorption im Verdauungskanal . . . . .	188
Die Eiweißverdauung . . . . .	189
Die Kohlehydratverdauung . . . . .	190
Die Fettverdauung . . . . .	191
Die Fermente des Verdauungskanals . . . . .	192
<b>Die Pathologie des Magendarmkanals</b> . . . . .	199
Die Gastroenteroptose . . . . .	200
Die Störungen der Magenmotilität . . . . .	203
Die Störungen der Magensaftsekretion . . . . .	206
Die Achylia gastrica . . . . .	210
Die Pathogenese der Ulkuserkrankheit . . . . .	215
Die biologische Bedeutung der Darmflora . . . . .	227
Die intestinale Intoxikation . . . . .	229
Die Indikanurie . . . . .	229
Die Darmdyspepsie . . . . .	231
Diarrhöe und Obstipation . . . . .	233
<b>Die sekretorische Funktion der Leber.</b> . . . . .	234
Die Chemie der Gallensäuren . . . . .	235
Die Chemie des Gallenfarbstoffes . . . . .	239
Die Urobilinurie . . . . .	241
Direkte und indirekte Gallenfarbstoffreaktion . . . . .	244
<b>Die Morphologie und Physiologie des retikulo-endothelialen Systems</b> . . . . .	245
Die Pathologie des retikulo-endothelialen Systems . . . . .	251
Lipoidzellenhyperplasie, Morbus Gaucher, Hämochromatose . . . . .	252
<b>Der Ikterus</b> . . . . .	255
Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung, Pathogenese und Einteilung des Ikterus . . . . .	
<b>Die extrahepatischen Gallenwege</b> . . . . .	267
Morphologie und Funktion . . . . .	267
Cholezystopathie und Steinbildung . . . . .	274
Cholagoga, Choleretika . . . . .	282
<b>Die Funktion der Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen</b> . . . . .	282

## Die Verdauung<sup>1</sup>.

Eine Nahrung, die quantitativ und qualitativ ausreichend ist, um das Leben des Organismus zu erhalten, bedarf, bevor sie für die tierischen Zellen verwertbar ist, einer Aufschließung, die ihre Aufsaugung durch die Zellen ermöglicht. Da die Mehrzahl der Nährstoffe, seien sie tierischer oder pflanzlicher Herkunft, in ihrem natürlichen Zellverband genossen werden, müssen sie zunächst physikalisch verarbeitet, vor allem mechanisch zerkleinert, dann aber auch weitgehend chemisch verändert werden, um sie resorbierbar zu machen. Diese überaus mannigfachen und verwickelten Vorgänge spielen sich im Verdauungskanal ab. Derselbe beginnt mit der Mund- und endet mit der Analöffnung. Die Wandungen des Verdauungskanals sind fast in ihrer ganzen Ausdehnung mit glatter Muskulatur ausgestattet, nur am Anfang und Ende des Verdauungstraktus finden sich quergestreifte Muskeln. Dieser Unterschied kommt auch in der verschiedenen nervösen Versorgung dieser Abschnitte zum Ausdruck. In das Lumen des Verdauungstraktus münden zahlreiche Drüsen, die zum Teil in der Wand desselben gelegen sind, zum Teil weiter abliegend durch besondere Ausführungsgänge mit dem Darminnern in Verbindung stehen. Diese Drüsen-säfte werden in den Verdauungskanal teils mit saurer, teils mit alkalischer Reaktion ausgeschieden, und sie sind die Träger verschiedener Fermente, die in ihrer differenten spezifischen Einstellung den stufenweisen Abbau der Nahrungsstoffe ermöglichen. Die einzelnen Drüsen liefern für sich charakteristische Fermente. Wie schon in der Lehre vom Stoffwechsel erwähnt wurde, kann der Organismus die körperfremden Nahrungsstoffe nicht direkt verwerten, sondern sie bedürfen einer arteigenen Umprägung. Dazu erfolgt eine Zertrümmerung dieser Stoffe in einzelne Bruchstücke. Diese Arbeit wird durch die spezifisch eingestellten Fermente der Verdauungsdrüsen im Verdauungstraktus geleistet. Die Synthese zur körpereigenen Zellsubstanz erfolgt dann nach Resorption der Teilstücke vorwiegend in der Darmwand. Somit trennt im Inneren des tierischen Körpers die Wand des Verdauungstraktus die Außenwelt von der Innenwelt ab, wie Babkin sehr treffend bemerkt. Wir bezeichnen dementsprechend die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen, soweit sie sich auf die Absonderung von Verdauungssäften in das Lumen des Verdauungsapparates bezieht, als „äußere“ Sekretion im Gegensatz zur „inneren“ Sekretion dieser

<sup>1</sup> Zusammenfassende Darstellung: Scheunert im Handb. d. Biochem. Bd. 5, Jena 1925. — Krehl, Path. Physiol. Leipzig 1921. — Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem. München 1926. — Abderhalden, Lehrb. d. Physiol. I. Berlin-Wien 1925. — Cohnheim, Physiol. d. Verdauung und Ernährung. Berlin-Wien 1908. — London, Exp. Physiol. und Pathol. d. Verdauung. Berlin-Wien 1925. — Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898. — Babkin, Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914. — Boldyreff, Ergebn. d. Physiol. Bd. 11, 1911. — Magnus, Ergebn. d. Physiol. Bd. 2, 1903, Bd. 7, 1908 und 36. Kongreß f. innere Medizin 1924. — Starling, Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, 1902. — Bayliß, Ergebn. d. Physiol. Bd. 5, 1906. — Munk, Ergebn. d. Physiol. Bd. 1, 1902. — Pawlow, Ergebn. d. Physiol. Bd. 3, 1904. — Langley, Ergebn. d. Physiol. Bd. 2, 1903. — Bickel, Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, 1925.

Drüsen, die spezielle Stoffe direkt an das Blut abgibt. Neben dieser rein sekretorischen Funktion besitzen aber viele dieser Verdauungsdrüsen auch die Fähigkeit, für den Organismus nicht mehr verwertbare Stoffe in den Verdauungskanal auszusecheiden. Diese Exkrete werden dann zusammen mit unverdaulichen Nahrungsstoffen durch die Analöffnung entfernt. Während die Anfangsteile des Verdauungsapparates eine vorwiegend vorbereitende Funktion für die eigentliche Verdauung erfüllen, spielt sich letztere in ihren Hauptphasen im Zwölffingerdarm und Dünndarm ab. Diesen Darmteilen kommen auch ausgesprochen resorptive Eigenschaften zu.

Den Mechanismus der Verdauungsarbeit, die im wesentlichen an die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen geknüpft ist, haben in besonderer Weise die genialen Untersuchungen von Pawlow und seinen Schülern weitgehend aufgeklärt. Dieses Studium zählt zu den interessantesten Kapiteln biologischen Geschehens, ohne dessen Kenntnis ein Verständnis der menschlichen Ernährung nicht möglich ist. Die folgenden Kapitel sollen näher darüber unterrichten.

Die Verdauung nimmt ihren Anfang mit der Aufnahme der Nahrung und Zerkleinerung der letzteren durch das Kauen. Während die physiologische Bedeutung des Kauaktes bei den einzelnen Tierarten sehr variiert, spielt er beim Menschen eine bedeutsame Rolle, und Abweichungen von der Norm sind für die Pathogenese bestimmter Magendarmerkrankungen von Wichtigkeit. Aber nicht nur diese mechanischen Aufgaben hat die Mundhöhle zu erfüllen, sondern es spielen sich in ihr auch zahlreiche chemische, physikalische und nervöse Prozesse ab, die als Postulat eines geordneten Ablaufes der Verdauungsarbeit zu betrachten sind. Die festen Speisemassen werden in der Mundhöhle vermitteltst Zunge und Zähne zerkleinert und mit Speichel durchtränkt und schlüpfrig gemacht, um dadurch ihren Weitertransport in Speiseröhre und Magen zu ermöglichen. Vor allem aber findet eine Lösung der Geschmackstoffe der Nahrungsmittel in der Mundhöhle statt. Diese Erregung der Geschmackorgane, die vor allem in der Gegend der Papillae circumvallatae und foliatae gelegen sind, liefert überaus wichtige nervöse Signale zur Absonderung der Verdauungssäfte. Auch Tast-, Temperatur- und Schmerzreize werden perzipiert. So liegt die physiologische Bedeutung der Mundverdauung nicht nur in dem rein mechanischen Kaeffekt, sondern vor allem in der ausgiebigen Reizung der Geschmackorgane der Mundhöhle, ferner in der Wahrnehmung von Geruchs-, Temperatur- und Tastempfindungen. Die dadurch bedingten nervösen Reize übermitteln uns vor allem den Wohlgeschmack der Nahrung und wirken reflektorisch als starke Förderer der Verdauungsdrüsensekretion. Die Neutralisationsfähigkeit des alkalischen Speichels und sein fermentatives Können, im besonderen seine diastatische Wirkung, sind von untergeordneter Bedeutung.

Die Dauer der Mundverdauung ist bei den einzelnen Tierarten verschieden, außerdem wird sie wesentlich bestimmt durch die Art der Nahrung. Beim Menschen findet im allgemeinen ein ausgiebiges Kauen statt. Gewohnheit und Zustand des Gebisses sind dabei maßgebende Faktoren. Die Bissenbildung dauert etwa 30 Sekunden. Dabei wird der größte Teil der Nahrung in kleinste Partikelchen zerkaut, besonders bei trockenen Speisen. Trotz der kurzen Zeit gehen dabei bis  $\frac{1}{3}$  der festen Bestandteile in Lösung, und es kommt so das gesamte Nahrungsgemisch in ausgiebigster Weise mit den nervösen Geschmacksgeschmacksorganen der Mundhöhle in Berührung. Der geformte Bissen wird durch den Schluckakt dem Magen zugeführt. Es handelt sich dabei um eine äußerst komplizierte Bewegung der Pharynx- und Ösophaguskulatur, die in ihrem Beginn als willkürlicher Vorgang einsetzt, im weiteren Verlauf aber vom

Willen unabhängig ist. Durch eine Kontraktion der Muskeln, vor allem der *Musculi mylohyoidei* und *hyoglossi* wird der Bissen nach Abschluß der Rachenhöhle und Sperrung des Larynxeinganges durch den Ösophagus bis vor die Kardia gespritzt. Dieser Vorgang dauert nur Bruchteile einer Sekunde, er ist aber bei den einzelnen Tierarten verschieden ausgebildet. Nach neueren Untersuchungen gilt dieses rasche Hindurchspritzen nur für Flüssigkeiten. Bei kompakteren Bissen setzt als zweiter Teil des Schluckaktes eine peristaltische Bewegung der Ösophagusmuskulatur ein. Der Schluckakt beginnt also mit der Kontraktion der quergestreiften Schlundmuskeln, deren Erregung auf zerebrospinalen Bahnen läuft, und geht dann in die Peristaltik der glatten Ösophagusmuskulatur über, die, dem Willen entzogen, reflektorisch vom vegetativen Nervensystem beherrscht wird. Die Schlundmuskeln geraten nur auf bestimmte sensible Reize in koordinierter Weise in Bewegung, und zwar wird der Schluckreflex von bestimmten Stellen der Mund- und Rachenhöhle aus durch Berührung ausgelöst. Die zentripetale Bahn des Schluckreflexes verläuft vor allem im Nervus laryngeus superior, ferner im zweiten Ast des Trigeminus und im Glossopharyngeus, die zentrifugalen Erregungen spielen sich im Vagus, Glossopharyngeus und motorischen Trigeminusast ab. Die im zweiten Teil des Schluckaktes einsetzende peristaltische Welle des Ösophagus ist ebenfalls zentral ausgelöst, da Durchschneiden der entsprechenden Vagusäste sie aufhebt. Auch die direkte Reizung der Ösophagusschleimhaut, wenigstens in ihren unteren Teilen, löst Bewegungsvorgänge aus, die an das Intaktsein des Vagus gebunden sind. Außerdem finden sich aber in dem magenwärts, nur mit glatter Muskulatur versehenen Teil der Speiseröhre, zwischen Längs- und Ringmuskulatur zahlreiche Ganglienzellen, die diesem Gebiete des Ösophagus auch nach durchschnittenem Vagus automatische, rhythmische Bewegungen gestatten. So sieht man nach Durchschneidung der zum unteren Teil des Ösophagus ziehenden Vagusfasern vorübergehend eine krampfartige Kontraktion auftreten, nach kurzer Zeit stellt sich aber trotz Entnervung die normale Funktion wieder her. Der Ösophagusmuskulatur kommt also in ihrem unteren Abschnitte weitgehende Automatie zu, für das koordinierte Zusammenarbeiten quergestreifter und glatter Muskulatur, wie es beim Schluckakt der Fall ist, bedarf es jedoch willkürlicher und reflektorischer Impulse, die, vom zerebrospinalen System ausgehend, auf das vegetative System übergreifen. Dementsprechend wird der Schluckakt von einem besonderen Zentrum beherrscht, das in der Nähe des Atemzentrums in der *Medulla oblongata* gelegen ist.

J. N. Langley<sup>1</sup> teilt das periphere Nervensystem, mit Ausnahme des Olfaktorius, Optikus und Akustikus, in zwei Gruppen ein: die eine umfaßt die willkürlichen, somatischen afferenten und efferenten Nerven zur quergestreiften Muskulatur, die andere das unwillkürliche autonome Nervensystem, das Erregungen zum Herzmuskel, den glatten Muskeln und den Drüsen leitet, also in efferenter Richtung. Afferente autonome Nerven sind bis jetzt nicht sicher nachgewiesen. Das autonome Nervensystem zerfällt in Sympathikus, Parasympathikus und in die in den Wandungen der Hohlorgane gelegenen Nervenplexus und Ganglienzellen (Wandnervensystem nach L. R. Müller). Vielfach wird das autonome System auch als vegetatives Nervensystem bezeichnet. Die im folgenden gegebene Übersicht benützt die Einteilung des vegetativen Nervensystems nach L. R. Müller<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Das autonome Nervensystem. Bd. 1. Berlin: J. Springer 1922.

<sup>2</sup> Die Lebensnerven. 2. Aufl. Berlin: J. Springer 1924.

## Vegetatives Nervensystem.

Sympathisches System			Parasympathisches System		
Rami comm. albi	Ganglienzellen des Grenzstranges und der prävertebralen Ganglien	Rami comm. grisei	Kranial autonomes System	Vasodilatation Hemmungsfasern der Pilonotoren im Brust- und Lendenmark	Sakral autonomes System

Wandnervensystem der Hohlorgane.

Da das kranial- und sakralautonome System in einem funktionellen Gegensatz zum Sympathikus steht, wurde es von Langley als parasympathisches System bezeichnet. Die Ursprünge des vegetativen Nervensystems liegen im Hirnstamm und Rückenmark, sie entspringen aber von räumlich voneinander getrennten Bezirken. So kommen die Fasern des eigentlichen Sympathikus aus dem Dorsalmark und dem Lumbalmark bis zum zweiten, resp. dritten Lumbalsegment, während der Parasympathikus seine Fasern aus dem Mittelhirn, verlängerten Mark und dem Sakralmark vom zweiten bis vierten Sakralsegment bezieht. Das ganze Zervikalmark und ein Teil des Lumbalmarks liefern also keine vegetativen Nerven. Während bei den somatischen, motorischen Nerven der Reiz unmittelbar zu dem Erfolgsorgan verläuft, ist bei dem vegetativen Nervensystem stets eine Ganglienzelle zwischen Endorgan und der aus dem Rückenmark austretenden Faser eingeschaltet. Man unterscheidet deshalb im Verlauf der vegetativen Nerven eine präganglionäre und postganglionäre Faser. Sympathikus und Parasympathikus wirken sowohl organinnervatorisch als auch pharmakologisch beeinflußt, vielfach antagonistisch, so daß physiologischerweise zwischen beiden Systemen ein gewisser Gleichgewichtszustand herrscht. Jedoch soll schon hier betont werden, daß ein absoluter funktioneller Gegensatz zwischen beiden Systemen nicht immer besteht. Wir werden später diese Frage noch genauer erörtern. Eine gleichsinnige Funktion (Synergismus) beider Systeme ist durchaus denkbar. Dabei sei ferner bemerkt, daß in sympathischen, wie parasympathischen Nerven sowohl hemmende, als auch fördernde Fasern verlaufen können. Im allgemeinen empfängt jedes Organ sowohl Fasern aus dem Sympathikus, als auch aus dem parasympathischen System. Aber auch das Wandnervensystem der Hohlorgane scheint funktionell weitgehend unabhängig zu sein und nur in einem relativ lockeren funktionellen Zusammenhang mit den autonomen Nerven zu stehen. Der gerade in der Klinik vielfach diagnostisch herangezogene funktionelle Gegensatz beider Systeme auf Grund differenter pharmakologischer Beeinflussung ist deshalb sehr vorsichtig zu beurteilen, und ist unserer Meinung nach nicht so gesichert, um klinisch eindeutig verwertet werden zu können. Ich glaube, daß die funktionelle Selbständigkeit der Organzelle heute unterschätzt wird zugunsten einer noch keineswegs sicher erwiesenen, vielfach sogar experimentell widerlegten, lebenswichtigen äußeren nervösen Beeinflussung, die unseres Erachtens mehr nur eine regulatorische Bedeutung hat.

Die mit glatten Muskeln versehenen Organe empfangen also, abgesehen von den intramuralen Zentren, ihre parasympathische Innervation aus drei Teilen des Nervensystems:

1. aus dem verlängerten Mark, resp. Mittelhirn,
2. aus dem Brust- und oberen Lendenmark und
3. aus dem Sakralmark. Außerdem erhält jeder Teil noch sympathische Fasern aus dem Brustmark, die den Grenzstrang des Nervus sympathicus

passieren (Abb. 4). Der bulbäre Anteil des Parasympathikus verläuft im Vagus zum Verdauungskanal. Sein Innervationsgebiet reicht bis zum oberen Teil des Dickdarmes. Die parasympathischen Fasern zum unteren Dickdarm, Mastdarm und Anus kommen aus dem Sakralmark und verlaufen im Nervus pelvicus. Die sympathischen Fasern des Brustmarkes gelangen zu den oberen Teilen des Verdauungsapparates von den verschiedenen sympathischen Ganglien aus. Zum Darm ziehen sie in den Nervi splanchnici. Im allgemeinen erregt der Parasympathikus die Magendarmmuskulatur, während der Sympathikus sie hemmt. Jedoch ist dies keineswegs

die Regel, gerade am Magendarmnervensystem sehen wir häufig nach Reizung eines Systems, sowohl Erregung als Erschlaffung auftreten. Zweifelsohne kommt den automatischen Zentren hier eine große Bedeutung zu. Wichtig scheint in dieser Hinsicht das Gesetz von Uexküll zu sein, daß bei einfachen Nervennetzen jede Erregung dem Ort des niedrigsten Tonus zuläuft. So wird verständlich, daß je nach der momentanen Bereitschaft der Zellen des Erfolgsorganes ein und derselbe von außen kommende Reiz entgegengesetzten Effekt auslösen kann. Es zeigt sich auch, daß die Bedeutung der äußeren Innervation entlang des Verdauungskanals vom Munde an immer mehr abnimmt und dementsprechend der Einfluß der automatischen Zentren in den Vordergrund tritt, während gegen das Ende des Verdauungstraktus die äußere Innervation wieder an Bedeutung gewinnt. So werden die Bewegungen der quergestreiften Pharynxmuskeln vom Gehirn aus beherrscht, während der Ösophagus nur in seinem oberen Teile quergestreifte Muskulatur zeigt. Der Schluckakt kann dementsprechend nicht von jeder beliebigen Stelle der Speiseröhre ausgelöst werden, sondern nur von den schon er-

wähnten Schluckstellen aus, und das geschilderte komplizierte in koordinierter Weise erfolgende Schluckgeschehen ist in dem Schluckzentrum der Oblongata sozusagen präformiert. Die Bewegungen von Kardie und Magen stellen sich nach Durchtrennung der Nerven wieder her. Nur die Pylorusreflexe erscheinen intensiver gestört. Der Dünndarm zeigt sich noch unabhängiger von seiner äußeren Innervation. Auch nach völliger Beseitigung dieser Nerven verlaufen seine Reflexe in normaler Weise ab, bedingt durch die automatischen intramuralen Zentren. Erst am unteren Dickdarm begegnen wir wieder mehr dem Einfluß des parasympathischen Systems. Reizung des Nervus pelvicus ruft lebhaftere Kontraktionen hervor, und der Akt der Kotentleerung ist, analog dem Schluckakt, das Resultat eines komplizierten Ineinandergreifens von glatten, autonom innervierten und quergestreiften willkürlichen Muskeln. In ganz ähnlicher Weise verhält sich die Innervation der Verdauungsdrüsen. Während die Sekretion der Speicheldrüsen und die Magensaftabsonderung

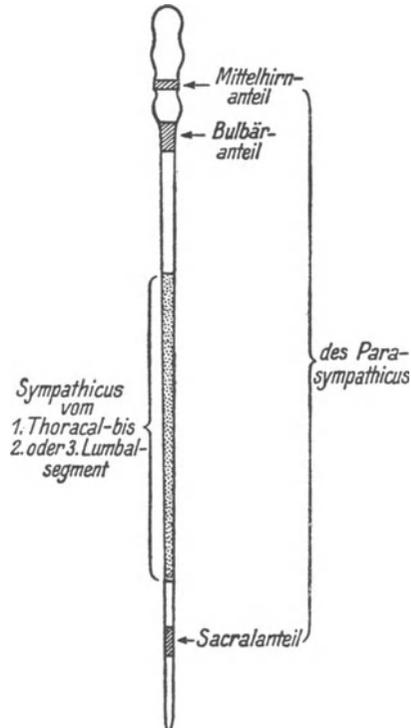


Abb. 4. Diagramm des Ursprungs des vegetativen Systems (modifiziert nach Langley).

entscheidend vom Großhirn her beeinflußt wird, sehen wir die Tätigkeit der Darmdrüsen und des Pankreas von höheren nervösen Zentren unabhängig vor sich gehen.

Da Parasympathikus und Sympathikus nicht nur die Bewegungen des Verdauungstraktus im wesentlichen beherrschen, sondern auch die sekretorische Arbeit der Verdauungsdrüsen regeln, so ist das vegetative System das Nervensystem der Verdauung.

Diese allgemeinen Bemerkungen über die innervatorischen Verhältnisse des Verdauungskanalns erschienen uns einleitend zum Verständnis des Verdauungsmechanismus wichtig. Auf speziellere Fragen wird in den einzelnen Abschnitten noch zurückgegriffen. Wir gehen nun dazu über, den Verdauungstraktus unter dem Bilde physiologischen und pathologischen Geschehens näher zu betrachten.

### Die Physiologie und Pathologie der Speichelsekretion<sup>1</sup>.

Das Sekret der Mundhöhle, der Speichel, ist das Tätigkeitsprodukt verschiedenartiger Drüsen. Diese Speicheldrüsen unterscheiden sich zunächst durch ihre Größe und vielfach durch ihren histologischen Aufbau. Die kleinen Drüsen finden sich zahlreich über die Schleimhaut der ganzen Mundhöhle verteilt, so treffen wir sie in der Zungenwurzel und Zungenspitze, im harten und weichen Gaumen, in der Schleimhaut der Lippen und Backen. Die großen Speicheldrüsen liegen von der Mundhöhle entfernt und stehen durch besondere Ausführungskanäle mit dieser in Verbindung, so die Glandula sublingualis, die Glandula submaxillaris und die Parotis. Funktionell betrachtet können drei verschiedene Drüsentypen aufgestellt werden.

1. Die Schleimdrüsen (an der Zungenwurzel, dem harten und weichen Gaumen), die ein zähes, fadenziehendes Sekret absondern, das neben Salzen wenig Eiweiß, aber viel Muzin enthält.

2. Die Eiweißdrüsen (im Bereiche der Papillae foliatae und vallatae, die Parotis) mit einem wäßrigen, nur Eiweiß und Salze produzierenden Sekret, und schließlich

3. die gemischten Drüsen, z. B. die Glandula submaxillaris und sublingualis, die Drüsen der Lippen, Wangen und Zungenspitze, die, von den Salzen abgesehen, ein muzin- und eiweißreiches Sekret liefern.

Physiologisch besteht nun zwischen den kleinen und großen Speicheldrüsen ein scharf ausgeprägter Unterschied. Die ersteren sezernieren dauernd und garantieren so die ständige Feuchtigkeit der Mundhöhlenschleimhaut, während die letzteren nur auf ganz bestimmte Reize hin ihr Sekret abgeben.

Das Studium der Funktion der Speicheldrüsen hat eine ungemein zahlreiche Literatur entstehen lassen, wohl weniger wegen der physiologischen Bedeutung derselben, als vielmehr wegen der Übersichtlichkeit der experimentellen Bedingungen im Verfolg des tätigen Organs. Dieses Studium hat aber insofern auch historisches Interesse, als dabei von Carl Ludwig im Jahre 1851 zum ersten Male ein Sekretionsnerv, der Nervus lingualis, entdeckt wurde. Heute wissen wir, daß die Speicheldrüsen autonome, in den Drüsen selbst gelegene Nervenzentren besitzen, außerdem aber noch sympathische und parasympathische Nerven an sie herantreten. Die zentripetalen Nerven, die reflektorisch nach Reizung der Mundhöhlenschleimhaut die Sekretion auslösen, verlaufen für die Unterkieferspeicheldrüsen im Nervus lingualis zu einem im verlängerten Mark, dorsal vom Fazialiskern gelegenen Zentrum, dem

<sup>1</sup> Fr. N. Schulz im Handb. d. Biochem. Bd. 4, Jena 1925 und siehe l. c. bei Verdauung.

Nucleus salivatorius (Kohnstamm). Die zentrifugale Bahn geht von hier durch den Fazialis über die Chorda tympani und mischt sich wieder den Lingualisfasern bei, wie aus der Abb. 5 zu entnehmen ist. Sie endigen als präganglionäre Fasern im Ganglion submaxillare. Außerdem besitzt die Speicheldrüse noch eine sympathische Innervation vom Halssympathikus und dem Ganglion cervicale supremum aus. Ähnlich wie bei der Submaxillardrüse liegen die inner-

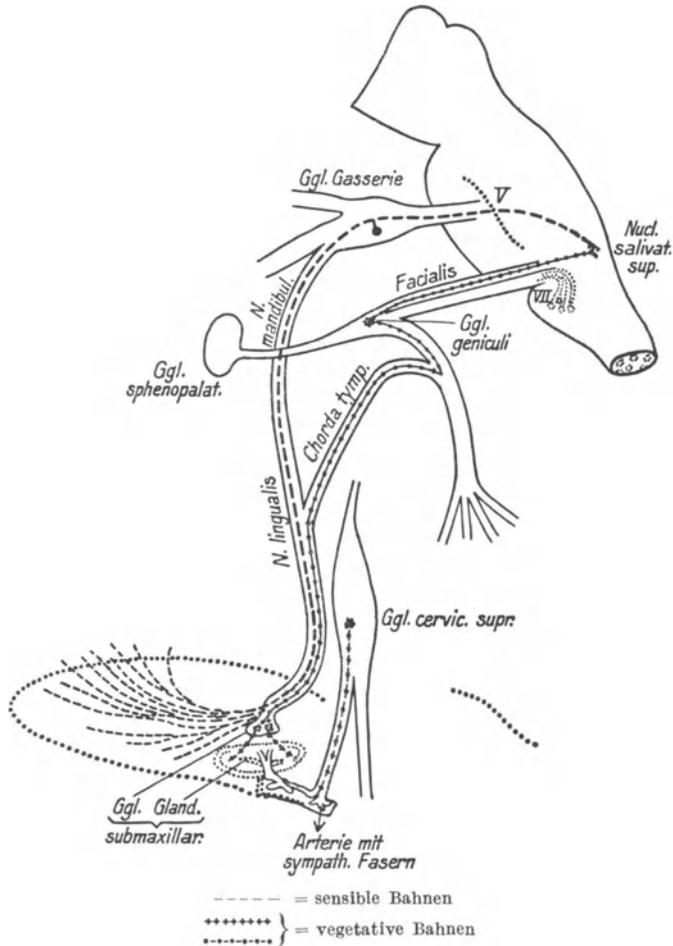


Abb. 5. Schema der reflektorischen Erregung der Submaxillardrüse.  
 (Nach O. Platz in L. R. Müller: Die Lebensnerven.)

vatorischen Verhältnisse bei der Glandula sublingualis. Weit komplizierter gestaltet sich die Innervation der Parotis. Die zentripetalen Bahnen verlaufen teils im Lingualis und Nervus mandibularis durch den Trigeminstamm über das Ganglion Gasserii zum Nucleus salivatorius, teils im Nervus glossopharyngeus über das Ganglion petrosum zum Kerngebiet der Medulla. Wahrscheinlich führen auch noch sensible Bahnen in der Chorda tympani über das Ganglion geniculi zum Speichelzentrum. Die zentrifugale Leitung verläuft in den motorischen Bahnen des Nervus glossopharyngeus via Nervus tympanicus und Nervus petrosus superficialis minor zum Ganglion oticum, und von da als

postganglionäre Fasern im Nervus auriculotemporalis zur Parotis. Die sympathischen Fasern gelangen vom Ganglion cervicale supremum mit der Arteria temporalis superior zur Drüse.

Die Zusammensetzung des Speichels ist nun durchaus verschieden, je nachdem man die Gehirnnerven oder den Sympathikus reizt. Im ersteren Falle ergießt sich ein reichliches und wäßriges Sekret, dessen Salzgehalt mit der Dauer des Reizes wächst, auch die organische Substanz, vor allem aber das Eiweiß nimmt zunächst zu, ihre Menge variiert aber nach Dauer und Stärke des Reizes. Immer aber bleibt dieser Speichel dünnflüssig. Ganz anders verhält sich der Speichel bei Reizung des Halsympathikus. Dabei scheiden die Drüsen ein spärliches, dickflüssiges, äußerst muzinreiches Sekret ab. Durch Kombination von Parasympathikus- und Sympathikuserregung kann man Speichel der verschiedensten Zusammensetzung erhalten. Nach der Durchschneidung der zerebral sekretorischen Nerven setzt eine kontinuierliche Sekretion eines dünnflüssigen Speichels aus den Unterkieferdrüsen ein („paralytische Sekretion“), die erst nach Wochen unter Atrophie der Drüsen zum Stillstand kommt. Nach Sympathikusdurchtrennung ist das nicht der Fall, es tritt danach sogar eine Hypertrophie der Drüsen auf. Bei reizenden, ätzenden oder schlecht schmeckenden Stoffen sondern vor allem die Parotiden und Schleimdrüsen große Mengen eines wäßrigen Sekrets ab (Verdünnungsspeichel). Auf Laugen und Säurereiz kann dabei der Eiweißgehalt des Parotisspeichels auf die doppelte Menge steigen, so daß neben der Verdünnung noch eine chemische Neutralisation der schädlichen Stoffe von Bedeutung ist. Auf trockene, aber indifferente Substanzen wird ein sehr muzinreicher Speichel abgesondert (Schmier- resp. Gleitspeichel). Die Reflexe, welche die Sekretion der großen Speicheldrüsen anregen, gehen also von den sensiblen Endorganen der Mundhöhle aus. Dabei können die verschiedenartigsten Reize diese Drüsentätigkeit auslösen. Aber die Ansprechbarkeit für ein und denselben Reiz ist nicht von jeder Stelle der Mundschleimhaut aus die gleiche, sondern es bestehen für die differenten Reize, wie chemischer, thermischer oder mechanischer Art, an einzelnen Teilen der Mundhöhle besonders rezipierende Nervenendigungen. Dabei kommt der Trockenheit der Ingesta ein maßgebender Einfluß zu, um so mehr als durch sie die Form der Teilchen bedingt ist. Je mehr unter dem Einfluß des Wassers sich solche Teile, soweit es sich um indifferente Stoffe handelt, auflösen, desto eher erlischt die Sekretion (Fleisch- oder Brotpulver). Glatte Steinchen bedingen keine Sekretion, wohl aber Sand, der zur Entfernung aus der Mundhöhle der Flüssigkeit bedarf. Je kleiner und je spitziger solche Teilchen sind, um so besser regen sie die Sekretion an. Darin liegt auch die Bedeutung des Kauaktes für die Speichelabsonderung. Er wirkt indirekt und schafft durch Zerkleinerung der Speisen zahlreiche Berührungspunkte mit den sensiblen Endapparaten. Das spricht für eine Anpassung der speziellen Nervenendigungen an punktförmige Reize. Wir kennen aber noch eine weitere reflektorische Beeinflussung der Speichelsekretion von anderen rezeptorischen Organen aus, die von der Mundhöhle fern gelegen sind (Auge, Nase, Ohr). Diese „psychische Speichelabsonderung“ wurde hauptsächlich durch die Arbeiten der Pawlowschen Schule klargestellt. Läßt man beim Fressen eines Hundes jedesmal einen Ton erklingen, oder eine bestimmte Farbe erscheinen, so genügt schließlich das Hören resp. Sehen dieser Zeichen allein, um die Speichelsekretion auszulösen. Pawlow spricht in diesem Falle von erworbenen, resp. „bedingten“ Reflexen, im Gegensatz zu den angeborenen oder „unbedingten“ Reflexen. Dabei handelt es sich wohl nicht um ein in den Großhirnhemisphären lokalisiertes weiteres Zentrum für die Speichelsekretion, als vielmehr um einen durch Erregung bestimmter Hirnteile zum medullären

Zentrum gelangenden Reflex, der nicht anders einzuschätzen ist als die reflektorische Speichelabsonderung bei Erregung peripherer sensibler Nerven (Nervus ischiadicus). Die Tatsache, daß je nach der Art des nervösen Reizes die Drüsenzellen sowohl ein dünnflüssiges, als auch ein zähes Sekret absondern, führte Heidenhain zu der Vorstellung von dem Vorhandensein zweier funktionell verschiedener Nervenfasern. Die sekretorischen Fasern sollten die Absonderung von Wasser und Salzen veranlassen, während die trophischen Fasern die Sekretion der organischen Substanzen regelten. Durch den verschiedenen Grad der Erregung beider Systeme lassen sich die Schwankungen in der Zusammensetzung des Speichels befriedigend erklären. Dieser Theorie ist Langley entgegengetreten. Er fordert nur eine Art von Nervenfasern, und erklärt die Entstehung des an organischer Substanz reichlicheren Sympathikusspeichels durch die gleichzeitig mit der Reizung auftretende Gefäßverengung. Dadurch ist die Blutzufuhr zur Drüse geringer, und es tritt Sauerstoffmangel ein. Es ist bekannt, daß  $\text{CO}_2$ -Anreicherung Speichelsekretion auslöst. Welche von diesen Anschauungen richtig ist, kann heute noch nicht entschieden beantwortet werden. Mir erscheint die von Babkin geäußerte Vorstellung am meisten zusagend. Danach werden durch die verschiedenartigen rezeptorischen Apparate in denselben Nervenzellen verschiedene Prozesse ausgelöst, und von da durch ein und dieselbe Nervenfasern als qualitativ verschiedene Impulse zu den Drüsenelementen weitergegeben.

Nach Pawlow arbeiten die Speicheldrüsen äußerst zweckmäßig, und es besteht eine direkte Anpassung der Drüsenarbeit an die Art des Erregers. Generell trifft diese Anschauung jedoch nicht zu. Es sind genügend Beispiele bekannt, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, die irgendwelche Zweckmäßigkeit vermissen lassen. In der Speichelabsonderung drückt sich eben die Summe aus von Erregungen, die aus den verschiedensten Bahnen zusammenfließen.

Der gemischte Mundspeichel enthält zwischen 5–10 pro Mille fester Stoffe. Bei der verschiedenartigen Zusammensetzung des Speichels, je nach Art des Sekretionsreizes, besagen Durchschnittsanalysen wenig. Die festen Bestandteile bestehen vor allem aus Eiweiß, Muzin, Nukleoproteiden, Fermenten und Mineralstoffen. Von letzteren finden sich Chloralkalien, Bikarbonate von Alkalien, Kalzium, Phosphate, Spuren von Sulfaten, Nitriten und Rhodan. Letzteres in der durchschnittlichen Menge von 0,1 pro Mille. Konstant tritt das Rhodan jedoch nur im Speichel des Menschen auf. Von Fermenten sind eine Amylase (das Ptyalin), eine Maltase und Oxydasen nachgewiesen. Die Maltase, deren Wirkungsmechanismus vor allem von Willstätter und seiner Schule<sup>1</sup> in neuerer Zeit eingehend untersucht wurde, spaltet Maltose in zwei Moleküle  $\alpha$ -d-Glukose. Das Ptyalin zerlegt die Stärke in Dextrine und Maltose, wobei auf die Frage, ob es sich bei dieser stufenweisen Zerlegung der Stärke um ein einheitliches Ferment oder mehrere Teilfermente handelt, hier nicht weiter eingegangen werden soll<sup>2</sup>. Jedenfalls setzt der normale Ablauf der Speichelamylolyse eine Summe von Bedingungen voraus, deren Kenntnis wir in besonderer Weise den Untersuchungen von Biedermann<sup>3</sup> verdanken. Vor allem sind anorganische Salze nötig. Elektrolytfreie Amylase ist völlig unwirksam. Den Chloriden scheint eine direkt „Kofermentartige“ Bedeutung zuzukommen. Die H-Ionenkonzentration ist weiterhin von Einfluß, ferner eine albumosenartige kochbeständige Komponente. Nun gibt es aber auch eine einfache „Salzhydrolyse“ der Stärke. Kochsalz, und vor allem Phosphate + Kochsalz spalten

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 110, 111, 115. 1920–1921.

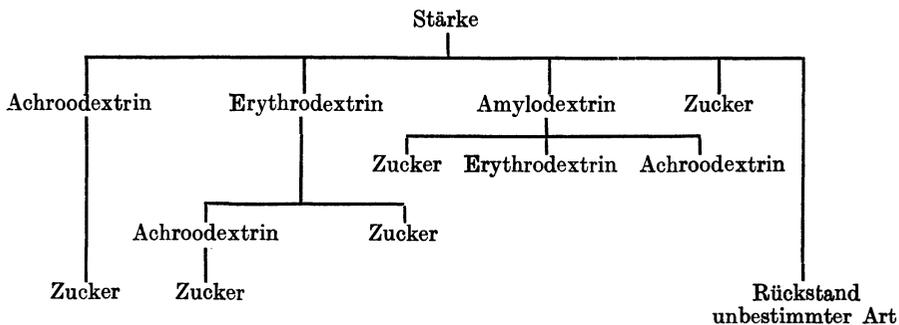
<sup>2</sup> Oppenheimer, Die Fermente 1925.

<sup>3</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 129, 1922; Bd. 135, 137, 1923.

die Stärke, aber es bedarf dazu hoher Konzentrationen der Salze und langer Einwirkungsdauer, ferner ist die Anwesenheit von Sauerstoff nötig. Fügt man nun die erwähnte organische Substanz hinzu, so tritt starke Zunahme der Amylyse ein, während die organische Komponente allein wirkungslos ist. Es wird also eine Salzwirkung durch einen organischen Katalysator katalysiert. Eine überraschende Tatsache. „Man fühlt sich beinahe versucht, die bisherige Ausdrucksweise geradezu umzukehren und der organischen Grundsubstanz eines diastatischen Fermentes die Rolle eines Koffermentes oder Komplements zuzuschreiben, die bisher den anorganischen Salzen zuerkannt wurde“ (Biedermann).

Der Abbau der Stärke durch die diastatischen Fermente erfolgt nicht etwa derart, daß sukzessive die höhere Abbaustufe in die nächst niedere übergeht, sondern es tritt schon vom Beginn an Zucker auf. Es werden also schon sehr früh von dem Stärkekomplex kleine Teile abgespalten, so daß reduzierende Körper nachzuweisen sind, ohne daß die Jodfarbe sich ändert. Das ist verständlich, da ja die Jodstärke keine echte chemische Verbindung ist, sondern eine Adsorptionsverbindung, für die eine kolloidale Lösung der Stärke Bedingung ist. Es ist also wahrscheinlich, daß aus Stärke zuerst Amylodextrin + Zucker, dann Erythrodextrin + Zucker und schließlich Achroodextrin + Zucker sich bildet.

Die Aufspaltung der Stärke durch die diastatischen Fermente ergibt sich am klarsten aus dem folgenden Schema nach Oppenheimer:



Das Vorkommen der Speichelamylase variiert stark nach der Tierart. Die Karnivoren, vor allem Hund und Katze, haben diastatisch völlig unwirksamen Speichel. Der Speichel des Menschen hat die stärkste diastatische Wirkung. Das Ferment stammt vor allem aus der Parotis und Submaxillaris. Beim Menschen ist dementsprechend schon während des Kauens stärkehaltiger Speisen eine saccharifizierende Wirkung nachweisbar. Dieselbe geht auch im Magen noch eine geraume Zeit weiter, da die hemmende Wirkung der Salzsäure im Innern des Speisebreies erst nach längerer Zeit zur Geltung kommt.

Fragen wir nach der biologischen Bedeutung des Sekrets der Schleim- und Speicheldrüsen, so ist sie in mehreren Richtungen zu suchen. Der Schleim dient, insofern er Oberflächen überzieht, als Schutzmittel gegen physikalische und chemische Reize und er schützt gegen Austrocknung. Ob ihm auch eine direkt antibakterielle Wirkung zukommt ist fraglich. Die Tatsache, daß die tiefen Luftwege bakterienfrei sind, beruht nach Fr. Müller<sup>1</sup> weniger auf einer desinfizierenden Wirkung des Schleims, als auf der Zurückhaltung der Keime durch denselben. Ähnlich liegt die physiologische Bedeutung des Speichels in verschiedenen Momenten, zunächst in seiner lösenden Wirkung und dem Schlüpfigmachen der Speisen während des Kauaktes. Hinzu kommt die Funktion

<sup>1</sup> Zitiert nach Fr. N. Schulz, Handb. d. Biochem. Bd. 4, 1925.

des „Verdünnungs- und Neutralisationsspeichels“ zur leichteren Entfernung von Fremdkörpern, resp. Unschädlichmachung chemisch reizender Substanzen. Die Amylyolyse bedeutet außerdem eine Unterstützung der Magenverdauung. Ebenso gelangen vielfach körperfremde Substanzen im Speichel zur Ausscheidung, z. B. Blei, Quecksilber, Jod- und Bromsalze u. a. Auch Stoffwechselprodukte, wie Harnsäure bei Gichtikern, Harnstoff bei Urämikern kommen im Speichel zur Ausfuhr, bei Ikterus können Gallenbestandteile in demselben auftreten. Eine wesentliche Bedeutung in kompensatorischem Sinne kommt jedoch dieser Ausscheidung nicht zu. Die vielfach angegebene desinfizierende Wirkung des Speichels ist umstritten. Jedenfalls ist eine diesbezügliche Bedeutung des Rhodans nicht erwiesen, ebensowenig ein Zusammenhang des Rhodangehaltes des Speichels mit der Zahnkaries, in dem Sinne, daß ein Mangel an Rhodan die Zahnkaries begünstigen soll.

Dagegen spricht vor allem das häufige Fehlen des Rhodans bei Tieren und die Seltenheit von Zahnerkrankungen bei letzteren. Daß aber die Möglichkeit einer physiologischen Rolle des Rhodans im Speichel gegeben ist, macht schon die Stellung des Rhodanions in der Hofmeisterschen Reihe wahrscheinlich, um so mehr als nach neueren Untersuchungen der Speichel durchaus nicht immer eine alkalische Reaktion hat, sondern dieselbe häufig erheblich nach der sauren Seite hin abweicht, so daß mit dem Vorkommen freier Rhodanwasserstoffsäure gerechnet werden muß.

Die Pathologie der Speichelabsonderung zeigt sich in zwei Formen. Entweder ist die Speichelabsonderung vermehrt oder herabgesetzt.

Die krankhafte Vermehrung der Speichelausscheidung, die Sialorrhöe oder der Ptyalismus, hat nur symptomatische Bedeutung. Daß Krankheiten der Speicheldrüsen selbst zu Speichelfluß die Veranlassung geben können, ist ohne weiteres verständlich. Während normalerweise die in 24 Stunden abgesonderte Speichelmenge etwa 1 $\frac{1}{2}$  Liter beträgt, kann unter pathologischen Verhältnissen die Sekretion bis auf 10 Liter steigen. Dabei ist darauf zu achten, daß eine wirkliche Mehrsekretion vorliegt und nicht etwa ein einfaches Herausfließen des Speichels aus dem Munde infolge von Schluckstörungen. Bei der physiologischerweise vorhandenen nervösen Regulation der Speicheldrüsenabsonderung wird jedoch Nervenreizung, sei es direkt oder reflektorisch, eine vermehrte Speichelabsonderung bedingen können.

Wir finden so die Sialorrhöe:

1. Bei den verschiedenen Formen der Stomatitis, vor allem bei der Quecksilberstomatitis, wobei vielleicht eine direkte Reizung des Drüsenparenchyms stattfindet.

2. Bei Affektionen der Paukenhöhle durch Reizung der Chorda tympani.

3. Bei zahlreichen organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems (Apoplexia und Tumor cerebri, Paralyse, Tabes u. a.).

4. Bei Morbus Parkinson, auch bei postenzephalitischem Parkinsonismus.

5. Bei Lyssa im Stadium der spinobulbären Erscheinungen. Das Virus der Lyssa wird bekanntlich mit dem Speichel ausgeschieden, ebenso das der Poliomyelitis epidemica.

6. Bei den verschiedenen Formen der Migräne.

7. Oft tritt die Sialorrhöe reflektorisch bei Erkrankungen der Nase, des Ösophagus, des Magendarmkanals und der Urogenitalsphäre auf. Moynihan betont die Häufigkeit der intermittierenden, meist morgendlichen Salivation beim Duodenalulkus.

8. Ebenso finden wir den Speichelfluß sowohl bei der Hysterie, als auch bei Psychosen.

Die Verminderung der Speichelsekretion (Asialie, Xerostomie) zeigt sich relativ häufig bei Magen-Darmaffektionen, bei Diabetikern und fieberhaften Infektionen. Die Speichelmenge ist dabei im ganzen herabgesetzt, und dadurch das Schlucken und Sprechen erschwert. Von H. Curschmann ist eine rein nervöse Form der Xerostomie beschrieben worden<sup>1</sup>. Eine davon verschiedene Art der Xerostomie findet sich bei Frauen im Klimakterium. Vielfach scheint Zahnlosigkeit ätiologisch von Bedeutung zu sein. Schließlich werden wir bei den korrelativen Organfunktionen des Organismus uns nicht verwundern, wenn bei jeder Erkrankung auch Beeinflussungen der Speichelsekretion in dem einen oder anderen Sinne auftreten. Es scheinen auch nahe Beziehungen der Speicheldrüsen zu den Drüsen mit innerer Sekretion vorzuliegen. Inwieweit die Speicheldrüsen selbst eine innere Sekretion besitzen, ist nicht entschieden, aber durchaus möglich.

Von Giften, die speziell die Speichelabsonderung beeinflussen, wäre das Atropin zu erwähnen, das mit seinem parasympathischen Angriffspunkt eine Lähmung der Sekretion bedingt, während die Durchblutung unbeeinflusst bleibt. Adrenalin vermehrt die Speichelsekretion durch Sympathikusreiz, ebenso Cholin. Letzteres jedoch durch Erregung des Parasympathikus. Pilocarpin verursacht ebenfalls einen Speichelfluß. Zugleich tritt eine Vasodilatation auf. Es ist recht wahrscheinlich, daß sich bei derartigen künstlichen Erregungen der Drüsenzellen Stoffwechselprodukte bilden, die ihrerseits wieder Gefäßwirkungen entfalten können und so das Bild einer Nervenreizung in der Deutung komplizieren.

### Die Erkrankungen der Mundhöhle<sup>2</sup>

sind diagnostisch vielfach von besonderem Interesse. Wir denken dabei weniger an die primären Erkrankungen derselben mit ihren zahlreichen Möglichkeiten der Mitbeteiligung anderer Organe, die uns hier nicht näher beschärfen sollen, als vielmehr an das sekundäre Befallensein der Mundhöhle bei anderswo lokalisiertem primärem Herde, resp. bei Allgemeinerkrankungen. Vielfach spielen gerade bei streng lokalen Veränderungen der Mund- und Rachenhöhle hereditär konstitutionelle Momente wesentlich mit, so vor allem bei den Hemmungs- mißbildungen der Lingua plicata und geographica und wahrscheinlich auch bei der Alveolarpyorrhoe.

Die häufige Mitreaktion der Mundhöhlenschleimhaut bei den verschiedenartigsten sich irgendwo im Organismus abspielenden pathologischen Prozessen läßt bei der leichten diagnostischen Zugänglichkeit der Mundhöhle deren Kenntnis sehr wertvoll erscheinen. Es wird ja auch in Laienkreisen dem Verhalten der Mundorgane, speziell dem der Zunge, für die Erkennung von Erkrankungen des Magendarmkanals eine erhebliche Bedeutung zugeschrieben. Das Vorhandensein eines mehr oder weniger ausgesprochenen Zungenbelages gilt als Zeichen von Magendarmstörungen. Der Zungenbelag hängt nun wesentlich von der Beschaffenheit der Hornschicht der Papillae filiformes ab. Durch den Kauakt wird nun der größte Teil dieser Plattenepithelien mechanisch entfernt, und es tritt so physiologischerweise eine Selbstreinigung der Zunge ein. Es hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab, ob der Kauakt in solcher Weise verläuft, daß diese mechanische Selbstreinigung garantiert wird. Wir sehen dementsprechend solche Zungenbeläge nicht nur bei Magenkranken, sondern vielfach auch bei Gesunden. Die diagnostische Bedeutung des Zungen-

<sup>1</sup> Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 18, 1912.

<sup>2</sup> Gigon und Lüdén im Handb. d. inn. Med. von Bergmann und Stähelin. Berlin 1926. — Hoffendahl, Brugsch und Ridder in der spez. Pathol. u. Therapie von Kraus-Brugsch. Berlin-Wien 1921.

belages ist deshalb unsicher, wie Boas<sup>1</sup> mit Recht betont. Die Zunge schlechthin sozusagen als Visitenkarte des Magens zu betrachten, wäre nicht richtig. Nur beim akuten Magenkatarrh scheint der belegten Zunge ein gewisser diagnostischer Wert zuzukommen.

Die Genese des Zungenbelages ist einfach. Bei Behinderung der normalen Nahrungsaufnahme oder bei vorwiegender breiiger und flüssiger Ernährung, die minimale Anforderungen an die Kautätigkeit stellen, kommt es zu Wucherungen der Papillenfortsätze. Damit wird ein ausgezeichnete Nährboden für ein üppiges Bakterienwachstum geschaffen. Stagnation und Faulen von Speiseresten um die Papillen herum bedingen dann häufig noch einen Foetor ex ore. So kann der Zusammenhang zwischen Zungenbelag und Magenerkrankung nach Boas gerade umgekehrt sein. Teile des bakteriell zersetzten und fauligen Belages gelangen mit den Speisen in den Magendarmkanal und führen vielfach zu Reizuständen desselben. Dementsprechend knüpft sich in derartigen Fällen der therapeutische Erfolg an die Entfernung des Zungenbelages. Schon aus diesem einen Gesichtspunkt, ganz abgesehen von den vielen anderen Möglichkeiten bakterieller Invasion durch die Mundpforte, erhellt die große Bedeutung der Mundhygiene. Aber auch für die Verhütung der Zahnkaries ist die Zusammensetzung der Nahrung ein wichtiger Faktor. Die in der Mundhöhle sich dauernd abspielenden Zersetzungsprozesse liegen gebliebener Speisepartikelchen, die zur Produktion kalklösender Säuren führen, begünstigen die Entstehung der Zahnkaries. Ihre Entfernung und Neutralisation durch reichliche Speichelabsonderung beseitigt teilweise diese schädlichen Wirkungen. Vor allem aber bedarf es dazu eines weiteren mechanischen Momentes, und das ist wiederum in einer genügenden Kautätigkeit gelegen, die eine nicht zu weitgehend künstlich präparierte Nahrung, also eine möglichst natürliche Kost zur Bedingung hat. Über eine etwaige antibakterielle Bedeutung des Rhodans, die möglich erscheint, haben wir uns früher schon geäußert. Nicht weniger wichtig sind die Beziehungen der Mundhöhle zu physiologischen Vorgängen der weiblichen Sexualorgane. Häufig treten Zahnschmerzen im Zusammenhang mit der Menstruation auf, anscheinend auf vorübergehender Pulpareizung beruhend. Die Neigung zu Zahnfleischblutungen während der Menses, ferner bei schwangeren und stillenden Frauen ist bekannt. Wir kennen auch eine schwere Form der Zahnkaries während der Gravidität. Ob dabei das Kalkbedürfnis des wachsenden kindlichen Organismus eine ätiologische Rolle spielt, ist unentschieden. Zahlreich sind die Beispiele von Mundhöhlenaffektionen bei Allgemeinerkrankungen, so bei Intoxikationen mit Blei, Phosphor und Quecksilber. Die Stomatitis mercurialis ist oft das erste Zeichen einer Quecksilbervergiftung. Akute und chronische Infektionen verlaufen meist unter Beteiligung der Mundorgane, vor allem die akuten Exantheme. Es sei nur an die diagnostische Bedeutung der Koplikschen Flecken bei Masern, an die Himbeerzunge beim Scharlach erinnert, desgleichen an den Herpes labialis, die Stomatitis herpetica und die bläschenartigen Eruptionen der Mundschleimhaut bei Varizellen. Der typische Tonsillenbelag der Diphtherie und die charakteristischen luetischen Ulzerationen der Mundhöhlenschleimhaut mögen nur kurz erwähnt sein. Auch bei den meisten Bluterkrankungen finden sich ausgeprägte Veränderungen der Mundhöhle. So sehen wir bei der perniziösen Anämie sehr häufig Rhagaden und Exkoriationen an den Mundwinkeln und Zungenrändern, ebenso Schleimhauthämorrhagien. Bei Leukämien beobachten wir oft Auflockerungen und Schwellungen des Zahnfleisches mit Hämorrhagien, Geschwürbildungen und Nekrosen, dabei leukämische Infiltrate in den verschiedensten lymphadenoiden Geweben der Mundhöhle. Bekannt sind die

<sup>1</sup> Magenkrankheiten. 7. Aufl. 1920.

Stomatitis des Skorbutus mit ihren starken Zahnfleischblutungen, und die charakteristischen Pigmentierungen der Schleimhaut der Lippen, des Gaumens und der Zunge beim Morbus Addison. Aber auch Stoffwechselstörungen setzen vielfach Veränderungen in der Mundhöhle.

Die Psoriasis linguae wurde bei Gicht beobachtet. Besonders häufig finden wir beim Diabetes mellitus Zunge und Schleimhäute auffallend trocken mit Neigung zu Soorbildung. Die Zungenränder sind oft eingekerbt und zeigen Zahneindrücke, die Zunge ist leicht geschwollen und bläulich verfärbt, auch eine Landkartenzunge kommt vor. Bekannt ist die Neigung des Diabetikers zu Gingivitiden, Zahnkaries und Alveolarpyorrhö mit Zahnausfall. Der Einfluß der Drüsen mit innerer Sekretion auf Entwicklung und Zustand der Organe der Mundhöhle ist sowohl klinisch als auch experimentell erwiesen. Bei Kretinen zeigt sich oft eine abnorme Zahn- und Kieferentwicklung. Durch die Untersuchungen von Erdheim wurde die Bedeutung der Epithelkörperchen für die Schmelzbildung und Dentinverkalkung erwiesen, ebenso spielen Hypophysis, Thymus und Keimdrüsen eine Rolle. Vor allem scheinen aber bei bestimmten Erkrankungen des Verdauungsapparates und der in ihn mündenden Drüsen charakteristische Veränderungen der Farbe und Blutfülle des weichen Gaumens vorzukommen. Sie sind streng auf den Bezirk des weichen Gaumens lokalisiert und unlängst von Neuda<sup>1</sup> genau beschrieben worden. Ihre Bedeutung besonders im jugendlichen Alter für die Diagnose von Lebererkrankungen, der chronischen Pankreatitis und des Ulcus duodeni wird von Neuda mit zahlreichen Belegen eingehend dargelegt. Sollten sich diese Angaben bestätigen, so käme diesen Veränderungen ein großer differentialdiagnostischer Wert zu. Ich verweise diesbezüglich auf die Originalarbeit. Diese Hinweise mögen genügen, um gerade die diagnostisch klinische Rolle der sekundären Mundhöhlenaffektionen zu betonen.

### Die Speiseröhre.

Die Innervation des Ösophagus<sup>2</sup> ist, wie bei allen Verdauungsorganen, eine doppelte. Die motorischen parasymphathischen Bahnen verlaufen zum obersten Teil des Ösophagus im Nervus glossopharyngeus, während zum Hals- und Brustteil desselben Fasern des Nervus vagus, zum Teil im Nervus recurrens ziehen. Die sympathischen Bahnen mischen sich einerseits den parasymphathischen Fasern bei, andererseits treten sie direkt an den Ösophagus heran. Im allgemeinen scheint Vagusreiz kontraktionserregend, Sympathikusreiz kontraktionshemmend zu wirken, obwohl gerade an der Speiseröhre dieser funktionelle Antagonismus noch nicht sicher erwiesen ist. Zweifelsohne kommt auch den intramuralen Ganglienzellen des Ösophagus eine weitgehende Automatie zu, da sich nach Durchtrennung der unteren Vagusfasern nach kurz vorübergehender krampfartiger Kontraktion des Ösophagus und der Kardia wieder normale Funktion dieser Teile einstellt. Über den Mechanismus des Schluckaktes und sein Gebundensein an zerebrospinale und vegetative Bahnen unter Einschaltung des Schluckzentrums in der Medulla oblongata haben wir schon Seite 152 eingehend gesprochen.

Allen Störungen der Speiseröhrenfunktion, einerlei welcher Ätiologie, kommt als gemeinsames klinisches Symptom die Aufhebung oder Erschwerung des Schlingvermögens, die Dysphagie zu, die immer mit äußerst lästigen Empfindungen, resp. Schmerzen verbunden ist, um so mehr als bei der Lage des Ösophagus sehr häufig Nachbarorgane desselben an den krankhaften Prozessen sich beteiligen. Solche Funktionsstörungen infolge von Passagehindernissen

<sup>1</sup> Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 39, 1926.

<sup>2</sup> Greving in L. R. Müller, Die Lebensnerven. Berlin 1924.

finden sich auf Grund krankhafter Veränderungen des Ösophagus selbst, so bei Tumoren, Entzündungen, Ulzerationen, Narbenbildungen, Divertikeln und Fremdkörpern desselben, vielfach sind sie aber auch durch Veränderungen der Nachbarorgane bedingt, indem diese zur Kompression der Speiseröhre Veranlassung geben, so bei Bronchialdrüsentumoren, Strumen, Aortenaneurysmen, Abszessen u. a. Viele dieser pathologischen Prozesse können in ihrem Weiterstreiten zur Perforation des Ösophagus in Nachbarorgane führen. So kommt es dann zur Bildung von Ösophagustracheal- resp. bronchialfisteln, oder zum Übergreifen der krankhaften Erscheinungen auf das Mediastinum und andere Organe. Daß durch Stichverletzungen und Divertikelbildungen Kontinuitätstrennungen des Ösophagus auftreten müssen, ist selbstverständlich. Kommt es durch derartige Veränderungen zu einer Stenose des Ösophagus und besteht diese längere Zeit, so entwickelt sich regelmäßig oberhalb derselben eine Erweiterung des Ösophagus und eine Hypertrophie seiner Muskulatur. Bei hochgradiger Stenose gelingt es meist nicht mehr, die Speisen hinunterzuschlucken, und sie regurgitieren dann. Handelt es sich um komplette Stenosen, so kann die Speiseröhre enorme Erweiterungen zeigen, und die Ingesta bleiben dann in denselben längere Zeit liegen, zersetzen sich daselbst und bedingen einen intensiven Foetor ex ore. Werden derartige Massen nach außen befördert, so zeigt dieses „ösophageale Erbrechen“ charakteristischerweise nicht die typischen Brechbewegungen, und ist nicht von Übelkeit begleitet, auch fehlen ihm die bekannten Attribute des Magensaftes bei Erbrechen von Mageninhalt (HCl, Fermente). Daß weiterhin derartige Zersetzungsprozesse des Inhaltes hochgradiger Dilatationen häufig sekundär zu entzündlichen Erscheinungen mit Übergreifen auf die Nachbarorgane und zu Perforationen Veranlassung geben, ist einleuchtend. Bedenkt man die Kompliziertheit des Schluckmechanismus, sein Beherrschtsein von einem medullären Zentrum und seine Abhängigkeit von dem Intaktsein zahlreicher zentripetaler und zentrifugaler Bahnen, wie wir das früher geschildert haben, so ist es verständlich, daß nicht nur organisch nervös bedingte Störungen der verschiedensten Lokalisation, sondern auch Abweichungen im rein funktionellen Geschehen des nervösen Apparates zu Störungen des Schluckaktes führen können. Experimentell fand Krehl bei hoher Durchschneidung des Vagus unter Schonung der Nervi recurrentes Lähmungen der Speiseröhre mit Liegenbleiben der Speisen im Ösophagus. Derartige Tiere gehen an Schluckpneumonie zugrunde. Analoge funktionelle Störungen der Speiseröhre sehen wir klinisch bei bestimmten Gehirnverletzungen, bei Gehirnapoplexien, bei Gehirntumoren, bei Bulbärparalyse, bei Tabes dorsalis und multipler Sklerose, auch bei Infektionen und Intoxikationen, wie der Diptherie, Alkohol, Bleivergiftung u. a. Zentrale und periphere Vagusaffektionen können ebenso derartige Atonien der Speiseröhre bedingen, die wohl immer letal verlaufen. Aber auch rein nervös funktionelle Veränderungen des Speiseröhrenmechanismus finden wir häufig, und sie können sogar zu völligem Verlust des Schluckvermögens führen, bei teilweise recht qualvollen Empfindungsanomalien, im Gegensatz zum normalen Schluckakt, der insensibel verläuft. Meist zeigen sich derartige Affektionen bei Individuen mit ausgesprochen konstitutionell hereditärem Einschlag, dementsprechend auch öfters mit Mißbildungen kombiniert. Derartige Neurosen können sich sowohl in der motorischen als in der sensiblen Sphäre abspielen. Letztere in Form von Hyperästhesien sehen wir deshalb, abgesehen von ihrem sekundären Bedingtsein bei Erkrankungen des Magens (Gastritis, Hypersekretion u. a.) und organischen Affektionen des Ösophagus, auch als selbständiges Krankheitsbild auftreten. Sie bedingen die verschiedenartigsten Sensationen und vielfach heftige Schmerzen während des Schluckaktes. Oft verursachen sie auch ein richtiges Fremdkörpergefühl,

vor allem im oberen Teil der Speiseröhre, ähnlich dem sog. Globus hystericus, wobei Krämpfe der Muskulatur nicht notwendigerweise ursächlich vorhanden sein müssen.

Häufiger noch finden sich funktionelle Störungen der motorischen Tätigkeit des Ösophagus, der Ösophagismus. Selbstverständlich können derartige Spasmen zunächst durch organische Läsionen des Ösophagus hervorgerufen, ferner auch reflektorisch ausgelöst werden bei entfernteren Organerkrankungen, so bei Larynx- und Tonsillenaffektionen u. a. (Fr. Kraus<sup>1</sup>). Wir sehen sie aber auch ebenso auf dem Boden einer Neurose, psychogen bedingt, auftreten. Dabei können die Spasmen den ganzen Ösophagus betreffen, oder nur Teile desselben, vielfach das untere Drittel, und dann zugleich mit einem Kardiospasmus kombiniert sein. Nach Fr. Kraus sollen auch derartige nervöse Spasmen zu Erweiterungen der Speiseröhre führen.

Pathogenetisch besonders interessant, aber noch keineswegs ätiologisch geklärt, sind die sog. idiopathischen Erweiterungen der Speiseröhre. Früher vielfach mit einer angeborenen Schwäche der Ösophaguskulatur ursächlich in Zusammenhang gebracht, wurde zuerst von Mikulicz<sup>2</sup> die Auffassung vertreten, daß sich die Erweiterung auf Grund eines Kardiospasmus entwickle, während Rosenheim<sup>3</sup> und Umber<sup>4</sup> eine primäre Atonie mit sekundärem Kardiospasmus, letzteren als Reizmoment durch länger liegenbleibende Speisen in der atonischen Speiseröhre entstanden gedacht, annehmen. Vor allem sollte diese Ätiologie in den Fällen, die eine Hypertrophie der Muskulatur vermissen lassen, von Bedeutung sein.

Von Fr. Kraus wurde dann eine Vagusläsion ätiologisch in den Vordergrund gestellt. Er berichtet auch über anatomisch nachgewiesene Veränderungen des Vagus. Wir haben schon erwähnt, daß der Vagus für Speiseröhre und Kardia, sowohl hemmende, als auch fördernde Fasern enthält. Beim Schluckakt lösen normalerweise die hemmenden Vagusfasern den permanenten Kardiatonus. Ein Kardiospasmus kann dementsprechend nicht nur durch Übererregbarkeit der in der Kardia selbst gelegenen automatischen Zentren, sondern ebenso durch Wegfall der normalen Vagushemmung beim Schlucken bedingt sein. Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß Durchschneidung der Vagi am Halse zu einer Dilatation der Speiseröhre und zu Kardiaspasmus führt, also zu Funktionsstörungen, wie wir sie gerade häufig bei der idiopathischen Dilatation vorfinden. Dafür spricht auch ihr Vorkommen bei Individuen mit neuropathischer Konstitution. Das evtl. Fehlen anatomischer Veränderungen spricht keineswegs gegen diese Auffassung, da rein funktionelle Abweichungen im parasympathischen System, vor allem im Sinne einer Dysharmonie zwischen Vagus und Sympathikus, unserem heutigen ätiologischen Denken keine Schwierigkeiten mehr bereiten, um so mehr als zweifelsohne zwischen Ösophaguskontraktionen und Kardiatonus ein sehr fein ausgebildetes innervatorisches Gleichgewicht besteht, das leicht lädierbar ist, worauf von Pietrokowski<sup>5</sup> schon hingewiesen wurde. Nach der Ansicht von Fleiner<sup>6</sup> und Zusch<sup>7</sup> entsteht die Dilatation auf Grund angeborener anatomischer Anomalien unter dem Einfluß von Gelegenheitsursachen. Interessant ist in dieser Hinsicht das Vorkommen „physiologischer“ Engen der Speiseröhre auf Grund ihrer ursprünglichen

<sup>1</sup> Fr. Kraus, Die Erkrankungen der Speiseröhre in Nothnagels Handbuch.

<sup>2</sup> Dtsch. med. Wochenschr. Bd. 30, 1904.

<sup>3</sup> Berl. klin. Wochenschr. Nr. 39, 1902.

<sup>4</sup> Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 16, 1910.

<sup>5</sup> Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 10, 1904.

<sup>6</sup> Münch. med. Wochenschr. 1899 und 1900.

<sup>7</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 73, 1902.

metameren Gliederung. Sie finden sich vor allem ober- oder unterhalb des Zwerchfelldurchtritts der Speiseröhre, und sind als disponierende Momente für die Ausbildung zirkumskripten Erweiterungen aufzufassen. Derartige im untersten Ösophagusabschnitt gelegene Ektasien sind als Vormagen, resp. Antrum cardiacum bezeichnet worden. Auch die von Arnold und Luschka beschriebenen kongenitalen Formveränderungen der Speiseröhre gehören hierher. Diese Formanomalien sind als Atavismen anzusehen, und können fraglos auch für gewisse Formen der idiopathischen Dilatation im Sinne Fleiners ätiologisch in Frage kommen. Ob dabei noch eine habituelle Atonie der Ösophagusmuskulatur als Teilerscheinung des asthenischen Stillerschen Habitus, wie die Wiener Schule behauptet, vorkommt, ist nicht sicher erwiesen.

Auch für die Entstehung der hernienartigen Ausstülpungen der Ösophaguswand, der Divertikel, scheinen gewisse schon physiologischerweise vorhandenen Eigenarten der anatomischen Struktur von Wichtigkeit zu sein. Wenn es sich bei dem Divertikel, einerlei ob Pulsions- oder Traktionsdivertikel, auch um erworbene Zustände handelt, so kann doch das Auftreten der ersten an typischer Stelle durch angeborene Schwäche der Wand so begünstigt werden, daß schon die normalen Druckwerte beim Schluckakt zur Ausbuchtung genügen. Und gerade an einer bevorzugten Stelle der Divertikelbildung, an der hinteren Wand des Ösophagus an der Grenze zum Pharynx zu, besitzt normalerweise die Wand eine schwache äußere Längsmuskelschicht (Laimersches Dreieck).

### Die Innervation des Magendarmkanals<sup>1</sup>.

Zur Kardialia ziehen Fasern sowohl vom Vagus als auch vom Sympathikus. Die Ergebnisse der Innervationsversuche sind vielfach recht widersprechend. Es scheinen aber im Vagus hemmende und erregende Fasern zu verlaufen. Der Erfolg im Reizversuch ist wesentlich abhängig von dem jeweiligen Spannungszustand der Kardialia. Die schlaffe Kardialia kontrahiert sich, die geschlossene Kardialia dagegen öffnet sich auf Vagusreiz. Reizung des Splanchnikus hat dasselbe Ergebnis. Die Narkose hat nach Kelling<sup>2</sup> ausgesprochenen Einfluß auf den Kardiatonus. Leichte Narkose vermindert, tiefe Narkose erhöht den Spannungszustand, so daß im letzteren Falle der Magen nahezu bis zum Platzen aufgebläht werden kann, ohne daß die Kardialia sich öffnet. Nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung kommt es zu einem vorübergehenden Krampf der Kardialia. Außerdem besitzt aber die Kardialia subserös noch automatische Ganglienzellengruppen. Dieser subseröse Plexus von Openchowsky steht mit dem Vagus und Sympathikus in Verbindung. Nach Mikulicz<sup>3</sup> wirkt ein Reiz von den unteren Ösophagusabschnitten aus öffnend auf die Kardialia. Die Zusammensetzung der Speisen scheint dabei von Einfluß zu sein. Während rasch aufeinanderfolgenden Schluckens bleibt die Kardialia geöffnet. Auch Drucksteigerung von der Magenseite aus vermindert den Kardiatonus. Diese Vorgänge sind echte Reflexe. Vagus- und Sympathikusreiz auf die Kardialia wird durch Atropin gehemmt. Adrenalin wirkt wechselnd, je nach der Tonuslage. Ein strenger Antagonismus der Kardialinnervation bezüglich Parasympathikus und Sympathikus ist bis jetzt nicht erwiesen.

Das extramurale Nervensystem des Magens besteht in seinem parasympathischen Anteil aus den beiden Nervi vagi, von denen der linke, vor allem zur Vorderwand, der rechte zur Hinterwand des Magens zieht. Die sympathischen

<sup>1</sup> Greving in L. R. Müller, Die Lebensnerven. Berlin 1924. — Bickel, *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 24, 1925.

<sup>2</sup> *Arch. f. klin. Chirurg.* Bd. 64, 1901.

<sup>3</sup> *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. und Chirurg.* Bd. 12, 1903.

Bahnen entstammen zum Teil dem Grenzstrang, zum Teil dem Ganglion coeliacum, und sind als postganglionäre Fasern aufzufassen. Beide Fasersysteme, Vagus und Sympathikus, bilden vielfach miteinander Geflechte ohne sich jedoch direkt miteinander zu verbinden. Die innervatorische Deutung wird dadurch erschwert, daß dem Vagus schon von höher gelegenen Zentren, vor allem den Hals- und Brustganglien, sympathische Fasern beitreten können, so daß die sympathische Innervation nicht ausschließlich über die Ganglien des Plexus coeliacus zu gehen braucht. Das intramurale Nervensystem setzt sich am Magen und Darm aus den submukösen Ganglienzellen und Nervenplexus von Meißner, und dem zwischen äußerer Längsmuskel- und innerer Ringmuskelschicht gelegenen Auerbachschen Plexus zusammen. Die Zellen des letztgenannten Plexus lassen zwei Arten erkennen, von denen die eine den Muskelfasern anliegt und Fortsätze zu ihnen entsendet, die andere frei in den Gewebsspalten liegt. Diese Zellen sind multipolar. Die zuerst genannten Zellen scheinen den Zwecken der Muskelinnervation zu dienen, während die zuletzt beschriebenen vielleicht sensible Reize vermitteln. Auch die Ganglienzellen des submukösen Plexus sind multipolar. Die Zellen des Auerbachschen Plexus scheinen am Magen rein parasympathischen Charakter zu haben, während diejenigen des Meißnerschen Plexus eine gemischte, teils parasympathische, teils sympathische Funktion ausüben dürften. Besonders zahlreich scheinen die Ganglienzellenanhäufungen in der Pylorus- und Kardiagegend zu sein, was für ihre motorische Bedeutung spricht. Es ist doch wohl so, wenn auch sichere Beweise dafür nicht vorliegen, daß durch den submukösen Plexus Reize von der Magenschleimhaut übermittelt werden, wodurch die Tätigkeit der Drüsen geregelt wird, und den Zellen des Auerbachschen Plexus vorwiegend motorische Funktionen zufallen. Inwieweit letztere sich auch an der Sekretion beteiligen, ist bisher unentschieden. Sicher ist, daß das intramurale Nervensystem des Magens allein seine motorische und sekretorische Tätigkeit garantiert. Die extramuralen Nerven, Vagus und Sympathikus, wirken also nur im Sinne einer Hemmung oder Förderung dieser Funktionen. Durch Vagusreiz wird die Magenperistaltik vermehrt, es kann direkt zu einem Gastrospasmus kommen. Dabei öffnet sich der Pylorus. Reizung des Splanchnikus bewirkt das Gegenteil, die Muskulatur erschlafft, aber der Pylorus schließt sich. In nüchternem Zustande befinden sich Magen und Darm in tonischer Kontraktion. Bei der Nahrungsaufnahme setzen Kontraktionen ein, die in gewissen Abständen nach Öffnung des Pylorus den Speisebrei nach dem Duodenum befördern. Dabei kommt es aber zu keinem Druckanstieg im Mageninnern, wie Bruns<sup>1</sup> zeigte, indem der Magentonus dem Füllungszustande sich anpaßt und reflektorisch bei der Magenfüllung auch die Bauchdeckenmuskulatur erschlafft, so daß auch der interaperitoneale Druck unverändert bleibt. Atropin setzt im allgemeinen die Magenperistaltik herab und ebenso die Sekretion. Muskarin, Physostigmin, Pilokarpin und Cholin wirken entgegengesetzt. Kontraktionen des Pylorus werden durch Atropin, ihrer nervösen Genese entsprechend, nicht beeinflusst. Von besonderem Interesse ist, daß Morphium schon in mittleren Dosen einen krampfhaften Schluß des Pylorus hervorruft, und so die Magenentleerung verzögert. Adrenalin hemmt im allgemeinen Peristaltik und Sekretion. Es muß aber immer wieder betont werden, daß die Ergebnisse der extramuralen Nervenreizung und der pharmakodynamischen Beeinflussung keineswegs dieses regelmäßige Wechselspiel zeigen, sondern vielfach divergieren. Zum Teil liegt das daran, daß diese Eingriffe neben der motorischen Funktion auch die sekretorische Tätigkeit der Drüsenzellen alterieren, und dadurch Stoffwechsel-

<sup>1</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 131, 1920. — Münch. med. Wochenschr. Nr. 23, 1920.

produkte unkontrollierbar in den nervösen Reizmechanismus eingreifen, zum anderen Teil ist die Tonuslage des Magens wechselnd und dementsprechend die Reizansprechbarkeit jeweilig verschieden, so daß unter Umständen ein und derselbe Reiz verschiedene Ausschläge geben kann. Das erschwert die Deutung und macht sie vielfach unmöglich. Was aber weiterhin noch komplizierend mitspielt, ist, daß die spinalen Zentren der extramuralen Nerven vegetative Zentren im Zwischenhirn übergeordnet haben, und letztere wieder von der Großhirnrinde aus beeinflußbar sind. So sehen wir reflektorische Impulse nicht nur von der Schleimhaut des Magendarmkanals zentripetal zu diesen Zentren gelangen, sondern jeder sensible Nerv, jedes rezeptive Organ kann Erregungen auf den verschiedenen Wegen zu ihnen hinführen. So gesellt sich im Pawlowschen Sinne zu den unbedingten Reflexen die große Anzahl von bedingten Reflexen, deren Bedeutung gerade für das pathologische Geschehen immer mehr in Erscheinung tritt. Diese Unsicherheit in der Beurteilung inneratorischer Vorgänge zeigt sich besonders beim Studium des Sekretionsmechanismus. Hier wird von Bickel mit Recht die histologische Struktur der Magenschleimhaut als richtunggebend verwertet. Die Tätigkeit der Funduszellen ist eine intermittierende. Im leeren Magen ist die Fundusschleimhaut mit alkalischem Schleim überzogen. Die Zellen der Regio pylorica zeigen dagegen eine kontinuierliche Sekretion von alkalischer Reaktion. Auf Grund ausgezeichneter experimenteller Methoden besitzen wir eine allerdings noch keineswegs ausreichende, aber immerhin weitgehende Kenntnis der nervösen Einflüsse auf die Saftsekretion. Die Methoden betreffen die Scheinfütterung am intakten Magen mit Ösophagusfistel, und die Versuche am Magenblindsack, wobei der Pawlowsche Blindsack die Innervation völlig intakt läßt, der Heidenhainsche Blindsack die Vagusfasern durchtrennt, und endlich der Blindsack nach Bickel den Magen von seinem extramuralen Nervensystem völlig befreit. Es zeigt sich nun, daß die Saftsekretion im Fundusteil erst einige Minuten nach der Nahrungsaufnahme beginnt (Latenzzeit), und zwar zerfällt sie in zwei Abschnitte. Im ersten steigt die Sekretionskurve rasch an und fällt langsam ab, er entspricht der Scheinfütterung, „kephalogene“ Saftbildung nach Bickel. Der zweite Teil der Sekretionskurve wird durch die Reize bedingt, die von der Nahrung selbst auf die Schleimhautdrüsen ausgeübt werden, und zwar handelt es sich dabei nicht nur um eine nervös reflektorische, sondern in besonderer Weise um eine direkt chemische Beeinflussung der Drüsenzellen selbst, resp. ihrer sekretorischen Nervenendigungen vom Blutwege aus durch sekretionsanregende Stoffe (Sekretine). Diese Sekretine können verschiedenen Ursprungs sein, sie können während der Tätigkeit der Drüsen selbst aus deren Stoffwechselprodukten abstammen. Sie können schließlich in jedem Organ gebildet werden, vor allem dachte man an die Drüsen mit innerer Sekretion und hat den Sekretinen dementsprechend hormonalen Charakter zugesprochen. Man kann sich sogar vorstellen, daß die Drüsen physiologischerweise sich auch in der Ruhe in einer gewissen labilen sekretorischen Gleichgewichtslage befinden, die durch den Einfluß von Sekretinen verursacht ist, und ihre leichte Ansprechbarkeit auf extramurale sekretionssteigernde oder sekretionshemmende Reize bedingt. In diesem Sinne hat man von einem „hormonalen Drüsentonus“ gesprochen. Nun bilden sich aber weiterhin solche Sekretine normalerweise in der Pylorusschleimhaut während ihrer Tätigkeit (Magensekretin). Aber auch von außen gelangen mit den Nahrungsmitteln Sekretinsubstanzen in den Organismus. Dieselben sind entweder in den Nahrungsstoffen präformiert vorhanden (Spinatsekretin, Molkensekretin) oder sie werden durch die Zubereitung der Nahrungsmittel erst gebildet (Hitze sekretine). Schließlich entstehen solche Sekretine bei der

Spaltung der Nahrungsstoffe im Magendarmkanal. In diese Gruppe gehört einer der stärksten Erreger der Magensaftsekretion, das Histamin.

Die Versuche von Pawlow ergaben nun, daß im peripheren Vagus sowohl sekretionserregende, als auch sekretionshemmende Fasern verlaufen. Die

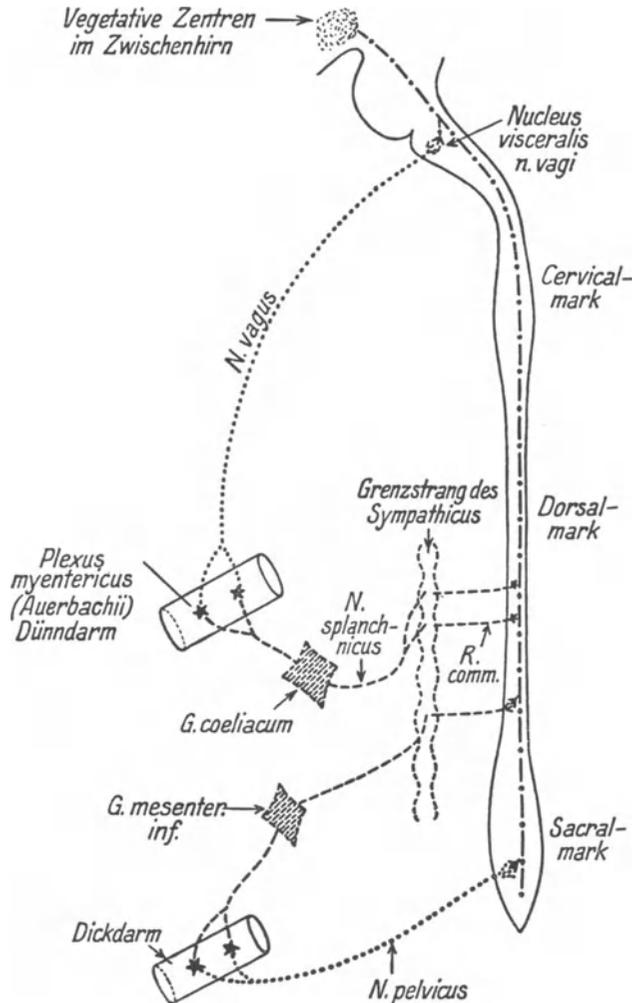


Abb. 6. Schematische Darstellung der antagonistischen Darminnervation.

..... = Parasympathikus; ----- = Sympathikus; - - - - - = vegetative Bahnen vom Zwischenhirn.

kephalogene Saftsekretion ist unbedingt an das Intaktsein der Vagusfasern gebunden. Die hemmenden Fasern des Vagus stammen wahrscheinlich aus dem Sympathikus und mischen sich dem Vagus im Halsteil, resp. oberen Brustteil, bei. Die kontinuierliche Sekretion der Pylorusschleimhaut wird durch direkte mechanische oder chemische Reizung vermehrt, bei Einbringen von Nahrung in den Fundus wird sie gehemmt. Nach den Untersuchungen im Bickelschen Laboratorium scheint der nervöse Impuls der Pylorussekretion

nur auf sympathischen Bahnen zu laufen, da die Vagotomie gar keinen Einfluß hat, und Adrenalin die Sekretion herabsetzt. Nach Entfernung der ganzen Pars pylorica zeigt die Fundusschleimhaut auf Nahrungszufuhr nur noch die erste Phase der Saftsekretion, die zweite chemische Phase fällt weg. Die Annahme Bickels, daß in der Pars pylorica dementsprechend eine „sensible Schaltstätte liegt, die das ganze intramurale sensible Fasersystem in das extramurale sensible System überführt“, hat sehr viel Wahrscheinlichkeit. Inwieweit das intramurale Plexussystem sich an der Magensaftsekretion beteiligt, ist noch ganz unentschieden. Sicher dürfte jedenfalls soviel sein, daß im Vagus erregende und hemmende Fasern zu den Fundusdrüsen gelangen, und daß die die Sekretion steigernden psychogenen Reize der ersten Phase in den parasympathischen Vagusfasern verlaufen, während die hemmenden Fasern des Vagus wahrscheinlich sympathischer Natur sind, außerdem führt aber der Splanchnikus noch erregende Sekretionsfasern. Ob dabei dem Parasympathikus in erster Linie die Wasser- und Salzsäureabscheidung, dem Sympathikus aber vor allem die Fermentproduktion regulatorisch unterstellt ist, wie Bickel annimmt, möge dahingestellt sein. Es muß aber zugegeben werden, daß die Annahme einer dreifachen Innervation der Drüsenzelle die vielfach widersprechenden pharmakodynamischen Reizversuche am besten zu erklären vermag, und auch die Abhängigkeit der qualitativen Seite der Sekretion von der Reizung ganz bestimmter Nervenbahnen würde sich als eine interessante Analogie zu dem früher ausführlich dargelegten Sekretionsmechanismus der Speicheldrüsen zeigen. Auch am Darm finden wir dasselbe extra- und intramurale Nervensystem wie am Magen. Der parasympathische Nerv des Darmes, wahrscheinlich bis zum Beginn des Colon descendens, ist der Vagus. Die sympathischen Fasern laufen durch den Grenzstrang, ohne mit dessen Ganglien Verbindungen einzugehen, als präganglionäre Fasern (Nervus splanchnicus) zum Plexus coeliacus, von hier ziehen sie als postganglionäre Fasern meist in Begleitung der Blutgefäße zu den einzelnen Darmabschnitten. Das anale Ende des Darmes empfängt seine parasympathische Innervation durch den Nervus pelvicius. Einige Fasern des letzteren scheinen jedoch mit Ganglienzellen des Beckengeflechtes in Verbindung zu treten, und somit postganglionär zum Darm zu gelangen. Beim Vagus ist das nicht der Fall, er verläuft rein präganglionär zu den entsprechenden Darmabschnitten. Die sympathische Innervation des Enddarms stammt aus dem Ganglion mesentericum inferius. In Abb. 6 ist die antagonistische Darminnervation schematisch dargestellt.

Das intramurale Nervensystem setzt sich, abgesehen von Ganglienzellen in der Serosa, wieder aus dem submukösen Meißnerschen und dem zwischen Längs- und Ringmuskulatur gelegenen Auerbachschen Plexus zusammen.

Die zentripetalen Bahnen vermitteln zum Teil intramurale Reflexe, zum Teil stehen sie aber mit den prävertebralen Ganglienzellen und spinalen Zentren in Verbindung, desgleichen mit den spinalen Kernen des parasympathischen Systems und den höher gelegenen Zentren im Zwischenhirn. Wahrscheinlich verlaufen diese afferenten Bahnen in somatischen Nerven. Auf diese Weise lösen Erregungen vom Darminnern Bewegungen des Darmkanals aus, die gewöhnlich nicht empfunden werden, während bestimmte intensive Reize bis zum Sensorium vordringen können. So ist es erklärlich, daß nicht nur Reize vom Darminnern aus, sondern auch von entfernteren Organen, resp. vom Großhirn aus reflektorisch die Magendarmtätigkeit beeinflussen können.

Auf die histologisch differenten Zellen des Auerbachschen Plexus haben wir bei der Mageninnervation schon hingewiesen. Funktionell scheint am Darm ein Gegensatz zum Magen insofern zu bestehen, als die Zellen des Auerbachschen Plexus im Darm aus parasympathischen und sympathischen Zellen bestehen,

während der Meißnersche Plexus nur aus sympathischen Zellen aufgebaut sein soll. Die Bewegungen des Magendarmkanals sind dreifacher Art. Wir unterscheiden den Tonus, die Pendelbewegungen und die eigentliche Peristaltik. Die nähere Analyse dieser motorischen Erscheinungen verdanken wir im besonderen den Arbeiten von Bayliß und Starling<sup>1</sup> von Magnus<sup>2</sup> und seinen Schülern, von P. Trendelenburg<sup>3</sup> und von Cannon<sup>4</sup>. Nur die peristaltische Bewegung dient der Fortbewegung des Darminhaltes, während der Pendelbewegung die Durchmischung desselben obliegt. Aber auch der seines extramuralen Nervensystems beraubte Darm vermag diese Bewegungen noch auszuführen. Entfernt man jedoch den Auerbachschen Plexus, so hören, wie Magnus zeigte, die Bewegungen auf. Damit ist erwiesen, daß die motorische Funktion von nervösen Einflüssen abhängt. Ob aber die Erregungsleitung rein myogen ist, wissen wir nicht. Nach dem Gesetz von Bayliß und Starling verläuft die Fortbewegung des Darminhaltes in der Weise, daß der Darm an der Stelle, wo sich Inhalt befindet, kontrahiert, während unterhalb davon eine Erweiterung des Lumens auftritt. So wird durch die Kontraktion der Darminhalt vorwärtsgeschoben. Es muß sich dabei um intramural ablaufende Reflexe handeln. Schneidet man nämlich eine Dünndarmschlinge aus, und pflanzt sie in umgekehrter Richtung wieder ein, so verläuft die Peristaltik in diesem Stück entgegengesetzt. Trendelenburg konnte zeigen, daß bei gleichmäßiger Dehnung des Meerschweinchendarms durch zunehmende Innenfüllung Tonusänderungen eintreten. Der Längsmuskeltonus wird stark vermehrt, zugleich steigt der Tonus des Ringmuskels an, und zwar zunehmend vom zökalwärts zum stomachalwärts gelegenen Ende. Bei fortschreitender Wandspannung setzt bei Erreichung eines kritischen Punktes die Peristaltik sogleich maximal ein. Also erst nach Erreichung eines bestimmten Grades der Dehnung beginnt die Peristaltik. Es kommt in diesem Mechanismus eine Art von Anpassung an die Tätigkeit des Dünndarmes als Verdauungsorgan zum Ausdruck, indem er ein längeres Verweilen des Speisebreies im Darm lumen gestattet. Die Lage dieses kritischen Punktes ist abhängig von der Geschwindigkeit des Dehnungszuwachses und dem Tonus der Ringmuskulatur. Je rascher der Muskeltonus überwunden wird, und je größer derselbe ist, um so tiefer liegt der kritische Punkt und umgekehrt. Die Peristaltik beginnt stets am stomachalwärts gelegenen Darmende, da hier der Tonus am stärksten ist, und dementsprechend der kritische Punkt zuerst überschritten wird. Der tonuslos gewordene Darm zeigt keine Peristaltik mehr. Wie früher schon betont, führt auch der von seinen Nerven völlig isolierte Darm ungestört seine normalen Bewegungen aus, so daß die Bedingungen dazu in der Darmwand selbst gelegen sein müssen. Man hat nun die intramuralen Ganglienzellen und Plexus als rezeptive Organe und Träger der Reflexvermittlung angesehen. Die verschiedene anatomische Struktur dieser Zellen ließ auch Vermutungen bezüglich eines parasympathischen und sympathischen Charakters dieser Zellen aufkommen. Eine Annahme, die um so einleuchtender dünkt, als das Zustandekommen der motorischen Reflexe eine sensible Aufnahmezelle und eine Weiterleitung des Reizes durch eine motorische Zelle auf die Muskulatur erfordert. In instruktiver Weise wird diese Vorstellung in dem von Böwing<sup>5</sup> übernommenen Schema in Abb. 7 zum Ausdruck gebracht. Es sei aber bemerkt,

<sup>1</sup> Journ. of Physiol. Bd. 24, 1899; Bd. 26, 1900, 1901.

<sup>2</sup> Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 102, 103, 1904; Bd. 122, 1908. — *Ergebn. d. Physiol.* 1903 u. 1908. — Kongreß f. inn. Med. Bd. 36, 1924.

<sup>3</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 81, 1917.

<sup>4</sup> Americ. journ. of physiol. Bd. 17, 1906, 1907.

<sup>5</sup> In L. R. Müller, *Die Lebensnerven*. Berlin 1924.

daß die in dem Schema dargestellten Verbindungen der verschiedenen nervösen Zellen mit der Schleimhaut bis jetzt noch nicht sicher nachgewiesen sind. Wir müssen jedenfalls das intramurale System als ein selbständiges nervöses System auffassen, das aber durch die extramuralen Nerven in dem einen oder anderen Sinne beeinflussbar ist, und vielfach auch durch bestimmte Vorgänge in anderen Organen über die spinalen und vegetativen Zentren und auch durch die verschiedensten psychischen Eindrücke in seinen Funktionen alteriert werden kann. So wissen wir, daß bei Splanchnikusreizung die Darmbewegung sistiert, zugleich tritt eine Vasokonstriktion ein. Das Aufhören der Darmtätigkeit bei Reizung des Peritoneums, oder überhaupt bei einem irgendwo im Körper auftretenden sensiblen Reiz, fällt nach doppelseitiger Splanchnicotomie weg. Die Bahn dieses Hemmungsreflexes verläuft also durch den sensiblen Nerven nach den spinalen Zentren und von da durch die Splanchnici über das Ganglion coeliacum zu den motorischen intramuralen Zentren des Darmes. Wir müssen auch annehmen, daß psychische Affekte diese Bahn erreichen können, wenn wir auch über den Verlauf dieser psychogenen Erregungen im Rückenmark noch keine Kenntnis besitzen. Im Gegensatz zu dieser Hemmungswirkung des Splanchnikus führt Vagusreiz zu einer Erregung des Darmes, wobei noch nicht sicher entschieden ist, ob im Vagus gefäßdilatatative Fasern verlaufen. Diese antagonistische Innervation von Vagus und Splanchnikus reicht annähernd bis zum Colon descendens. Die tieferen Darmabschnitte zeigen aber inner-

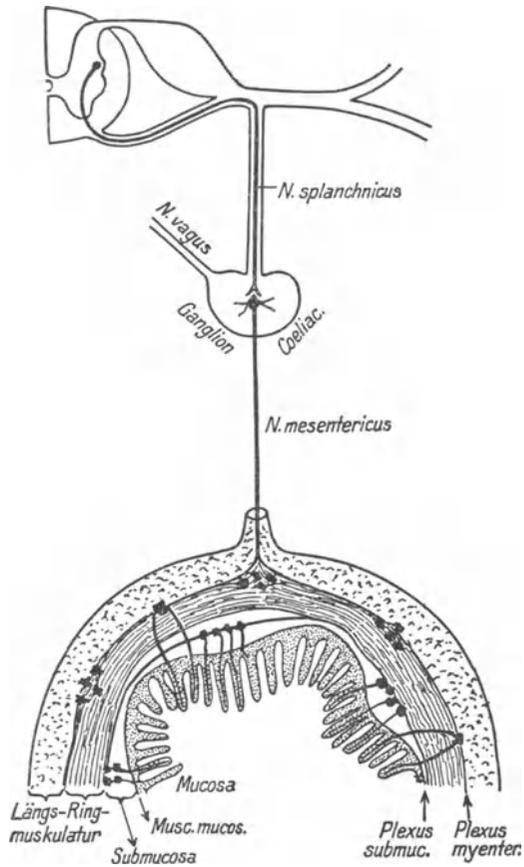


Abb. 7. Schematische Darstellung der Darminnervation nach Böwing in L. R. Müller: Die Lebensnerven.

ratorisch dasselbe Verhalten, nur daß die parasympathische Innervation aus dem Sakralmark im Nervus pelvicus, und die sympathischen Fasern über das Ganglion mesentericum inferius verlaufen. Reizung der letzteren ruft Hemmung der Darmbewegung und Vasokonstriktion, Reizung der ersteren Kontraktion der Muskulatur und Rötung der Schleimhaut hervor. Der Entleerungsreflex ist ähnlich dem Schluckreflex komplizierter Art, da er ein koordiniertes Spiel glatter und quergestreifter Muskeln erfordert. Dementsprechend ist er auch bis zu einem gewissen Grade willkürlich beeinflussbar. Dabei tritt der Stuhl drang auf, sobald die Kotsäule in das Rektum eintritt, da schon geringfügige Dehnungen des Rektums peristaltische Bewegungen

auslösen. Bei letzteren handelt es sich um einen reinen Reflexvorgang, der unwillkürlich abläuft, während die Ausstoßung der Kotmassen selbst willkürlich über Bahnen, die vom Gehirn bis zu den motorischen Vorderhornganglienzellen im Conus terminalis ziehen, beherrschbar ist.

Die antagonistische, regulatorische Tätigkeit des extramuralen Systems auf die intramuralen Nervenzentren ist jedoch, das darf nicht verschwiegen werden, keineswegs immer so eindeutig, wie wir es aus didaktischen Gründen darstellen zu müssen glaubten. Vielfach zeigen die experimentellen Ergebnisse gleichsinnige Funktionen beider extramuralen Systeme. Vor allem aber lassen die pharmakodynamischen Prüfungen oft jede einheitliche Deutung vermissen. Das liegt darin begründet, daß es nach Trendelenburg eine einheitliche Pharmakologie der Darmperistaltik der gesamten Säugetierreihe gar nicht gibt. Das Schema, hie Vagus — hie Sympathikus, hat also alle Mängel eines Schemas, und bedeutet nur den Versuch einer Verständlichmachung. Ich möchte deshalb auch darauf verzichten, näher auf die Anschauungen Bickels einzugehen. Auf Grund der neueren Ansichten über die Innervation und den Tonus der quergestreiften Muskulatur, Fragen, die uns später noch eingehend beschäftigen werden, nimmt Bickel eine vierfache, eine zweifache parasympathische und zweifach sympathische Innervation, der glatten Muskelzelle an. Nach dem oben Gesagten ist eine Entscheidung für oder wider diese Vorstellung heute noch nicht möglich.

Besonderes Interesse beanspruchen die im Magnusschen Laboratorium ausgeführten Untersuchungen von Le Heux<sup>1</sup>. Er konnte zeigen, daß das normalerweise vom Darm sezernierte Cholin durch Reizung des Auerbachschen Plexus die Ursache der rhythmischen Darmbewegungen ist. Die erregende Wirkung kleiner Atropindosen tritt nur bei Anwesenheit des Cholins ein. Le Heux ist auch der Meinung, daß einem in der Darmwand vorhandenen Ferment die Tätigkeit zukommt, Cholin mit Fettsäuren zu verestern. Derartige Cholinester besitzen eine weit stärkere pharmakologische Wirkung, als das Cholin allein. Er bezieht auf diesen Vorgang auch die erregende Wirkung der fettsauren Salze auf den Darm, da dieser Einfluß wegfällt, wenn man das Cholin vorher aus der Darmwand auswäscht. Damit müßte man dem Cholin den Charakter eines physiologischen Hormons des parasympathischen Systems zuerkennen.

### Über die Nomenklatur der einzelnen Magenabschnitte.

Bezüglich der Einteilung der verschiedenen Magenabschnitte herrscht eine seltene Konfusion, weil beinahe jeder Autor seinen eigenen Untersuchungen eine besondere Nomenklatur zugrunde legen zu müssen glaubte. Ich halte mich im folgenden an die Bezeichnungen, wie sie sich aus den Arbeiten von Aschoff<sup>2</sup> und Forssell<sup>3</sup> ergeben. Nach letzterem Autor lassen sich die drei Schichten der Magenmuskulatur nicht einfach in längs-quer- und schrägverlaufende Fasern auflösen, sondern gewisse Teile der Muskelhaut sind zu Stütz- und Verstärkungsapparaten der Wand differenziert, um welche die Muskelbündel zu einer typischen Architektur gruppiert sind. Forssell unterscheidet so einen transversalen und zwei vertikale Stützapparate. Die letzteren bestehen aus dem medialen Längsbündel der äußeren Schicht, das breit an der kleinen Krümmung inseriert, und der Stützschnur der inneren Schicht. Beide liegen innerhalb der Korpuswand. Der transversale Stützapparat wird von den Ligamenta ventriculi des Quermagens gebildet. Die vertikalen Stützapparate

<sup>1</sup> Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 173, 1919; Bd. 179, 1919; Bd. 190, 1921.

<sup>2</sup> Über den Engpaß des Magens. Jena 1918.

<sup>3</sup> Fortschr. a. d. Geb d. Röntgenstr. Ergänzungsbd. 30, 1913.

sind durch das Ligamentum phrenico-gastricum, der transversale Stützapparat durch das Ligamentum hepato-duodenale und den Musculus suspensorius duodeni fixiert. Die Einteilung erfolgt am zweckmäßigsten auf Grund des Muskelaufbaues nach Aschoff in folgender Weise (Abb. 8):

1. Fornix (Gewölbe des Magens), der oberhalb der Kardia gelegene Abschnitt.

2. Korpus (Körper des Magens) reicht an der kleinen Kurvatur bis zum Beginn des Winkels zwischen ab- und aufsteigendem Teil (Angulus ventriculi), an der großen Kurvatur umgreift er den Raum zwischen der oberen und unteren Segmentschlinge von Forssell.

3. Vestibulum pyloricum (Vorhof des Pförtners), von Forssell als Sinus bezeichnet, liegt an der kleinen Kurvatur im Bereich des Magenwinkels, an der großen Kurvatur beginnt es an der unteren Segmentschlinge und reicht bis zum Beginn der kräftigen Muskulatur des Pylorusabschnittes.

4. Canalis pyloricus (Pförtnerkanal) beginnt an der kleinen Kurvatur am Ende des Magenwinkels, an der großen mit dem Auftreten der starken Muskulatur.

Diese vier Abschnitte sind am Leichenmagen vielfach durch Einschnürungen hervorgehoben, so den Sulcus superior zwischen Fornix und Korpus, den Sulcus medianus zwischen Vestibulum und Korpus und den Sulcus intermedius oder inferior zwischen Vestibulum und Canalis pyloricus. An der kleinen Kurvatur wird die letztere Einbiegung auch als Incisura angularis bezeichnet. Legt man als Einteilungsprinzip die Magenfunktion zugrunde, so kann man Fornix, Korpus und den größeren Teil des Vestibulums als Saccus digestorius von dem noch übrig bleibenden Abschnitt, dem Canalis egestorius abtrennen.

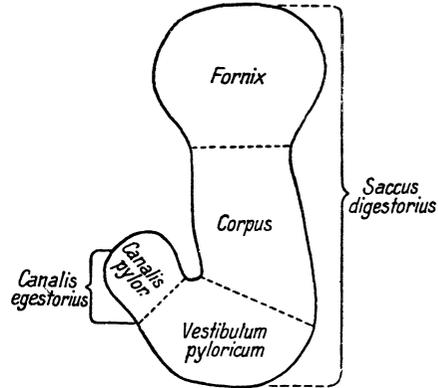


Abb. 8. Nomenklatur der Magenabschnitte.

## Die Bewegung und Form des Magens.

Der Magen besteht, wie wir soeben erwähnt haben, funktionell aus zwei scharf zu unterscheidenden Teilen, dem links von der Wirbelsäule gelegenen Saccus digestorius mit Kardia (Hauptmagen), und dem rechts gelegenen Canalis egestorius. Der Hauptmagen kann größere Speisemengen auf einmal aufnehmen, sie bleiben hier stundenlang liegen, um verdaut zu werden. Die Muskulatur ist in diesem Teil schwach und führt dementsprechend auch relativ geringfügige Bewegungen aus. Die Röntgenuntersuchungen von Cannon, Holzknacht, Rieder, Schlesinger u. a. haben uns die Vorgänge im Magen bei der Nahrungsaufnahme genau kennen gelehrt. Im Ruhezustand liegen die Magenwände aneinander. Unterhalb der linken Zwerchfellkuppe sieht man bei der Durchleuchtung des nüchternen Menschen eine halbmond- oder eiförmige helle Partie, die luftgefüllte Magenblase. Nach Forssell dient sie als Druckregulator während der Kontraktionen der unteren Magenteile. Bei der Nahrungsaufnahme wird der erste Bissen, wenn er auf dem Grund der Magenblase angelangt ist, zunächst festgehalten und geformt und gleitet dann langsam bis zum tiefsten Punkt des Vestibulums, dem unteren oder kaudalen Magenpol. Bei weiterer Speiseaufnahme entfaltet sich der Magen allmählich, dabei fällt immer der später kommende Bissen in die Mitte der schon im Magen befindlichen

Speisemengen, so daß im Inneren des Speisebreies zunächst noch keine saure Reaktion herrscht, und die Mundverdauung weiter gehen kann. Nur die äußeren, der Magenwand anliegenden Speiseteile, stehen im Beginn der Verdauung unter dem Einfluß des sauren Magensaftes, und werden nach ihrer Verflüssigung schubweise ins Duodenum abgeführt. Flüssigkeiten fließen direkt durch die „Magenrinne“ ab. Beim stehenden Menschen zeigt sich so der mit der Kontrastmahlzeit gefüllte Magen bei der Durchleuchtung als bandförmiger Schatten, der unterhalb der Magenblase beginnt, nahezu parallel und links der Wirbelsäule nach abwärts zieht, um ungefähr in der Nabelhöhe, nach oben gegen die rechte Seite umzubiegen. Der Magen erhält also seine charakteristische Form erst durch die Füllung. In der Gegend der Umbiegestelle zeigt die Form des Magens eine sackartige Erweiterung, um nach dem Pylorus zu sich wieder zuzuspitzen. Die Distanz zwischen dem obersten kranialen und untersten kaudalen Pole des Magens wird als Magenlänge bezeichnet. Die Verbindungslinie bildet mit der Körpermittellinie den sog. Neigungswinkel. Der Abstand zwischen kaudalem Pol und Pylorus ist die Hubhöhe des Magens. Die Umbiegestelle, der *Angulus ventriculi*, liegt etwa 6–8 cm über dem kaudalen Pol. Letzterer befindet sich ungefähr in Nabelhöhe. Der Pylorus liegt rechts von der Mittellinie. Diese in der Mehrzahl der normalen Fälle typische Form wird als Angelhakenform (Rieder) oder Syphonform (Groedel) bezeichnet. Seltener nimmt der Pylorus die tiefste Stelle im Magenbild ein, sog. Stierhornform (Holzknecht). Zwischen diesen Formen finden sich schon normalerweise alle möglichen Übergänge. Beobachtet man den Magen nun während der Nahrungsaufnahme, so sieht man, daß bei weiterer Füllung die tieferen Magenteile sich nicht etwa entsprechend dehnen, sondern daß sämtliche Teile des Magens sich gleichmäßig an der Entfaltung durch die Zunahme der Nahrungsmenge beteiligen. Der Magen paßt sich also in allen Teilen der Nahrungszufuhr an. Diese Tätigkeit des Magens, sich seinem jeweiligen Füllungszustande anzupassen, beruht vor allem auf dem Tonus der Muskulatur, oder wie man sagt, seiner peristaltischen Funktion (Stiller). Einige Zeit nach Einnahme der Mahlzeit beginnt nun die eigentlich motorische Tätigkeit des Magens. Ungefähr in der Mitte des Korpus treten, deutlicher an der großen als an der kleinen Kurvature, flache Wellen auf, die gegen den Pylorus an Stärke, und vor allem an Tiefe zunehmen. An der Umbiegestelle kann diese Peristaltik sogar so lebhaft werden, daß es zu zirkulären Einschnürungen kommt. Die Ursache liegt in der zunehmenden Schichtdicke der Muskulatur. Die durchschnittliche Dauer einer peristaltischen Bewegung beträgt 21 Sekunden, ist aber individuellen Schwankungen unterworfen. Die großen, rhythmischen den Magen entlang laufenden peristaltischen Wellen dienen der Durchmischung und Vorwärtsbewegung des Speisebreies. Kleinere arhythmische, besonders an der großen Kurvature bei besonderer Röntgentechnik darstellbare Bewegungen sind von untergeordneter Bedeutung. Die Form des Magens ist also wesentlich abhängig von der Beschaffenheit der Muskulatur, außerdem spielen aber nach den Untersuchungen von Schlesinger funktionelle auf Tonusveränderungen beruhende Einflüsse, die sich an den einzelnen Magenabschnitten in verschiedener Weise äußern können, für Größe und Form des Magens eine mitbestimmende Rolle. Daraus erhellt zur Genüge, daß es eine allgemein gültige Magenform gar nicht geben kann, sondern daß dieselbe die Resultante eines komplizierten individuellen Geschehens ist, das auf dem Boden seiner morphologischen Grundlage weitgehend durch funktionelle Äußerungen und deren Abhängigkeit von exogenen und endogenen Faktoren noch im Bereiche des Physiologischen variiert werden kann.

Sehen wir in der peristolischen Funktion und der Peristaltik des Magens seine motorische Arbeit begründet, so hängt letztere bezüglich ihres Erfolges wesentlich von der Möglichkeit einer geregelten Entleerung nach dem Darne zu ab. Dazu bedarf es einer regelmäßigen Öffnung und Schließung des Pylorus. Diese geordnete Tätigkeit des Pylorus wird nun nicht nur durch Reize von Mageninnern aus bedingt, sondern auch vom Darmlumen gehen entsprechende Impulse aus. Die Steuerung des Pylorusmuskels in ihrer Gesamtheit fassen wir unter dem Begriff der Pylorusreflexe zusammen.

An sich bedingt jede durch die Peristaltik dem Pylorus zugeworfene Speisebreiwelle eine Öffnung desselben. So sieht man bei einem Hunde mit hoher Duodenalfistel, den man Wasser trinken läßt, dasselbe genau in demselben Tempo, wie der Hund säuft, durch die Fistel abfließen. Auf ganz bestimmte Reize hin schließt sich aber der Pylorus, und dann kann die peristaltische Welle den Speisebrei nicht nach dem Duodenum abschieben, er wird vielmehr wieder zurückgeworfen, und auf diese Weise findet eine intensive Durchmischung des Mageninhaltes statt.

Die Pylorusreflexe wurden im Jahre 1892 von Hirsch und von v. Mehring und Moritz gleichzeitig entdeckt. Letztere Autoren glaubten zunächst dem Füllungszustand des Dünndarms einen wesentlichen Einfluß zusprechen zu müssen, indem bei leerem Duodenum der Pylorus offen sein, bei Füllung des Darmes sich schließen sollte. Dagegen konnten dann Hirsch und Pawlow zeigen, daß chemische Reize (Chemoreflexe) weit wirksamer sind als mechanische Momente. Der Pylorus schließt sich, wenn Säuren oder Fett die Duodenalschleimhaut berühren. Man kann das experimentell sehr schön demonstrieren, wenn man einem Hunde mit Duodenalfistel abwechselnd Salzsäure und Soda in den Zwölffingerdarm einführt, es erfolgt dann Schließung resp. Öffnung des Pylorus. Ebenso ruft der saure Speisebrei von Duodenum aus Pylorusschluß hervor. Erst nach der Abstumpfung der sauren Speisemassen durch den alkalischen Darmsaft läßt der Pylorus wieder neuen Mageninhalt durchtreten. Bringt man jedoch einem Hunde durch eine Magenfistel eine 0,5% Salzsäure, ferner eine 0,5% Sodalösung in den Magen, so sieht man, daß die letztere den Magen rasch verläßt, während erstere länger zurückgehalten wird. Führt man zugleich Säure in das Duodenum ein, so verweilt auch die Sodalösung längere Zeit im Magen. Es fällt also der Salzsäure des Magensaftes eine bedeutsame regulatorische Rolle zu bezüglich des Übertritts der Speisemassen in den Darm. Ebenso wie Säuren rufen auch Fette und ihre Umwandlungsprodukte vom Duodenum aus eine Schließung des Pylorus hervor. Nun sehen wir aber weiter, daß wenn wir Lösungen in den Magen einführen, deren Konzentration von der des Magensaftes nach oben oder unten abweicht, der Magen die Fähigkeit hat, sie dem physiologischen Saftgehalt anzupassen. Stärkere Säurelösungen erfahren im Magen eine Abschwächung, schwächere dagegen eine Erhöhung ihres Säuregehaltes. Der Magen hat also das Bestreben einen bestimmten Säuregehalt zu fixieren. Nach Pawlow und Boldyreff werden alle in den Magen eingeführten Lösungen annähernd auf einen Salzsäuregehalt von 0,1–0,2% gebracht. Auch auf hypertensive Lösungen wird ein normaler Saft abgesondert. Bei Anwesenheit konzentrierter Säuremengen im Magen dürfte ein Teil derselben durch den Magenschleim und das alkalische Pylorussekret neutralisiert werden. Das Hauptmoment der Neutralisation erfolgt jedoch durch einen von Boldyreff<sup>1</sup> aufgedeckten Mechanismus. Es tritt unter diesen Bedingungen ein Rückfluß

<sup>1</sup> Ergebn. d. Physiol. Bd. 11, 1911.

alkalischen Darmsaftes nach dem Magen zu ein, und zwar sind die rückströmenden Mengen vielfach recht beträchtlich, bis zu 100 ccm in 1 Stunde. Vor allem kommt dem Pankreassaft wegen seiner hohen Alkalinität bezüglich der Neutralisation die Hauptrolle zu, weniger der Galle. Auf den ersten Blick könnte man in dieser Tatsache einen Widerspruch zu dem früher erwähnten Pylorusreflex, dem Pylorusschluß auf Säurezufuhr ins Duodenum, erblicken. Das ist jedoch nicht der Fall, da weitere Untersuchungen zeigten, daß der Eintritt des einen oder anderen Mechanismus von einem bestimmten Optimum des Säuregehaltes im Magen abhängt. Letzterer liegt für den Magen bei 0,1–0,2% HCl. Der optimale Säuregrad für die Erregung der Duodenalschleimhaut scheint etwa 0,1% HCl zu sein, er löst den Chemoreflex zur Schließung des Pylorus aus. Gegen höhere Säuregrade ist aber die Duodenalschleimhaut überaus empfindlich. Um Schädigungen der Dünndarmschleimhaut dadurch zu vermeiden, setzt nun der Rückfluß von Darmsaft in den Magen ein. Auf diese Weise findet nun bei zu hohen Magensäurewerten die Neutralisation schon im Magen statt und nicht, wie normalerweise, im Duodenum. Dasselbe tritt nach Boldyreff bei Anwesenheit größerer Fettmengen im Magen ein. Auch hier beobachten wir den Rückfluß von Darmsaft. Dementsprechend finden sich in einem derartigen Magensaft sämtliche Duodenalfermente, ein Tatsache, welche die Veranlassung dazu gab, das Ölprobefrühstück als diagnostische Methode zum Nachweis des Pankreasfermentes im ausgeheberten Saft zu benutzen. Nach Babkin verlassen 0,5–1% Seifenlösungen in normaler Zeit den Magen, sie erregen also in physiologischer Weise die Dünndarmschleimhaut im Sinne des früher beschriebenen Chemoreflexes. Zugleich sind sie starke Reize für die Sekretion der Verdauungssäfte. Stärkere Fettkonzentrationen scheinen aber für die Duodenalschleimhaut nicht gleichgültig zu sein, sie bedingen wieder starke antiperistaltische Kontraktionen des Duodenums und Rückfluß von Darmsaft in den Magen. Wir finden also hier denselben Vorgang, wie bei zu starken Säurereizen. Wie im letzteren Falle als Schutzvorrichtung für das Duodenum das Übermaß von Säure durch den alkalischen Rückstrom schon im Magen neutralisiert wird, so setzt bei reichlichem Fettgehalt der Ingesta die Fettverdauung durch denselben Mechanismus in größerem Umfange schon im Magen ein. So sehen wir optimale Säure und Fettmengen als mächtige Regulatoren der Pylorustätigkeit. Bei zu starken Konzentrationen dieser Stoffe fließen sozusagen zwei normalerweise getrennte Verdauungshöhlen in einen einzigen Sack zusammen, um die Verdauung zu saurer oder zu fettreicher Ingesta gemeinsam durchzuführen. Dieser Rückfluß von Darmsaft in den Magen setzt aber nicht nur unter den erwähnten Umständen ein. Von Boldyreff wurde gezeigt, daß der nüchterne Verdauungstraktus in regelmäßigen Perioden in Aktion tritt. Dabei kommt es zu lebhaften peristaltischen Bewegungen des Magendarmkanals und Absonderung von reichlichen Mengen von Darm-Pankreassaft und Galle. Magensaft wird jedoch nicht ausgeschieden. Diese „periodische Arbeit des Verdauungsapparates“, unabhängig von der Verdauung, sistiert sofort beim Einsetzen der letzteren. Es werden bei dieser periodischen Nüchternstätigkeit, die in 1 bis 2 stündlichen Pausen erfolgt, große Mengen eines sehr fermentreichen alkalischen Saftes abgesondert. Und interessanterweise kommt es dabei zu einem Rückfluß dieses Saftes in den Magen. Diese periodische Rückflußerscheinung im nüchternen Zustand ist durchaus physiologisch. Sie wird meines Erachtens bisher viel zu wenig beachtet. Wir weisen deshalb besonders daraufhin, da sie, wie wir später sehen werden, für die Beurteilung pathologischen Geschehens besonders bedeutungsvoll ist.

Neben diesen Chemoreflexen von der Duodenalschleimhaut bestehen, wie wir teils schon erwähnt haben, solche vom Magen aus selbst. So verlassen alkalische und isotonische Lösungen den Magen sehr rasch, während reines Wasser, hypo- und hypertonische Lösungen zeitweiligen Pylorusschluß bedingen. Auch die Temperatur der Ingeta ist von Einfluß. Getränke von 38° C verlassen den Magen am raschesten. Ferner ist die Größe der Nahrungsbestandteile von Bedeutung. Der Pylorus schließt sich, wenn gröbere Partikel gegen ihn andrängen, so daß nur breiige Massen ins Duodenum gelangen können. Durch Schmerz kann die Magenbewegung überhaupt sistiert werden. Gelangt Flüssigkeit in den Magen, so bildet sich eine Rinne entlang der kleinen Kurvatur, die eine direkte Verbindung zwischen Kardial und Pylorus herstellt. Auf diese Weise kommen Flüssigkeiten, ohne mit den im Magen befindlichen Speisen wesentlich vermengt zu werden, rasch ins Duodenum. Die Bedeutung der Pylorusreflexe liegt also vor allem darin, daß dem Dünndarm eine vorbereitete Nahrung zufließt, und dadurch eine funktionelle Überlastung vermieden wird. So wird es verständlich, daß bei zu rascher Magenentleerung, oder bei schlecht gekauter Nahrung, durch Zufuhr ungenügend präparierten Materials Reizungszustände des Dünndarms auftreten können. Aber andererseits kann auch eine zu weitgehende diätetische Schonung der Magentätigkeit, wie Cohnheim instruktiv gezeigt hat, die Verdauungsarbeit des Dünndarms wieder allzu sehr belasten. Dem biologisch geschulten Arzt wird es hier unschwer gelingen, den richtigen Mittelweg zu finden, und bei seinen diätetischen Maßnahmen nicht nur einseitig an den Magen zu denken, sondern auch die weit wichtigere Verdauungstätigkeit des Dünndarms zu berücksichtigen. Dabei ist immer zu bedenken, daß wir für die Vorgänge im Magen eine gewisse Empfindung haben. Für den Dünndarm ist das jedoch nicht der Fall, und wir erkennen Dysfunktionen desselben erst, wenn Symptome in Erscheinung treten. An dieser Stelle soll kurz der Mechanismus des Brechaktes besprochen werden. Wir sind vor allem durch die Untersuchungen von Klee<sup>1</sup> und seinen Mitarbeitern darüber unterrichtet worden. Danach beginnt das Erbrechen mit dem Pylorusschluß, der mit einer Hemmung der normalen Peristaltik verbunden ist. Dann setzt die Rückwärtsbewegung des Mageninhaltes ein, entweder infolge einer Gesamtkontraktion der Pars pylorica oder infolge echter Antiperistaltik. Jedenfalls nimmt die Sinusmuskulatur aktiv an diesem Vorgang teil. Zugleich öffnet sich die Kardial, und zwar unabhängig von der Wirkung der Bauchpresse und von der Zwerchfellbewegung, letztere beiden Momente wirken nur unterstützend. Der untere Teil des Ösophagus erweitert sich dann sackartig. Die Entleerung nach außen erfolgt bei genügend starker Ösophagusfüllung infolge der expiratorischen Druckerhöhung. Das Auslösen des Brechaktes ist an das Intaktsein einer nervösen Verbindung mit dem Brechzentrum in der Medulla oblongata, in der Gegend der Vaguskerne, geknüpft. Sind Vagi und Sympathici durchschnitten, so findet kein Erbrechen mehr statt. Es genügt aber das Erhaltensein von nur einem extragastralen Nerven. Inwieweit die intramuralen Zentren beim Brechakt beteiligt sind, ist unentschieden. Die Kardialöffnung erfolgt wahrscheinlich allein durch kurze intramurale Reflexe, da Vago- und Splanchnikotomie darauf ohne Einfluß sind.

Betrachten wir nun die Magensaftsekretion in ihrer Gesamtheit unter Zugrundelegung des früher über die Innervation Gesagten, so erinnern wir uns, daß die Saftabsonderung im Magenfundus ein diskontinuierlicher Vorgang ist, während die Schleimhaut der Regio pylorica eine kontinuierliche

<sup>1</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 128, 1919; Bd. 149, 1925.

Sekretion von alkalischer Reaktion zeigt. Im nüchternen Zustand reagiert die gesamte Schleimhaut alkalisch infolge des ausgeschiedenen Schleimes. Sobald die Magensekretion einsetzt, wird die Reaktion allmählich sauer. Die kontinuierliche Sekretion des *Canalis egestorius* ist durch die extragastralen Nerven nicht beeinflussbar. Dagegen sehen wir, wenn das extramurale Nervensystem entfernt wird, nun auch im digestiven Teil des Magens eine dauernde Abscheidung von Magensaft auftreten. Das spricht entschieden dafür, daß unter normalen Verhältnissen auch die Fundusdrüsen dauernd Sekretionsreize zugeführt bekommen, die nur durch hemmende Einflüsse der extragastralen Nerven, vor allem durch den *Vagus*, zurückgedrängt werden. Man muß also die Vorstellung haben, daß auch die Fundusdrüsen vom Blute aus durch bestimmte Reizstoffe (Sekretine) ständig in einem gewissen Sekretionstonus gehalten werden, der aber durch den *Vagus* normalerweise gebremst wird. Erst nach Aufhebung dieser nervösen Hemmung durch bestimmte Reize tritt dann die Sekretion in Erscheinung. Für die Drüsen der *Regio pylorica* mit ihrer dauernden Sekretion trifft diese Vorstellung nicht zu. Daß die Sekretine verschiedenster Provenienz sein können, haben wir schon erwähnt. Es soll nur nochmals hervorgehoben werden, daß die Magenschleimhaut, vor allem die der *Regio pylorica* selbst, ein solches Sekretin (*Gastrin*) enthält. Ob letzteres mit dem besonders stark safttreibenden *Histamin* identisch ist, ist noch ungewiß. Nun scheint aber weiterhin von der *Pars pylorica* aus die Fundussekretion beeinflussbar. Es zeigte sich, daß chemische Reize von der Fundusschleimhaut aus unwirksam sind, dagegen regen bestimmte Stoffe von der Schleimhaut des *Canalis egestorius* aus die Fundusdrüsen zur Tätigkeit an, vor allem die Extraktivstoffe des Fleisches, ferner Abbauprodukte aus den verschiedensten Nahrungsmitteln, ebenso Speichel, Pankreassaft, Galle, Kochsalz und Sodalösungen. Dagegen wirken Fette, Seifen, Kochsalz- und Sodalösungen vom *Duodenum* aus hemmend. Salzsäure hat denselben Einfluß, aber nicht nur vom *Duodenum*, sondern auch vom Magen aus. Haben wir uns nun die Anschauung gebildet, daß die Fundusdrüsen dauernd durch den ihnen zugeführten Sekretinreiz, inwieweit hierfür die Drüsen mit innerer Sekretion als Hormonproduzenten in Frage kommen, ist noch unentschieden, in einer gewissen Sekretionsbereitschaft gehalten werden, die in ihrem Ausmaß durch die extragastralen Nerven regulatorisch bestimmt wird, so interessiert weiterhin die Frage, durch welche Reize diese *Vagusbremmung* beseitigt wird, und damit der Beginn der Sekretion einsetzt. In erster Linie kommt in dieser Hinsicht eine Erregung von der Großhirnrinde aus in Betracht. Wir wissen durch zahlreiche Untersuchungen, daß schon die Vorstellung einer zusagenden Speise genügt, um eine Magensaftsekretion anzuregen. Es handelt sich dabei um einen Reflex, der von der Großhirnrinde über die vegetativen Zentren zu den Drüsenzellen gelangt. Aber auch die Reizung der verschiedensten Sinnesorgane ruft eine Magensaftabsonderung hervor. Angenehme Geruchs- und Geschmacksempfindungen, oft schon die Ausschmückung der Tafel, wirken als solche Reize und bedingen die Lust zur Nahrungsaufnahme, und damit die Absonderung eines stark wirksamen Saftes (*Appetitsaft*). Dazu kommen dann die Erregungen, die von der Magen- und Darmschleimhaut selbst ausgehen, und die in ihrer Art wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung abhängen. Hierbei handelt es sich, wie schon besprochen, vor allem um Reize chemischer Natur, da eine rein mechanische Reizung der Schleimhaut keine Saftsekretion bedingt. Die nervöse Hemmung des „hormonalen Drüsentonus“ wird danach in folgender Weise durchbrochen. Bei der Nahrungsaufnahme wird durch psychische als auch subkortikale Reflexe, die auf den extragastralen Nervenbahnen zu

den Funduszellen des Magens gelangen, die Sekretion ausgelöst. Letztere setzt nicht sofort mit Reizbeginn ein, sondern erst nach einigen Minuten. Diese „Latenzperiode“ wird anscheinend benötigt bis der exzitosekretorische Reiz den Einfluß der Hemmungsnerven überwunden hat. Mit der Tätigkeit der Schleimhaut beginnt dann weiterhin die Wirkung der dadurch sich bildenden Sekretine, wozu der Einfluß der in der Nahrung präformierten, resp. während der Verdauung aus Abbauprodukten der Nahrungsbestandteile entstehenden chemischen Erreger verstärkend hinzukommt. Diese Sekretine erreichen wohl vorwiegend auf hämatogenem Wege die Drüsenzellen. Zugleich sehen wir aber noch weitere Reflexe auftreten, die durch bestimmte Nahrungsstoffe durch Reizung der sensiblen Endorgane der Schleimhaut, sowohl vom Magen, als auch vom Darm aus, hervorgerufen werden. Es handelt sich dabei um fördernde und hemmende Impulse, die größtenteils über die Zentren der Pars pylorica zum extramuralen System verlaufen, zum Teil vielleicht auch nur als intramurale Reflexe sich abspielen. Diese Gesamtheit der hämatogen und nervös reflektorisch wirkenden Erregungsfaktoren wirkt nur während der Magenverdauung. Sobald der Magen leer ist, sistiert die Erregung. Man kann so im Hinblick auf den differenten Mechanismus der Saftabsonderung mit Bickel deren erste Phase als „kephalogene“, deren zweite als „endogene“ Saftsekretion bezeichnen.

Diese Ergebnisse fußen auf experimentellen Studien an Hunden. Beim Menschen dürften aber die Verhältnisse ganz ähnlich sein, wie entsprechende Beobachtungen bei Magenfistelpatienten ergeben haben. Immerhin ist jedoch zu bedenken, daß in allen diesen Untersuchungen durch die experimentellen, resp. therapeutisch-operativen Eingriffe der Magen sich keineswegs unter physiologischen Verhältnissen befand. Deshalb sind die verdienstvollen Untersuchungen von Heyer<sup>1</sup>, bei denen diese Fehlerquellen wegfallen, von besonderem Wert. Sie bringen eine gute Bestätigung der experimentellen Befunde. Heyer suggerierte gesunden Personen in tiefster Hypnose den Genuß verschiedener Speisen. Dabei fiel, was besonders wichtig ist, die vielfach störende Einwirkung der Ausheberung weg. Auch unter dem Einfluß der Hypnose trat nun die psychogene Magensaftsekretion ein. Damit ist die kephalogene Saftabsonderung auch für den Menschen bewiesen. Allerdings ist diese psychische Saftsekretion beim Menschen von weit geringerer Dauer als beim Hunde. Eine Stundeneinheit in den Tierversuchen Pawlows entspricht einer Fünfminuteneinheit in Heyers Hypnoseuntersuchungen. Aber auch in diesen Experimenten am Menschen ließ sich eine weitere tierexperimentelle Beobachtung bestätigen. Pawlow und Bickel konnten den Einfluß von Gefühlsstimmungen auf die Magensaftsekretion nachweisen. Bringt man einen Hund, dessen Magen lebhaft sezerniert, durch Vorhalten einer Katze in Wut, so sistiert die Absonderung sofort. Dasselbe konnte Heyer bei seinen Versuchspersonen nachweisen. Jeder suggerierte Affekt, gleichgültig welcher Art, hob den Saftfluß auf, und zwar lustbetonte Affekte langsamer als unlustbetonte. Das, was wir hier über die psychogene Beeinflussung der Saftsekretion gesagt haben, gilt nach Heyer in genau derselben Weise für die motorische Funktion des Magens. Man erkennt aus diesen Daten die Bedeutung der psycho-physiologischen Prozesse für den normalen Ablauf der Verdauungsvorgänge, und begreift den Wert dieser Kenntnisse für die Beurteilung pathologischen Geschehens.

Wir gehen nun dazu über, kurz darzulegen, inwieweit sich die Saftsekretion in qualitativer und quantitativer Hinsicht bestimmten Nahrungsmittelarten

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1923. Das körperlich-seelische Zusammenwirken in den Lebensvorgängen. München 1925.

anpaßt. Die Abb. 9 zeigt den Sekretionsverlauf unter dem Einfluß verschiedener Nahrungsmittel. Der Hund bekam 200 g rohes Fleisch, resp. 200 g Weißbrot, resp. 600 ccm Milch. Bei Fleischfütterung steigt die Saftsekretion nach einer Latenzzeit von wenigen Minuten meist schon im Verlauf der ersten Stunde bis zum Maximum, um in den nächsten 4—5 Stunden allmählich abzuklingen. Auch bei Verabreichung von Brot kommt es zu einem ebenso raschen Anstieg der Saftabsonderung, jedoch zeigt sich dann ein sehr rasches Absinken, während die Gesamtdauer der Verdauung nahezu 10 Stunden in Anspruch nimmt. Bei Milchdarreichung nimmt jedoch die Saftmenge langsam zu und erreicht erst zwischen der 2. und 3. Stunde ihren Höhepunkt, um ziemlich rasch wieder abzufallen. Was die Verdauungskraft des Saftes anbelangt, so war dieselbe in diesen Versuchen beim „Brotsaft“ weitaus am stärksten. Die größte Saftmenge wurde bei der Fleischfütterung erzielt, dieser parallel ging auch die Azidität. Man kann also sagen, daß jeder einzelnen Speiseart auch ein bestimmter Typus der Drüsentätigkeit bezüglich Quanti-

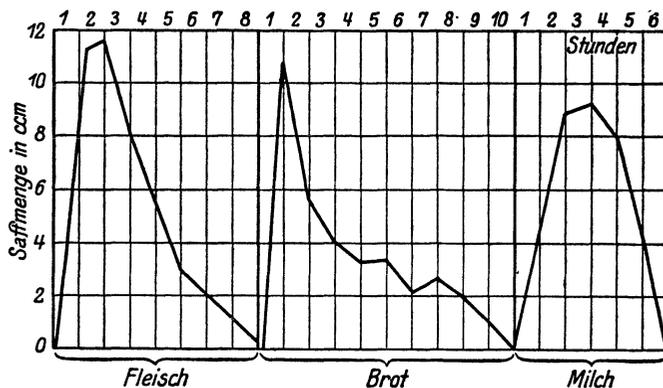


Abb. 9. Sekretionsverlauf des Magensaftes beim Genuß von Fleisch, Brot und Milch nach Pawlow.

(Aus Babkin: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, Berlin 1914.)

tät und Qualität des Saftes entspricht. Mit Steigerung der Nahrungsmenge geht auch die Saftmenge entsprechend in die Höhe. Betrachtet man die Saftabsonderung getrennt nach beiden Sekretionsphasen, so zeigt die Kurve der „kephalogenen“ Saftbildung nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von 5 Minuten einen steilen Anstieg und raschen Abfall bis zu einer gewissen niederen Höhe, die aber noch längere Zeit hindurch eingehalten wird, so daß also die kephalogene Phase den Reiz noch einige Zeit überdauert. Die Kurve der „endogenen“ Saftbildung steigt dagegen allmählich und weniger hoch an und verläuft dementsprechend langgestreckter. Die Drüsen zeigen also eine ganz spezifische Erregbarkeit den Bestandteilen der Nahrungsstoffe gegenüber, und zwar nicht nur bezüglich der Sekretmenge, sondern auch bezüglich der anorganischen und organischen Substanzen des Saftes. Eine Kenntnis der safttreibenden resp. saftvermindernden Nahrungsstoffe ist für die diätetische Therapie von besonderer Bedeutung.

Als stark safttreibend erwiesen sich alle Eiweißabbauprodukte, Eigelb, Fleisch und seine Extraktivstoffe, Brot, fast alle Gewürze, Kaffee, Tee, Alkohol in jeder Form, dann Kochsalz (ausgenommen die physiologische Kochsalzlösung). Von Mineralwässern wirken die Kochsalzwässer, die einfachen Säuerlinge und alkalisch-muriatischen Wässer safterregend. Ein kräftiges Stimulans

ist die freie Kohlensäure, ferner gehören die Amara und Stomachika in diese Gruppe. Besonders stark sekretionserregend wirkt das Histamin.

Reines Wasser, Stärke und Zucker sind nahezu wirkungslos. Fette, ebenso die alkalischen, alkalisch-salinischen und Bitterwässer hemmen die Sekretion. Wahrscheinlich geht diese Hemmung vom Duodenum aus. Von Arzneistoffen rufen im allgemeinen Pilocarpin, Physostigmin, Opium und Morphin eine Steigerung, Atropin eine Herabsetzung der Sekretion hervor. Die Wirkung der Alkalien, des Natriumbicarbonats und des Soda hängt wesentlich davon ab, ob sie im Magen eine Zerlegung erfahren, und dementsprechend  $\text{CO}_2$  frei wird. In diesem Falle vermehren sie die Sekretion. Gelangen sie jedoch unzersetzt ins Duodenum, so bedingen sie von dort aus eine Hemmung. Man wird also, um dies zu erreichen, die Medikamente zweckmäßig auf den nüchternen Magen verabreichen, um sie möglichst rasch in den Dünndarm abzuführen. Auch vom Rektum aus ruft Soda eine Hemmung hervor. Salzsäure selbst hat auf den gesunden Magen keinerlei Einfluß, wohl aber scheint sie bei gestörter Magenfunktion nach Bickel anregend zu wirken, aber auch nur dann, wenn sie nüchtern gegeben wird. Eine Einnahme von Salzsäure während der Nahrungszufuhr würde, um einen Effekt zu erreichen, solche Mengen erfordern, daß Schleimhautschädigungen nicht zu vermeiden wären.

Eine strenge Klassifizierung der einzelnen Nahrungsmittel nach ihrem Vermögen die Magensaftsekretion in dem einen oder anderen Sinne zu beeinflussen, ist kaum durchführbar. Erstens hängt sehr viel bezüglich des Erfolgs davon ab, ob bestimmte Nahrungsstoffe in den leeren oder schon in Sekretion befindlichen Magen gelangen, und dann ist vor allem die Art der Zubereitung der Nahrungsmittel entscheidend. So wirkt einfaches, klares Hühnereiweiß im leeren Magen kaum safterregend, bringt man es jedoch in einen safthaltigen Magen, so können die Verdauungsprodukte safttreibend wirken, ebenso gekochtes Hühnereiweiß. Dasselbe ist bei den Gemüsen der Fall. Ausgekochte, ihrer Mineralsalze beraubte Gemüse sind nahezu wirkungslos, während in ihrem eigenen Saft geschmorte Gemüse eine starke Safterregung hervorrufen.

Die Sekretion zeigt aber außer ihrer Abhängigkeit von psychischen Prozessen, von reflektorischen Einflüssen auf die Drüsen durch nervöse zentripetale Bahnen, und von solchen durch chemische Substanzen auf dem Blutwege, noch andere beeinflussende Faktoren. Der physikalische Zustand der Nahrung ist nicht gleichgültig, wie wir schon bei der motorischen Tätigkeit gesehen haben. Fein verteilte Nahrung ruft geringere Saftmengen hervor und gelangt rascher in den Darm. Auch der Wasser- und Kochsalzgehalt des Organismus ist für die Saftproduktion von Bedeutung, ebenso die Außen- und Körpertemperatur. Erhöhung der Temperatur bedingt Hemmung der Sekretion. Nach den Untersuchungen von Weitz und Vollers<sup>1</sup> wirkt niedrige Außentemperatur nicht nur tonisierend, sondern auch sekretionsanregend auf den menschlichen Magen. Direkte Erwärmung des Mageninnern hebt, direkte Kühlung vermindert den Tonus. Die Gravidität scheint allgemein die Sekretion herabzusetzen.

Das Pylorussekret wird, wie wir schon hervorgehoben haben, kontinuierlich abgesondert. Ein Einfluß extragastraler Nerven ist bis jetzt nicht nachgewiesen. Einbringen von Nahrung in den Magen regt dagegen die Sekretion an, während Säuren und Fette vom Duodenum aus die Absonderung hemmen. Besonders stark ist die Sekretion am Ende der Verdauung. Es ergießt sich

<sup>1</sup> Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 102, 1926.

dann eine reichliche Menge alkalischen Sekrets über die Schleimhaut. Der Pylorussaft hat alkalische Reaktion. Verdauende Wirkung zeigt das Pylorussekret nur bei schwach saurer Reaktion, das Optimum liegt bei 0,1% HCl. Seine Verdauungskraft ist aber immer wesentlich geringer, als die des eigentlichen Magensaftes. Eine mechanische Reizung der Magenschleimhaut ruft eine Schleimabsonderung hervor, desgleichen die Einwirkung intensiver chemischer Reize. Zweifelsohne liegt in dieser Schutzfunktion gegen die Schleimhaut schädigende Momente die Hauptaufgabe des Schleimes, in zweiter Linie kommt seine neutralisierende Wirkung gegenüber Säuren in Betracht. Ob der Magen auch als Resorptionsorgan zu betrachten ist, erscheint fraglich. Jedenfalls spielt die Resorption keine bedeutsame Rolle und kommt nur für die Pars pylorica in Frage. Sichergestellt ist die Aufsaugung von Alkohol und in Alkohol löslichen Stoffen durch die Magenschleimhaut, ebenso die Resorption von Kohlensäure. Wahrscheinlich können auch Eiweißabbauprodukte durch die Schleimhaut der Pars pylorica hindurchtreten. Nach Edkins<sup>1</sup> verbinden sich die chemischen Erreger der Magensaftsekretion bei ihrem Durchtritt durch die Pylorusschleimhaut mit einer in dieser vorhandenen besonderen Substanz, dem „Prosekretin“, und bilden auf diese Weise das „Magensekretin“, das mit dem Blute den Drüsen zugeführt wird. Die Magenschleimhaut besitzt besondere Drüsenzellen, denen die Sekretion der hauptsächlichsten Bestandteile des Magensaftes in spezifischer Weise zufällt. So bilden nach der heute herrschenden Anschauung die Hauptzellen die Fermente, während die Belegzellen die Salzsäure liefern. Bewiesen ist das allerdings noch nicht, ebensowenig haben wir eine gesicherte Vorstellung über den Mechanismus der Salzsäuresekretion. Wir wissen nur, daß als Quelle der Salzsäure die Chloride des Blutes anzusprechen sind, dementsprechend nimmt auch während der Magensaftsekretion die Alkalinität des Blutes zu, und ebenso nimmt die saure Reaktion des Urins ab. In welcher Weise aber die Drüsenzellen aus diesen Neutralsalzen die Cl-Ionen herausgreifen und woher die entsprechenden H-Ionen stammen, darüber wissen wir nichts. Die interessanten Untersuchungen von K. W. Zimmermann<sup>2</sup>, die bisher wenig beachtet worden sind, scheinen mir an dieser Stelle besonders erwähnenswert. Zunächst unterscheidet Zimmermann am Körper der Fundusdrüsen außer den Beleg- und Hauptzellen noch eine besondere Zellenart, die Nebenzellen. Letztere scheinen ein Sekret abzusondern, über dessen Bedeutung zur Zeit noch nichts bekannt ist, das sich aber jedenfalls von dem Sekret der übrigen Drüsenzellen unterscheidet. Besonders wichtig erscheint mir aber der Nachweis, „daß das Sekret der Belegzellen keine freie Salzsäure, sondern eine organische, fixier- d. h. koagulierbare Substanz ist“. Dieses Produkt der Belegzellen, das keine freie HCl ist, sich aber mit sauren Farbstoffen färbt, wird erst an der Magenoberfläche in Berührung mit dem Sekret der Sammelrohrzellen gelöst und fermentativ zerlegt, dadurch entsteht erst die Salzsäure. Es wirkt so das ausgeschiedene Produkt der Zellen der Sammelröhrchen durch einen fermentartigen Körper, „die Azidase“, auf die in dem Sekret der Belegzellen organisch gebundene Säure, das „Azidogen“, ein, und setzt erst an der Schleimhautoberfläche die HCl in Freiheit. Inwieweit diese Anschauungen, die meines Erachtens sehr gut begründet sind, richtig sind, müssen weitere Untersuchungen erst entscheiden, sie sind aber schon deshalb besonders einleuchtend, weil sie eine gute Erklärung dafür geben, daß die Magenschleimhaut wenigstens in ihren tieferen Abschnitten sich nicht selbst verdaut.

<sup>1</sup> Zit. nach Bahkin l. c.

<sup>2</sup> Zusammenfassend in *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 24, 1925.

### Die Zusammensetzung des Magensaftes<sup>1</sup>.

Der reine Magensaft ist eine farb- und geruchlose Flüssigkeit von stark saurem Geschmack. Der Gehalt des reinen Saftes an freier Salzsäure beträgt beim Menschen 0,4–0,5%. Dagegen enthält der Chymus gewöhnlich nur 0,1 bis 0,2% freie HCl, da der größere Teil der Salzsäure an Nahrungsbestandteile, vor allem an Eiweiß gebunden ist, dementsprechend ist die Zusammensetzung der Nahrung bezüglich der Bindung von Bedeutung. Das spezifische Gewicht des reinen Saftes beträgt beim Menschen 1,008–1,009. Die festen Bestandteile betragen nur 0,3–0,4%. Von anorganischen Stoffen finden sich, abgesehen von der freien HCl, noch NaCl, KCl, NH<sub>4</sub>Cl, Phosphate, Sulfate und Rhodanwasserstoffsäure. Von den organischen Stoffen interessieren die Fermente, das Pepsin, Chymosin und die Lipase. Daß diese Fermente als Vorstufen (Profermente, Zymogene) abgeschieden und erst durch die Salzsäure in den aktiven Zustand übergeführt werden sollen, ist, wie wir später erfahren werden, sehr unwahrscheinlich geworden. Die Salzsäure hat auch antibakterielle Wirkung und vor allem beeinflußt sie den kolloidalen Zustand der Eiweißkörper derart, daß sie dem Angriff der Magenfermente zugänglich werden. Bestimmte zusammengesetzte Eiweißkörper, wie z. B. Bindegewebe, haben für ihren Abbau im Magendarmkanal als primären Angriff die Pepsinsalzsäurewirkung zur Voraussetzung. Das Sekret der Brunnerschen Drüsen<sup>2</sup> des Duodenum ähnelt sehr dem der Pars pylorica des Magens. Es wird ebenfalls dauernd sezerniert, seine Alkalinität ist größer, als die des Pylorussaftes. Sein proteolytisches Ferment wirkt ebenfalls nur bei schwach saurer Reaktion, ungefähr bei 0,1% HCl. Analog dem Pylorussekret wird seine Absonderung vor allem durch Fette angeregt. Ob beiden Sekreten jedoch, wie die Pawlowsche Schule annimmt, eine spezifische Rolle zur Freilegung des Fleischfettes durch Verdauung des bindegewebigen Stromas des Fettgewebes zufällt, ist bis jetzt noch nicht bewiesen. Der eigentliche Darmsaft, das Produkt der Lieberkühnschen Drüsen wird, ähnlich dem Magensaft, nicht kontinuierlich abgesondert, sondern nur auf lokale Reize hin, die sowohl mechanischer als chemischer Natur sein können. Als letztere sind Salzsäure und Fette bekannt. Die periodische Leertätigkeit der Verdauungsdrüsen haben wir früher schon eingehend besprochen. Das extramurale Nervensystem spielt bezüglich der Sekretion eine untergeordnete Rolle. Es handelt sich vielmehr um kurze in der Darmwand selbst gelegene Reflexbahnen, wie wir das schon bei Besprechung der Motilität gesehen haben. Der Darmsaft ist stark alkalisch. Er enthält zahlreiche Fermente, so das Erepsin, ferner Karbohydrasen (Amylase, Saccharase, Maltase, Laktase) und eine Nuklease, außerdem eine Lipase und die Enterokinase, die nur durch den Reiz des Pankreassaftes zur Abscheidung gelangt. Letztere ist gerade für die Verdauung von besonderer Bedeutung und führt uns zur Besprechung der

### äußeren Sekretion des Pankreas<sup>3</sup>.

Der Pankreassaft ist eine farblose, durchsichtige, alkalische Flüssigkeit. Die Menge an festen Bestandteilen schwankt sehr nach Art der Erregung zwischen 1,52–6,60%. Die anorganischen Stoffe betragen durchschnittlich 0,81–0,92%. Bei den organischen Bestandteilen handelt es sich vorwiegend um Eiweißkörper, unter denen sich auch Nukleoproteide finden. Von letzteren leitet sich die Guanylsäure ab. Der Pankreassaft ist sehr fermentreich, er enthält von

<sup>1</sup> Bickel im Handb. d. Biochem. Bd. 4. Jena 1925.

<sup>2</sup> Brugsch im Handb. d. Biochem. Bd. 4. Jena 1925.

<sup>3</sup> Lesser im Handb. d. Biochem. Bd. 4. Jena 1925.

Kohlehydratfermenten Diastase, Maltase, Saccharase und Laktase, ferner eine Lipase (Steapsin) die durch Gallensäuren aktiviert wird, und von Proteasen das Trypsin, dessen Sekretionsmechanismus uns noch näher beschäftigen wird. Außerdem finden wir im Pankreassekret ein äußerst stark wirkendes Hämoleukolysin (Delezenne<sup>1</sup>, Wohlgemuth<sup>2</sup>, Belfanti<sup>3</sup>). Die Labwirkung des Pankreassaftes dürfte wahrscheinlich auf das Trypsin zu beziehen sein. Als Sekretionsnerven des Pankreas kommen sowohl der Nervus vagus als auch der Nervus sympathicus in Betracht. Es gibt eine reflektorische Absonderung von Pankreassaft, auch von der Großhirnrinde aus, aber diese reflektorische Phase der Saftsekretion dauert nur wenige Minuten. Sie spielt also nicht annähernd die Rolle wie bei der ersten Phase der Magensaftsekretion. Für die Erregung der Pankreassaftsekretion kommen vor allem chemische Reize in Frage.

### Die Sekretion des Pankreassaftes.

Sie findet auch in nüchternem Zustande beim Menschen statt, aber die Sekretion nimmt nach Nahrungszufuhr sehr stark zu. Bringt man Salzsäure ins Duodenum ein, so setzt eine lebhaft Saftabsonderung ein, auch dann, wenn das Darmstück von jeder nervösen Verbindung losgelöst ist. Die Salzsäure ist als das physiologische Stimulans der Pankreassekretion zu betrachten. Die zweite Möglichkeit Pankreassaft zu erhalten, besteht in der Reizung von Vagus oder Sympathikus. Aber, wie schon erwähnt, handelt es sich dabei nur um eine kurz dauernde Sekretion, die für die Verdauung ohne wesentliche Bedeutung ist. Interessanterweise zeigen nun beide Arten von Bauchspeichel in ihrer Zusammensetzung bedeutende Unterschiede. Der Nervenbauchspeichel ist sehr reich an festen Bestandteilen, vor allem an Fermenten, einerlei ob Vagus- oder Sympathikusreizung stattfand. Besonders bemerkenswert ist es, daß dieser Saft aktives Trypsin enthält. Dagegen ist der physiologische Salzsäurebauchspeichel arm an festen Bestandteilen und Fermenten, zudem findet sich darin das Trypsin in einer inaktiven Form. Nun konnte von Bayliß und Starling<sup>4</sup> gezeigt werden, daß mittels 0,4% Salzsäure hergestellte Extrakte der Duodenalschleimhaut, nach ihrer Neutralisation intravenös eingeführt, eine starke Sekretion des Pankreas bedingen. Weniger wirksam sind die Jejunumextrakte, ganz unwirksam solche des Ileums. Entsprechende Mengen von Salzsäure allein intravenös gegeben sind wirkungslos. Den wirksamen Stoff der Extrakte bezeichnen Bayliß und Starling als Sekretin. Sie stellen sich vor, daß die Salzsäure bei ihrem Durchtritt durch die erwähnten Darmteile eine Vorstufe dieser Substanz (Prosekretin) in das wirksame Sekretin überführe, das auf dem Blutwege zu den Drüsenzellen des Pankreas gelangend deren Sekretion auslöse. Nun wirken aber außer Salzsäure auch noch andere Substanzen vom Duodenum aus als Sekretionsreiz, so Alkohol, Äther, Chloroform, Phosphorsäure, Milchsäure, Schwefelsäure und Seifen. Die Wirkung so verschiedenartiger Substanzen bereitet dem Verständnis Schwierigkeiten. Für die Beurteilung dürfen aber nur solche Ergebnisse verwertet werden, die unter physiologischen Gesichtspunkten gewonnen wurden. In dieser Hinsicht sind Untersuchungen von Mellanby<sup>5</sup> in neuester Zeit von besonderer Bedeutung. Er konnte zeigen, daß Einführung von Galle in das Duodenum einer Katze eine sehr starke Sekretion

<sup>1</sup> Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 55, 1903.

<sup>2</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 4, 1907.

<sup>3</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 154, 1924.

<sup>4</sup> Ergebn. d. Physiol. Bd. 5, 1906.

<sup>5</sup> Journ. of physiol. Bd. 61, H. 3 u. 4, 1926.

von Pankreassaft auslöst. Die aktiven Substanzen in der Galle sind die Gallensäuren, deren Wirkung jedoch durch Verbindung mit Taurin und Glykokoll stark abgeschwächt wird, ebenso durch den Schleim der Galle. Es besteht ein Optimum der Reaktion, das vom Verdauungszustand abhängig ist. Bei fastendem Tiere liegt dieses Optimum bei  $\text{ph} = 7,8$ , während der Verdauung aber bei  $\text{ph} = 6,5$ . Nach Mellanby ist das unmittelbare Pankreasstimulans das Sekretin, das in Verbindung mit Gallensalzen ins Blut abgegeben wird. Gereinigtes Sekretin regt außerdem die Gallenabsonderung in derselben Weise an, wie die des Pankreas. Nach diesen Untersuchungen könnte die Wirkung der Salzsäure auch in der Schaffung des geeigneten Reaktionsmilieus für den optimalen Sekretionsreiz der Galle gelegen sein, wenn man nicht einen mehrfachen Sekretionsmechanismus annehmen will. Wie dem auch sei, soviel dürfte heute jedenfalls feststehen, daß das Sekretin als normaler Erreger der Pankreastätigkeit angesehen werden muß, das beweisen eindeutig Versuche mit Bluttransfusion, und solche mit Tieren, bei denen ein gekreuzter Blutkreislauf durchgeführt wurde. Erregung der Pankreassekretion vom Duodenum aus bei dem einen Tiere rief eine ebensolche bei dem anderen Tier hervor. Damit ist die Abgabe des Sekretins ins Blut erwiesen.

Wie schon erwähnt, wird das Sekret des Pankreassaftes, das Trypsin, das bei alkalischer Reaktion Eiweiß bis zu den Aminosäuren abbaut, in einer unwirksamen Vorstufe (Trypsinogen) ausgeschieden, und durch die Enterokinase des Darmsaftes erst aktiviert. Auch Kalziumionen führen das Trypsinogen in Trypsin über. Nach neueren Untersuchungen von Waldschmidt-Leitz<sup>1</sup> kann man Enterokinase und Trypsinogen nach der Aktivierung wieder von einander trennen. Ein katalytischer Vorgang scheint bei der Aktivierung nicht vorzuliegen, da steigende Mengen von Trypsinogen auch entsprechender Enterokinasequantitäten zur Aktivierung bedürfen. Das spricht für eine stöchiometrische Verbindung zwischen beiden Komponenten. Ob dem Pankreas außer seiner Wirkung auf das Verdauungsgemisch durch seine äußere Sekretion noch eine weitere Beeinflussung des Verdauungsvorganges durch ein inneres Sekret zukommt, wie verschiedene Autoren glauben, ist bis jetzt noch völlig unentschieden. Die Sekretion des Pankreas zeigt ähnlich der Magensaftabsonderung eine gewisse Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Nahrung. Allerdings nicht in der Art, wie es ursprünglich von Pawlow angenommen wurde, daß je nach dem Eiweiß-Fett- und Kohlehydratgehalt der Nahrungsmittel der Pankreassaft entsprechend die spezifischen Fermente qualitativ variiere. Eine derartige Anpassung des Saftes an das Nahrungsmittel existiert bestimmt nicht. Wohl aber ändert sich das Pankreassekret bezüglich Quantität und Fermentmenge im ganzen je nach der stofflichen Art der Ingesta, so zeigten sich nach Milchzufuhr die größten Fermentmengen. Die einzelnen Fermente sind aber, einerlei ob die Saftproduktion reichlich oder gering ist, immer in quantitativ demselben Verhältnis darin enthalten. Ähnliches sahen wir ja schon bei dem durch vegetativen Nervenreiz gewonnenen Saft. Betrachtet man die bisher im einzelnen kurz dargelegten Verdauungsvorgänge im Zusammenhang, so erkennt man, daß es sich dabei um ein koordiniertes Zusammenarbeiten der verschiedenen Verdauungsabschnitte auf Grund bedingter und unbedingter Reflexe handelt. Die Drüsentätigkeit in den oberen Verdauungsabschnitten steht vorwiegend unter dem Einflusse nervöser Reflexe, wobei Erregungen von der Großhirnrinde wesentlich mitwirken. Lustbetonte Vorstellungen können einen maximalen Sekretionsreiz hervorrufen, aber ebenso negative Gefühlsbetonungen eine

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 132, 1924.

völlige Sekretionsblockierung bedingen. Außerdem sahen wir aber, daß auch von den verschiedensten Rezeptionsorganen außerhalb des Verdauungstraktus, Impulse auf zentripetalen Bahnen zu den vegetativen Zentren der extragastralen Nerven geleitet werden. Zu diesen nervösen Impulsen treten im weiteren Verlauf der Verdauung chemische Reize hinzu. Die Art der Nahrung hat auf die Quantität und Qualität des Sekretes einen wesentlichen Einfluß. Hierbei handelt es sich nur zum kleinen Teil um eine reflektorische Erregung des Sekretionsmechanismus, zum größeren Teil sind es vielmehr bestimmte, während der Verdauung zur Resorption gelangende Stoffe (Sekretine), die auf dem Blutwege die Drüsenzellen erreichend, diese direkt zur Tätigkeit anregen. Während der kephalogenen Phase der Saftabsonderung bis zum Magen, gegenüber der chemischen Phase der Safterregung, die vorherrschende Rolle zufällt, tritt vom Darm ab das umgekehrte Verhältnis ein. Die Sekretion des Pankreassaftes ist fast völlig auf diese chemische Beeinflussung eingestellt, und die Tätigkeit der Darmdrüsen hängt ganz von lokalen mechanischen und chemischen Reizen ab. Neben diesen periodisch arbeitenden Drüsen des Verdauungstraktus finden wir aber auch noch solche mit kontinuierlicher Tätigkeit, wie die Drüsen der Pars pylorica des Magens, die Brunnerschen Drüsen und Schleimzellen des Darmes und schließlich die Leberzellen. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das harmonische Zusammenarbeiten dieser verschiedenen Organe des Verdauungsapparates, als Voraussetzung einer physiologischen Verdauungstätigkeit, noch viele Beziehungen vor allem von Organ zu Organ in sich schließt, die uns heute noch nicht bekannt sind. Wir besitzen nur dürftige Kenntnisse über die hormonale Beeinflussung dieser Organe, dabei denken wir nicht nur an die erwähnten sekretinartigen Substanzen, sondern vor allem an solche, teilweise im Stoffwechsel der Zelle selbst entstehende, teilweise von Drüsen mit innerer Sekretion abgegebene Stimulantien.

Die Nahrungstoffe werden aber im Magendarmkanal nicht nur in einfache Bruchstücke zerlegt, sondern sie gelangen dort nach erfolgter Spaltung auch zur Aufsaugung. Diese Resorption<sup>1</sup> vollzieht sich vorwiegend im Dünndarm. Die zahlreichen Falten und Zotten des Dünndarms bedingen eine überaus starke Vergrößerung der Oberfläche desselben, und schaffen im Verein mit den vielen Blutkapillaren und Lymphgefäßen die besten Resorptionsbedingungen. In welcher Weise aber die Fortbewegung der Nahrungsspaltprodukte durch die Darmwand hindurch in das Blut oder die Lymphe erfolgt, darüber besitzen wir nur vage Vorstellungen. Teilweise sind dabei Diffusions- und Osmosevorgänge von Bedeutung, aber sicher ist die Darmwand nicht einfach als eine Membran im physikalischen Sinne aufzufassen. Es spielen bei diesem Resorptionsprozeß noch zahlreiche unbekannte Faktoren mit, die eben in dem Charakter der Darmepithelzelle als lebendem Organ begründet sind. Schon die Tatsache, daß die Darmzelle Stoffe entgegen einem Konzentrationsgefälle aufnehmen kann, zeigt deutlich ihre Fähigkeit der selektiven Resorption. Wahrscheinlich sind diese Prozesse physikalisch-chemischer Natur. Die Frage nach der Durchlässigkeit der Zellmembran hat im Anschluß an das Narkoseproblem Hans Horst Meyer und Overton zur Aufstellung der Lipoid membrantheorie geführt. Wir wissen aber heute, daß die Eigenschaft bestimmter Stoffe, die Zellmembran zu durchdringen, nicht nur von ihrer Lipoidlöslichkeit abhängig ist, so daß die Vorstellung der Zellmembran als Lipoidhülle aufzugeben ist. Auch die Theorie von Traube (s. das Kap. über physikalisch-chemische Begriffe S. 140), daß Stoffe mit geringem Haftdruck, resp. großer Oberflächenaktivität leichter in Grenzschichten eindringen,

<sup>1</sup> Höber, Physikal. Chemie der Zelle und Gewebe. Leipzig 1922, 1924.

vermag nicht allen Tatsachen gerecht zu werden. Zweifelsohne besitzt die Plasmahaut eine äußerst komplizierte Struktur. Sie besteht nicht nur aus Lipoidteilchen, sondern ebenso aus Eiweißpartikelchen, ein Aufbau, der zuerst in der von Nathansohn aufgestellten Mosaiktheorie einen Ausdruck fand. Aber auch diese Annahme dürfte den Bau der Zellmembran noch nicht in allen Einzelheiten erfassen, da sie, wie Höber mit Recht betont, nicht nur Aufsauge-, sondern auch Ausscheidungsfunktionen zu erfüllen hat. Wir müssen uns überhaupt hüten, die Zelle mit ihrer Membran als ein stationäres unabänderliches oder gar fixiertes Gebilde zu betrachten. Ich fasse das Zellprotoplasma als ein kolloidales Gebilde auf, das aus den verschiedensten Kolloiden vom mannigfaltigsten Dispersitätsgrade aufgebaut ist, und an dessen Grenzflächen sich bestimmte Kolloide anreichern, und so einen membranartigen Abschluß bilden. Damit charakterisiert sich die Membran als labiles Gebilde, das Funktions- und Milieuänderungen leicht unterworfen ist. Wir wissen auch, daß die Zellmembran unter dem Einfluß von Reizen ihre Durchlässigkeit vor allem für Ionen ändern kann. Damit ist aber wieder das Auftreten von Potentialdifferenzen im Donnan'schen Sinne verbunden und sie geben wieder die Veranlassung zur Auslösung elektrokinetischer Erscheinungen, wodurch Resorptions- und dann Adsorptionsprozesse und Quellungsvorgänge der verschiedensten Art hervorgerufen werden können. Da diese Vorgänge reversibler Natur sind, so sehen wir die Möglichkeiten zu einem Wechselspiel gegeben, von dessen Mannigfaltigkeit wir heute noch nicht entfernt eine Vorstellung haben, und das wir neben der physikalischen Permeabilität mit Höber am treffendsten als „physiologische Permeabilität“ zusammenfassen. Jedenfalls ist es nicht nur die Löslichmachung der Verdauungsprodukte, was ihre Aufsaugung durch die Darmzellen garantiert, sondern es scheinen neben kolloidchemischen Faktoren auch ganz bestimmte chemische Strukturen für die Resorption der einzelnen Verdauungsprodukte maßgebend zu sein. Das ist auch schon deshalb wahrscheinlich, da nicht anzunehmen ist, daß die Spaltprodukte die Zelle einfach durchwandern, sondern zweifelsohne mit den Stoffen des Zellinnerns vorübergehend irgendwie in Verbindung treten. Welche Bedeutung dem im Darm weit verbreiteten lymphoiden Gewebe beim Verdauungsprozeß zukommt, wissen wir nicht. Ob die lymphoiden Zellen sich am Transport der Nahrungsspaltprodukte beteiligen, oder ob sie Fermente an dem Darminhalt abgeben, darüber können wir uns nicht einmal vermutungsweise äußern. Wie wir schon früher hervorgehoben haben, erfahren die Nahrungsstoffe im Magendarmtrakt eine Aufspaltung in ihre einzelnen Bruchstücke durch spezifische Fermente. Die Darmbakterien unterstützen vielfach, auch im menschlichen Darm, die Verdauungsprozesse. Unter bestimmten Bedingungen kann sich dieser Zustand allerdings ändern, darüber werden wir uns später noch zu unterhalten haben. Durch diese Zertrümmerung der körperfremden Nahrungsbestandteile wird dem Organismus die Möglichkeit gegeben, aus den Bruchstücken arteigenes Material aufzubauen. Während die Fette nicht ausschließlich, aber vorwiegend durch die Lymphbahnen zur Resorption gelangen, werden die übrigen Verdauungsabbaustoffe auf dem Blutwege der Leber zugeführt.

Betrachten wir nun kurz die hauptsächlichsten Nahrungsstoffe auf ihrem Wege durch den Verdauungskanal, so interessiert in erster Linie der Abbau derselben durch die verschiedenen Fermente.

Die Eiweißverdauung beginnt im Magen. Durch die Einwirkung der Salzsäure quellen die Proteine und werden dadurch dem Pepsin des Magens leichter zugänglich. Vielleicht findet eine Adsorption des Fermentes an die

physikalisch veränderten Eiweißkörper statt. Das Pepsin soll in einer inaktiven Vorstufe (Pepsinogen) sezerniert und durch die Salzsäure in aktives Pepsin übergeführt werden. Die neueren Untersuchungen der Willstätterschen Schule, die uns später noch beschäftigen werden, lassen an der Richtigkeit dieser Vorstellung Zweifel entstehen. Es wirkt nur bei saurer Reaktion. Es spaltet die Eiweißkörper in einfachere Komplexe, Peptone, die wasserlöslich und dialysierbar sind. Aminosäuren treten im Magen, vorausgesetzt, daß kein Rückfluß vom Darmsaft statthat, nicht auf. Die Pepsinspaltprodukte bestehen immer noch aus mehreren Bausteinen. Die Verdauungsarbeit des Pepsins ist eine vorbereitende für die Darmfermente. Außer dem Pepsin finden wir im Magen das Labferment (Chymosin). Das Labferment ist bei bestimmten Tierarten ein besonderes Ferment und nicht identisch mit dem Pepsin, was dadurch bewiesen ist, daß in diesen Fällen sein Wirkungsoptimum bei einer weit schwächeren sauren Reaktion liegt, als das des Pepsins. Auch das Labferment soll als Zymogen abgesondert und durch die Salzsäure aktiviert werden. Das Chymosin führt das Kaseinogen der Milch in Kasein über. Letzteres wird als Kalksalz ausgefällt, und fällt der Pepsinverdauung anheim. Über den genauen Mechanismus der Labgerinnung besitzen wir keine Kenntnisse. Übrigens ist die Milchkoagulation durch das Labferment nach Hammarsten<sup>1</sup> nur ein spezieller Fall der Chymosinwirkung. Das Chymosin scheint auch noch auf andere lösliche Eiweißstoffe einzuwirken. In diesem Sinne ist das Labferment „ein bei der Eiweißverdauung im Magen mit dem Pepsin zusammenwirkendes Enzym“.

Nachdem die großen Eiweißmoleküle im Magen eine Aufspaltung in kleinere Bruchstücke erfahren haben, stoßen sie im Darm auf die Fermente des Darmsaftes, vor allem auf das Trypsin. Das Trypsin wird, wie wir schon erfahren haben, vom Pankreas in inaktivem Zustande sezerniert und durch die im Darmsaft enthaltene Enterokinase in den aktiven Zustand übergeführt. Das Trypsin baut Proteine zu Peptonen ab und letztere weiterhin bis zu den Aminosäuren. Das Trypsin hat sein Wirkungsoptimum bei schwach alkalischer Reaktion. Ob es ein einheitliches Ferment ist, erscheint fraglich. Der Abbau der Eiweißkörper bis zu den Aminosäuren durch das Trypsin erfolgt jedoch nicht gleichmäßig. Einzelne Aminosäuren werden rasch, andere weniger rasch abgespalten. Wieder andere Bausteine sind durch Trypsin überhaupt nicht völlig zerlegbar. Hier setzt nun die Wirkung eines weiteren Fermentes des Darmsaftes ein, des Erepsins. Es spaltet bestimmte dem Trypsin widerstehende Komplexe bis zu den Aminosäuren. Die Eiweißkörper werden also im Darmkanal durch spezifisch eingestellte Fermente bis zu ihren einzelnen Bausteinen, den Aminosäuren, stufenweise zerlegt. Ob sie nur als solche zur Resorption gelangen, oder ob auch höhere Komplexe, wie Peptone, von der Darmwand aufgenommen werden, ist nicht sicher entschieden. Sicher ist nach den Untersuchungen von Abderhalden, daß immer neben Peptonen Aminosäuren im Darm gefunden werden und auch im Blut während der Verdauung der Aminosäuregehalt zunimmt. Ebenso steht fest, daß der Organismus aus den Aminosäuren synthetisch sein körpereigenes Eiweiß aufbauen kann, da es gelingt Tiere durch Ernährung mit völlig abgebautem Eiweiß im Stickstoffgleichgewicht zu halten.

Bei den Kohlehydraten setzt die Verdauung schon in der Mundhöhle durch das diastatische Ferment des Speichels ein. Das trifft selbstverständlich nur für diejenigen Tierarten zu, deren Speichel ein derartiges Ferment enthält. Diese Speichelverdauung der Polysaccharide geht auch im Magen noch so lange

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem Bd. 102, 1918.

weiter, bis der ganze Speisebrei saure Reaktion zeigt, da das amylolytische Ferment gegen H-Ionen sehr empfindlich ist. Die Bedeutung der Polysaccharidspaltung durch das Ptyalin des Speichels ist für den Menschen gering. Erst im Darmsaft findet die eigentliche Zerlegung der zusammengesetzten Kohlehydrate statt. Sowohl der Darmsaft, als auch der Pankreassaft, enthalten kohlehydratspaltende Fermente. Vor allem stoßen wir hier auf die Diastase, welche die Polysaccharide zerlegt. Vielleicht sind in dem Begriff Diastase verschiedene Fermente enthalten. Andererseits treffen wir aber im Darm- und Pankreassaft auch spezifisch eingestellte Enzyme, wie die Laktase, die den Milchzucker zerlegt, die Saccharase (Invertin), die den Rohrzucker angreift und die Maltase, welche die Maltose hydrolysiert. Bei den noch sehr unsicheren chemischen Kenntnissen über die Struktur der Polysaccharide begegnet die Rubrizierung der verschiedenen Fermente Schwierigkeiten. Aber soviel ist sicher, daß auch die Kohlehydrate im Darmkanal eine Aufteilung in ihre einzelnen Bausteine erfahren, nur die Zellulose scheint für die Fermente unangreifbar. Soweit ihre Verwertung im tierischen Organismus in Frage kommt, wie bei den Herbivoren, spielt die Tätigkeit von Mikroorganismen im Darminhalt die entscheidende Rolle

Die Verdauung der Fette beginnt, ähnlich der Eiweißverdauung im Magen. Normalerweise dürfte aber die Spaltung der Fette durch die Magenlipase nur von geringem Umfang sein. Die wesentliche Zerlegung setzt erst im Darmkanal ein. Sowohl der Darmsaft als auch der Pankreassaft enthält eine Lipase, deren Aktivierung durch die Gallensäuren erfolgt. Vor allem aber tritt eine physikalische Beeinflussung der Fette durch die Alkalien des Darmsaftes ein, es bilden sich feine Emulsionen, die die Fette den Lipasen zugänglicher machen. Es erfolgt dann eine fermentative Spaltung der Fette in Glycerin und Fettsäuren. Letztere werden durch das Alkali des Darmes in lösliche Seifen übergeführt. Eine besondere Lösungskraft für Fette und Sterine kommt aber der Galle zu. In dieser Hinsicht sind die Untersuchungen von Heinrich Wieland und seinen Schülern<sup>1</sup> von grundlegender Bedeutung. Sie erbrachten den Nachweis, daß die Choleinsäure ein Additionsprodukt von Desoxycholsäure und Fettsäuren ist. Die Desoxycholsäure hat die besondere Fähigkeit mit den verschiedensten Stoffen Additionsverbindungen zu bilden. Die physiologische Bedeutung dieser Entdeckung liegt vor allem darin, daß durch derartige Additionsverbindungen in Wasser unlösliche Stoffe, wie Fette, Cholesterin u. a. in leicht lösliche Formen übergeführt werden. Gerade für die Resorption der Fette im Darmkanal dürfte diese Tatsache besonders wichtig sein, sie scheint mir bis jetzt viel zu wenig beachtet worden zu sein. Ob das Fett ohne vorherige Spaltung, als feine Emulsion, also in Tröpfchenform, direkt vom Darmepithel aufgenommen werden kann, ist unentschieden. Es wäre eigentlich dann wenig verständlich, wozu im Darmsaft fettspaltende Fermente vorhanden sind. Zudem findet man im Darm die Fettzersetzungsprodukte, Fettsäuren und Glycerin, so daß auch für die Fette dasselbe gilt wie für Eiweiß und Kohlehydrate, sie werden im Darmkanal in ihre Bausteine aufgespalten. Da auch nach alleiniger Fütterung mit Fettsäuren und Seifen im Ductus thoracicus nur Neutralfett angetroffen wird, so muß in der Darmwand wieder eine Synthese der aufgenommenen Bruchstücke zu Neutralfett stattfinden, ehe der Weitertransport nach den Lymphwegen erfolgt. Auch die Phosphatide dürften im Darmkanal eine Zerlegung in ihre Bausteine erfahren.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, 1916.

### Die Fermente des Verdauungskanal.

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, eine zusammenfassende Darstellung der Verdauungsfermente zu geben. Ein so weit verzweigtes Gebiet ist heute in allen Einzelheiten vom Arzt nicht mehr zu übersehen. Dazu bedarf es der speziellen Kenntnisse und Erfahrungen des Fermentforschers<sup>1</sup>. Was uns hier beschäftigen soll, sind einige biologische und chemische Daten der Fermentvorgänge und ihrer Träger selbst, soweit sie klinisches Interesse bieten. Ein diesbezüglicher kurzer Hinweis scheint mir auch deshalb geboten, da gerade in letzter Zeit durch die klassischen Untersuchungen von R. Willstätter und seinen Schülern unsere Anschauungen über viele Fermentprozesse sich entscheidend gewandelt haben.

Unter Ferment verstehen wir einen stofflichen Katalysator organischer Natur mit ganz spezifischer Beeinflussung bestimmter Reaktionen. Und zwar liegt das Charakteristische der Fermentwirkung nur in der Beschleunigung des Ablaufes bestimmter Reaktionen, die auch von selbst, aber nur sehr langsam verlaufen würden. Dabei werden die Fermente durch die Reaktion selbst weder verbraucht noch verändert. Die alte auf Pasteur zurückgehende Unterscheidung in geformte Fermente, deren Wirkung an das Leben der Zelle gebunden sein sollte, und in ungeformte Fermente oder Enzyme, deren Wirksamkeit sich auch außerhalb der Zelle dokumentierte, ist heute verlassen. Nachdem durch die grundlegenden Untersuchungen von E. Buchner, von E. und H. Buchner und M. Hahn die Möglichkeit der Trennung der sogenannten geformten Fermente der alkoholischen Gärung von der lebenden Zelle erwiesen war, wurde die Scheidung zwischen geformten und ungeformten Fermenten hinfällig.

Die Fermente sind ihrer Natur nach als Kolloide zu betrachten. Dafür spricht vor allem ihre Unfähigkeit durch semipermeable Membranen zu diffundieren, und die Tatsache sie durch bestimmte Adsorptionsmethoden dem Lösungsmittel zu entziehen, worauf gerade von Willstätter und seiner Schule die zur Zeit besten Verfahren einer möglichst weitgehenden Reindarstellung begründet wurden.

Seit den Arbeiten von L. Michaelis<sup>2</sup> und S. P. L. Sørensen<sup>3</sup> kennen wir den großen Einfluß der H-Ionenkonzentration auf den Ablauf fermentativer Prozesse. Es besteht für jedes Ferment ein charakteristischer optimaler Wirkungsbereich innerhalb einer eng begrenzten Zone der H-Ionenkonzentration. Die Beziehungen zwischen Aktivität des Ferments und der H-Ionenkonzentration kommen in Aktivitäts-ph-Kurven zur Darstellung. Es muß aber bemerkt werden, daß das Wirkungsoptimum nicht immer mit dem der Fermentstabilität identisch ist. Zersetzungsprodukte und vielfach andere, noch nicht übersichtbare, störende Einflüsse können zu Täuschungen Veranlassung geben. So konnten Willstätter, Waldschmidt-Leitz und Memmen<sup>4</sup> zeigen, daß die Pankreaslipase durch gewisse Begleitstoffe im alkalischen Medium aktiviert, im sauren Gebiete dagegen gehemmt wird. Die Einhaltung einer konstanten Wasserstoffzahl kann so Schwierigkeiten und Nachteile mit sich bringen. Nach Michaelis und Davidsohn<sup>5</sup> sind die Fermente amphotere Elektrolyte, die in Abhängigkeit von der H-Ionen-

<sup>1</sup> Zusammenfassende Darstellung bei Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig 1925. — Euler, Chemie der Enzyme. München 1925. — Fodor, Das Fermentproblem. Dresden-Leipzig 1922.

<sup>2</sup> Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1922.

<sup>3</sup> Ergebn. d. Physiol. Bd. 12, 1921.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125, 1923.

<sup>5</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 35, 1911.

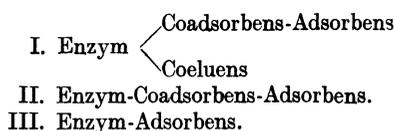
konzentration als Anionen oder Kationen oder undissoziierte Moleküle aufzufassen sind. Da der Wanderungssinn derartiger amphoterer Elektrolyte im elektrischen Felde von der H-Ionenkonzentration des Mediums abhängt, resp. die Wanderung im isoelektrischen Punkte sistiert, so wurden aus dem verschiedenen diesbezüglichen Verhalten einzelner Fermente Schlüsse auf deren Natur gezogen. Das scheint aber nach den Untersuchungen der Willstätterschen Schule nur für möglichst reine Fermentlösungen zulässig. Dementsprechend dürften die meisten derartigen Angaben zweifelhaft sein. Von besonderer Bedeutung für die Erkenntnis der Natur der einzelnen Fermente wurde die Feststellung ihrer Adsorptionsaffinitäten. Die Untersuchungen von Michaelis und Rona<sup>1</sup> haben uns die Grundlagen zur Beurteilung der verschiedenen Adsorptionsvorgänge gegeben. Vor allem handelt es sich dabei nicht nur um Oberflächenerscheinungen, sondern vielfach beruhen die Adsorptionen „auf chemischen Affinitäten, welche nicht erst mit der Oberfläche entstehen, sondern dem Stoff des Adsorbens anhaften, die aber infolge der Unlöslichkeit des Adsorbens nur aus der oberflächlichsten Schicht desselben zur Wirkung gelangen können“. So unterscheiden Michaelis und Rona:

1. Die Äquivalentadsorption, wobei äquivalente Mengen des Anions und Kations eines Salzes aufgenommen werden.

2. Die hydrolytische Adsorption, d. h. die Spaltung des Salzes in Säure und Base und alleinige Adsorption von einem der beiden Spaltprodukte.

3. Die Austauschadsorption, wobei das zu adsorbierende Anion (bzw. Kation) gegen ein Anion (bzw. Kation) des Adsorbens ausgetauscht wird.

4. Die Aufladungsadsorption, wobei isoliert Anionen oder Kationen adsorbiert werden. Nur erkenntlich an der Änderung der elektrischen Aufladung des Adsorbens. Wie bezeichnen dementsprechend die Adsorbentien, je nach ihrer elektrischen Ladung, als elektropositiv oder elektronegativ. Wir sind dadurch auch in der Lage, über die elektrochemische Natur des adsorbierten Stoffes näheres auszusagen. So ist Kaolin ein elektronegatives Adsorbens, und nimmt dementsprechend Basen auf, während die Tonerde als elektropositives Adsorbens Säuren adsorbiert. Von Willstätter und seiner Schule wurden nun auf Grund dieser selektiven Adsorption Darstellungsmethoden der verschiedenen Fermente ausgearbeitet, die zu den bis jetzt reinsten Fermentpräparaten führten. Näher auf diese Arbeitsmethoden einzugehen, erübrigt sich hier. Diese auswählende Adsorption kann unter bestimmten Bedingungen reversibel verlaufen, so daß es gelingt, die Enzyme aus den Adsorbaten wieder zu eluieren. Als „Adsorptionswert“ wird die Anzahl von Fermenteinheiten bezeichnet, die von 1 g Adsorbens unter bestimmten Bedingungen aufgenommen wird. Die Elution wird gewöhnlich durch Reaktionsänderung des Milieus bewerkstelligt. Wurde bei saurer Lösung adsorbiert, so wird bei schwach alkalischer Lösung eluiert. Es spielen dabei jedoch nicht nur Verdrängungserscheinungen aus der Oberfläche des Adsorbens eine Rolle, sondern der Einfluß von Begleitstoffen scheint nach Willstätter vielfach überragend. So erklärt er die Verschiedenheiten beim Adsorptions- und Elutionsverfahren mit folgenden Formeln:



<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 97, 1919; Bd. 102, 1920.

Es kann also das Enzym direkt oder durch Vermittlung gewisser Begleitstoffe an das Adsorbens gebunden sein. In obigen Formeln ist nur in den Fällen I und III das Enzym eluierbar. Auf die überaus komplizierten Fragen der Kinetik der enzymatischen Prozesse kann hier nicht näher eingegangen werden, wir müssen diesbezüglich auf die erwähnte Spezialliteratur verweisen. Die grundlegenden Untersuchungen von Michaelis und Menten<sup>1</sup> haben für den in dieser Hinsicht am eingehendsten untersuchten Fall, die enzymatische Rohrzuckerspaltung, unter bestimmten Bedingungen die Gültigkeit eines monomolekularen Reaktionsverlaufes nachgewiesen. Nach Michaelis geht die Saccharase mit dem Rohrzucker eine labile Verbindung ein, die in freies Enzym, Glukose und Fruktose zerfällt. Die Geschwindigkeit der Rohrzuckerspaltung soll der jeweiligen Konzentration der Rohrzuckerenzymverbindung proportional sein. Die Dissoziationskonstante  $K_M$ , der Ferment-Substratverbindung wurde von Michaelis und Menten auf Grund eines graphischen Verfahrens berechnet, und damit eine mathematische Formulierung für die Affinitätsgröße eines Fermentes zu seinem Substrat gegeben. Die Beziehung

$$K_M = \frac{(\text{Saccharase}) \cdot (\text{Rohrzucker})}{(\text{Saccharase} - \text{Rohrzuckerbindung})}$$

wurde konstant gefunden. Auch von Euler und Laurin<sup>2</sup> wurden in ihren Versuchen konstante Zahlen der Affinitätskonstante ermittelt. Nur waren die Zahlenwerte abweichend, die durch die Existenz verschiedener Saccharasen mit verschiedenen Substrataffinitäten erklärt wurden. Während von Kuhn<sup>3</sup> die Affinitätsunterschiede auf die Anwesenheit von Begleitstoffen zurückgeführt werden. Außerdem zeigte sich die Geschwindigkeit fermentativer Reaktionen abhängig von den Reaktionsprodukten. Bezüglich der dafür von Michaelis und Menten gegebenen Formulierung verweisen wir auf die Originalliteratur. Wir entnehmen daraus, daß sich die Reaktionsgeschwindigkeit eines fermentativen Prozesses einerseits aus der Geschwindigkeit der Bildung der Ferment-Substrativverbindung, und andererseits aus der Geschwindigkeit des Zerfalls dieser Verbindung ergibt. Dabei möge nur kurz darauf hingewiesen sein, daß auf die Geschwindigkeit der fermentativen Reaktionsprozesse die Temperatur von wesentlichem Einfluß ist.

Diese Proportionalität zwischen Enzymkonzentration und Reaktionsgeschwindigkeit trifft außer für die Saccharase noch für verschiedene andere Fermente, wie Esterasen und Erepsin, zu. Eine Ausnahme macht das Pepsin. Hier gilt die von Schütz aufgestellte Regel, welche besagt, daß die durch Pepsin in einer bestimmten Zeit verdauten Eiweißmengen der Quadratwurzel aus der Fermentmenge proportional sind. Oder anders ausgedrückt, die durch eine gegebene Pepsinmenge verdauten Eiweißmengen sind den Quadratwurzeln aus den Verdauungszeiten proportional. Nach Willstätter, Graser und Kuhn<sup>4</sup> besitzen die Fermente bestimmte Begleitstoffe, die auf einen gewissen Teil ihrer Eigenschaften Einfluß haben. Nach Willstätters Auffassung besteht das Enzym aus einem kolloidalen Komplex und einer aktiven Gruppe, die rein chemisch wirkt. Die Zerstörung der aktiven Fermentgruppe und der Verlust der Kolloidnatur hängen zusammen und bedingen sich gegenseitig. Mit der Vernichtung der aktiven Gruppe kommt es gleichzeitig zum Verlust der die Beständigkeit des Sols bedingenden Aufladung.

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 49, 1913.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 108, 110, 1919; 1920.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125, 1923.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 123, 1922.

Der Ladungsausgleich erfolgt nach Willstätter durch eine chemische Reaktion im Enzymmolekül. Die aktive Fermentgruppe kann durch lockere Assoziation des Ferments mit stabilisierend wirkenden Begleitstoffen vor inaktivierenden Einflüssen geschützt werden. Diese Untersuchungen Willstätters und seiner Schule, und die damit gegebenen Unterlagen einer präparativen Enzymchemie auf Grund einer selektiven Auswahl von Adsorbentien, können hier nicht näher erörtert werden. Die daraus sich ergebenden Schlüsse auf die Enzymnatur, die wir nur flüchtig berücksichtigen konnten, haben aber weiterhin noch modifizierend eingewirkt auf unsere bisherige Anschauung von den sogenannten Zymogenen. Die alte Vorstellung, daß das Pepsin und Labferment in einer inaktiven Form zur Abscheidung gelange und durch die Salzsäure aktiviert werde, muß dahin berichtigt werden, daß durch die Salzsäure nur die optimale Wasserstoffionenkonzentration bewirkt wird, ein Vorgang, der völlig unspezifisch ist. Der Begriff Proferment, resp. Zymogen dürfte wahrscheinlich ganz zu streichen sein. Daß es außer dem soeben erwähnten Einfluß der H- und OH-Ionen auf die Fermentwirkung noch andere typische Aktivatoren gibt, ist sicher nachgewiesen. Aus der Tatsache der Fermentaktivierung die Existenz von Zymogenen abzuleiten, ist nicht mehr angängig. So bedarf die Amylase zu ihrer Wirksamkeit bestimmter Salzionen, vor allem des Kochsalzes. Handelt es sich hier um eine unspezifische Aktivierung, so kennen wir aber auch Fermente, die eines speziell auf sie eingestellten Aktivators bedürfen, um einen ganz bestimmten Reaktionsverlauf zu beschleunigen. So ist schon lange bekannt, daß das Trypsin des Pankreassaftes durch die Enterokinase aktiviert wird. Aber dieser Vorgang ist keineswegs als eine Umwandlung eines unfertigen Ferments (Trypsinogen), in fertiges, wirksames Trypsin zu betrachten. Von Waldschmidt-Leitz<sup>1</sup> konnte vielmehr nachgewiesen werden, daß es sich um eine dissoziierte Verbindung zwischen Trypsin und Enterokinase handelt, die nach stöchiometrischen Gesetzen erfolgt, und daß es, was besonders wichtig erscheint, gelingt, diesen Komplex, also die Verbindung, nach erfolgter Aktivierung durch Adsorption wieder in Trypsin und Enterokinase zu trennen. Aber auch ohne Aktivierung vermag das Trypsin bestimmte Eiweißstoffe zu hydrolysieren, z. B. Polypeptide. Die Aktivierung des Trypsins durch Enterokinase nimmt „insofern eine Sonderstellung ein, als die Gegenwart des Aktivators nur für die Spaltung gewisser Substrate, nämlich der genuinen Proteine und ihrer höheren Abbauprodukte, nicht dagegen für die Hydrolyse der Polypeptide unentbehrlich ist.“

Eine besondere Art der Aktivierung wurde durch Willstätter, Waldschmidt-Leitz und Memmen<sup>2</sup> für die tierischen Lipasen nachgewiesen. Auch hier handelt es sich nicht etwa um die Aktivierung eines Zymogens, sondern es zeigte sich, daß die Aktivierung auf der Erzeugung von Kolloidteilchen beruht, die zugleich auf Enzym und Substrat adsorbierend wirken.

Diese Aktivatoren schaffen also nur einen geeigneten Adsorptionszustand zwischen wasserlöslicher Lipase und wasserunlöslichem Fett. Als solche Aktivatoren der Fettspaltung sind Kalkseifen schon lange bekannt. Nach Willstätter ist die Kalkseife dabei Adsorbens sowohl für Fett, als auch für das Ferment. Solche „komplexen“ Adsorbate

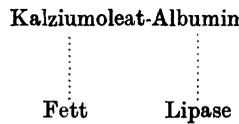
<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 132, 1924.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 125, 1923.



sind als die für die Spaltung optimalen Adsorptionszustände zu betrachten, die durch die direkte Beziehung zwischen Fett und Lipase nicht zu erreichen sind. Die Rolle der Kalkseifen kann auch vom Albumin übernommen werden. Noch günstigere Wirkungen erzielt man durch eine Kombination mehrerer Aktivatoren, wie z. B. Calcium-Chlorid mit Albumin, glykohlensaures Natrium mit Albumin. Aus dem Kalziumchlorid bildet sich im alkalischen Darmsaft wieder die Kalkseife.

Das „gekoppelte Adsorbens“



ist nach Willstätter „vermutlich der Träger der besonders günstigen komplexen Adsorptionswirkung auf Lipase und Fett“. Der Grad der Aktivierung ist abhängig von der Natur des Substrats und von der H-Ionenkonzentration. So sind Proteine, Gallen- und Kalksalze bei alkalischer Reaktion gute Aktivatoren, bei saurer Reaktion hemmen sie dagegen. Die Gallensalze scheinen ihre Wirkung auch nur den natürlichen Fetten gegenüber zu entfalten, nicht aber gegen niedere Ester. Dieser kurze Hinweis möge genügen, um die Schwierigkeiten in der Deutung der hemmenden und aktivierenden Einflüsse auf den Reaktionsablauf fermentativer Prozesse hervorzuheben. Zum Teil handelt es sich um unspezifische Einwirkungen, wie bei den Lipasen. Hier sind diese Vorgänge aber generell als Adsorptionsphänomene zu deuten. Die genannten Adsorbate schaffen den optimalen Adsorptionszustand für das Zusammentreffen von Ferment und Substrat. Zum anderen Teil sind es, wie beim Trypsin, spezifische Aktivatoren mit einer direkt chemischen Einwirkung auf die Affinität von Ferment zum Substrat. Aber mit einer Umwandlung von Profermenten in Fermente haben diese Erscheinungen nichts zu tun.

Die Wirkung der Enzyme ist eine spezifische, das bezieht sich nicht nur auf die Verschiedenheit des Substrates, soweit es sich um chemisch weit auseinander liegende Stoffe handelt, wodurch die Aufstellung der großen Gruppen von eiweiß-fett- und kohlehydratspaltenden Fermenten ermöglicht wurde, sondern wir sehen auch beim Abbau ein und derselben Körperklasse eng begrenzte Spezifitäten auftreten. So ist von Willstätter in der Hefe ein malzuckerspaltendes Ferment von einem rohrzuckerspaltenden abgetrennt worden. Und nach Waldschmidt-Leitz wirkt das Trypsin auf Eiweiß und dessen höhere Abbaustufen, während das Erepsin nur einfache Peptide zerlegt. Über die von Willstätter eingeführten Maße, als Ausdruck der Fermentmengen, die „Enzymeinheit“ und die „Enzymwerte“ sei auf die genannte Originalliteratur verwiesen.

Im folgenden geben wir eine kurze Einteilung der Fermente, soweit letztere hier zur Besprechung gelangten. Eine Vollständigkeit ist nicht beabsichtigt.

#### I. Proteasen:

1. Eigentliche Proteasen: Pepsin, Lab, Trypsin.
2. Peptidasen: Erepsin.

## II. Hydrolasen (Esterasen)

Tierische Esterasen: Pankreaslipase, Magenlipase, Leberesterase, Gewebsesterasen, Phosphatasen.

## III. Amidasen und Aminoazidasen:

Histozym, Arginase, Urease, Purinamidasen..

## IV. Karbohydrasen:

## 1. Hexosidasen:

- a) Fruktosidasen: Saccharase.
- b)  $\alpha$ -Glukosidasen: Maltase.
- c)  $\beta$ -Glukosidasen: Emulsin.
- d) Galaktosidasen: Laktase.

## 2. Polyasen: Amylasen.

## 3. Nucleasen: Polynukleotidasen, Nukleotidasen, Nukleosidasen.

## V. Desmolasen:

Gärungsenzyme, Purindehydrasen, Urikase, Tyrosinase, Phenolasen, Katalasen.

Einige wenige Daten über die Biologie der Verdauungsfermente, soweit sie allgemeineres Interesse beanspruchen, sollen im folgenden noch Erwähnung finden.

Unter dem Begriff *Proteasen* fassen wir alle diejenigen Fermente zusammen, welche die Eiweißkörper bis zu ihren Bausteinen, den Aminosäuren zerlegen. Wir sind heute noch nicht in der Lage anzugeben, an welchen Strukturteilen der genuinen Proteine und der höheren Abbaustufen die Fermente einsetzen, schon deshalb nicht, weil wir über die Konfiguration der Eiweißkörper noch keine klaren Vorstellungen besitzen. Nur die letzten Stufen der Zerlegung, den weiteren Abbau der niederen Spaltprodukte, der Peptide, durch spezifisch eingestellte Fermente, die Peptidasen, können wir unserem Verständnis zugänglich machen. Dabei handelt es sich um eine Lösung der Säureamidbindung  $-NH-CO-$  unter Freiwerden von Amino- und Karboxylgruppen.

Das Pepsin, das eiweißverdauende Ferment des Magensaftes, wird von den Hauptzellen der Magenschleimhaut sezerniert. Es ist ebensowenig wie andere Fermente bisher in reinem Zustande dargestellt worden. Die alte Anschauung, daß es in einer inaktiven Vorstufe als Pepsinogen von den Zellen abgegeben werde, und erst durch die Salzsäure in das aktive Pepsin übergeführt würde, ist nach den Untersuchungen der Willstätterschen Schule sehr ins Wanken geraten. Das Pepsin entfaltet seine Wirksamkeit nur bei saurer Reaktion. Gegen Alkali ist es äußerst empfindlich. Für die Geschwindigkeit der Pepsinverdauung ist die H-Ionenkonzentration von größter Bedeutung. Aber auch die Natur und die physikalisch-chemische Beschaffenheit (Quellungsgrad) des Substrates spielen eine Rolle. Nach Sørensen<sup>1</sup> liegt das Optimum der Pepsinwirkung für Eieralbumin in saurer Reaktion bei einem  $ph = 1,63$ , nach Michaelis<sup>2</sup> für Kasein bei  $ph = 1,77$ , für Edestin bei  $ph = 1,4$ . Worauf diese Verschiebung des  $ph$ -Optimums der Pepsinwirkung je nach der Art des Substrates beruht, ist noch nicht sicher erkannt. Die Gültigkeit der Schützschenschen Regel, wonach die verdauten Eiweißmengen den Quadraten der angewandten Pepsinmengen proportional sind, ist allgemein bestätigt worden. Alle genuinen Proteine werden von dem Pepsin angegriffen. Es treten dabei Spaltprodukte von Polypeptidcharakter auf, aber keine freien Aminosäuren.

Das Labferment (Chymosin) das ebenfalls im Magensaft vorhanden ist, führt den wichtigsten Eiweißkörper der Milch, das Kaseinogen, in Kasein über. Letzteres flockt als unlösliches Kalksalz aus. Die Kontroverse, ob das Labenzym

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 21, 1909.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 8, 1910. Biochem. Zeitschr. Bd. 65, 1914.

mit dem Pepsin identisch ist, geht noch weiter. Nach Hammersten<sup>1</sup> trifft für neugeborene Pflanzenfresser, wie Kalb, Schaf, Ziege die dualistische Auffassung der verschiedenen Natur beider Fermente zu, während wahrscheinlich für erwachsene Tiere und auch für den Menschen die Identität beider Fermente zu fordern ist. Letztere Anschauung ist deshalb wohl richtig, da es noch andere Proteasen gibt, die eine dem Labferment gleiche Wirkung besitzen.

Das Trypsin, das hauptsächlichste eiweißspaltende Ferment der Bauchspeicheldrüse, entfaltet seine beste Wirksamkeit bei schwach alkalischer Reaktion. Sein Wirkungsoptimum liegt bei  $\text{ph} = 8,0-8,7$ . Daß es sich bei der Aktivierung des Trypsins durch die Enterokinase nicht um eine chemische Umwandlung einer Fermentvorstufe, des Trypsinogens, in das aktive Ferment handelt, haben wir schon erwähnt. Durch die angeführten Untersuchungen von Waldschmidt-Leitz scheint mir die alte Vorstellung von dem Proferment (Trypsinogen) endgültig widerlegt. Wichtig ist in dieser Hinsicht der Nachweis<sup>2</sup>, daß Trypsin auch ohne Aktivator auf bestimmte Eiweißkörper, wie Histon, Protamin und Pepton starke proteolytische Wirkungen ausübt. Die Enterokinase aktiviert also nur für die Hydrolyse von ganz bestimmten, vor allem höhermolekularen Eiweißkörpern. Die Aktivierung durch Enterokinase ist aber streng spezifisch, sie kann weder durch Kalk- noch Gallensalze ersetzt werden. Es scheint in der Pankreasdrüse selbst ein Aktivator für Trypsin vorhanden zu sein, der wahrscheinlich mit der Enterokinase identisch ist. Vielleicht erklärt sich dadurch die schon beobachtete Selbstaktivierung des Trypsins. Es ist möglich, daß er in einer Prokinaseform in der Drüsenzelle enthalten ist, und erst durch die Darmzellen in die Kinase übergeführt wird. Das Trypsin greift, wie das Pepsin, alle genuinen Proteine und deren höheren Abbauprodukte an, aber im Gegensatz zum Pepsin bildet es große Mengen freier Aminosäuren. Einfache Peptide greift das Trypsin nicht an, wohl aber das Erepsin. Unter den Peptidasen steht an erster Stelle das von Cohnheim in der Darmschleimhaut entdeckte Erepsin. Es hat sein Reaktionsoptimum bei einem  $\text{ph}$  von etwa 7,8. Auch im Pankreassaft findet sich ein Erepsin, dessen Trennung vom Trypsin Waldschmidt-Leitz gelungen ist. Nach diesem Autor sind Darm- und Pankreaserepsin identisch und es ist wohl möglich, daß der primäre Bildungsort auch des Darmerepsins das Pankreas ist. Das Erepsin hydrolysiert nur einfache Peptide (Di-Tripeptide).

Die Lipase des Pankreassaftes bewirkt die Verseifung der Nahrungsfette. Sie wirkt vor allem auf die eigentlichen Glyzerinester, während sie die Ester einfacher Alkohole wenig beeinflusst. Wir haben über den Wirkungsmechanismus der Lipase schon in den einleitenden Sätzen zu diesem Kapitel eingehend gesprochen. Eine Wiederholung soll deshalb vermieden werden. Nur soviel sei nochmals betont, daß die optimale Wirkung der Lipase weniger von der Wasserstoffionenkonzentration abhängt, als von der Bildung geeigneter Adsorbate. Wohl aber ändert sich der Einfluß dieser Begleitstoffe und Reaktionsprodukte mit der Reaktion. Daß die von F. Volhard entdeckte Magenlipase von der Pankreaslipase verschieden ist, scheint nach neueren Untersuchungen wahrscheinlich. Während durch Davidsohn<sup>3</sup> das Wirkungsoptimum beider Lipasen bei verschiedenen  $\text{ph}$ -Werten gefunden wurde, was im Sinne einer Verschiedenheit beider Fermente gedeutet wurde, konnte Willstätter<sup>4</sup> zeigen, daß bei weitgehender Reinigung der Magen-

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 130, 1923.

<sup>2</sup> Waldschmidt-Leitz und Harteneck, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 149, 1925.

<sup>3</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 45, 49, 1912, 1913.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 133, 1924.

lipase dieser Unterschied gegenüber der Pankreaslipase sich immer mehr vermischt. Wohl aber verhielt sich in der Wirkung auf asymmetrisch konstituierte Substrate die Magenlipase von der Pankreaslipase verschieden.

Im Gegensatz zu den erwähnten Lipasen entfaltet die Leberesterase bei schwach alkalischer Reaktion ihre Hauptwirkung gegenüber den Estern einfacher Alkohole. Man ist also berechtigt, die drei Esterasen, die Magenlipase, die Pankreaslipase und die Leberesterase als verschiedene Fermente aufzufassen. Die von Rona und seinen Mitarbeitern<sup>1</sup> beschriebene unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Esterasen gegenüber Chinin dürfte nach den Untersuchungen der Willstätterschen Schule als Unterscheidungsmerkmal der Fermente kaum zu verwerten sein.

Die Kohlehydrate spaltenden Fermente sind bezüglich ihrer Wirkung schon in den einzelnen Kapiteln der Stoffwechsellehre berücksichtigt, desgleichen die Fermente des Nukleinstoffwechsels und der alkoholischen Gärung. Wir verweisen deshalb hier auf die entsprechenden Abschnitte.

Daß den Fermenten auch synthetische Fähigkeiten zukommen, ist bekannt. Jedoch sind unsere Kenntnisse darüber noch zu dürftig, um sichere Schlüsse, vor allem bezüglich der biologischen Bedeutung dieser Vorgänge, zu ziehen. Dasselbe gilt hinsichtlich der sogenannten Antifermente. Ihre Existenz erscheint mir so fraglich geworden, daß sich ein näheres Eingehen darauf an dieser Stelle erübrigt.

## Die Pathologie des Magendarmkanals.

Wenn wir jetzt dazu übergehen, den Magendarmtraktus von der Seite des krankhaften Geschehens aus zu betrachten, so erscheint es mir wichtig, gleich zu Beginn auf die gerade in den letzten Jahren immer mehr in Erscheinung tretende Metamorphose unseres ärztlichen Denkens und Handelns hinzuweisen. Nicht nur, daß uns das begriffliche Erfassen der veränderten Funktionen in ihrer korrelativen Organbedingtheit besonders interessiert, sondern immer mehr wird uns die Erkenntnis wegbahnend, daß die Wurzeln der Vielseitigkeit pathologischen Geschehens unter bestimmten Bedingungen vielfach auf konstitutionellem Boden wachsen und in psychogenen Fixationen ein Nährsubstrat finden. Man muß sich darüber klar sein, daß ein volles Verständnis komplexer Funktionen des Organismus durch einen rein objektivierenden Schematismus nicht erreichbar ist, vor allem nicht unter von der Norm abweichenden Bedingungen, um so mehr, als wir meist gar nicht sagen können, wann die sogenannte Norm aufhört normal zu sein. Auch sehen wir immer wieder in der Klinik, daß jeder Krankheitsverlauf mehr oder weniger ein gewisses individuelles Gepräge zeigt. So kommt es, daß wir wohl Lehrbücher über die Krankheiten, aber keines über den kranken Menschen besitzen, weil es das gar nicht geben kann. Das funktionelle Bild des Organismus ist die Resultante aus dem Parallelogramm von Innen- und Außenkräften. Die Tatsache, daß eine dieser Komponenten teilweise psychogener Art ist, bedingt allerdings einen subjektiven Faktor in der Beurteilung. Ihn deshalb, weil er uns heute noch nicht naturwissenschaftlich objektiv analysierbar ist, zu vernachlässigen, würde eine Mechanisierung der Klinik bedeuten, die abwegig wäre. Unser Bestreben muß vielmehr dahin gehen, ihn immer mehr experimentell zugänglich zu machen, um nicht in uferlose Spekulationen und reine Worttechnizismen zu verfallen. Hier fällt der klinischen Beobachtung eine große unterstützende Rolle zu. Gerade die Klinik der Magen-Darmerkrankungen hat hier wertvolles Material geliefert,

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 130, 1922.

und unsere Kenntnisse vor allem in den letzten Jahren in ungeahnter Weise gefördert. Am sinnfälligsten zeigt sich diese Wandlung unseres ärztlichen Denkens in der inneren Medizin, wenn man in der jetzt erscheinenden zweiten Auflage des ausgezeichneten Handbuches der inneren Medizin von v. Bergmann und Staehelin die Magenerkrankungen zur Hand nimmt, und die Darstellung von v. Bergmann und Katsch mit derjenigen über das gleiche Gebiet in der ersten Auflage vergleicht. Der Reiz maximaler Auswertung funktionellen Geschehens und seine Übertragung auf unser therapeutisches Handeln wird uns hier eindringlich vor Augen geführt.

### Die Gastro-Enteroptose<sup>1</sup>.

Angeborene Lage- und Formveränderungen des Magens sind sehr selten. Beim Situs viscerum inversus liegt der Magen rechts, die Leber links, dementsprechend sind Kardia und Pylorus nach rechts resp. links gelagert. Die Verlagerungen des Magens nach oben, z. B. bei linksseitiger Pleuritis mit starker Schrumpfung, haben klinisch geringe Bedeutung. Ebenso können die verschiedenen raumbeengenden und entzündlichen Prozesse im Abdomen zu Verdrängungen und Lageanomalien des Magens Veranlassung geben. Klinisch am wichtigsten ist die Verlagerung des Magens nach unten, die Gastropoptose, die meist mit einer Dislokation anderer Abdominalorgane verknüpft ist. Eine genaue Definition des Begriffes Gastropoptose zu geben ist, wie Katsch mit Recht betont, heute unmöglich. Es gibt fließende Übergänge zum sogenannten normalen Typus einerseits und andererseits viele eigentliche Gastropoptosen, die völlig symptomlos verlaufen. Objektiver Befund und subjektive Beschwerden decken sich vielfach nicht. Form und Lage des Magens sind nicht nur von den Raumverhältnissen im Abdomen abhängig, sondern wir finden auch Beziehungen zum gesamten Habitus. Man hat diese Abhängigkeit von gewissen konstitutionellen Faktoren durch bestimmte Zahlenverhältnisse (Indizes) zum Ausdruck zu bringen versucht. Ein solcher Index, der die Beziehungen zwischen Körperform und Senkung der Abdominalorgane veranschaulichen soll, wurde zuerst von Becher und Lennhoff aufgestellt. Sie bestimmen den Quotienten aus Rumpflänge (*Distantia jugulo-pubica*)  $\times 100$ , dividiert durch die kleinste Zirkumferenz des Bauches (*Circumferentia abdominalis*). Dieser Becher-Lennhoffsche Index  $\frac{\text{Distantia jugulo-pubica} \times 100}{\text{Circumferentia abdominalis}}$  hat den Durchschnittswert 75.

Je kleiner der Index, desto gedrungener ist die Körperform, je größer derselbe, desto schlanker der Wuchs. Brugsch benützt zur Charakterisierung des Habitus den proportionellen Brustumfang  $\left( \frac{\text{Brustumfang} \times 100}{\text{Körperlänge}} \right)$ . Er liegt bei Engbrüstigen unter 45. Knud Faber<sup>2</sup>, der die Beziehungen zwischen Thorax und Magenform eingehend untersuchte, legt besonderen Wert auf die Form des Epigastriums. Er bestimmt die Länge desselben vom untersten Rande des Corpus sterni bis zum Nabel im Liegen. Als Breite bezeichnet er den Abstand zwischen beiden Rippenbögen in der Mitte des Epigastriums

<sup>1</sup> Staehelin, Im Handb. d. inn. Med. von Mohr-Staehelin Bd. 3. Berlin 1918. Katsch, In Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann-Staehelin Bd. 3. Berlin 1926. Brugsch, In Spez. Pathol. u. Therapie von Kraus-Brugsch Bd. 5. Berlin-Wien 1921. Faber, Die Krankheiten des Magens und Darms. Berlin 1924. Boas, Diagnose und Therapie der Magenkrankheiten. Leipzig 1925. Schlesinger, Die Röntgendiagnostik der Magen-Darmerkrankungen. Berlin-Wien 1922. Roving, Die Gastrokoloptosis. Leipzig 1914.

<sup>2</sup> Klin. Wochenschr. 1923.

senkrecht zur Längsachse. Der Quotient  $\frac{\text{Breite} \times 100}{\text{Länge}}$  ist der „epigastrische Index“. Er beträgt bei Männern im Durchschnitt 60, bei Frauen etwa 47. Nach Faber entspricht nun einem kleinen relativen Brustumfang und epigastrischen Index meist ein längerer Magen. Da der Brustkorb bei Frauen relativ schmaler und der epigastrische Index kleiner ist als bei Männern, so findet man dementsprechend auch bei Frauen lange Mägen häufiger als bei Männern.

Da der obere Magenpol am Zwerchfell fest fixiert ist, so kann die große Krümmung des Magens, normalen Zwerchfellstand vorausgesetzt, nur dann tief liegen, wenn der Magen eine besonders langgestreckte Form hat (Langmagen). Meist wird der Stand der großen, eventuell auch der kleinen Krümmung, zur Lage des Nabels in Beziehung gesetzt, und daraus der Grad der Senkung eingeschätzt. Da jedoch die Lage des Nabels überaus variabel ist, so sind die daraus sich ergebenden Befunde vorsichtig zu bewerten. Aus didaktischen Gründen erscheint mir eine derartige Einteilung zulässig, wenn man überhaupt auf eine objektive Unterlage Wert legt und nicht nur rein subjektive Symptome gelten lassen will. So dürfte die Gruppierung von Knud Faber, die nichts weiter als ein orientierendes Schema sein will, am zweckmässigsten sein. Er unterscheidet die folgenden Gruppen:

Gruppe I = große Krümmung in oder oberhalb der Nabeltransversale.

Gruppe II = große Krümmung unterhalb der Nabeltransversale, während die kleine Krümmung in oder über ihr liegt.

Gruppe III = kleine Krümmung unterhalb des Nabels bis zu 2 cm.

Gruppe IV = kleine Krümmung über 2 cm unterhalb des Nabels.

Die letzten beiden Gruppen umfassen die Mägen, die im allgemeinen als Gastropnoen bezeichnet werden. Im übrigen bestehen zwischen diesen 4 Gruppen fließende Übergänge. Wir betonen nochmals, daß auch bei völlig magengesunden Individuen Magenformen vorkommen, die obiger Gruppierung entsprechend in das Gebiet der Gastropnoe fallen. Wohl aber dürften bei ausgesprochener Gastropnoe funktionelle Magenstörungen häufiger sein als bei normal gelagertem Magen.

Auf die pathogenetische Betrachtungsweise der Senkung der Abdominalorgane wirkte die Lehre Stillers<sup>1</sup> von der *Asthenia universalis congenita* besonders befruchtend. Solche asthenisch konstitutionellen Individuen sind nach Stiller hochgewachsen, schlank und mager, sie haben einen schmalen Thorax, tief eingesunkene Schlüsselbeinrinnen, enge obere Brustapertur, spitzen epigastrischen Winkel, freie zehnte Rippe, herabhängende Schultern und flügelartig absteigende Schulterblätter. Die Muskulatur ist schlaff, hypotonisch. Das Zwerchfell steht tief, das Herz ist klein und steilgestellt, das Gefäßsystem hypoplastisch, es besteht *Pulsatio epigastrica* und *Ptose* der Baueingeweide. Meist kommt noch ein neuropathischer Einschlag mit einer reizbaren Schwäche des vegetativen Nervensystems hinzu. Die *Costa decima fluctuans* mit Stiller als Kriterium der asthenischen Konstitution zu betrachten, wird heute wohl allgemein abgelehnt, da sie sich sehr häufig auch bei normal konfiguriertem Thorax vorfindet. Daß Lage und Form des Magens eine gewisse Abhängigkeit vom Habitus zeigen ist fraglos. Wir erblicken mit Julius Bauer<sup>2</sup> das Wesen der asthenischen Konstitution im Habitus, der zweifelsohne durch konditionelle Faktoren beeinflussbar ist. So wurde vor allem von Brugsch<sup>3</sup> darauf

<sup>1</sup> Die asthenische Konstitutionskrankheit. Stuttgart 1907.

<sup>2</sup> Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1921.

<sup>3</sup> Allgemeine Prognostik. Berlin-Wien 1918.

hingewiesen, daß der asthenische Typus in der Jugend durch körperliche Er-tüchtigung in einen normosthenischen übergeführt werden kann. Wir sehen nun die Abhängigkeit der Magenform vom Thoraxbau in der Weise zum Aus-druck gebracht, daß bei Engbrüstigen der Magen steiler gestellt und auch länger ist. Dieser Langmagen ist also der Ausdruck des konstitutionell begründeten Habitus der Engbrüstigen und findet sich häufig auch bei Frauen. Er macht seinem Träger in der Regel keinerlei Beschwerden. Bestimmte exogene Schädlichkeiten können aber solche hervorrufen, die dann meist im Sinne von Gastrop-tosebeschwerden gedeutet werden. Der Magen paßt sich also bezüglich Form und Länge bei den verschiedenen Individuen weitgehend dem variablen Körperbau an. So sehen wir den kurzen und breit gestellten Magen vorwiegend bei breitem Thorax und offenem epigastrischen Winkel, während der lange Magen sich vor allem bei schmalem Thorax und spitzem epigastrischen Winkel zeigt. Wir finden im letzteren Falle ein längeres Corpus ventriculi und ebens ein längeres Ligamentum hepato-duodenale. Aber es ist nicht etwa so, daß alle Menschen mit kleinem epigastrischen Index und relativem Brustumfang auch eine Gastrop-tose im klinischen Sinne haben. „In den bei weitem häufigsten Fällen ist die Enteroptose nichts als ein innerer Schönheitsfehler“ (Boas). Damit die Gastrop-tose krankhafte Erscheinungen hervorruft, bedarf es meist exogener Momente (schlechte hygienische Verhältnisse, Unterernährung, interkurrente Krankheiten, Überanstrengung u. v. a.). Dazu genügt oft ein kleiner Anstoß, der bei anderen Individuen mit normal konstituiertem Organ irrelevant bleibt. Man kommt meines Erachtens in derartigen Fällen ohne den Begriff der „Organminderwertigkeit“ im Sinne von Martius<sup>1</sup> als Locus minoris resistentiae nicht aus.

Der konstitutionelle Faktor als disponierendes Moment zur Gastro-entrop-tose setzt pathogenetisch in der verschiedensten Weise ein. So wurde von Eppinger<sup>2</sup> darauf hingewiesen, daß die Hypotonie der Bauchdecken die normale Atmungsbalance zugunsten der Inspirationskräfte verschiebt. Sie vermindert den Widerstand der Baueingeweide beim inspiratorischen Tiefer-treten des Zwerchfells. Durch den Wegfall dieses Zwerchfellstützpunktes wird bei der Kontraktion des letzteren die untere Thoraxapertur verengt, an-statt wie normalerweise erweitert. Bedenkt man noch, daß beim Habitus der Engbrüstigen auch häufig eine allgemeine Hypotonie der Gewebe und der bindegewebigen Fixationsmittel vorliegt, so ist dadurch die Entstehung einer Enteroptose sehr wohl verständlich. Wir finden dementsprechend so gut wie immer einen Tiefstand sämtlicher Baueingeweide, so Dislokationen der Nieren, Leber, Milz und vor allem einzelner Teile des Dickdarms, wobei im letzteren Falle mit der Koloptose häufig auch ein Kolospasmus verbunden ist. Die Gastrop-tose erscheint so meist nur als Teilerscheinung einer allge-meinen Enteroptose (Glénardscher Symptomenkomplex). Von der kon-stitutionellen Form trennen wir die erworbene Form der Gastro-Entero-ptose ab. Bei ihr spielt die mangelhafte Unterstützung des Magens durch das Darm-polster eine ätiologische Rolle. Bekannt ist das Auftreten der Gastro-entrop-tose bei Frauen, die infolge ungenügender Schonung nach häufigen Geburten sich einen Hängebauch akquirierten. Ebenso führen rasche und starke Abmagerungen sehr häufig zu einer Senkung der Baueingeweide. Ob eine reine Atonie des Magens, worunter wir eine Schwäche der peristolischen Funktion des Magens verstehen, zur Gastrop-tose führt, ist fraglich. Wir finden zwar sehr häufig bei Gastrop-tosen auch Atonien, aber es ist schwer zu entscheiden,

<sup>1</sup> Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Berlin 1914.

<sup>2</sup> Allgemeine und spezielle Pathologie des Zwerchfells. Wien-Leipzig 1911.

was Ursache und Wirkung ist. Besonders bemerkenswert erscheint mir in den schon erwähnten Untersuchungen von Heyer, daß es ihm gelang, eine erhebliche Ptose von Magen und Querdarm durch Suggestion völlig zu beheben. Heyer meint, daß das Gedrücktsein, das Sichgehenlassen eines Menschen sich nicht nur in seiner äußeren Haltung, sondern auch im Tonus seiner inneren Organe spiegelt. „Die psychische Wirksamkeit der inneren Haltung eines Menschen für den Tonus aller seiner Gewebe darf niemals wieder vergessen werden.“ Ich möchte glauben, daß Heyer recht hat.

Ferner soll noch eine von Katsch geäußerte Anschauung besonders hervorgehoben werden. Er spricht von einer peristolischen Funktion der Bauchwand, und versteht darunter die Umspannungsfunktion des muskulären Apparates einschließlich des Beckenbodens. Wir haben schon früher auf die Untersuchungen von Bruns hingewiesen, daß bei Füllung des Magens der intraabdominelle Druck gleich bleibt. Die Bauchwand kann weitgehend sich Volumänderungen des Bauchinhaltes anpassen. Nach Katsch besteht ein sehr feiner ausgleichender nervöser Regulationsmechanismus zwischen Magentonus und peristolischer Bauchwandfunktion. Eine rein funktionell neurotische Störung dieses Reflexes ist denkbar. Katsch spricht in diesem Sinne von „neurotischer Bauchstatik“. Er kommt so zu einer Theorie der „nervösen Ptose“. Sie wäre besonders für die Ptosefälle ohne Hängebauch heranzuziehen, indem es sich dabei um eine „nervöse Dysergie in dem statischen Tonus- und Haltungssynergismus der Bauchhöhle“ handelt. Ich glaube, daß in diesen Vorstellungen von Katsch sehr viel Wahres steckt. Wir fassen heute noch unter dem klinischen Begriff der Gastroenteroptose sehr wechselvolle Bilder zusammen. Und es scheint mir richtig, wenn Boas die Enteroptose als „entité morbide“ im Sinne Glénards ablehnt. Fraglos spielt das konstitutionelle Moment einen wesentlichen ätiologischen Faktor vor allem für die „virginelle“ Ptose (Rovsing) und die Ptose bei Männern. Es erscheint mir auch fraglich, ob wir für die erworbene Enteroptose eines disponierenden Moments ganz entbehren können. Jedenfalls ist die Gastroenteroptose an und für sich noch nicht Krankheit schlechthin, aber sie bedeutet Krankheitsbereitschaft. In letzterem Momente liegt die Bedeutung der Beeinflussung durch äußere Faktoren.

### Störungen der Motilität.

Die motorische Tätigkeit des Magens ist lange Zeit neben einer etwas einseitigen Betrachtung der chemischen Funktionen des normalen und pathologisch arbeitenden Magens in den Hintergrund getreten. Vor allem die Röntgenära hat hier Wandel geschaffen. Ein normaler Ablauf der motorischen Funktion des Magens hat sich für den physiologischen Nutzeffekt des Verdauungsprozesses ebenso wichtig erwiesen, als sich Störungen dieser Funktion ätiologisch mit bestimmten klinischen Bildern verknüpft zeigten. Versucht man auf Grund der experimentellen Daten eine Zusammenfassung der Motilitätsstörungen, wie sie uns in der Klinik begegnen, so muß man sich daran erinnern, daß die Magenentleerung in erster Linie durch 4 Faktoren bedingt wird, nämlich den Tonus, die Peristaltik, die Pylorusreflexe und die duodenale Motilität. Auf dem Tonus der Magenmuskulatur basiert die aktive Umspannung des Mageninhaltes, die peristolische Funktion (Stiller), von der wir früher schon eingehend gesprochen haben. Der Magen kontrahiert sich auf Grund dieser Peristole gleichmäßig um seinen Inhalt. Mit der eigentlichen motorischen Funktion, der Peristaltik, hat dieser Vorgang nichts zu tun. Eine Schwächung dieser peristolischen Funktion führt nun dazu, daß der Magen sich weniger kräftig um seinen

Inhalt zusammenzieht. Bei der Röntgenuntersuchung sehen wir in solchen Fällen charakteristische Bilder. Der verschluckte Bissen wird nicht mehr wie normaliter unterhalb der Magenblase festgehalten, sondern fällt direkt bis in den kaudalen Pol herab. Der Magensinus macht den Eindruck eines schlaffen Sackes. Der Magen entfaltet sich nicht gleichmäßig bei weiterer Füllung, sondern der Brei sammelt sich zunächst in den tiefen Magenabschnitten an, während die Korpuswände aneinander gelagert bleiben, so entsteht die charakteristische Taillenform. Dieses Nachlassen der peristaltischen Funktion bezeichnen wir als Atonie (besser wäre Hypotonie) des Magens. Wie schon betont, hat diese Atonie mit der Magenperistaltik nichts zu tun. Dementsprechend kann die Atonie auch eine zeitlich normale Entleerung zeigen. Häufig sehen wir Atonien bei Gastroplosen. Das ist verständlich, da der Begriff der peristaltischen Insuffizienz eine gewisse Wanddehnung in sich schließt. Aber keineswegs ist für die Gastroplose die Atonie die *Conditio sine qua non*.

Den stärksten Grad von Erschlaffung der Magenmuskulatur finden wir bei der akuten Magenparalyse. Im Verlaufe von wenigen Stunden kann die akute Magenlähmung zu exzessiver Erweiterung mit maximaler Sekretanhäufung und äußerst bedrohlichen Allgemeinsymptomen führen. Ein sekundärer auf Knickung oder Drosselung beruhender Duodenalverschluß verschärft meist noch die Lage. Wir sehen sie am häufigsten nach Laparotomien auftreten, wobei der Narkose die wesentliche ätiologische Rolle zugeteilt wird. Aber auch nach schweren Infektionskrankheiten, nach erschöpfenden chronischen Infektionen, nach Traumen sind derartige Fälle beschrieben worden, ebenso nach Läsionen des Zentralnervensystems. Grobe Diätfehler, besonders nach operativen Eingriffen und in der Rekonvaleszenz, können auslösend wirken. Daß Vaguslähmung, respektive Sympathikusreizung, eine Magenparalyse bedingen kann, ist durchaus möglich. Inwieweit jedoch derartig veränderte Reaktionsmechanismen im vegetativen Nervensystem eine Rolle spielen, ist noch unentschieden. Einzelne Beobachtungen weisen auf ein disponierendes Moment hin. Gelingt es, die akute Gastroparalyse zu beheben, so kann noch längere Zeit ein paralytischer Zustand der Magenmuskulatur bestehen bleiben. Derartige reine Paresen bei freiem Pylorus mit ausgesprochener Entleerungsverzögerung resp. Stauung sind jedoch selten. Von Schlesinger wurde besonders darauf hingewiesen, daß es eine chronische Gastroparese mit schwerster motorischer Insuffizienz gibt bei völlig freiem Pylorus. Vor allem beim Ulkus der kleinen Kurvatur sind von Schlesinger trotz Pylorusinsuffizienz hochgradige Retentionen beobachtet worden, wie sie sonst nur bei einer Pylorusstenose gesehen werden. Nach Katsch scheinen diese Fälle nicht so ganz selten zu sein. Eine sichere pathogenetische Deutung dieser Parese der Austreibungsmuskulatur bei derartigen pylorusfernen Ulzera ist zur Zeit nicht möglich. Ich selbst habe bis jetzt nur einen einzigen derartigen Fall gesehen, wobei allerdings bei der Operation erhebliche perigastrische Verwachsungen bis in die Pylorusnähe festgestellt wurden, das trifft jedoch für die Fälle Schlesingers nicht zu. Daß bei der Ausbalancierungsfunktion der extragastralen Nerven auf die Magenmotilität auch eine nervöse Disharmonie ätiologisch bedeutungsvoll sein kann, ist nach den öfters erwähnten Untersuchungen Heyers nicht mehr anzuzweifeln. Die Pylorusinsuffizienz kommt auch sonst nicht selten vor. Wir finden sie öfters bei Achylien, wodurch es dann zur sogenannten Sturzentleerung kommt, ebenso beim tief sitzenden *Ulcus duodeni*. Von Emmo Schlesinger ist auch eine „spastische Pylorusinsuffizienz“ beschrieben worden. Sie kommt durch eine tonische Kontraktur der am Pylorus eine zusammenhängende Schicht bildenden Längsmuskelfasern zustande. Der alte Begriff der Magenerweiterung (Gastrektasie) ist heute, nachdem das Röntgenverfahren

uns eine genauere Orientierung über Form- und Größenverhältnisse des Magens gegeben hat, wohl allgemein aufgegeben.

Haben wir bisher von der Tonus- und Muskelschwäche des Magens gesprochen, so ergibt sich auf Grund des heute noch geltenden organinnervatorischen Dualismus ohne weiteres die Forderung nach einem antagonistisch eingestellten pathologischen motorischen Mechanismus, der Hypertonie und Steigerung der peristaltischen Tätigkeit des Magens. Derartige Hypertonien und Magenspasmen können nur eng lokalisiert, umschrieben (z. B. der Pyloruspasmus, der spastische Sanduhrmagen), aber auch über größere Teile des Magens ausgedehnt (Gastrospasmus), vorkommen. Sie können intermittierenden, aber auch chronischen Charakter tragen. Nicht nur lokale Reizzustände bei örtlichen Erkrankungen des Magens, vor allem beim Ulkus, sind ätiologisch dafür verantwortlich, sondern sie können auch Fernsymptom sein, bei außerhalb des Magens sich abspielenden Krankheitsprozessen. So sehen wir häufig reflektorisch derartige Motilitätssteigerung des Magens bei Erkrankungen der Gallenwege und der Urogenitalorgane auftreten. Von Bergmann spricht in derartigen Fällen von „viszero-viszerale“ Reflexen, womit nur gesagt sein soll, daß ein Organ auf dem Nervenwege von einem anderen funktionell beeinflusst wird. Auch toxische Schädigungen wie Blei, Nikotin, ebenso Morphium, können derartige Motilitätssteigerungen hervorrufen. Vagusreiz bedingt experimentell starke Spasmen. Daß gerade in der pathologischen Physiologie der Viszeralorgane der individuellen psychonervösen Einstellung pathogenetisch große Bedeutung zukommt, haben wir schon vorstehend öfters betont. Das drückt sich besonders in dem funktionellen Begriff der „vegetativ Stigmatisierten“ im klinischen Denken der von Bergmannschen Schule aus. Darüber wird bei der Besprechung des Nervensystems noch weiteres zu sagen sein.

Die weitaus häufigste Ursache einer veränderten Magentätigkeit ist die Pylorusstenose. Ihre Genese ist vielseitig. Am häufigsten dürfte sie auf dem Boden des Ulkus entstehen, aber auch Tumoren des Magens oder von Nachbarorganen durch Kompression, Schleimhautentzündungen und Pyloruskrampf können sie bedingen. Duodenalstenosen verlaufen klinisch unter demselben Bilde. Wie bei jedem muskelwandigen Hohlorgan oberhalb eines Hindernisses eine Hypertrophie der Muskulatur auftritt, so sehen wir besonders am Magen, je nach dem Grade der Pylorusenge, eine mehr oder weniger ausgebildete Arbeihs hypertrophie, im besonderen der Austreibungsmuskulatur, sich ausbilden. Bis zu einem gewissen Grade kann die Stenose durch diese Mehrleistung überwunden werden. Dabei scheint am Magen, ähnlich wie beim Herzen, neben dieser Hypertrophie auch eine kompensatorische Dilatation die Kontraktionskraft noch weiterhin zu steigern. Aber nur bei intakter Funktion der extragastralen Nerven ist der Magen zu dieser kompensatorischen Leistung befähigt. Immer finden sich bei diesen Störungen der motorischen Tätigkeit auch Abweichungen von dem normalen sekretorischen Verhalten, worauf wir später noch zurückkommen. Bei zunehmender Enge und Versagen der kompensatorischen Kräfte kommt es schließlich zu Insuffizienzerscheinungen. Der Magen kann dann hochgradig überdehnt werden. Die Stauung des Mageninhaltes führt zu Zersetzungserscheinungen, zur Bildung anormaler Abbauprodukte, die nicht nur als Sekretionsreiz wirken, sondern höchst wahrscheinlich auch Autointoxikationssymptome bedingen können. Inwieweit diese an der Genese der nicht so ganz seltenen Magentetanie beteiligt sind, ist unentschieden. Die starke Sekretion, die hochgradige Stauung, meist verbunden mit dauerndem heftigen Erbrechen, führt schließlich zu maximaler Unterernährung und Austrocknung des Organismus. Wahrscheinlich dürften auf Grund der modernen Ergebnisse der Tetanieforschung die in solchen Fällen öfters sich zeigenden

Tetaniesymptome auf den großen Verlust von Wasser und anorganischen Salzen zurückzuführen sein, wodurch der physiologische Ionenantagonismus einseitig verschoben wird.

Die schon chronisch gewordene Diskussion über eine den klinischen Varianten der Pylorusstenose gerecht werdende Nomenklatur wollen wir hier übergehen. Sie ist auch völlig überflüssig, wenn man der Einteilung das funktionelle Geschehen zugrunde legt. Eine Pylorusstenose, die durch die Kompensationsleistung des Magens überwunden wird, so daß die Austreibungszeit normal ist, bezeichnet man als *kompensierte Pylorusstenose*. Dabei kann man in solchen Fällen, sie sind nicht allzu häufig, wo röntgenologisch trotz Widerstandsperistaltik eine beschleunigte Entleerung beobachtet wird, mit Katsch von einer Überkompensation sprechen. Pylorusstenosen, wo wir bei der Ausheberung noch Speisereste vom Vortage vorfinden, wo also eine verzögerte Entleerung besteht, oder der Magen überhaupt nicht mehr die Fähigkeit besitzt, sich völlig zu entleeren, nennen wir *dekompensierte Stenosen*. Dabei ist es einerlei, ob die Insuffizienz ihre Ursache in einer zu hochgradigen Pfortnerenge hat, so daß das Hindernis nicht mehr überwunden werden kann, oder mehr in einer Schwäche der Muskulatur. Daß eine kompensierte in eine dekompensierte Stenose übergehen kann, ist selbstverständlich. Desgleichen ist das umgekehrte Verhalten möglich unter dem Einfluß diätetischer Maßnahmen. Sehen wir doch gar nicht selten, daß leichtere Dekompensationen bei Einschaltung einer schonenden Ernährung verschwinden.

### Die Sekretionsstörungen des Magens.

Eine Systematik der Sekretionsanomalien zu geben, stößt auf die größten Schwierigkeiten. Jede klinische Rubrizierung tut den tatsächlichen Verhältnissen einen Zwang an. Während die experimentellen Ergebnisse durch die grundlegenden Untersuchungen von Pawlow, Bickel und deren Schüler sich übersichtlich einordnen lassen, tritt uns gerade in der Klinik der Sekretionsstörungen der Persönlichkeitsfaktor, jede Beurteilung komplizierend, in den Weg. Die Aufstellung bestimmter Reaktionstypen, das Hineinpressen bestimmter Reaktionsformen in den Begriff der Stigmatisierten, die Abstrahierung eines Problems der Tiefenperson, erscheinen uns aus didaktischen Gründen wertvoll, aber sie bedeuten vorerst nur die Aufrollung eines Problems. In diesen Worten soll nur eine Festlegung des Tatsächlichen liegen, keine Kritik. Wir sehen vielmehr in diesen Begriffsformulierungen Brücken, die vom Experiment zur Klinik führen und deren Bau unter allen Umständen in Angriff genommen werden muß, wenn man sich nicht nur mit einem intuitiven Ahnen des Persönlichen begnügen will. Und gerade die Sekretionsanomalien des Magens bedeuten uns meist nichts mehr, aber auch nichts weniger, als ein Glied der individuellen Gleichung, deren Auflösung uns häufig nicht möglich ist. Sie sind uns nicht Krankheit sondern ein Symptom, der Ausdruck einer bestimmten, kaum näher definierbaren Reaktionsbereitschaft. Wir halten aus diesen Gründen die Aufstellung ganz bestimmter, typischer Sekretionskurven für verfehlt.

Was die Frage der Untersuchungsmethode anbelangt, so muß betont werden, daß heute die einmalige Ausheberung nach einem Probefrühstück unter allen Umständen abgelehnt werden muß. Die Verweilsondenmethode mit fortlaufender Registrierung der Säurewerte, wie sie zuerst von Ehrenreich an der Goldscheiderschen Klinik ausgebildet wurde, ist unerläßlich. Wir haben uns in den letzten Jahren an einem großen Material überzeugt, daß die leider immer noch geübte einmalige Ausheberung in den meisten Fällen

ein ganz falsches Bild der sekretorischen Funktion liefert. Aus diesem Grunde ist die Literatur der vergangenen Jahre sehr vorsichtig zu beurteilen. Selbst die Methode der Verweilsonde arbeitet noch nicht fehlerfrei, das ist auch gar nicht möglich, aber sie schränkt die Fehlerbreite wesentlich ein. Man muß bedenken, daß die Ausheberung, auch unter allen Kautelen durchgeführt, immer einen gewissen Affekt für das betreffende Individuum in sich schließt. Auch die Art der Probeingesta ist wesentlich von Einfluß. Der heute meist benutzte Alkoholprobetrunck hat den Vorteil, einen relativ reinen Magensaft zu liefern, aber er wird unserer Erfahrung nach von der Mehrzahl der Menschen nicht angenehm empfunden. Wir gehen also bei der Einschätzung unserer Untersuchungsbefunde keineswegs von einem physiologischen Nullpunkt aus, sondern weichen mehr oder weniger von den normalen Bedingungen ab. Trotzdem behalten Vergleichsresultate ihren diagnostischen Wert.

Die klinische Terminologie kennt eine vermehrte Säurekonzentration des Magensaftes, die Hyperchlorhydrie, ferner den recht unklaren mit subjektiven Symptomen durchwobenen Begriff der Superazidität, die gut charakterisierte Supersekretion, schließlich die Minusvarianten der Sekretion, ausgehend von der Hypazidität bis zur Achylia gastrica. Der Fermentgehalt fand weniger Berücksichtigung, er braucht keineswegs mit dem Säuregehalt parallel zu gehen, und scheint überhaupt weniger leicht Schwankungen zu unterliegen. Nun steht der Begriff der Hyperchlorhydrie auf sehr schwachen Füßen. Die Physiologen, wie Pawlow und Bickel, vertreten den Standpunkt einer relativen Konstanz der Säurekonzentration des Magensaftes, vor allem die Festsetzung einer bestimmten Grenze nach oben hin, die bei ungefähr 0,5% HCl liegt, und die keinesfalls überschritten wird. Einwandfreie Resultate gewinnt man naturgemäß nur am reinen Magensaft. In Säften von Probefrühstücken und Probemahlzeiten erhält man durch teilweise Bindung der Salzsäure an organische Nahrungsbestandteile maskierte Werte, und das Titrationsverfahren birgt Fehlerquellen in sich. Darauf beruht ein Teil der unrichtigen Vorstellungen in der Literatur zurückliegender Jahre. Sicher ist, daß auch beim Menschen unter den verschiedensten Bedingungen der einwandfrei gewonnene Magensaft nie höhere Säurewerte zeigt, als den von dem Physiologen experimentell gefundenen Höchstwerten entspricht. Wir selbst sahen auch nach maximaler Reizung durch Histamin als höchsten Aziditätsgrad 152 HCl, kolorimetrisch nach Sahli titriert. Es stimmen in der Tat alle klinischen Beobachtungen mit den Ergebnissen der Physiologen überein, daß eine Steigerung der Salzsäurekonzentration über eine physiologische Höchstgrenze hinaus nicht vorkommt. Wozu also den klinischen Begriff der Hyperchlorhydrie, als vermehrte Säurekonzentration des Magensaftes, noch festhalten? Vereinfachung bedeutet in diesem Falle Fortschritt. Daß Schwankungen in der Salzsäurekonzentration des Magensaftes von einer Höchstgrenze aus nach abwärts in allen Varianten vorkommen, ist sicher. Das ist eigentlich eine selbstverständliche Forderung. In dem Begriff der sekretorischen Funktion steckt schon seit den Untersuchungen von Ludwig und Heidenhain die konditionelle Abhängigkeit von der Reizgröße. Deshalb aber die „Neigung“ eines Magens, „leichter und häufiger ein Sekret von nahezu der höchsten Konzentration zu liefern, als das in der Norm der Fall ist“, als Hyperchlorhydrie zu bezeichnen, wie Katsch das will, halten wir nicht für richtig. Für uns ist die Tatsache, daß die physiologische Höchstgrenze der Säurekonzentration nie überschritten wird, allein maßgebend. Deshalb gibt es keine Hyperchlorhydrie. Eine Rubrizierung bestimmter Fälle auf Grund eines reinen Reaktionsgeschehens vorzunehmen, muß unserer Erfahrung nach zu Täuschungen führen. Ich habe in einer Arbeit mit

Nathansohn<sup>1</sup> schon darauf hingewiesen, daß die Ansprechbarkeit desselben Individuums auf ein und denselben Reiz innerhalb kurzer Zeit sich erheblich ändern kann. Darin liegt die Unmöglichkeit der Formulierung eines Reaktionsablaufes als Typus. Wollte man das, dann müßte man konsequenterweise die sekretorischen Funktionen in jedem einzelnen Falle auf verschiedene Reize hin prüfen. Unsere eigenen Untersuchungen haben uns immer wieder gezeigt, daß in dieser Hinsicht die intraindividuellen Unterschiede sicher genau so groß sind, wie die interindividuellen. Das gäbe eine Art Mosaikdiagnostik, die uns weder durchführbar, noch auch wünschenswert scheint. Auch wir halten die Analyse der Sekretionskurve bezüglich Form und zeitlichen Verlauf für klinisch wertvoll, wir sehen darin aber nur den Ausdruck einer bestimmten Ansprechbarkeit auf einen bestimmten Reiz, der eine individuelle Reaktionsbereitschaft zugrunde liegt, die äußerst variabel und klinisch nicht faßbar ist. So ist für uns die Sekretionskurve nur das Zeichen einer bestimmten Einstellung des Sekretionsmechanismus auf bestimmte Reize, die sich genau so in einem besonders steilen und raschen Ablauf des Reaktionsgeschehens, oder in einer langen Reiznachdauer, wie in einem funktionellen Versagen auswirken kann. Solange wir nicht den Begriff der jeweiligen Reaktionsbereitschaft, sozusagen die potentielle Energie der Zelle, die das Ausmaß der funktionellen Leistung bestimmt, klinisch festlegen können, scheint uns eine Aufstellung sog. typischer Sekretionskurven problematisch. Man muß sich vorstellen, daß es, wie wir von einem Muskeltonus sprechen, auch einen sekretorischen Tonus für die Drüsenzelle gibt. Dieser Tonus ist bezüglich seiner Genese ein autochtoner, der also einerseits endogenen Faktoren der Zelle selbst seine Entstehung verdankt, andererseits aber exogen beeinflussbar ist. Vor allem sind es Stoffwechselprodukte der Zelle selbst, die ihn hervorrufen. Man denke nur an das Cholin, sicher gibt es auch noch andere im Getriebe des Zellstoffwechsels entstehende, und als sekretorische Stimulantien wirkende Stoffe. Weiterhin werden, wenn wir die Magendrüsen im Auge behalten, auf humoralem Wege den Zellen Sekretine zugeführt, hier ist vor allem an die Hormone der Drüsen mit innerer Sekretion zu denken, vielleicht auch an Guanidinderivate und Karnosin im Sinne Krimbergs<sup>2</sup>, die als Produkte des Muskelstoffwechsels aufzufassen sind. Man kann annehmen, daß durch dauernden Zustrom dieser hormonartigen Stoffe ein gewisser, aber schon physiologischerweise in weiten Grenzen schwankender, sekretorischer Drüsentonus garantiert wird, der aber durch die extragastralen Nerven weiterhin im Sinne von Hemmung und Förderung variierbar ist. Dieser Tonus bedingt die individuelle sekretorische Einstellung der Drüsenzelle und bedeutet ihre Reaktionsbereitschaft. Man kann sich letztere gar nicht variierbar genug vorstellen. Daraus resultiert auch das wechselvolle Verhalten bei pharmakodynamischen Prüfungen, da die Wirkung des Pharmakons von dem jeweilig bestehenden Tonus bestimmt wird. Das habe ich zuerst mit Proebsting<sup>3</sup> für das Adrenalin am Gefäßsystem nachgewiesen, und damit die sog. paradoxe Wirkung des Adrenalins erklärt. Je nach dem Tonus einer Zelle kann ein und dasselbe Pharmakon unter gleichen äußeren Bedingungen Effekt und Gegeneffekt ausüben, also ausgesprochen bivalente Wirkung auslösen. Sollte dadurch nicht vielleicht das Vorhandensein eines inneratorischen Antagonismus vorgetäuscht worden sein? Fraglos wurde dem Tonus der Zelle, ihrer Reaktionsbereitschaft, bisher zu wenig Beachtung geschenkt. Was für die motorische Funktion der Muskelzelle gilt, dürfte in gleicher Weise

<sup>1</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 150, 151, 1926.

<sup>2</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 147, 1924; Bd. 176, 1926.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, 1923; Bd. 41, 1924.

auf die sekretorische Funktion der Drüsenzelle übertragbar sein. So ist es uns wohl verständlich, daß bei der Nahrungsaufnahme und während der Verdauungsphasen durch die verschiedenen psychogenen, nervösen und chemischen Sekretionsreize bei der wechsellvollen Tonuseinstellung ein buntes Bild der Sekretionskurven entstehen kann, das diagnostisch kaum auflösbar sein dürfte. Dazu kommt weiterhin komplizierend, daß objektiver Sekretbefund und subjektive Symptome meist nicht zur Deckung zu bringen sind. Deshalb ist auch der Begriff der Superazidität, der klinisch die Säurebeschwerden in sich schließt, nicht haltbar. Es ist eine alte und immer wieder bestätigte Erfahrung, daß hohe Säurewerte symptomlos sein können, daß ferner Säurebeschwerden bei hohen Aziditätsgraden unter therapeutischen Maßnahmen verschwinden, aber die Azidität bleibt dieselbe, und daß schließlich Säurebeschwerden bei hypaziden Mägen und Achylien vorkommen. Auch wir haben einen Fall von Achylie beobachtet mit ganz typischen azidistischen Symptomen. Die Sekretionskurve verlief in diesem Falle auf Alkoholprobetrunk dauernd im alkalischen Gebiet, aber auf Histamin war noch Magensaftfluß mit starker Azidität zu erzielen. Es war nun interessant, daß regelmäßig gerade auf die Histaminsäuresekretion die Säurebeschwerden vollständig verschwanden. Katsch suchte diesen Gegensatz zwischen Säuresekretion und subjektiven Beschwerden dadurch zum Ausdruck zu bringen, daß er die Säurebeschwerden unabhängig von der Art des Sekrets unter dem Begriff des Azidismus zusammenfaßt. Ein noch indifferenterer Ausdruck wie der alte Begriff des Gastrizismus, aber in modernem Gewande, wäre vielleicht besser. Aber immerhin hat die Bezeichnung Azidismus den großen Vorteil, daß dadurch ein klinisch bekanntes Symptomenbild als subjektive Einheit herausgegriffen wird, und der objektive Befund des Magenchemismus als nicht ausschlaggebend in den Hintergrund tritt.

Es sind eben nicht nur die sekretorischen Ausschläge das Substrat der subjektiven Beschwerden, sondern, abgesehen von der individuellen Bereitschaft, spielen sicher auch motorische Funktionsanomalien eine bedeutsame Rolle. Die häufig bei Azidismus vorhandene Obstipation betrachten wir auf gemeinsamer Basis entstanden, also beides einander koordiniert. Wir finden deshalb in dieser Kategorie, wenn wir die Ulkuskranken beiseite lassen, sehr häufig Magenneuosen. Der Typus der Sekretionskurve ist deshalb in klinischer Einschätzung recht vorsichtig zu bewerten. Mir scheinen in dieser Hinsicht auch regionale Einflüsse mitzuspielen. Jedenfalls fiel uns auf, wie selten unter unserem Material von *Ulcus duodeni*-Fällen, sie entstammen meist der Landbevölkerung der nächsten Umgebung, sich der „Klettertypus“ der Sekretionskurve findet. Soweit wir einen solchen beobachteten, handelte es sich fast durchweg um Kranke aus der weiteren Umgegend. Inwieweit die Ernährung, das Hauptnahrungsmittel der hiesigen Landbevölkerung ist Speck, oder die in hiesiger Gegend nahezu obligatorische Struma, eine Rolle dabei spielen, vermögen wir nicht zu entscheiden. Lehnt man die Hyperchlorhydrie resp. Superazidität als klinischen Begriff einer Sekretionsstörung ab, anerkennt aber den Azidismus im Sinne von Katsch als klinisches Bild weitgehend unabhängig vom sekretorischen Geschehen, so hebt sich um so mehr die Supersekretion als wohl definierbare Sekretionsanomalie heraus. Wir sprechen von Supersekretion, wenn wir eine zu große Menge Sekret im Magen vorfinden, oder die Sekretion zeitlich in die Länge gezogen ist. Es handelt sich also um einen quantitativen Begriff. Die Supersekretion ist keine Krankheit, sondern nur ein Symptom, aber ein objektives und in diesem Sinne diagnostisch wertvolles. Supersekretion bedeutet nicht zugleich auch Anwesenheit von viel Säure, sie kann sogar herabgesetzt sein. Ein Zuviel von Magensaft kann seine Ursache nicht nur in einer Mehrabsonderung, sondern auch in einer behinderten Entleerung haben, wobei

in letzterem Falle die Retention von Speisen einen weiteren Sekretionsreiz bedeutet. Von Reichmann wurde im Jahre 1882 zuerst ein typisches Symptomenbild des Magensaftflusses mit intensiven Schmerzanfällen und abundantem Erbrechen abgegrenzt. Auch am Morgen bei nüchternem Magen fanden sich noch große Sekretmengen. Katsch und Westphal sehen im Reichmannschen Syndrom die Folge eines Ulcus duodeni, und zwar des „maximalsekretorischen Typus des Duodenalgeschwürs“. Auch unsere Erfahrungen sprechen in diesem Sinne. Die typischen Fälle, die wir bisher, allerdings in kleiner Anzahl, beobachtet haben, erwiesen sich alle auf dem Boden einer Pylorusstenose infolge eines Ulcus entstanden. Katsch hat deshalb Recht, wenn er eine „genuine Reichmannsche Krankheit“ ablehnt, da sie weiter nichts als eine Funktionsstörung ist, basierend auf einer Ulkusstenose. Man teilt die Supersekretion vielfach noch in verschiedene klinische Typen ein. Wir begrüßen in dieser Hinsicht die von Katsch vorgeschlagene Vereinfachung. Werden größere Mengen von Nüchternsekret, nachdem am Abend vorher der Magen leergespült war, vorgefunden, so spricht man von kontinuierlichem Magensaftfluß. Dabei wird vorausgesetzt, daß der nüchterne Magen nur eine geringe Menge Sekret normalerweise enthält. Die Grenze nach dem Pathologischen zu bezüglich der Quantität des Nüchternsekretes wird sehr verschieden angegeben. Zweifelsohne liegt das daran, worauf Katsch mit Recht hinweist, daß schon die Frühstücksvorstellung bei nüchternem Magen eine Sekretion auslösen kann. Es handelt sich also darum, nicht nur den nüchternen, sondern auch den „ungereizten“ Magen zu untersuchen. Man findet jedoch auch in solchen ungereizten Mägen geringe Mengen Nüchternsekretes (bis etwa 50 ccm). Größere Mengen über 100 ccm bei völlig ungereiztem Magen erwecken den Verdacht auf Supersekretion. Auch unsere Erfahrung geht dahin, daß jede Supersekretion durch einen digestiven Reiz noch weiter gesteigert wird, und daß solche Fälle sehr häufig eine zeitlich sehr ausgedehnte Sekretionskurve zeigen. Es gibt in der Tat alle fließenden Übergänge von der digestiven zur kontinuierlichen Supersekretion, so daß man die zu reichliche Absonderung von Magensaft auf einen digestiven Reiz (alimentäre oder digestive Supersekretion) als besonderen Typus fallen lassen kann. Findet man im völlig ungereizten Magen größere Saftmengen, resp. zeigt die Sekretionskurve auch nach Entfernung des Reizes noch eine lange Nachdauer, oder enthält der Magen dauernd Sekret, so liegt eine Supersekretion vor, deren Ätiologie in der Mehrzahl der Fälle in einem Ulcus ventriculi resp. duodeni gelegen ist. Das trifft auch für die rein digestiv gesteigerte Reizabsonderung zu. Handelt es sich um eine hochgradige Pfortnerverengerung, so kann die Supersekretion unter dem Bilde der „Reichmannschen Krankheit“ verlaufen. Periodisch auftretende Supersekretion sehen wir bei Gastritis, bei tabischen Krisen, bei Migräneanfällen, beim angioneurotischen Ödem, reflektorisch bei Abdominalerkrankungen und psychogen bedingt auftreten. Die Supersekretion ist für uns ein Symptom, deren objektive Feststellung, auch in ihrer weniger angesprochenen Form, uns weit mehr interessiert, als das Suchen nach irgendwelchen besonderen Formen derselben, vor allem deshalb, weil ihr Nachweis mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine Pylorusstenose hinweist. Ob dabei die Supersekretion einen mehr oder weniger kontinuierlichen oder digestiven Reizcharakter zeigt, erscheint von sekundärer Bedeutung.

### Die Achylia gastrica.

Wir verstehen darunter Störungen der Magensaftsekretion, deren Charakteristikum in der Absonderung eines Saftes gelegen ist, der zu wenig oder gar keine verdauende Wirkung ausübt, und dementsprechend einen Mangel resp.

ein völliges Fehlen an Fermenten und Säure zeigt. Weniger ausgesprochene Störungen werden vielfach unter den Begriffen Subazidität, Hypocholie u. a. beschrieben. Eine scharfe Trennung ist nicht durchführbar und auch klinisch zwecklos. Wichtig ist die Klassifizierung des Magensaftmangels auf Grund der Sekretionskurve verschiedenen Reizen gegenüber. Die Analyse der Funktionsbreite hat allein klinisch Bedeutung. Ein Magen, der auf Alkoholprobe-trunk sekretorisch versagt, kann auf Histamin oder Fleischbrühe mit Ei noch einen Saft bis zum Pepsinoptimum liefern. Die Sekretionsanomalien auf der Seite der Minusvarianten verlaufen variablen Reizen gegenüber äußerst fein abgestuft. Es gibt partielle Störungen. Von diesen Gesichtspunkten aus haben die diesbezüglichen Literaturangaben über Achylie, soweit sie sich auf einmalige Ausheberungen und Dauerausheberungen mit nur einer Vorlage beziehen, heute nur noch beschränkte Gültigkeit.

Die Ätiologie der Achylia gastrica ist mannigfaltig. Ihr Vorkommen und ihre diagnostische Bedeutung beim Magenkarzinom ist anerkannt. Wir finden sie ferner häufig bei der perniziösen Anämie, bei den verschiedensten Infektionskrankheiten, bei Nierenerkrankungen, Stoffwechselstörungen, wie Gicht und Diabetes, nach operativen Eingriffen am Magen, dann bei der Gastritis. Katsch weist auf ihr häufiges Vorkommen bei chronischen Cholezystopathien hin, wir sahen in solchen Fällen aber auch häufig das Gegenteil. Man hat auf ätiologischer Basis fußend verschiedene Formen der Achylie abzugrenzen versucht. An erster Stelle wäre hier der Magensaftmangel bei der Gastritis zu nennen. Von der Mehrzahl der Autoren, vor allem von Knud Faber und Kuttner<sup>1</sup> wird die Achylie fast ausschließlich als Folgezustand einer Gastritis betrachtet. Wir können diesen Standpunkt nicht teilen. Wir haben längere Zeit hindurch nicht nur bei Magenkranken, sondern wahllos bei den verschiedensten Patienten unserer Klinik systematisch Sekretionskurven aufgenommen. Dabei waren wir sehr überrascht über die große Häufigkeit des Vorkommens von Magensaftmangel. Darunter waren viele Fälle ohne irgendwelche subjektiven Magendarmerscheinungen. Häufig begegneten wir schadhafte Gebissen, so daß die Möglichkeit des Vorhandenseins einer Gastritis in diesen Fällen zugegeben werden muß, obwohl wir irgendwelche objektiven Zeichen dafür nicht finden konnten. In anderen Fällen mit chronischem Alkoholabusus lagen sie klar zutage. Aber in nicht wenigen Fällen bei Magengesunden lag kein Grund dazu vor, eine Gastritis zu vermuten, eine solche Annahme erschiene uns gezwungen. Dabei soll allerdings bemerkt sein, daß unser Material einer Kropfgegend entstammt. Die Gastritisfrage hat für uns keine so ausschlaggebende Bedeutung, da wir der Ansicht sind, daß über längere Zeit hin bestehende Funktionsanomalien auch Änderungen morphologischer Art bedingen müssen. In solchen Fällen dürfte zwischen Ursache und Wirkung kaum zu entscheiden sein. Wir stehen deshalb vollkommen auf dem Standpunkt von Katsch, der es falsch hält, „den Begriff der Achylia gastrica untergehen zu lassen in dem der chronischen Gastritis“. Die Achylie bei der perniziösen Anämie wird uns bei Besprechung der letzteren noch näher beschäftigen. Bei der zweiten Form der Achylia gastrica handelt es sich um eine rein neurogene Funktionsstörung. Daß eine derartige nervöse Hemmung der Magensaftsekretion vorkommt, ist unseres Erachtens nicht zu bestreiten. Wir haben schon vorstehend auf den von uns beobachteten Wechsel der Reaktionsfähigkeit auf ein und denselben Reiz bei demselben Individuum innerhalb kürzerer Zeit hingewiesen. Auch bei Achylien fiel uns dieses Vorkommen bei genauer Sekretionsanalyse öfters auf (Heterochylie von Hemmeter, Poikilochylie von Boas). Hier kommt man um

<sup>1</sup> Kuttner, Im Handb. d. spez. Pathol. u. Therapie von Kraus-Brugsch. Bd. 5, 1921.

die Annahme nervöser Disharmonien nicht herum. Zudem sind uns ja auch experimentell die Saffthemungen durch Affekte einwandfrei bewiesen worden.

Weit schwieriger ist die Frage zu entscheiden, ob eine dritte Form der Achylie, die *Achylia gastrica simplex*, der konstitutionelle Magensaftmangel im Sinne von Martius, vorkommt. Achylien bei Kindern sind vor allem von Albu beschrieben worden. Endokrine Einflüsse scheinen von Bedeutung zu sein. Vielleicht liegt die Häufigkeit der Achylie bei unserem Material in der Kropfgegend begründet. Auch wir beobachteten, wie Zondek, eine Achylie bei einer pluriglandulären Insuffizienz. Man wird deshalb den konstitutionellen Faktor als ein ätiologisches Moment der Achylie nicht ablehnen können, um so mehr, als ein familiäres Auftreten des Magensaftmangels beobachtet wurde. Es kommt, auch in dieser Hinsicht stimmen wir Katsch zu, gar nicht so sehr darauf an, die Achylie ätiologisch zu zergliedern. Ihre Feststellung ist vielmehr deshalb von besonderem klinischen Interesse, da sie sehr häufig zu ersten Funktionsstörungen führt und immer eine Krankheitsbereitschaft in sich schließt.

Der Ausfall der Magenfunktion kann naturgemäß für die Dünndarmtätigkeit nicht belanglos sein. Zunächst sehen wir durch das Fehlen der Salzsäure die normale Pylorustätigkeit aufgehoben, es kommt zu einer Sturzentleerung. Nicht wenige Diarrhöen haben ihre Ursache in einer Achylie („gastrogene Diarrhöen“). Für uns ist der fehlende Säurereflex das auslösende Moment der Diarrhöen. Der teleologischen Betrachtungsweise von Katsch vermögen wir nicht zu folgen. Aber nicht alle Achylien zeigen diese beschleunigte Entleerung. Es ist verständlich, daß durch den Wegfall der vorbereitenden Magenverdauung Duodenum und Jejunum funktionell überlastet werden, schon dadurch sind Insuffizienzerscheinungen der Darmtätigkeit denkbar. Der Ausfall der desinfizierenden Wirkung der Salzsäure begünstigt weiterhin Gärungs- und Fäulniserscheinungen. Eine Änderung der Darmflora kommt unterstützend hinzu, sie kann für anämische Zustände wahrscheinlich pathogenetisch bedeutungsvoll werden, wie wir später noch erörtern werden. Die fermentative Aufspaltung der Nahrungsstoffe kann so beim Achyliker Störungen erfahren, besonders betrifft das die Eiweißkomponente, soweit es sich um Fleischnahrung handelt, ein weiteres Moment für die Neigung zu Fäulniserscheinungen im Darm. Derartige Anomalien werden noch in verstärktem Maße auftreten, wenn zugleich eine Achylie des Pankreas besteht. Wir haben zwar eine solche nur in wenigen Fällen gesehen. Ein kompensatorischer Ausgleich der mangelnden Magenverdauung durch den Darm ist dann kaum mehr möglich. Von Katsch wird noch auf eine gleichzeitig bestehende chronische Cholezystopathie hingewiesen.

Von Földes<sup>1</sup> wird eine gastrogene und hämatogene Hypazidität unterschieden. Bei ersterer handelt es sich um eine funktionelle Insuffizienz der Salzsäure ausscheidenden Teile der Magenschleimhaut, bei letzterer liegt eine Unternormalität der sauren Valenzen im Blut bei normaler Schleimhautfunktion als Ursache vor. Ob die von Földes angewandte indirekte Methode zur Bestimmung der sauren Valenzen des Blutes so sicher ist, um derartige Schlüsse daraus abzuleiten, muß erst durch Nachuntersuchungen bestätigt werden. Der Begriff der Insuffizienz der Säuresekretion bestand schon lange vor Földes. Zudem genügt die einmalige Ausheberung, wie sie Földes anwandte, keinesfalls zu einer eindeutigen Einschätzung der Magenfunktion.

Für die klinische Beurteilung der Achylie ist nicht nur die Dauerausheberung absolut erforderlich, sondern ebenso die entsprechende Prüfung mit verschiedenen

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, 1924.

Reizvorlagen. Tut man das, so findet man, daß die echte Achylie, worunter ein völliges Fehlen von Säure und Ferment verstanden wird, recht selten ist. Öfters findet man dagegen, daß die Magenschleimhaut auf einen einzelnen ganz bestimmten Reiz noch mit Absonderung eines aktiven Sekretes reagiert. Derartige Fälle kann man als partielle Achylien bezeichnen, sie sind unserer

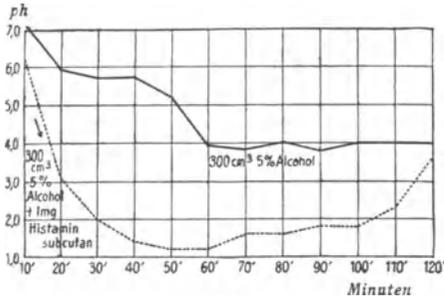


Abb. 10.

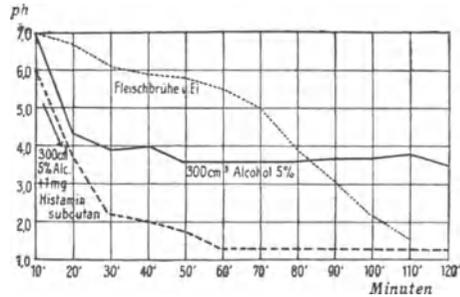


Abb. 11.

Erfahrung nach sehr häufig. Es liegt auf der Hand, daß eine derartige Analyse klinisch deshalb von Wert ist, weil man einen Magen, der auf ganz bestimmte Reize hin noch anspricht, prognostisch günstiger einschätzen wird, als eine komplette Achylie, die einen irreparablen Verlust des sezernierenden Parenchyms zur Voraussetzung hat.

In den Abb. 10–12 geben wir aus unseren Arbeiten mit Nathansohn<sup>1</sup> einige Beispiele von Sekretionskurven wieder, welche die verschiedene Ansprechbarkeit des Magens auf variable Reize hin illustrieren. Wir bemerken noch, daß wir entgegen der Ansicht von Katsch gerade für die graphische Darstellung der Sekretion bei Achylien die  $p_H$ -Kurve vorziehen. Sie veranschaulicht uns das funktionelle Geschehen in solchen Fällen besser als die Titration.

Besonders beachtenswert ist in diesen Kurven der stark sekretionserregende Effekt des Histamins. Es wirkt nur bei subkutaner resp. intramuskulärer Injektion. Nachdem seine Verwendung zum Studium der Achylie von Dobson<sup>2</sup> zuerst erfolgte, haben wir selbst in eingehenden Untersuchungen mit Nathansohn uns von dem diagnostischen Werte des Histamins überzeugt, desgleichen später Katsch und Kalk<sup>3</sup>.

Der Alkohol- und ebenso der Koffeinprobetrunk versagen häufig, während Histamin und ein Bouillon-mit-Ei-Probefrühstück noch eine reichliche Sekretion eines aktiven Saftes bedingen. Besonders instruktiv zeigt die Sekretionskurve der Abb. 13, daß eine völlig im alkalischen Milieu verlaufende Kurve auf

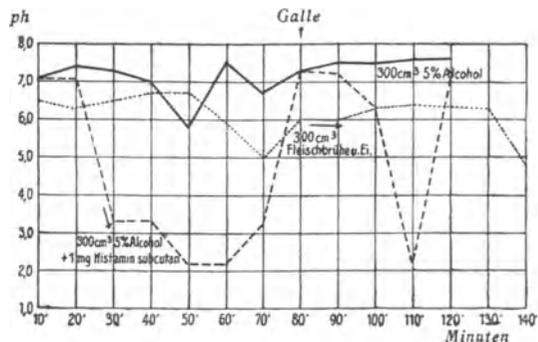


Abb. 12.

<sup>1</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 150, 151, 1926 und Nathansohn, 38. Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1926.

<sup>2</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. Vol. 84, Nr. 3 (ref. Wolff, Med. Klinik 1925. Nr. 10).

<sup>3</sup> Klin. Wochenschr. Juni 1926.

Alkoholprobetrunken noch keine echte Achylie zu dokumentieren braucht, da auf Vorlage von Fleischbrühe und Ei, und ebenso durch Histamin noch eine Säuresekretion bis zum Pepsinoptimum erreicht wurde. Histamin erhöht nicht nur die Säure-, sondern ebenso die Fermentproduktion. Aber auch bei einem Versagen von Histamin darf man noch keineswegs, wie Katsch meint, von einer

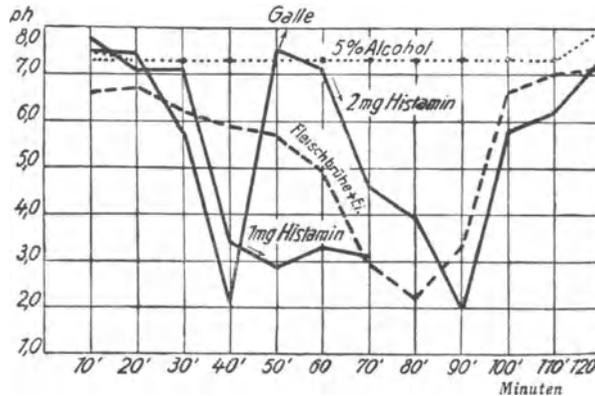


Abb. 13.

absoluten Achylie sprechen. Das illustriert deutlich die Kurve der Abb. 14. Hier sehen wir den Histamineffekt gleich Null und trotzdem eine starke Säureproduktion auf Vorlage von Fleischbrühe mit Ei. Bei diesem Falle handelte es sich um eine partielle Achylie nach Ruhr bei einer neuropathischen Patientin. Der Fall hat auch deshalb besonderes Interesse, weil er zeigt, daß selbst ein so intensiver Drüsenreiz, wie das Histamin ihn hervorruft, nervös gebremst werden kann. Eine andere Erklärung scheint uns nicht möglich. Weiterhin konnten wir zeigen, daß die durch Histamin bewirkte Steigerung der

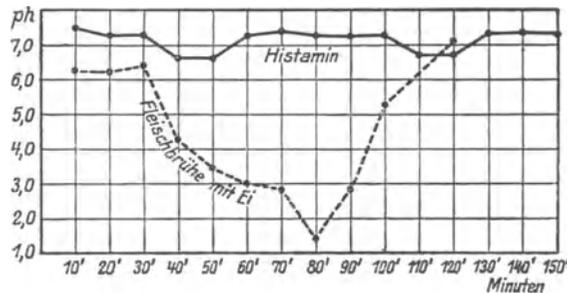


Abb. 14.

Säuresekretion in der Regel durch Pharmaka, wie Adrenalin, Atropin und Pilokarpin, nicht beeinflusst wird, so daß der Angriffspunkt des Histamins wahrscheinlich die Drüsenzelle selbst ist. Bedenkt man noch, daß die Ansprechbarkeit auf irgendeinen Reiz bei ein und demselben Individuum sich ändern kann, so wird man die Möglichkeit einer elektiven funktionellen Schädigung der Schleimhaut, die in den verschiedensten Schattierungen verlaufen kann, zugeben. Darin drückt sich eben die individuell schwankende Reaktionsbereitschaft aus. Gerade unter von der Norm abweichenden Bedingungen sind wir deshalb nur dann in der Lage, ein funktionell diagnostisches Urteil abzugeben, wenn eine Prüfung unter Reizvariierung erfolgt. Wir sprechen

deshalb nur dann von echter resp. absoluter Achylie, wenn der Alkoholprobe-trunk, das Bouillon-Ei-Probefrühstück und der Histaminreiz negativ verliefen, wobei wir die kephalogene Phase der Saftsekretion mitberücksichtigen. Alle anderen Fälle, die auf irgendein Stimulans hin noch eine Reaktionsfähigkeit dartun, bezeichnen wir als partielle Achylien. Es handelt sich dabei nicht etwa um diagnostische Spielereien, sondern um eine sehr wesentliche Vertiefung in der Auswertung eines bestimmten funktionellen Geschehens, die uns in die Lage versetzt, darüber zu entscheiden, inwieweit die Magenschleimhaut noch sekretionsfähige Drüsenzellen enthält. Damit sind die besten Unterlagen für ein therapeutisches Handeln gegeben.

### Die Pathogenese der Ulkuskrankheit<sup>1</sup>.

Es gibt wohl kaum eine Fragestellung in der Pathologie, die eine mannigfaltigere experimentelle Beantwortung gefunden hat und heute noch findet, als die nach den Ursachen des Magen- und Duodenalulkus. Damit kommt schon zum Ausdruck, daß wir heute von einer gesicherten pathogenetischen Betrachtungsweise noch weit entfernt sind.

Wir fassen, wie schon oben angedeutet, die Geschwüre des Magen- und Dünn-darmes mit von Bergmann als Einheit zusammen. Schon im physiologischen Teil haben wir ja zum Ausdruck gebracht, daß eine scharfe Trennung beider Abschnitte von funktionellen Gesichtspunkten aus nicht immer durchführbar ist. Das dürfte auch für die Betrachtung pathologischen Geschehens zweckmäßig erscheinen.

Wir unterscheiden im allgemeinen zwischen der hämorrhagischen Erosion und dem einfachen oder runden Geschwür (Ulcus simplex seu rotundum oder Infarktgeschwür nach Hauser). Bei ersterer handelt es sich um einen mehr oberflächlichen Substanzverlust der Schleimhaut, dagegen reicht bei letzterem der Defekt bis zur Submukosa oder durchdringt sogar die sämtlichen Schichten der Magenwand, so daß es zur Perforation kommen kann. Von Aschoff<sup>2</sup> werden in der Pathogenese des Ulkus die beiden Phasen, nämlich die der Erosions- und die der Geschwürsbildung, scharf getrennt. Zweifelsohne aber gibt es nach der Ansicht Hausers, der sich von Bergmann anschließt, akute Geschwüre, die in wenigen Wochen zur Ausheilung gelangen können. Wichtig ist der Hinweis von Aschoff, daß bezüglich der Erosionen zweierlei Arten zu unterscheiden sind. Die eine findet sich vorwiegend im Fundusteil, im Gebiet der großen Krümmung (Stigmata von Beneke). Sie können sehr zahlreich sein, und sind höchstens von Stecknadelkopfgröße. Die zweite Art findet sich dagegen vorwiegend im Faltensystem der Magenstraße und im Pyloruskanal. Sie sind wesentlich größer und treten auch nur vereinzelter auf als die zuerst genannten. Sie dürfen nach Aschoff nicht mit dem eigentlichen chronischen Ulkus verwechselt werden. Es handelt sich bei diesen um ganz akute Bildungen. Vielleicht sind diese „Erosionen des Magenstraßen-gebietes“ die Anfangsstadien eines chronischen Geschwürs. Aber nur unter ganz bestimmten Bedingungen ist dieser Übergang nach Aschoff möglich. Das Vorkommen akuter Geschwüre, das anscheinend viel häufiger ist als man

<sup>1</sup> Zusammenfassende Darstellungen bei v. Bergmann, Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann und Stäehelin in Bd. 3. Berlin 1926. — Rütimeyer, Spezielle Pathol. u. Therapie von Kraus und Brugsch. Bd. 5. Berlin-Wien 1921. — Hauser, Im Handb. d. pathol. Anat. von Henke und Lubarsch. Bd. 4. Berlin 1926. — Aschoff, In seinem Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. 2. Jena 1923. — Gruber und Kratzeisen, Zwanglose Abhandl. a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. Bd. 8, H. 2. Halle 1922. — Möller, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 7, 1911. — Ladwig, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 20, 1921.

<sup>2</sup> Vorträge über Pathologie. Jena 1925.

bisher vermutete, und klinisch bisher vielleicht unter dem Begriff des chronisch rezidivierenden Ulkus mit eingeschlossen wurde, läßt es allerdings als fraglich erscheinen, ob diese strikte Abtrennung in allen Fällen durchführbar ist.

Für die Beurteilung der experimentellen Ergebnisse ist die Frage entscheidend, ob unter Bedingungen, die einen Analogieschluß zu klinischen Beobachtungen zulassen, die Erzeugung eines chronischen Ulkus erreicht wurde. Auch solche Fälle sehen wir ja gar nicht selten zur Ausheilung kommen. Vielfach wird aber dieselbe verhindert durch den torpiden Charakter des Geschwürs mit seinen verdickten Rändern (*Ulcus callosum*) und seiner Neigung zum Weiterschreiten und Übergreifen auf Nachbarorgane. Gerade aber bezüglich der Genese dieser klinisch besonders markanten Geschwürsform sind die experimentellen Befunde äußerst spärlich wenn man nur solche Resultate heranzieht, und das ist eigentlich eine selbstverständliche Forderung, die unter klinisch möglichen Gesichtspunkten durchgeführt sind. Gerade das ist ja auch immer die sehr berechtigte Forderung von Aschoff gewesen, „die Entwicklung des ganzen chronischen Magengeschwürs, seine Entstehung aus der Erosion, seine Formbildung, seine Lokalisation aus dem anatomisch funktionellen Aufbau der Magenstraße heraus zu erklären“. Dabei scheint es uns durchaus möglich, daß gerade im Hinblick auf das akute Geschwür unter bestimmten Bedingungen ähnliche genetische Beziehungen sozusagen zusammengedrängt und zeitlich begrenzt verlaufen. Hier sind fließende Übergänge denkbar. Aber darin herrscht wohl Einigkeit, daß zum anatomischen Beginn der Erosion resp. des Ulkus eine Zirkulationsstörung gehört, dabei ist es von sekundärer Bedeutung, ob es dabei zu einer hämorrhagischen oder anämischen Infarcierung kommt. Zirkulationsstörung bedeutet aber an und für sich schon eine Vieldeutigkeit des ätiologischen Begriffes. Schon Rudolf Virchow sah in der Gefäßalteration den Anstoß für die Ulkulentwicklung. Eine derartig in ihrer Ernährung geschädigte Schleimhaut sollte dann weiterhin der verdauenden Wirkung des Magensaftes anheimfallen. Dabei wurde angenommen, daß eine in ihrer Vitalität nicht gestörte Magenschleimhaut der fermentativen Wirkung des Magensaftes widerstehe. Schon Hunter suchte die Widerstandskraft des lebenden Gewebes gegen den Einfluß von Fermenten durch Aufstellung seines „Living principle“ zu erklären. Der berühmte Froschschkelversuch Claude Bernards widerlegte diese Anschauung endgültig, indem dadurch die Verdauung lebenden Gewebes durch den Magensaft erwiesen wurde. Claude Bernard sah den Schutz der Magenschleimhaut gegen ihr eigenes Ferment in dem Epithel derselben. Aber auch dieser Vorstellung wurde durch Pavy widersprochen, der zeigen konnte, daß selbst große künstlich gesetzte Defekte der Magenschleimhaut rasch zur Abheilung gelangen. Pavy sah vielmehr in der alkalischen Reaktion des zirkulierenden Blutes den Schutz der Magenschleimhaut gegen die peptische Verdauung. Diese Theorie mußte aber aufgegeben werden, nachdem durch Sehwald nachgewiesen wurde, daß ein Austausch nach den physikalischen Gesetzen der Diffusion zwischen Salzsäure des Magens und Blutalkali gar nicht stattfindet. Daß auf Grund organischer Gefäßerkrankungen, vor allem atherosklerotischer Prozesse Läsionen der Magenschleimhaut vorkommen können, ist durch die Befunde von Hauser, Merkel und Recklinghausen erwiesen. Sie sind aber selten, und ihnen eine wesentliche Bedeutung für die Genese des *Ulcus chronicum* zuzuschreiben, wird heute wohl allgemein abgelehnt. Die mykotische Theorie Nauwerks, die in unserer Zeit wieder etwas modifiziert durch Askanazy vertreten wurde, ebenso die Infektionstheorie französischer Autoren dürfte kaum Anhänger gefunden haben. Es ist durchaus verständlich, daß auf dem guten Nährboden des Geschwürgrundes sich parasitäre Einnistungen sekundär einstellen, und es ist durchaus zuzugeben, daß bei den ver-

schiedensten bakteriellen Infektionen seltenerweise ein Bakterienembolus eines Magengefäßes zu Zerfallserscheinungen der Schleimhaut führen kann. Derartige metastatische Bildung besagen aber ebenso wenig für die Ätiologie des Ulkus, wie etwa Schleimhautblutung auf der Basis einer toxischen Schädigung der Gefäßwand. In derselben Weise sind Schleimhautdefekte zu beurteilen, die durch Einwandern von Keimen von der Schleimhautoberfläche her entstanden sind, wie z. B. bei der Tuberkulose. Hauptsächlich von chirurgischer Seite wurden immer wieder Argumente für die primäre Rolle von organisch bedingten Gefäßalterationen ins Feld geführt, so vor allem von v. Eiselsberg, Friedrich, Payr und deren Schülern. Derartige experimentelle Versuche gehen bis auf Panum und Cohnheim zurück, die durch intravenöse Injektion von Wachskügelchen und Chrombleiaufschwemmungen Gefäßembolien und Magenerosionen erzeugten. Die Defekte heilten aber in kurzer Zeit wieder aus. Auch die Payrschen Experimente mit Verbrühung und Vereisung von Netzgefäßen, mit Injektionen von Formalin, Dermatolemulsionen u. a. in Darm-Netzvenen und in die Pfortader beweisen, auch in ihren positiven Befunden, für die allgemeine Ulkusätiologie wenig. Sie besagen nur soviel, daß bei operativen Eingriffen am Abdomen durch retrograde Embolien auch die Magen-gefäße verstopft werden, und so Schleimhautdefekte entstehen können. Sie erklären die postoperative Magenblutung, aber weiter nichts. Die schon auf Claude Bernard zurückgehende, später vor allem von Marchand, Riegel und Matthes vertretene Anschauung von der Bedeutung der Hyperazidität des Magensaftes im Sinne einer dadurch bedingten Anätzung der Schleimhaut mit nachfolgender peptischer Verdauung, ist heute wohl allgemein verlassen, nachdem wir wissen, daß hohe Säurewerte beim Magenulkus keineswegs die Regel sind, sondern zum mindesten ebenso häufig normale Säurewerte, ja auch Subazidität und sogar Anazidität vorkommen. Ich habe schon vor Jahren<sup>1</sup> auf die Irrigkeit der ursächlichen Bedeutung der Hyperazidität für die Ulkuserstehung hingewiesen und damit wenig Beachtung gefunden, heute dürfte aber kein ernster Widerspruch mehr erfolgen. Ein unlängst von Moynihan<sup>2</sup> angegebenes Zahlenmaterial über das Vorkommen von hohen Säurewerten des Magensaftes beim *Ulcus ventriculi* zeigt sogar, daß die Hyperazidität beim Magenulkus sehr selten ist. Ich gebe im folgenden die Zusammenstellung von Moynihan über die verschiedenen Säurewerte im Magensaft beim *Ulcus ventriculi* wieder:

Achlorhydrie . . . . .	13,1%	
Hypochlorhydrie . . . . .	15,7 „	
Niedriger Normalwert . . . . .	18,4 „	
Normal . . . . .	34,2 „	
Hoher Normalwert . . . . .	15,7 „	} 20,9%
Hyperchlorhydrie . . . . .	5,2 „	

Danach ist das Vorkommen der Anazidität beim *Ulcus ventriculi* sogar häufiger als ein solches von Hyperazidität. Faßt man unter dem Begriff der hyperaziden Säfte noch die hohen Normalwerte mit ein, so kommt man auf 20,9%. Diese Zahl deckt sich nahezu mit dem Ergebnis der von uns schon vor 13 Jahren mitgeteilten Statistik von Plaut<sup>3</sup> über das Material der hiesigen Klinik, wobei nur in 29% der Fälle eine sog. Hyperazidität festgestellt wurde. Weit häufiger finden sich hyperazide Werte beim *Ulcus duodeni*. Über den klinischen Wert der Sekretionskurve haben wir uns schon in den vorstehenden Kapiteln geäußert. Im Hinblick auf das Ulkus bedeutet dieselbe uns nur ein

<sup>1</sup> Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie Bd. 16, 1914.

<sup>2</sup> Zwei Vorlesungen über das Magen- und Duodenalgeschwür. Berlin 1925.

<sup>3</sup> Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 19, 1913.

sekundäres Begleitsymptom im Gesamtkomplex der Ulkuserkrankung. Bemerkenswert erscheint uns noch, daß ein so erfahrener Arzt auf dem Ulkusgebiet wie Moynihan gerade im Gegensatz zu der üblichen Alkalibehandlung auf Grund des erwähnten Ergebnisses der Sekretionskurven eine Säuretherapie des *Ulcus ventriculi* in Vorschlag bringt. Zu diesen an einem großen Material klinisch in jeder Hinsicht gestützten Anschauungen Moynihans, denen auch unsere Erfahrungen entsprechen, stehen die neuerdings von Bálint geäußerten Vorstellungen im Widerspruch. Bálint<sup>1</sup> spricht von extraventrikulären physikalisch-chemischen Faktoren in der Pathogenese des Magengeschwürs. Er fand, daß bei einem Teil der Ulkuserkrankten in 40% seiner Fälle die Blut-p<sub>H</sub>-Werte nach der sauren Reaktion hin verschoben sind. Außerdem soll bei Ulkuspatienten intravenös zugeführtes Alkali weniger rasch ausgeschieden werden als bei Normalen. Daraus schließt Bálint, daß beim Ulkuserkrankten die Reaktion der Gewebe nach der sauren Richtung hin verschoben sei. Als Folge dieser Verschiebung betrachtet er die herabgesetzte Widerstandsfähigkeit der Gewebe, z. B. gegen die peptische Verdauung, und ihre verminderte Heilungstendenz. Der wichtigste therapeutische Faktor ist ihm deshalb die Alkalisierung des Körpers. Nun scheinen mir aber die Untersuchungen Bálints wenig beweisend. Wir besitzen selbst eine reichliche Erfahrung über den Einfluß verschiedener Kostarten und von Alkalizufuhr auf die Reaktion des Urins, die wir bei Diuresestudien uns erwarben. Wir haben dabei immer wieder beobachtet, wie schwierig es ist, die Reaktionsänderung des Urins unter bestimmten Bedingungen einzuschätzen, wenn nicht lange konstante Kostvorperioden eingeschaltet sind. Mehr oder weniger variable Reaktionsänderungen bei einfacher Nüchternnahrung, wie Bálint es durchführte, beweisen gar nichts. Auch die Blut-p<sub>H</sub>-Werte, die Bálint als Beweis anführt, klingen, da sie nur in einem Teil der Fälle vorhanden sind, nicht sehr beweisend. Wir haben, bis jetzt allerdings nur in wenigen Fällen, die Angaben Bálints geprüft, sie aber nicht bestätigen können. In der Zwischenzeit erfolgte aber eine Nachprüfung an einem größeren Material von Popper<sup>2</sup>, die zu einer völligen Ablehnung der Bálintschen Vorstellungen führt, da die fehlende oder geringe Reaktionsverschiebung im Urin nach intravenöser Alkalizufuhr bei anderen Erkrankungen genau so häufig vorkam wie bei Ulkuserkrankten. Popper weist auch mit Recht darauf hin, daß es noch keineswegs bewiesen sei, daß eine stärker saure Gewebsreaktion, wenn sie wirklich vorhanden wäre, im Sinne Bálints mit einer schlechten Heilungstendenz parallel gehe. Jedenfalls stehe diese Anschauung im krassen Gegensatz zu den Ansichten von Sauerbruch, der gerade die lokale Azidosis und die Herabsetzung der Blutalkalireserve als Bedingung für die Heilung betrachte. Nach den Untersuchungen von Földes und seinen Mitarbeitern<sup>3</sup> geht die Magenazidität parallel den sauren Valenzen des Blutes. Man müßte danach nach den oben erwähnten Angaben Moynihans beim Magengeschwür in der Mehrzahl der Fälle eine Verdrängung der Blut-p<sub>H</sub>-Werte nach der alkalischen Seite finden, also gerade das Gegenteil von Bálint. Wir sehen überall nichts als Widersprüche. Allerdings habe ich, wie schon betont, meine Zweifel, ob die von Földes angewandte indirekte Methode zur Feststellung der sauren Valenzen des Blutes durch Bestimmung des Volumens der gesamten Erythrozytenmasse sichere Resultate liefert.

Die Lehre von der ursächlichen Bedeutung der Gastritis für die Ulkuserkrankung geht bis auf Cruveilhier zurück. Auch in unserer Zeit ist von

<sup>1</sup> Verhandl. d. Gesellschaft f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. V. Tagung in Wien. Leipzig 1926.

<sup>2</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1926. Nr. 36.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 40, 41, 43, 1924.

verschiedenen Seiten wieder darauf zurückgegriffen worden, vor allem auch in Verbindung mit häufig in der Magenschleimhaut sich vorfindenden atypischen Bildungen, z. B. von Darmdrüsen. Man wird der Auffassung von Aschoff und von v. Bergmann zustimmen dürfen, daß derartige Veränderungen wohl häufig bei Ulkustmägen beobachtet werden, daß sie aber keinesfalls eine primäre Bedeutung für die Ulkugeneese beanspruchen können, sondern vielmehr als die Folge des Geschwürsleidens zu betrachten, und dann wohl geeignet sind, die Ausheilung des Geschwürs zu erschweren.

Von Katzenstein wurde dann unter Aufnahme von Ideen von Frentzel und Weinland die Ulkusätiologie in einer Störung der Relation von Pepsin zum Antipepsin erblickt. Abgesehen davon, daß diese Theorie keine Erklärung für das lokale Auftreten des Ulkus geben kann, handelt es sich bei dem sog. Antipepsin um gar keinen Antikörper im Sinne der Ehrlichschen Lehre. Außerdem ist nach Stolz<sup>1</sup> das Antipepsin als spezifisches Antiferment abzulehnen, und zudem konnte von Lorber<sup>2</sup> einwandfrei nachgewiesen werden, daß die pepsinhemmende Wirkung des Serums an die Anwesenheit des Bikarbonats geknüpft ist. Es gibt also gar kein Antipepsin. Damit ist der Katzensteinschen Theorie jeder Boden entzogen. Sie sollte endlich von der Bildfläche verschwinden.

Die Idee, dem Nervensystem eine führende Rolle in der Ulkuspäthogenese zuzuerkennen, ist schon alt. Es seien hier die Versuche von Schiff (1868) erwähnt. Er konnte mittels Durchschneidung der Thalami optici und Pedunculi cerebri einer Seite schon nach 4 Tagen hämorrhagische Erosionen und Nekrosen der Magenschleimhaut hervorrufen. Ebstein bestätigte diese Ergebnisse und zeigte weiterhin, daß auch nach Zerstörung der vorderen Vierhügel, ebenso nach einseitiger Durchtrennung der Medulla oblongata und Halbseitenläsion des Rückenmarks, aber nicht nach völliger Trennung im Halsteile, Blutextravasate in der Magenschleimhaut sich vorfinden. Ähnliche Veränderungen fand er nach Verletzung der Bogengänge des Gehörlabyrinths und nach Strychnininjektionen. Analoge Resultate bekam Ewald. Talma erhielt durch periphere Faradisation des linken durchschnittenen Vagus Ulzera, während Krehl bei Vagusdurchschneidung keinerlei Veränderungen fand. Vor allem die Talmasche Schule bemühte sich dann, weitere experimentelle Stützen für die neurogene Theorie beizubringen. So durchschnitt van Izeren den Vagus subdiaphragmal, und erhielt in 50% der Fälle Ulzera, allerdings bei Kaninchen, die für Ulkusversuche wenig zweckmäßig sind, da spontan bei ihnen Erosionsbildungen im Magen vorkommen. Die Untersuchungen van Izerens wurden durch Lichtenbelt weitergeführt mit demselben Resultate, teilweise auch bei Hunden. Dalla Vedova kam dagegen zu abweichenden Ergebnissen. Vagusläsion war in allen Fällen ohne Erfolg. Zerstörung des Ganglion coeliacum und Durchschneidung des Nervus splanchnicus magnus ergaben in einzelnen Fällen einen positiven Befund. Eine sehr genaue und mit ausgezeichneter Technik durchgeführte Nachuntersuchung der experimentellen Ergebnisse der Talmaschen Schule durch Donati verlief völlig negativ. Man sieht, den positiven Befunden stehen ebenso viele negative Befunde gegenüber, das erschwert die Beurteilung und spricht zum mindesten nicht für eine zwingende Beweismatur der ersteren.

Von allen Autoren, die in ihren Versuchen eine Stütze der neurogenen Ätiologie erblicken, wird unter Anlehnung an frühere Hypothesen von Klebs und Axel Key eine auf nervösem Wege hervorgerufene Kontraktion der Magenschleimhautgefäße und dadurch bedingte Infarzierung, oder eine venöse Stauung

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 141, 1923.

<sup>2</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 148, 1924.

durch Muskelkontraktion und dadurch hervorgerufene Schleimhautblutung angenommen.

In welche Gefäß- resp. Muskelabschnitte man diese Spasmen lokalisiert, bedeutet keinen prinzipiellen Unterschied. Das Wesentliche sind in allen Erklärungsversuchen funktionelle Zirkulationsstörungen und die damit supponierten Ernährungsschädigungen der Schleimhaut mit sekundärer Verdauung der letzteren. Diese nervöse Theorie hat von pathologisch-anatomischer Seite besonders in Rössle, von Klinikern vor allen in v. Bergmann einen Verteidiger gefunden. Nach Rössle sind reflektorisch bedingte Spasmen der *Muscularis mucosae* die Ursache der Geschwürsentstehung. Aber diese Spasmen werden primär von anderen, vom Magen entfernt gelegenen Organen ausgelöst. Solche „Quellgebiete“ können die Appendizitis, Endokarditis u. a. sein. In diesem Sinne bezeichnet Rössle das Ulkus als „zweite“ Krankheit. Wer an die ätiologische Bedeutung von Gefäß- resp. Muskelspasmen glaubt, wird deren reflektorische Entstehung von ferngelegenen Organen aus als möglich zugeben müssen. Die von v. Bergmann aufgestellte „spasmogene“ Theorie des Ulkus wurde dann vor allem von seinen Schülern Westphal und Katsch experimentell zu stützen versucht. Diese Versuche wurden von Haeller scharf angegriffen, indem er die durch Pilokarpin erzeugten Ulzera als Ausdruck einer schweren Allgemeinvergiftung mit starker Kreislaufalteration betrachtete. Es gelang Haeller, dementsprechend auch durch andere Gifte, wie Atropin und Morphin, Geschwürbildungen hervorzurufen, ebenso durch starke Senkung des Blutdruckes und durch CO<sub>2</sub>-Vergiftung. Diese Versuche von Haeller sind meines Erachtens auch heute noch eine einwandfreie Widerlegung der Westphal-Katschschen Versuche von der spasmogenen Ulkusgenese. Man hat in den experimentellen Arbeiten von Hayashi<sup>1</sup> und Nakashima<sup>2</sup> vielfach eine Bestätigung der spasmogenen Theorie erblickt. Ich kann dieser Ansicht nicht zustimmen. Wenn man Tiere mit toxischen Dosen von Pilokarpin, Morphin, Physostigmin, Adrenalin, Muskarin, Pikrotoxin, Jodothyryl u. a. behandelt, so darf man sich über dabei beobachtete Erosionsbildungen der Magenschleimhaut nicht weiter wundern. Vielfach wurden in diesen Versuchen die Tiere täglich durch Monate hindurch mit verschiedenen der genannten Gifte zu gleicher Zeit gespritzt. Sieht man die Protokolle durch, so ging die Mehrzahl der Tiere, soweit es sich nicht um akute Versuche mit nachfolgender Tötung handelte, an den Folgen der Vergiftung zugrunde. Fast in allen Versuchsprotokollen finden sich bei den Tieren toxische Symptome verzeichnet, vielfach heftiges Erbrechen. Es wurden hier Zustände erzeugt, die, wenn man nicht voreingenommen ist, nur als schwere Vergiftungen bezeichnet werden können. In einem Teil der Versuche wurden Ulzera vorgefunden. Ich bin überzeugt, daß man in anderen Organen genau so krankhafte Befunde als Ausdruck der Toxikose nachgewiesen hätte, wenn man danach gefahndet hätte. Was beweisen derartige Befunde für die Ulkusgenese? Meines Erachtens recht wenig. Hayashi drückt sich deshalb auch mit Recht äußerst vorsichtig aus. Zudem muß hervorgehoben werden, daß in keinem einzigen Experiment ein eigentlich chronisches Ulkus hervorgerufen wurde. Daß derartige toxisch bedingten, maximalen Spasmen mit den für die Ulkusgenese als bedeutsam angenommenen neurogenen Spasmen beim Menschen vergleichbar sind, halte ich für durchaus unwahrscheinlich und jedenfalls unbewiesen. All diese Versuche beweisen nur, daß es unter dem Bild einer Vergiftung zu akuten Erosions- und Geschwürbildungen am Magen und Darm kommen kann. Aber wir lassen am besten jetzt Hayashi selbst sprechen. „Es erscheint uns nämlich

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, 1923.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 47, 1925.

offenbar unrichtig, direkt mit solchen experimentellen Resultaten das chronisch runde Magengeschwür des Menschen zu erklären, denn dazwischen klaffen noch weite Lücken, in bezug auf die pathologisch-anatomischen Befunde und Krankheitsprozesse.“ Das ist auch unsere Auffassung. Für das spasmogene Ulkus fehlt heute noch ein experimenteller Beweis. Nun sieht v. Bergmann in den Ulkuserkrankten den „vegetativ Stigmatisierten“. Die vegetativen Stigmen zeigen sich im Glanzauge, leichter Protrusio bulbi, feuchten Händen und Füßen, und Neigung zu spastischer Obstipation. v. Bergmann spricht von einer Disharmonie im vegetativen Nervensystem auf dem Boden erbter Konstitution. Und der Versuch seines Schülers W. Jaensch auf Grund der eidetischen Erscheinungen, letztere werden uns später noch genauer beschäftigen, bestimmte Konstitutionstypen aufzustellen, erscheint uns sehr verheißungsvoll. Es ist das große Verdienst v. Bergmanns, das konstitutionelle Moment in der Ulkuserkrankung einer funktionellen Betrachtungsweise zugänglich gemacht zu haben. Denn darüber kann kein Zweifel sein, daß der dispositionelle Faktor im Sinne einer Organminderwertigkeit nicht nur lokal aufzufassen ist, sondern ein komplexer Begriff ist, dessen einzelne Bausteine ebenso sehr in endokrinen Einflüssen, wie in humoralen Milieuwirkungen im Sinne des Ionenantagonismus, und einer gewissen psychogenen Einstellung zu suchen sind. Darin sehen wir den großen Wert der v. Bergmannschen Theorie, die als „neurogene“ oder „spasmogene“ Theorie viel zu eng gefaßt wird, daß sie den konstitutionellen Gedanken, der auch unserer Ansicht nach von ausschlaggebender Bedeutung für die Ulkuserkrankung ist, von einem höheren Gesichtspunkte aus begrifflich herausgearbeitet hat, und ihn sozusagen im Menschen als Ganzes, aber in individueller Art betrachten lehrt. Die Grundauffassung der v. Bergmannschen Theorie wird meiner Überzeugung nach bestehen bleiben, ganz einerlei, wie auch der weitere Ausbau sie differenziert. Aber ebenso muß darauf hingewiesen werden, daß diese Betrachtungsweise erst möglich war, nachdem v. Eppinger und Heß in ihrer Vagotonielehre die Basis zu einer diagnostischen Einschätzung klinischer Funktionstypen gegeben war. Diese Lehre schuf neue Bahnen, und sie ist — man mag sich zu ihr stellen, wie man will — ein Markstein im klinischen Denken von historischem Ausmaß. Daneben scheint es uns von sekundärer Bedeutung, ob das lokale Geschehen am Magen sich in Spasmen äußert, was, wie schon betont, bis jetzt nicht bewiesen ist, oder ob es sich, um mit Otfried Müller zu reden, um einen spastisch atonischen Symptomenkomplex, um eine „vasoneurotische Diathese“ handelt. So scheinen mir auch Erklärungsversuche auf Grund des Reaktionsausschlages pharmakodynamischer Mittel verfehlt. Sie können keineswegs im Sinne einer elektiven Nervenwirkung verwertet werden, wie das noch immer geschieht. Ich habe mit Proebsting<sup>1</sup> zuerst experimentell nachgewiesen, daß die Wirkung der Pharmaka von dem jeweiligen Tonus des entsprechenden Organs abhängt. Wir besitzen aber keine Methode, die momentane Reaktionsbereitschaft eines Organs zu bestimmen und damit auch keine Basis, um die Wirkung der Pharmaka elektiv auf ein Organ zu definieren.

Eine Erklärung der Ulkuserkrankung muß auch die eigenartige Lokalisation der Ulzera berücksichtigen. Die Mehrzahl aller Geschwüre sitzt im Gebiete der Magenstraße an der kleinen Krümmung und meist näher dem Pylorus, als der Kardie. Nun haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß die Arterien der Magenschleimhaut Endarterien sind, und daß die arterielle Versorgung entsprechend den einzelnen Magenabschnitten variiert. Vor allem scheinen gerade in den Gebieten, die als Prädilektionsstellen des Ulkus gelten,

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, 1923; Bd. 41, 1924.

die Arterien besonders spärlich zu sein. Wer auf dem Standpunkt der primären Bedeutung der Zirkulationsstörung für die Ulkusätiologie steht, wird in dieser Tatsache eine anatomische Grundlage erblicken. Mir scheint das doch sehr zweifelhaft zu sein, da, wie Katsch bemerkt, auch der Fornix, wo Ulzera zu den größten Seltenheiten gehören dürften, bezüglich der Gefäßverteilung ebenso schlecht versorgt ist.

Nun ist ja für die Beurteilung der experimentellen Ulkusforschung das Hauptmoment die Frage nach der Chronizität des Ulkus. Und von diesem Gesichtspunkte aus stehen die experimentellen Ergebnisse auf schwachen Füßen. Von Aschoff wurde deshalb immer die Erosion in ihren zwei lokalisatorischen Typen und das eigentlich chronische Ulkus scharf getrennt. Nur für letzteres, und zwar für dessen chronischen Charakter, nimmt er funktionell mechanische Faktoren in Anspruch. Für v. Bergmann scheint diese Fragestellung im Hinblick auf das Vorkommen akuter richtiger Geschwüre an Präganz verloren zu haben. Wenn auch, wie von Hauser betont wird, die von Aschoff angegebene typische Achsenstellung des Geschwürstrichters nicht in allen Fällen nachzuweisen ist, so wird man fraglos für die schlechte Heilungstendenz des chronischen Geschwürs mechanische Irritationen mitverantwortlich machen müssen. Inwieweit dabei noch die von Aschoff und seinen Schülern nachgewiesenen verschiedenen Magenengen auch die Lokalisation begünstigen, ist schwer zu entscheiden. Ich glaube aber, v. Bergmann hat Recht, wenn er vor einer diesbezüglichen Überschätzung warnt. Aber zweifelsohne kann das Hinabgleiten der Speisen an der Magenstraße, die stärkere Fixation der Schleimhaut in diesem Gebiete, ein Klaffen der Geschwürsränder bedingen und eine „Sackung“ von Mageninhalt in dem Trichter des Geschwürs das Fortschreiten des zerstörenden Verdauungsprozesses begünstigen. So wird man Aschoff zustimmen, wenn er sagt, „daß das Schicksal eines Schleimhautsubstanzverlustes im Fundusgebiet ein ganz anderes sein muß, als eines solchen im Gebiete der Magenstraße. Hier größte Verschieblichkeit des Faltensystems, dort straffe Längsspannung, hier Entlastung von dem Magensaft, dort Aufnahme desselben als Leitungsrohr, hier kaum eine Beeinflussung der Konturlinie durch den Isthmus, dort eine förmliche Abknickung“. Von Rassers<sup>1</sup> wurde jüngst die alte Pavysche Lehre in modernem physikalisch-chemischem Gewande experimentell zu begründen versucht. Er stellt sich vor, daß bei der Bildung der Salzsäure aus dem Kochsalz, die bei der hydrolytischen Zerlegung desselben sich bildende NaOH von dem Protoplasma der Drüsenzellen adsorbiert werde, und letztere dadurch einen Schutz gegen die Einwirkung der Pepsinverdauung erhalten. Im Darm würde umgekehrt die Säurekomponente als Schutz adsorbiert werden. Rassers ernährte seine Tiere salzlos, bis ein neutraler Magensaft abge sondert wurde, dann führte er täglich wochenlang den Tieren mit der Schlundsonde eine stark salzsaure Pepsinlösung zu, und fand dann vor allem im Canalis egestorius hämorrhagische Erosionen und Ulzera. Darin sieht Rassers eine Bestätigung seiner oben geäußerten Anschauung. Die salzlose Kost hat Rassers durch Vitaminzufuhr vollwertig gemacht. Er bestätigt übrigens die nicht uninteressante anderweitige Angabe, daß durch qualitativ ungenügende Nahrung avitaminöse Ulzera entstehen können. Gegen die Experimente Rassers bestehen nun schwerwiegende Einwände. Zunächst wurde seinen Tieren wochenlang täglich die salzsaure Pepsinlösung, über deren Stärke keine Angaben vorliegen, mit der Schlundsonde eingegeben. Die leichte Vulnerabilität der anaziden Magenschleimhaut ist bekannt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß durch diese Sondenfütterung künstliche Läsionen gesetzt wurden, um so mehr, als die Einführung nach den Protokollen häufig schwierig war, und mit Brech-

<sup>1</sup> Die Pathogenese des chronischen Magengeschwürs. Leiden 1926.

bewegungen einherging. Dann ist es sehr auffallend, daß die Ulzera vor allem in der Pylorusgegend vorhanden waren, wo bekanntermaßen normalerweise kein Pepsin und keine Salzsäure sezerniert werden. Das stimmt schlecht zu der These Rassers, „jeder Teil des Magendarmkanals ist nur empfindlich gegen denjenigen Verdauungssaft, an dessen Sekretion er selbst mitgewirkt hat“. Rassers versucht diesen Widerspruch dadurch zu umgehen, daß er unter Zurückgreifen auf weit zurückliegende Untersuchungen die Tatsache des alkalischen Pylorussekretes bestreitet. Ich glaube, an der funktionellen Sonderstellung des Pylorusteiles kann aber heute nicht mehr gezweifelt werden. Zudem ist aber auch die Vorstellung über den Mechanismus der Salzsäuresekretion eine durchaus hypothetische. Wir wissen darüber gar nichts. Nur soviel können wir vor allem auf Grund der früher schon erwähnten ausgezeichneten Untersuchungen von Zimmermann sagen, daß sie in organischer Bindung abgeschieden, und wahrscheinlich erst in den Sammelkanälchen durch Fermentwirkung in Freiheit gesetzt wird. Die Angaben Rassers scheinen mir danach nicht genügend gestützt.

Schließlich möge es mir gestattet sein, noch auf eigene Versuche und Anschauungen einzugehen. Ich habe auf Grund experimenteller Untersuchungen, in denen es mir gelang, unter günstigen Rücklaufbedingungen von Darmsaft, und bei gleichzeitiger Herabminderung der Magensaftazidität, ebenso durch Trypsinfütterung, hämorrhagische Erosionen und typische Ulzera bei Hunden zu erzeugen, die Ansicht geäußert, daß man auch an das Vorkommen von tryptischen Geschwüren im Magen denken müsse. Aber auch der von mir vertretene und experimentell gestützte Mechanismus der Geschwürsentstehung war durchaus neuartig und konnte, so schien es mir, die Charakteristika der Ulzera weit besser erklären, als die bisherigen Vorstellungen. Ich habe mir nun keineswegs eingebildet, mit dieser Ansicht ohne weiteres durchzudringen, da die Tenazität, mit der alteingewurzelte Anschauungen in der Wissenschaft festgehalten werden, bekannt ist. So war es auch. Vor allem wurde aber gerade das Wesentliche meiner Theorie vielfach übersehen. Man vernahm das Wort „tryptisch“, verband damit sofort die Tatsache des salzsauren Magensaftes, und die Ablehnung war fertig. Ich habe dabei den Eindruck, daß das Urteil nicht immer frei von Voreingenommenheit gefällt wurde. Das Ulcus pepticum Quinckes ist eben für die Mehrzahl ein Dogma. Dabei wird übersehen, daß es bis heute noch nie bewiesen wurde. Ich habe besonderen Wert auf den Rückfluß von Darmsaft in den Magen gelegt. Seit Boldyreffs Untersuchungen wissen wir, daß es sich dabei um eine gesetzmäßige Erscheinung handelt. Gerade weil dieser Rückfluß physiologisch ist, kann er um so leichter die Ursache pathologischer Veränderungen sein. Wer wäre in der Lage, die Grenze zwischen normal und krankhaft heute scharf zu ziehen. Zudem wird dieser Rückfluß seine Hauptrichtung gerade im Verlauf der Magenstraße nehmen, weil er an dieser Stelle am wenigsten auf Widerstand stößt, eine vorgebildete „Leitungsröhre“ findet. Dadurch würde die typische Lokalisation der Ulzera besser erklärt, als durch die Besonderheiten der Gefäßanordnung, die, wie schon betont, im geschwürsarmen Fornix die gleichen sind, wie in der geschwürsbevorzugten Magenstraße. Dann, und das ist der Kernpunkt meiner Theorie, der gerade meist übergegangen wurde, im Pankreassaft findet sich ein intensiv gefäßdilativ wirkendes Gift, das Hämorrhagien erzeugt. Dieses Hämolyysin wurde schon 1907 von Friedemann beschrieben. Rosenbach konnte dann mit Pankreassaft auf der Froschzunge in kürzester Zeit kapilläre Blutungen erzeugen. In neuester Zeit wurden von Belfanti<sup>1</sup> ein-

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 154, 1924.

gehende Untersuchungen über diese Wirkung des Pankreas ausgeführt. Er konnte nachweisen, daß es sich um ein äußerst stark wirkendes Hämoleukolysin handelt, das seiner Wirkung und seinem chemischen und physikalischen Verhalten nach den Lysozithinen Delezennes aus Schlangengiften, resp. den Giften von Bienen, Skorpionen und Spinnen äußerst nahe verwandt zu sein scheint. Die überaus starke toxische Wirkung des reinen Pankreassaftes bei parenteraler Einverleibung ist schon lange bekannt. Das Pankreas ist eine ausgesprochene Giftdrüse. Teleologische Gesichtspunkte läßt man dabei besser aus dem Spiele. Die Bildung von Hämorrhagien im Magendarmkanal ist durch das giftige Pankreassekret sicher möglich. Man wird nun zunächst mit Recht fragen, warum derartige Hämorrhagien nicht regelmäßig entstehen. Dazu ist natürlich eine Adsorption des Giftes an die Epithelien der Schleimhaut nötig. Die normale Schleimsekretion, die ja kontinuierlich ist, wird hier einen gewissen Schutz bieten, um so mehr, als sie auf chemische Reize hin leicht zu stimulieren ist. Ebenso wird im mit Speisebrei gefüllten Magendarmkanal eine Bindung an Nahrungsbestandteile stattfinden, da bekanntermaßen derartige Stoffe leicht adsorbierbar sind. Ich kann mir aber wohl vorstellen, daß bei einer vermehrten Absonderung des Sekretes eine Haftung an die Schleimhaut stattfinden könnte. Vor allem denke ich in dieser Hinsicht an eine häufigere „Leertätigkeit“ im Sinne Boldyreffs. Daß bei dieser periodischen Saftsekretion große Saftmengen ausgeworfen werden, und in den Magen zurückströmen, konnte Boldyreff nachweisen. Es ist wohl denkbar, daß, unter bestimmten Bedingungen, diese Leersekretion nicht nur öfter, sondern auch quantitativ reichlicher erfolgt, so daß es zu einer ausgiebigen Überspülung der Magendarmschleimhaut kommt. Zudem können dann aber auch in den Schleimhautfalten Sekretreste längere Zeit festgehalten werden. Es ist aber auch noch eine andere Erklärungsmöglichkeit gegeben. Qualitative Schwankungen des Pankreassaftes sind bekannt. Sie sind von Pawlow und seinen Schülern unter Vagusreiz erzielt worden. Ein derartig gereiztes Pankreas liefert einen Saft, der doppelt so reich an organischer Substanz und fermentativer Wirkung ist, als derjenige auf einfachen Nahrungsreiz hin abgesonderte. Diese durch neurogene Beeinflussung hervorgerufene intensive Qualitätsänderung und erhöhte biologische Leistung des Pankreassaftes erscheint mir besonders interessant. Es ist durchaus denkbar, daß ein derartig abgearteter Saft pathologische Wirkungen auslöst. Hier führt eine Brücke zur neurogenen Theorie. Ich beabsichtige jetzt derartige Versuche, im Hinblick auf das Pankreashämolytin, am Fistelhunde durchzuführen. Also, um das nochmals zu betonen, das hämorrhagisch wirkende Gift des Pankreassaftes ist der zentrale Punkt meiner genetischen Betrachtungsweise des Ulkus. Unter den angegebenen Bedingungen kann es sowohl im Duodenum, als infolge des Rückflusses im Magen zur Wirkung gelangen. Auf Grund der einmal gesetzten Hämorrhagie setzt die Verdauung ein, die meiner Ansicht nach durch die Tryptase erfolgt. Für die Entstehung des Ösophagusgeschwürs nimmt man den Rückfluß des Magensaftes ganz selbstverständlich als ursächliches Moment an. Ich sehe nicht ein, warum man sich sträubt, dem Rückfluß an der anderen Öffnung des Magens eine analoge Bedeutung zuzusprechen. Das ist doch eigentlich um so naheliegender, als hier der Rückstrom weit häufiger und regelmäßig erfolgt. Es ist ja auch schon auffallend, warum gerade das Magenulkus besonders an den Teilen des Magens sich bildet, wo die Schleimhaut bezüglich ihres morphologischen Charakters dem Duodenum weit näher steht, als dem Vestibulum resp. Korpusgebiet des Magens. Das spricht schon für die einheitliche Genese beider Geschwürsarten. Wie ich sie mir

denke, habe ich soeben erläutert. Und weiterhin! Warum entstehen denn die Magengeschwüre gerade mit Vorliebe an den Stellen, wo die Bedingungen für die Salzsäure-Pepsinsekretion am ungünstigsten sind resp. fehlen, und ebenso das geeignete Wirkungsmilieu für die peptische Verdauung nicht vorhanden ist? Darauf gibt keine der zur Zeit herrschenden Ulkustheorien eine ausreichende Erklärung. Ich habe schon früher darauf hingewiesen, daß es eine gesuchte Hypothese ist, daß gerade am Magendarmkanal, einem Organ, das wie kein zweites auf Bewegungs- und Dislokationsvorgänge eingerichtet ist, ausgerechnet nur in seinem Anfangsteil Muskelkontraktionen zu Blutungen führen sollen. Daß die Gefäßanordnung zu dieser Erklärung, was das Gebiet der Magenstraße anbelangt, nicht ausreicht, habe ich schon erwähnt. Beweise für das ätiologische Moment der Spasmen liegen nicht vor, wenn man nicht im Experiment durch allgemein toxisch wirkende Substanzen hervorgerufene Gefäßspasmen als solche betrachtet. Meines Erachtens eine gewaltsame Beweisführung. Wir sehen Spasmen so häufig klinisch, und wie selten ist im Verhältnis dazu das Ulkus. Wir reden dann von dispositionellen Momenten. Damit sind wir aber keinen Schritt weiter, als schon Cohnheim, der als letzte Ursache bescheiden „ein unbekanntes Etwas“ postulierte.

Die Einwände der v. Bergmannschen Schule gegen meine Anschauungen führen mich noch kurz dazu, auf die Aziditätsverhältnisse im Magen einzugehen. Wenn von v. Bergmann und Katsch betont wird, daß schon die normaliter saure Reaktion des Magensaftes eine Trypsinwirkung ausschliesse, so kann ich dieser Anschauung keineswegs zustimmen. Man macht meines Erachtens den Fehler, aus der H-Ionenkonzentration des gewonnenen Saftes zu schließen, daß auch die Schleimhaut überall diese Reaktion besitzen müsse, das ist keineswegs bewiesen. Der alkalische Schleim, der während der Leertätigkeit des Magens Darmsaft adsorbiert, kann in den Schleimhautfalten eine Fortwirkung des Trypsins recht gut ermöglichen, um so mehr, als ja das Ulkus in der Mehrzahl der Fälle an den Stellen der Schleimhaut entsteht, wo gar keine Salzsäure gebildet wird. Außerdem wird der Magensaft nur auf einen Reiz hin, diskontinuierlich sezerniert, während gerade in der Pylorusregion eine kontinuierliche Sekretion eines alkalischen Sekretes stattfindet. Nach den Arbeiten der Pawlowschen Schule wird sogar der Magen am Ende der Verdauung durch einen alkalischen Strom sozusagen leergespült. Was bedeuten dagegen die kurzen Zeiten der Salzsäureproduktion während der Verdauung, besonders auch im Hinblick darauf, daß der größte Teil der Salzsäure an die Nahrungsbestandteile gebunden wird. Zudem wissen wir ja, daß eine große Anzahl von Ulkusfällen subazide Werte zeigt, und außerdem auch bei Achylie ein Ulkus fortbestehen kann, was auch von v. Bergmann jetzt anerkannt wird. Zudem kommt noch hinzu, daß das Trypsin auch im sauren Bereiche bei Anwesenheit von Galle seine Wirksamkeit entfalten kann, wie unlängst von Enderlen, Freudenberg und v. Redwitz<sup>1</sup> nachgewiesen wurde. Wie geradezu falsch es ist, aus der Reaktion der rein abgesonderten Säfte irgendwelche Schlüsse auf ein bestimmtes Fermentoptimum während der Verdauung zu ziehen, geht schon daraus hervor, daß der Chymus im Dünndarm meist eine saure Reaktion behält, vor allem durch die bei der Kohlehydratspaltung entstehenden Säuren. Also von einem Trypsinoptimum des Chymus im Dünndarm kann gar keine Rede sein und trotzdem finden wir im Dünndarm maximale Spaltung durch Trypsin. Hier spielen eben physikalisch-chemische Faktoren mit, die wir noch nicht

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, 1923.

kennen. Außerdem fällt nach Willstätter Reaktionsoptimum und Fermentstabilität keineswegs zusammen.

Die soeben genannten Autoren lassen auch das tryptische Ulkus für bestimmte operativ umgestellte Mägen gelten. Sie weisen mit Recht, unter Erwähnung der Payrschen Versuche zur Narbenerweichung, auf die geradezu stürmische Wirkung des Trypsins auf das Gewebe hin, und betonen vor allem die durch dasselbe bedingten Kapillarblutungen.

Wenn v. Bergmann das Vorkommen des Magendarmgeschwürs als peptisches Ulkus deshalb als erwiesen ansieht, weil es nur an solchen Stellen beobachtet werde, die von saurem Magensaft gespült werden, so könnte ich für meine Vorstellung mit demselben Rechte gerade das Gegenteil behaupten, nämlich, daß die Ulzera meist nur da sich finden, wo die Schleimhautzellen weder Salzsäure noch aktives Pepsin absondern, sondern ein alkalisches Sekret. Wenn während der Verdauungszeit darüber der saure Speisebrei hinwegfließt, so beweist das nach dem oben Gesagten für die Schleimhaut selbst bezüglich ihrer Reaktion nicht allzuviel, um so mehr als es sich nur um ein vorübergehendes Geschehen handelt. Auch der Einwand, daß bei Achylie im Falle einer tryptischen Genese das Ulkus häufiger sein müßte, ist keineswegs stichhaltig, da in solchen Fällen erst der Beweis erbracht sein muß, daß die Pankreassekretion intakt ist. Bei dem fehlenden Salzsäurereiz kann eine Pankreasinsuffizienz recht wohl möglich sein, und ist auch klinisch öfters nachgewiesen worden. Wenn schließlich von Katsch betont wird, daß die Seltenheit eines Magenulkus nach Gastroenterostomie gegen meine Theorie spreche, so möchte ich betonen, daß die Magensaftreaktion bei Gastroenterostomierten sehr häufig wieder nach der sauren Seite umschlägt, und daß die Gastroenterostomie meist am tiefsten Punkt des Magens, also in der Fundusregion angelegt wird, so daß gerade da der Rückfluß einsetzt, wo das Zentrum der Salzsäure-Pepsinproduktion liegt, d. h. die ungünstigsten Bedingungen für eine Trypsinwirkung gegeben sind. Ich sehe darin im Gegensatz zu Katsch eine Stütze meiner Anschauung.

Ich kann nicht finden, daß die gegen meine Theorie bisher vorgebrachten Einwendungen dazu angetan sind, sie zu widerlegen. Ich beharre nach wie vor auf meinem Standpunkte, daß für die Ätiologie mancher Magendarmgeschwüre, nicht aller, der intensiv hämorrhagisch und toxisch wirkende Pankreassaft, soweit das Magenulkus in Frage kommt, der Rückfluß dieses Saftes von Bedeutung ist. Der Hämorrhagie folgt die tryptische Verdauung. Auch die typische Lokalisation der Magenulzera scheint mir dadurch eine einfache, ungezwungene Erklärung zu finden. Die Wahrscheinlichkeit einer neurogen bedingten qualitativen und quantitativen Änderung des Pankreassekrets und deren pathogenetische Bedeutung scheint mir gegeben. Darin liegen schon gewisse Momente für die Chronizität des Ulkus, wobei fraglos die von Aschoff betonten mechanischen Faktoren unterstützend mitwirken. Die bisher dagegen erhobenen Einwände kann ich nach den obigen Ausführungen nicht als mit meinen Vorstellungen unvereinbar betrachten, sondern ich glaube sie ihrer scheinbaren Gegensätzlichkeit entkleidet zu haben im Sinne von Nietzsche: „daß man die Gegensätze herausnimmt aus den Dingen, nachdem man begreift, daß wir sie hineinlegt haben“.

## Über die biologische Bedeutung der Darmflora, die intestinale Autointoxikation und die funktionellen Darmstörungen<sup>1</sup>.

Der Darm des Neugeborenen ist steril, aber schon kurz nach der Geburt kommt es zu einem Einwandern von Bakterien, vor allem per os. Ein Eindringen von Keimen per anum dürfte unter normalen Verhältnissen wenig in Betracht kommen. Daß die Bakterienflora des Darmes eine nicht unbedeutende physiologische Rolle spielt, kann keinem Zweifel mehr unterliegen, haben doch schon die bekannten Untersuchungen von Schottelius und Küster ihre direkt vitale Bedeutung auch für den Menschen darzulegen versucht. Daß der Pflanzenfresser zur Ausnützung seiner Nahrung der Bakterien unter allen Umständen bedarf, ist sicher, da er ebensowenig wie der Mensch in seinen Verdauungssäften ein Ferment besitzt, das die Zellulose aufschließen kann. Die Hauptmasse der Bakterien des menschlichen Darmes finden sich im unteren Ileum, Zökum und Colon ascendens. Neuere Untersuchungen von Ganter<sup>2</sup>, vor allem aber von van der Reis<sup>3</sup> und Bogendörfer<sup>4</sup> zwingen uns, die bisherigen Anschauungen in nicht unwesentlichen Punkten zu modifizieren. Man hielt den Dünndarm bisher für nahezu keimfrei. Das ist jedoch nicht der Fall. Von Wichtigkeit ist es, wie van der Reis mit Recht betont, den ingestafreien Darm auf seinen Mikrobengehalt hin zu untersuchen, und da zeigte sich, daß auch dem Dünndarm eine „obligate, dauernd darmeigene Flora“ zukommt. Van der Reis hat den Versuch unternommen, bestimmte Gruppen von Bakterien aufzustellen, die nicht nur durch gewisse biologische Faktoren charakterisiert sind, sondern auch bezüglich ihres lokalen Vorkommens im Dünndarm bestimmte Eigenheiten zeigen. Er unterscheidet die Gruppe der grampositiven Milchsäurestreptokokken (*Streptococcus lacticus*) und Milchsäurestäbchen (*Bacillus lacticus*) von der Gruppe der gramnegativen Bakterien, dem *Bacterium lactis aerogenes* und dem *Bacterium coli commune*. Erstere Bakterienart nimmt im Dünndarm von oben nach unten zu ab, während das *Bacterium coli commune* entsprechend an Zahl wächst. Die erste Gruppe, die Milchsäurekokken und -Stäbchen, verarbeiten nur Kohleydrate. Die gramnegativen, Aerogenes- und Kolibakterien vermögen beim Kohlehydratabbau auch Gase zu bilden. Letztere besitzen außerdem die Fähigkeit, Eiweiß zu zerlegen. Die Bakterienflora des Zökums und Colon ascendens ist äußerst mannigfaltig. Es wurden zahlreiche Säurebildner und Fäulniserreger isoliert, auf die im einzelnen hier nicht eingegangen werden kann.

Eine Hauptaufgabe der Darmbakterien ist die Aufspaltung der Zellwand und Faser der pflanzlichen Nahrungsstoffe. Diese pflanzlichen Hüllsubstanzen bestehen aus Zellulose, Hemizellulose und Pentosanen. Ihre Aufschließung macht hochwertiges Nährmaterial, wie Monosaccharide, Eiweißstoffe u. a. frei, und damit erst den Fermenten der Verdauungssäfte zugänglich. Als Endprodukte der bakteriellen Kohlehydratzersetzung bilden sich Ameisensäure, Bernsteinsäure, Buttersäure, Essigsäure, Valeriansäure, von Gasen Kohlensäure, Sumpfgas und Wasserstoff. Die organischen Säuren können dem Organismus als Brennstoffmaterial zugute kommen. Die Aufschließungsmöglichkeit der zellulosehaltigen Pflanzenbestandteile durch Bakterien hängt wesentlich von der morphologischen Struktur dieser Teile ab, und kann durch

<sup>1</sup> Schmidt-v. Noorden, Klinik der Darmkrankheiten 1921. — Strasburger, Im Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann und Staehelin. Bd. 3. Berlin 1926. — Krehl, Pathol. Physiol. Leipzig 1921.

<sup>2</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1920. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 137, 1921.

<sup>3</sup> Klin. Wochenschr. 1922. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, 1923.

<sup>4</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 140, 1922.

vorhergehende mechanische Verarbeitung gefördert werden. Die bakterielle Zerlegung der Eiweißkörper bezeichnet man als Fäulnis. Es bilden sich dabei nicht nur die von der fermentativen Spaltung her bekannten Abbaustufen, sondern wir sehen auch typische Fäulnisprodukte auftreten. So entstehen aus dem Tryptophan Indol und Skatol, aus den aromatischen Aminosäuren bilden sich aromatische Oxysäuren, ferner Phenole, Kresole, Ammoniak, Schwefelwasserstoff und niedere Fettsäuren, zweifelsohne kommt es auch zur Bildung von toxisch wirkenden Amininen. Unter normalen Verhältnissen werden derartige giftige Substanzen nur in geringer Menge gebildet, resp. sie werden in ungiftige Stoffe vom Organismus, vor allem in der Leber, übergeführt. So werden Indol, Skatol, ebenso Phenole und Kresole an Schwefelsäure oder Glukuronsäure gekuppelt, und dadurch entgiftet.

Der Kot setzt sich normalerweise vor allem aus den Rückständen der in den Verdauungskanal abgegebenen Se- und Exkrete zusammen. Es wird also auch bei völligem Hunger Kot gebildet. Welche Mengen von Bakterien im Darm vorhanden sind, erhellt aus dem von Strasburger erbrachten Nachweis, daß bei gewöhnlicher Ernährung etwa  $\frac{1}{3}$  der gesamten Trockensubstanz des Kotes pro die aus Bakterien besteht. Zu diesem „Eigenkot“ kommen die unverdaulichen Reste der Nahrung noch hinzu. Sie sind bezüglich ihrer Menge durch die Art der Nahrung bestimmt. Daß für den Pflanzenfresser die Darmbakterien zur Verwertung seiner an Zellulose reichen Nahrung ein vitales Erfordernis sind, habe ich schon erwähnt, aber auch für den Menschen sind sie für die Verdaulichkeit der vegetabilischen Nahrungsmittel nicht ohne Belang. Fraglos entstehen auch bei der Eiweißfäulnis im Darm leicht resorbierbare und verwertbare Abbauprodukte. Sie dürften aber wohl kaum vom energetischen Standpunkte aus ins Gewicht fallen. Immerhin besteht aber doch die Möglichkeit, daß, nachdem schon im Dünndarm eine reichlichere Bakterienflora neuerdings nachgewiesen wurde, der bakterielle Einfluß auf die Zertrümmerung der Nahrungsstoffe ein größerer ist, als man bisher vermutete.

Die Tatsache des Vorhandenseins einer Unmenge bakterieller Keime im Verdauungskanal hat die Frage nach den natürlichen Schutzkräften einerseits und nach den durch die Anwesenheit der Bakterien für den Organismus jederzeit gegebenen Gefahren andererseits, logischerweise entstehen lassen. Schon Schütz hat auf die bakteriziden Eigenschaften der Dünndarmepithelien hingewiesen. Neuerdings wurden dann von Bogendorfer<sup>1</sup> lipoidartige, bakterienhemmende Stoffe im Dünndarmsaft und den Dünndarmepithelien nachgewiesen. Sie wurden von Bogendorfer als Bakteriostanine bezeichnet. Sie finden sich nur in der Dünndarmschleimhaut, und sind mit Alkohol oder Äther extrahierbar. Diese Bakteriostanine haben dieselben Eigenschaften wie die Hemmungsstoffe bakteriellen Ursprungs. Bogendorfer erblickt in dem Vorhandensein dieser Bakteriostanine im Dünndarmsaft die Hauptursache der relativen Keimarmut des Dünndarms. Wenn die Dünndarmflora pathologischerweise stark vermehrt ist, so finden sich dementsprechend keine Hemmungsstoffe im Darmsaft. Kochen des Bakteriostanine enthaltenden Darmsaftes hob die Hemmungswirkung auf. Der Grad der Hemmung des Darmsaftes scheint zu variieren, vor allem kommt es darauf an, ob die betreffende Bakterienart zu den obligaten Dünndarmbakterien gehört oder nicht. Die H-Ionenkonzentration des Darmsaftes scheint weniger von Bedeutung zu sein. Interessanterweise heben schon geringfügige Schleimhautschädigungen, wie sie durch gewisse Pharmaka (z. B. Kolozynthin, Podophyllin) hervorgerufen werden, die bakterienhemmende Eigenschaft der Darmschleimhaut auf. Jedenfalls stirbt

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, 1924; Bd. 52, 1926.

die Hauptmasse der Darmbakterien im Colon transversum und descendens ab, so daß 99% der Kotbakterien tot sind. Zweifelsohne kommt diesbezüglich der Koteindickung im Colon durch Wasserresorption eine Bedeutung zu. Inwieweit Endotoxine der Bakterien selbst eine Rolle spielen, ist nicht entschieden, und ebenso, inwieweit hier gegenseitig Entgiftungsprozesse eingreifen. Es scheint normalerweise ein Antagonismus zwischen dem Wachstum anaerober und aerober Darmbakterien vorhanden zu sein. Vor allem dürften die bei dem bakteriellen Kohlehydratabbau gerade in den oberen Darmabschnitten entstehenden Säuren ein Auftreten von Eiweißfäulnis hindern, so daß letztere erst in den tieferen Darmabschnitten mit dem Eintritt der alkalischen Reaktion vor sich gehen kann. Der besondere Nutzen einer ausgedehnten normalen Darmflora wurde besonders von Schottelius<sup>1</sup> vertreten. Durch Überwuchern der normalen Keime werden in den Darm eingedrungene pathogene Bakterien vernichtet. Durch Resorption der Stoffwechselprodukte resp. Endotoxine zugrunde gegangener Bakterien soll es zu einer Antikörperbildung im Blute kommen. In der Tat finden sich auch im Blute normalerweise Antikörper den verschiedensten Darmmikroorganismen gegenüber. Die kontinuierliche Resorption toxischer Substanzen vom Dickdarm aus spielt in der bekannten Lehre von Metschnikoff<sup>2</sup> eine ausschlaggebende Rolle. Nach ihm sind es bei der Eiweißfäulnis im Darm entstehende Toxine, die nach ihrer Aufsaugung eine Reizung der Gefäßintima bedingen und dadurch die Ursache zu atherosklerotischen Prozessen abgeben. Diese Theorie von der Ursache der Alterserscheinungen führte Metschnikoff auch zu therapeutischen Vorschlägen. Da die Milchsäurebakterien die stärksten Gegner der Eiweißfäulnis sind, so schlug er vor, sie in großen Mengen in Form von Kefir, Ja-Urt usw. zuzuführen und dadurch das frühzeitige Altern zu bekämpfen. Diese Vorstellungen Metschnikoffs basieren auf der von Bouchard<sup>3</sup> aufgestellten Lehre der Autointoxikation. Ihre Pointierung führte schließlich zu dem bizarren Vorschlag der Exstirpation des Dickdarms, als der Quelle der vermeintlichen Intoxikationsprodukte. Daß die Metschnikoffsche Theorie eine Irrlehre ist, wissen wir heute. Man hat schließlich alles, was man nicht definieren konnte, in den Sammelbegriff der intestinalen Intoxikation hineingezwängt, und damit den der Bouchardschen Lehre zugrunde liegenden Gedanken, der sicher etwas Wahres in sich schließt, verschleiert. Wir verweisen diesbezüglich auf die autoritative Kritik von Fr. v. Müller<sup>4</sup>. Nun werden in der Tat dauernd Giftstoffe von der Darmschleimhaut resorbiert, die teilweise wohl, soweit sie, wie schon erwähnt, als Ätherschwefelsäuren u. a. gekuppelt wurden, eine Entgiftung erfahren. Man hat deshalb auch das Maß der Indikan- und Ätherschwefelsäureausfuhr im Urin als Gradmesser der enterogenen Eiweißfäulnis betrachtet. Das ist jedoch nur mit einer großen Einschränkung richtig, da wir durch die Urinausscheidung — normale Kreislauf- und Nierenfunktion vorausgesetzt — nur über die Resorptionsgröße, keineswegs aber über die Bildung, quantitativ orientiert werden.

Wir wissen vor allem durch die Untersuchungen von Ellinger, daß das Tryptophan als die Quelle des Indikans zu betrachten ist. Im Darm wird durch das Trypsin die Tryptophangruppe freigelegt. Die normale Pankreasfunktion ist deshalb für die Indikanbildung von Bedeutung. Aus dem Tryptophan entsteht durch Bakterien im Darm das Indol, letzteres wird in den Geweben zu Indoxyl oxydiert und an Schwefelsäure gekuppelt, dabei scheint die

<sup>1</sup> Arch. f. Hyg. Bd. 42, 1902.

<sup>2</sup> Optimistische Weltanschauung. München 1908.

<sup>3</sup> Leçons sur les auto-intoxications. Paris 1887.

<sup>4</sup> Über das Altern. Sammlung von Volkman, Leipzig 1915.

Leber eine Rolle zu spielen, und als indoxylschwefelsaures Kalium (Indikan) ausgeschieden, ein kleiner Teil gelangt mit Glykuronsäure gepaart zur Ausfuhr. Neben dieser intestinalen Indikanurie kann es auch bei jauchigen Prozessen außerhalb des Darmkanals zu einer Bildung von Indikan kommen (septische oder extraintestinale Indikanurie). Außerdem kommt noch hinzu, daß auf Grund der Untersuchungen von Baar<sup>1</sup> im venösen Blute höhere Indikanwerte nachgewiesen werden, als im arteriellen Blute, so daß der Gedanke an eine „metabolische“ Indikanämie nicht ganz von der Hand zu weisen ist.

Eine derartige, nicht auf Bakterieneinwirkung, sondern auf fermentativer Spaltung im Eiweißstoffwechsel beruhende Indikanurie macht Rückschlüsse auf die Eiweißfäulnis im Darm noch unsicherer. Immerhin ist es fraglos, daß gerade Stauungen im Dünndarm, wie wir sie vor allem bei Stenosen finden und die immer mit starker Eiweißfäulnis einhergehen, eine ausgesprochene Indikanurie machen. Und man wird ganz allgemein eine starke Vermehrung der Indikan- und Ätherschwefelsäureausfuhr mit abnormen Fäulnisprozessen im Darm in Zusammenhang bringen dürfen. So wurde von v. Noorden eine sensible Polyneuritis mit starker Indikanurie beschrieben, die nach Beseitigung der Darmstörungen verschwand. Wir kennen auch sonst zahlreiche Beispiele für die pathogenetische Bedeutung von Toxinen verschiedener Darmparasiten. Bei den infektiösen Darmkrankungen liegen die ätiologischen Verhältnisse klar. Wir zählen diese Krankheitsbilder im allgemeinen nicht zu den Autointoxikationen. Ebenso bekannt sind die toxischen Produkte der Helminthen. Teilweise handelt es sich bei diesen Toxinen um lipoidartige Körper und ungesättigte Fettsäuren, die besonders bei Schädigungen der Darmwand in größerer Menge zur Resorption gelangen und hämolytisch wirksam werden können. Aber auch wasserlösliche Toxine von Darmparasiten scheinen nach den Untersuchungen von Seyderhelm für die Pathogenese der perniziösen Anämie von Bedeutung. Aber nicht nur pathogene Keime, sondern auch die Bakterien der normalen Darmflora bilden Toxine. Dadurch muß die Möglichkeit von Beziehungen der letzteren zu pathogenen Zuständen gegeben sein, gerade sie würden unter den Begriff der intestinalen Intoxikation fallen. Die Indikanurie als Indikator versagt hier oft. Man muß immer bedenken, daß noch andere Giftprodukte bei der Eiweißfäulnis entstehen können. Auf diesen Gedankengängen beruht der „urotoxische Koeffizient“ von Bouchard, der den Grad der Giftigkeit des menschlichen Harnes zu bestimmen sucht. Nach Fleischnahrung soll der Harn am giftigsten sein. Der Harn Kranker ist im allgemeinen toxischer als der von Gesunden. Die Anisotonie des Harnes spielt bezüglich des Grades der Giftigkeit eine Rolle, vor allem steht das Kalium im Vordergrund. Aber auch organische Substanzen sind von Bedeutung. So wurde an Eklampsieharnen gezeigt, daß gerade den nicht dialysablen Substanzen toxische Wirkungen zukommen. Es wurden pressorisch und depressorisch wirkende Stoffe beschrieben, ebenso solche von Alkaloidcharakter. Über die chemische Natur dieser Substanzen ist aber wenig bekannt. Zum Teil handelt es sich wohl um Körper, die zu den Amininen zu rechnen sind. Auch in den Fäzes wurden solche Stoffe aufgefunden. Beim bakteriellen Abbau der Eiweißkörper resp. der Aminosäuren, spielt, im Gegensatz zur fermentativen Spaltung, die Dekarboxylierung eine größere Rolle, so kommt es zur Bildung von Amininen. So wurde im Cholerastuhl Tetramethyldiamin nachgewiesen. Ebenso fand sich in den Fäzes von Enteritiskranken Histamin, und es gelang, aus diesen

<sup>1</sup> Die Indikanämie. Berlin-Wien 1922.

Stühlen eine Bakterienart zu isolieren, die aus dem ungiftigen Histidin das toxisch wirkende Histamin (Imidazolyläthylamin) abzuspalten vermag. Nicht nur Cholera-, sondern auch Tetanusbazillen vermögen Diamine zu bilden. Normalerweise scheinen im Harn nur Spuren von Diaminen vorzukommen. Auch das Tyramin (p-Oxyphenyläthylamin) entsteht im menschlichen Darm als bakterielles Stoffwechselprodukt. Beim Tryptophanabbau scheint sich durch bestimmte saprophytäre Keime ein Amin, das Indoläthylamin (Tryptamin) bilden zu können. Bei diesen Aminen handelt es sich meist um Stoffe, die schon in kleinen Mengen auf die glatte Muskulatur und das Nervensystem äußerst wirksam sind. Ihre pathogenetische Bedeutung muß zugegeben werden. Die Pädiatrie hat die Bilder der intestinalen Intoxikationen klinisch scharf herausgearbeitet. Man sieht, daß die Eiweißfäulnis weiter zu fassen ist, als sie sich in dem Begriff der Indikanurie ausdrückt. Zweifelsohne sind auch manche exsudativen Hauterkrankungen (Urtikaria, Erythema exsudativum) intestinalen Ursprungs. Inwieweit urtikarielle Exantheme nach bestimmten Nahrungsstoffen, die für die Mehrzahl der Menschen indifferent sind, als echte Anaphylaxie im Sinne Friedbergers, bedingt durch eine abnorme Durchlässigkeit des Darmepithels für gewisse Stoffe, aufzufassen sind, harret noch der Entscheidung. Nach Staehelin gehören auch gewisse Formen des zirkumskripten Hautödems hierher. Sehr häufig sehen wir gerade im Gefolge von Darmstörungen nervöse Symptome auftreten. Vielfach ist es nicht leicht, hier Ursache und Wirkung auseinanderzuhalten. Aber oft verschwinden mit dem Beseitigen der Darmerscheinungen auch die nervösen Beschwerden, vor allem bei der Obstipation. Man wird in solchen Fällen eine enterogene Intoxikation nicht ablehnen können. Die Bakterienarmut des Obstipationskotes spricht keinesfalls dagegen, da es in diesem Falle nicht nur auf die Masse, sondern auch auf die qualitativen Abbaufähigkeiten der Bakterien ankommt. Eine klinische Präzisierung ist heute noch nicht möglich. Eine schärfere chemische und pharmakodynamische Analyse wird uns hier noch klinische Typen differenzieren. Aber wir glauben den Standpunkt von Adolf Schmidt und v. Noorden anerkennen zu müssen: „Wir halten es für einen Pharasaismus der Exaktheit, wenn man enterogene Intoxikation nur deshalb nicht anerkennen will, weil es unmöglich ist, das Gift im Reagenzglas nachzuweisen und chemisch zu charakterisieren. Damit wollen wir nicht diejenigen entschuldigen, die ganz uferlos und kritiklos das bunteste Gemisch von Krankheitszuständen dem Begriff „enterogene Autointoxikation“ unterordnen.“

Man muß auch immer bedenken, daß die Bakterienflora des Darmes variabel ist. Sie ist weitgehend durch die Art der Ernährung bestimmbar. Auch die Absonderung der Verdauungssäfte ist in dieser Hinsicht nicht gleichgültig, besonders insoweit, als die Reaktion des Darmsaftes auf die Entwicklung einzelner Bakterienarten von Einfluß ist. Ich glaube auch an eine Mutation der Bakterien, vor allem in der Koligruppe. Sie könnte klinisch besondere Bedeutung erlangen.

Wir kennen unter den funktionellen Störungen der Darmverdauung den Typus der „gastrogenen Darmdyspepsie“ sehr gut. Gerade bei der Achylia gastrica, wo dem Darm ein unvorbereitetes, schwer verdauliches, dazu noch infolge Wegfalles der desinfektorischen Wirkung der Salzsäure keimreiches Material zufließt, ist die Gelegenheit zu intestinalen Fäulnis- und Gärungsprozessen besonders günstig. Vor allem kommt es zu einer ungenügenden Verarbeitung der bindegewebigen Nahrungsbestandteile, die für den Dünndarm einen weiteren mechanischen Reiz bedeuten. Gesellt sich in solchen Fällen noch eine Unterfunktion des Pankreas hinzu, so ist das Milieu für Zersetzungsprozesse noch günstiger, auch ohne begleitende Steatorrhöe. Dazu

kommt noch, daß die mit den Fäulnisprozessen verbundene Reizung der Schleimhaut, die meist auch eine vermehrte Sekretion bedingt, die bakteriziden Eigenschaften der Dünndarmepithelien schädigt. Die Frage bezüglich des Vorkommens einer Pankreasinsuffizienz ist allerdings noch umstritten, da die Salzsäure sicher nicht der einzige Sekretionsreiz für das Pankreas ist. Jedenfalls dürfte aber die Achylia pancreatica als Folge der Achylia gastrica nicht so häufig sein, wie das von Groß behauptet worden ist. Ob Hypofunktionen vorkommen, wissen wir nicht. Sie sind aber denkbar. Aber nicht nur bei abnormer intestinaler Eiweißfäulnis sehen wir dyspeptische Symptome auftreten, sondern auch die Kohlehydratgärung kann zu solchen Störungen Veranlassung geben. Von Adolf Schmidt und J. Strasburger wurde zuerst das klinische Bild der „intestinalen Gärungsdyspepsie“ abgesondert. Die sauren Zersetzungsprodukte der Kohlehydratgärung führen dabei zu Reizzuständen der Darmschleimhaut, wobei fraglos ätiologisch eine individuell variable Reizbarkeit der Darmschleimhaut den bei der Kohlehydratgärung entstehenden Säuren gegenüber wesentlich mitspielt.

Man muß auch in Betracht ziehen, daß die resorptiven Fähigkeiten der Darmschleimhaut von den verschiedensten Faktoren abhängig sind. Nicht nur die im Darmrohr entstehenden Abbauprodukte, besonders soweit sie von der Norm abweichen und Reizungen bedingen, wirken in dieser Hinsicht modifizierend, sondern der gesamte muskuläre und sekretorische Tonus des Darmes ist darauf von Einfluß. Erkennt man an, daß durch nervöse Reize Ionenverschiebungen zustande kommen und umgekehrt, so zeigt sich auch hierin ein Variationsmoment für die Resorption. Auch endokrine Einflüsse können mitspielen. Diese Summe von Faktoren, die im einzelnen gar nicht abschätzbar sind, läßt es schon von vornherein unwahrscheinlich erscheinen, klinisch Typen der intestinalen Intoxikation aufzustellen. Auch hier stoßen wir auf das individuelle Bereitschaftsmoment.

Was die Aufsaugung der Nahrungsstoffe anbelangt, so bedingen Durchfälle, soweit es sich nicht um foudroyante Formen handelt, keine wesentliche Verschlechterung der Resorptionsbedingungen. Letztere zeigen sich aber, wenn ein Ausfall der fermentativ wirkenden Verdauungssäfte vorhanden ist. So sehen wir bei der Achylia gastrica die schlechte Bindegewebsverdauung, bei der Achylia pancreatica die ungenügende Resorption von Fetten und stickstoffhaltigen Bestandteilen, ebenso finden wir große Fettverluste in den Fäzes, wenn infolge Fehlens der Gallensäuren bei Ikterus die für die Resorption der Fette nötige Emulgierung und Lösung derselben wegfällt. Ungenügende Erschließung der pflanzlichen Hüllsubstanzen kann zu schlechter Resorption von Stärke und Pflanzeneiweiß die Veranlassung geben. Meist treten zu diesen Resorptionsstörungen durch den Reiz von Zersetzungsprodukten oder durch ungenügend verdautes Material noch Sekretionsanomalien im Sinne einer vermehrten Darmsekretion hinzu. Letztere kann, wenn es sich um Bakterientoxine als auslösende Momente handelt, abundant sein, wie bei den Reiswaasserstühlen der Cholera. Meist sehen wir mit ihr eine vermehrte Peristaltik verbunden. Das wesentliche Moment der Diarrhøe ist aber immer die vermehrte Sekretion. Daß letztere auch von endokrinen Einflüssen abhängig ist, zeigen die Diarrhøen des Morbus Basedowii, ebenso kennen wir ihre nervöse Auslösung, es sei diesbezüglich nur an die Schleimabsonderung bei der Colica mucosa erinnert.

Eine Trennung der reinen Sekretion eines vorwiegend schleimhaltigen Darmsaftes von der Exsudation eines entzündlichen eiweißhaltigen Produktes ist klinisch schwer durchführbar. Die Sekretionsstörung kann den ganzen Darm befallen, wie bei den infektiösen Formen der Gastroenteritis, oder nur einzelne

Teile des Darmrohres, vor allem den Dickdarm. Meist finden sich dabei auch Störungen der Motilität, im Sinne einer Steigerung derselben, d. h. es treten Durchfälle auf. Nicht jede vermehrte Peristaltik bedeutet Durchfall, dazu bedarf es vor allem eines wasserreicheren Stuhles. Letzterer kann durch eine zu rasche Passage des Dickdarms bedingt sein, so daß die Wasserresorption ungenügend ist, oder letztere ist selbst gestört. So sehen wir eine Steigerung der motorischen Funktion des Darmes durch die verschiedensten Momente erreichbar. Vor allem vermögen unverdauliche Nahrungsbestandteile (Zellulose) die Peristaltik anzuregen. Davon machen wir bei bestimmten Formen der Obstipation therapeutischen Gebrauch. Ebenso kann die Peristaltik durch chemische Reize, seien es solche der Nahrungsbestandteile selbst, oder von Zersetzungsprodukten derselben (Säuren, Gase), oder von bakteriellen Toxinen, gesteigert werden. Der vermehrten Absonderung von Darmsekret als ätiologischem Moment haben wir schon gedacht. Vor allem spielt aber auch die erhöhte Reizbarkeit der nervösen Darmzentren eine Rolle. Nicht nur entzündliche Prozesse der Darmschleimhaut selbst wirken hier reizend, sondern auch auf dem Blutwege sind innersekretorische Beeinflussungen möglich, sei es durch toxische Produkte, ich erinnere an die Diarrhöen bei den verschiedensten infektiösen Erkrankungen ohne lokale Beteiligung des Darmes am infektiösen Prozeß, sei es durch innersekretorische Stoffe, wie die häufigen Diarrhöen beim Morbus Addisonii und Morbus Basedowii dartun. Wir haben schon im physiologischen Teil auf die nervöse Steuerung der Darmfunktion durch die extraintestinalen Nerven hingewiesen. Ihre Bedeutung in der Genese der Funktionsstörungen ist augenscheinlich. Wir denken jetzt nicht an organische Läsionen bestimmter Nervenbahnen und Zentren, sie bedingen selbstverständlich pathologische Reaktionen im Erfolgsorgan. Weit häufiger sehen wir die rein funktionell nervösen Abartungen, die dann vielfach zu psychogenen Fixationen führen, es soll nur an das Bild des Darmneurasthenikers mit seinen Angstdiarrhöen erinnert werden. Gerade auch bei der entgegengesetzten motorischen Funktionsstörung, der verminderten Peristaltik, stoßen wir immer wieder auf dieselben Faktoren. Die habituelle Obstipation, sei es, daß es sich um die hypoperistaltische oder spastische, resp. um die Mischform beider handelt, wurzelt so häufig tief in einer neuropathischen Bereitschaft. Selbstverständlich kann jede unzweckmäßige, vor allem zu einseitige Ernährung mit schlackenarmer Kost, zur Obstipation führen. Dabei sehen wir die bessere Ausnützung der Nahrung, die Hyperpepsie im Sinne J. Strasburgers, nicht als Ursache, sondern mit v. Noorden als Folge der Motilitätsstörungen an. Und zweifelsohne bedingen gerade hier Gewohnheiten, soziales Milieu u. a. ein abwechslungsreiches individuelles Bild. Die neurogenen Einflüsse, seien sie nun reflektorisch oder zentral ausgelöst, dominieren aber doch vielfach. Hier stoßen wir immer wieder auf die „vegetativ Stigmatisierten“, und das konstitutionelle Moment findet sich so häufig in der „vererbten Anlage“. Nicht unwichtig scheinen mir in dieser Hinsicht neuere Arbeiten von van der Reis<sup>1</sup>, die zeigen, daß der Darm normalerweise einen besonders starken Tonus besitzt. Diese Untersuchungen ergaben das überraschende Resultat, daß Schläuche von 2,20—2,70 m den gesamten Intestinaltraktus durchqueren. Dieser enorme Unterschied in der Länge des Verdauungsschlauches am Lebenden, im Gegensatz zur Leiche, wo die Länge des Verdauungstraktus von den Schneidezähnen bis zum Anus 8,0—8,9 m beträgt, ist auf die Verkürzung des lebenden Darms infolge eines sehr starken Muskeltonus zurückzuführen. Die Einwände von Ganter<sup>2</sup> scheinen mir durch van der

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 43, 1924.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 48, 1925.

Reis<sup>1</sup> einwandfrei widerlegt. Ein derartig maximaler Tonus bedeutet aber nach unseren Anschauungen eine ausgesprochene Reaktionsbereitschaft gerade nach der Seite der sympathikomimetischen Pharmaka. Das scheint uns auch in funktionell pathogenetischer Hinsicht beachtenswert, besonders wenn man bedenkt, daß dieser hohe Tonus nicht gleichmäßig über den ganzen Darm ausgedehnt zu sein braucht. Die vielfach beachteten Divergenzen im pharmakologischen Versuche zwischen einzelnen Individuen und zwischen überlebendem Darm und Darm in situ, dürften vielleicht in Tonuschwankungen beruhen, die jedenfalls am intakten Tier wesentlich andere sind als am herausgeschnittenen überlebenden Darmstück. Untersuchungen am menschlichen Darm über einzelne Bewegungsvorgänge unter Zugrundelegung der vom Herzen her bekannten Partiarfunktionen, wie sie von Ganter<sup>2</sup> begonnen wurden, scheinen mir in dieser Hinsicht aussichtsreich.

### Die sekretorische Funktion der Leber<sup>3</sup>.

Über die Beziehungen der Leberzellen zu den ihr mit dem Pfortaderblut zugeführten Bestandteilen des Chymus haben wir in den Kapiteln über den Eiweiß-, Fett-, Phosphatid- und Kohlehydratstoffwechsel eingehend gesprochen. Auch die entgiftende Funktion der Leber hat uns bei der intestinalen Intoxikation schon beschäftigt. Inwieweit die Leber als regulatorisches Organ des Wasserstoffwechsels, als ein dem Herzen vorgeschaltetes Stauwehr, gegen zu große Überschwemmung mit Flüssigkeitsmengen (Jamada<sup>4</sup>) zu betrachten ist, werden wir bei der Kreislaufpathologie noch zu erörtern haben. Hier soll uns nur das charakteristische Sekret der Leber, die Galle, beschäftigen. Die Ausscheidung der Galle findet kontinuierlich statt, aber quantitativ ungleichmäßig. Es bestehen diesbezügliche Abhängigkeiten von der Nahrungsaufnahme. So soll nach Heidenhain beim Hunde in der 3.—6. und in der 13.—15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme die Sekretionsgeschwindigkeit am größten sein. Auch die Zusammensetzung der Nahrung ist auf den zeitlichen Eintritt der Sekretionssteigerung von Einfluß. Letztere tritt am frühesten nach Kohlehydratzufuhr, später nach Eiweißnahrung und am spätesten nach Fettnahrung auf. Dabei ist aber der Grad der Sekretion auf Fleischnahrung am intensivsten.

Auch Fette steigern die Sekretion, während Kohlehydrate zwar nur eine geringe Mehrabsonderung bedingen, aber trotzdem für den geregelten Sekretionsmechanismus nötig zu sein scheinen. Über die Menge der in 24 Stunden zur Ausscheidung gelangenden Galle liegen experimentelle Angaben vor, es bestehen aber große individuelle Unterschiede. Beim Menschen schwanken die Zahlen zwischen 700 bis etwa 1200 ccm Galle in 24 Stunden. Zweifelsohne gibt es außer der Nahrung noch andere Sekretionsreize für die Leberzellen. Auch im Hunger wird Galle ausgeschieden. Mit der Pfortader gelangen die verschiedensten Sekretionsstimulantien zu den Leberzellen. Wir wissen schon seit den Untersuchungen von Bayliss und Starling, daß das Pankreassekretin auch die

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 52, 1926.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 42, 1924. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 144, 1924. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, 1924.

<sup>3</sup> Fischer, Im Handb. d. Biochem. Bd. 1. Jena 1924. — Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chem. Bd. 1. Berlin-Wien 1923. — Fischer, Ergebn. d. Physiol. Bd. 15, 1916. — Hammarsten, Ergebn. d. Physiol. Bd. 4, 1905. — Dalmer, Im Handb. d. Biochem. Bd. 1. Jena 1924. — Wohlgemuth, Im Handb. d. Biochem. Bd. 4, 1925. — Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chem. München 1926. — Fürth, Lehrb. d. physiol. u. pathol. Chem. Bd. 1. Leipzig 1926.

<sup>4</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 122, 1921.

Lebersekretion energisch beeinflusst. Ferner haben die Experimente von Schiff uns die diesbezügliche Bedeutung des „Darm-Leberkreislaufes“ der Galle veranschaulicht. Ein Teil der Galle wird im Darm wieder resorbiert und gelangt so durch die Pfortader zur Leber und löst eine starke Sekretion von Galle aus. Das wirksame Prinzip sind die Gallensäuren. Die Innervation der Leber ist sowohl eine parasympathische, vor allem durch den linken Nervus vagus, als auch eine sympathische durch die Nervi splanchnici über das Ganglion coeliacum. Daß die Gallensekretion nervös beeinflussbar ist, kann heute keinem Zweifel mehr unterliegen, und zwar dürfte Vagusreizung eine Förderung, Sympathikusreizung eine Hemmung der Sekretion bedingen. In gleichem Sinne spricht die von Langheinrich (unter Heyer) beim Menschen nachgewiesene psychische Beeinflussung der Gallenabsonderung. Diese Tatsachen werden uns bei der Besprechung der Pathogenese bestimmter Dysfunktionen der Leber noch näher beschäftigen.

Die Hauptbestandteile der Galle sind die gallensauren Salze, die Gallenfarbstoffe, Cholesterin, Fette, Phosphatide und von Mineralien vor allem Chlornatrium, Chlorkalium, Kalziumphosphat, Magnesiumphosphat und Eisen. Die Lebergalle unterscheidet sich in der Zusammensetzung sehr wesentlich von der Blasengalle. Erstere ist dünnflüssig, klar und meist von goldgelber Farbe, während die Blasengalle infolge von Eindickung und Beimengung von Schleim dickflüssig, zähe und von dunkler Farbe ist. Dementsprechend ist die Lebergalle auch ärmer an festen Bestandteilen. Bezüglich der Analyse verweise ich auf die Lehrbücher der Physiologie. Was uns hier besonders interessiert, sind zwei Bestandteile der Galle, die auch klinisch von Bedeutung sind, nämlich die Gallensäuren und die Gallenfarbstoffe.

### Die Gallensäuren.

Die Gallensäuren sind in der Galle an Alkalien gebunden. Es sind gepaarte Säuren, und zwar ist von den zwei Hauptvertretern derselben in einem Falle die Cholsäure an Glykokoll zur Glykocholsäure, im anderen Falle an Taurin zur Taurocholsäure gekuppelt. Das Glykokoll haben wir schon früher beim Eiweißstoffwechsel als Baustein des Eiweißes kennen gelernt und auch die Entstehung des Taurins aus dem Zystein durch Oxydation und Dekarboxylierung ist uns dort schon begegnet. In der menschlichen Galle ist mehr Glykocholsäure als Taurocholsäure enthalten. Außer diesen Säuren finden wir noch die Desoxycholsäure. Die Galle des Menschen scheint an dieser Säure besonders reich zu sein. Das Verhältnis zur Cholsäure beträgt 1 : 3, während es in der Rindergalle 1 : 8 ist.

Das ist um so bedeutsamer, als die Desoxycholsäure nach den grundlegenden Untersuchungen von Heinrich Wieland und seinen Schülern die ausgesprochene Neigung zur Bildung von Additionsverbindungen zeigt. Wieland und Sorge<sup>1</sup> konnten zeigen, daß die von Latschinoff entdeckte Choleinsäure eine wohldefinierte Molekularverbindung aus Desoxycholsäure und Fettsäuren (Palmitin- und Stearinsäure) ist. Und zwar kommen auf 1 Molekül Fettsäure 8 Moleküle Desoxycholsäure. Trotz des hohen Molekulargewichtes von 3420 kristallisiert die Verbindung. Auch Kaprylsäure, Buttersäure, Propionsäure und Essigsäure, nicht aber die Ameisensäure, liefern derartige Choleinsäuren, d. h. Additionsprodukte mit der Desoxycholsäure. Weiterhin zeigten sich die verschiedensten organischen Verbindungen zu solchen Anlagerungen befähigt, so wurden Choleinsäuren mit Benzoesäure, Benzaldehyd, Kampher, Phenol, Karvon, Salol, Cholesterin und Alkaloiden dargestellt. Dabei ist die Bindungskraft der Desoxycholsäure in Salzform stärker als im Zustand der freien Säure.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 97, 1916.

Auch für die gepaarten Desoxycholsäuren, Glykodesoxycholsäure und Taurodesoxycholsäure, treffen diese Angaben zu<sup>1</sup>. Dieser Nachweis ist wichtig, da wahrscheinlich in der Galle vorwiegend die Salze der gepaarten Gallensäuren enthalten sind. Während also die aus der Galle gewonnenen freien Desoxycholsäuren das Choleinsäureprinzip zeigen, geben es die synthetisch aus Desoxycholsäureazid und Glykokoll resp. Taurin dargestellten Paarungsprodukte nur in Form ihrer Natronsalze. Der Fähigkeit der Desoxycholsäure zur Bildung von Additionsprodukten der verschiedensten Art, von Wieland allgemein als „Choleinsäureprinzip“ bezeichnet, kommt eine überaus große physiologische Bedeutung zu. Die lösenden Eigenschaften der Galle sind darin begründet. Wasserunlösliche Stoffe können durch Bindung an die Desoxycholsäure in lösliche, und damit resorbierbare, Produkte übergeführt werden. Die biologische Wertigkeit der Desoxycholsäure ist um so höher einzuschätzen, als es Wieland nicht gelang, mit der Cholsäure analoge Additionsprodukte zu erhalten. Außer der Cholsäure und Desoxycholsäure finden sich in der Galle des Menschen noch zwei weitere Gallensäuren. Von Wieland<sup>2</sup> wurde die von Hans Fischer<sup>3</sup> in Rindergallensteinen entdeckte Lithocholsäure auch in der menschlichen Galle nachgewiesen. Während von dieser Säure in der Rindergalle nur geringe Mengen vorhanden sind, etwa 2 g in 100 kg Galle, scheint in der menschlichen Galle ein Mehrfaches davon vorzukommen. Außerdem fanden Wieland und Revery<sup>4</sup> eine neue, mit der Desoxycholsäure isomere Säure, die sie als Anthropodesoxycholsäure bezeichneten. Ihre Menge in der menschlichen Galle ist recht bedeutend und kommt derjenigen der Desoxycholsäure nahezu gleich. Sie bildet charakteristische Kristalle und gibt eine ihr eigene intensive Farbenreaktion mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure. Es ergab sich, daß die Säure mit der von Windaus aus der Gänsegalle rein dargestellten Chenodesoxycholsäure identisch ist. Der Anthro-Desoxycholsäure fehlt die Fähigkeit der Desoxycholsäure zu Additionsverbindungen. Von Wieland und Revery wurden auch Gesamtanalysen der menschlichen Leihengalle durchgeführt, sie ergaben in einem Liter Galle:

- 13,4 g Biliverdin,
- 9,0 „ Fettsäuren,
- 3,5 „ Cholesterin,
- 14,6 „ Gallensäuren,
- 3,0 „ nicht definierte Substanz.

Auffallend ist der hohe Farbstoffgehalt der menschlichen Galle. Die Autoren konnten auch die Anwesenheit von Bernsteinsäure in der Galle in nicht unbeträchtlicher Menge dartun.

Die Cholsäure und ihre Derivate geben die Pettenkofersche Reaktion. Versetzt man eine cholsäurehaltige Flüssigkeit mit konzentrierter Schwefelsäure unter Vermeiden von zu starkem Erwärmen und setzt etwas Rohrzucker hinzu, so tritt eine kirschrote Farbe, die nach längerem Stehen in Purpurrot übergeht, auf. Die alkoholische Lösung des Farbstoffes zeigt im Spektrum zwei charakteristische Absorptionsstreifen. Die Pettenkofersche Reaktion beruht wahrscheinlich auf der Bildung von Methyloxyfurfurol, ähnlich der Selivanoffschen Lävulosereaktion. Die Konstitution der Gallensäuren hat durch die Arbeiten von Hans Fischer und Windaus, vor allem aber durch diejenigen von Heinrich Wieland und seiner Schule<sup>5</sup> eine weitgehende Aufklärung erfahren.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 106, 1919.

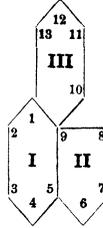
<sup>2</sup> Ebenda. Bd. 110, 1920; Bd. 148, 1925.

<sup>3</sup> Ebenda. Bd. 73, 1911.

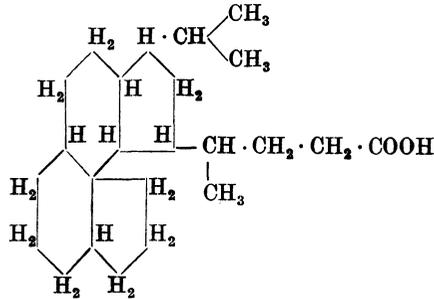
<sup>4</sup> Ebenda. Bd. 140, 1924.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 80, 1912; Bd. 97, 1916; Bd. 98, 1917; Bd. 106, 1919; Bd. 108, 1919/20; Bd. 110, 1920; Bd. 114, 1921; Bd. 119, 120, 123, 1922; Bd. 130, 134, 1924.

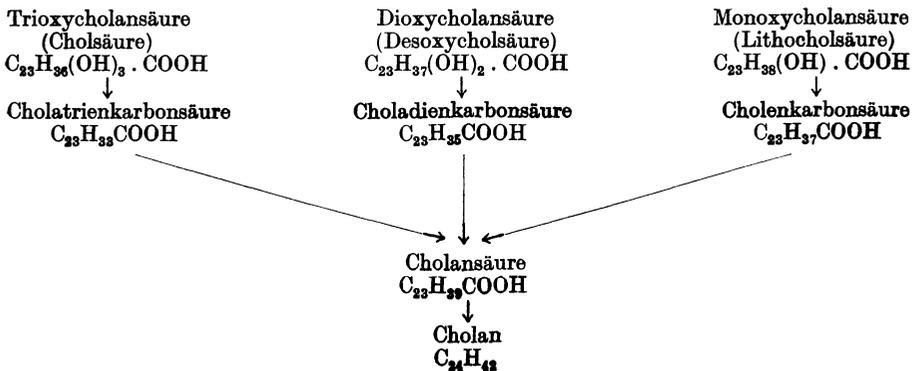
Bei der Hydrolyse der gepaarten Gallensäuren erhält man die drei einfachen Gallensäuren: Cholsäure, Desoxycholsäure und Lithocholsäure. Es sind stickstofffreie Säuren, die man als gesättigte einbasische Alkoholsäuren auffassen muß. Alle 3 Säuren lassen sich auf den gemeinsamen Kohlenwasserstoff  $C_{24}H_{42}$ , das Cholan, zurückführen, der 4 hydroaromatische Ringe enthält. Die C-Atome der Gallensäuren, ebenso des Cholesterins, werden nach folgendem Schema bezeichnet:



Die Konstitutionsformel der Gallensäuren ist noch nicht eindeutig geklärt. Nach den neuesten Feststellungen von Wieland und seinen Mitarbeitern<sup>1</sup> dürfte für das Molekül der Gallensäuren nachstehende Formel die größte Wahrscheinlichkeit haben:

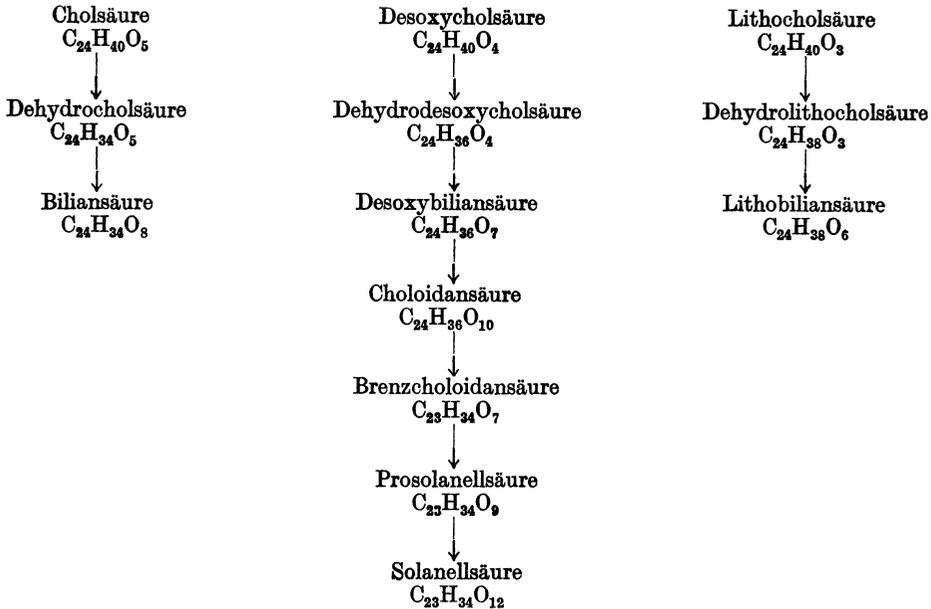


Durch Abspaltung der Hydroxylgruppen aus den 3 Gallensäuren gelangte Wieland mit Weil und Weyland zu der Cholatrien-Choladien und Cholenkarbonsäure. Diese ungesättigten Säuren ließen sich durch katalytische Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff zu Cholsäure reduzieren. Nach der Nomenklatur von Wieland ist dementsprechend die Cholsäure eine Trioxycholansäure, die Desoxycholsäure eine Dioxycholansäure und die Lithocholsäure eine Monoxycholansäure. Diese Ableitung wird aus dem folgenden Schema ersichtlich:



<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 161, 1926.

Der oxydative Abbau der Gallensäuren verläuft über die Dehydro-Gallensäuren zu den Biliansäuren. In geringer Menge, etwa 10%, entstehen dabei die isomeren Isobiliansäuren. Bei der oxydativen Aufspaltung der Desoxycholsäure gelangte Wieland schließlich bis zur Solanellsäure ( $C_{23}H_{34}O_{12}$ ). Letztere enthält nur noch einen Ring von dem ursprünglichen Gallensäureskelett. Das folgende Schema veranschaulicht den oxydativen Abbau:



Schon lange wurden nahe Beziehungen zwischen Cholesterin und Gallensäuren vermutet, da das Cholesterin auf Grund der Untersuchungen von Windaus ebenfalls vier hydrierte Ringe enthält, und als ein sekundärer, ungesättigter, hydroaromatischer Alkohol mit aliphatischer, verzweigter Seitenkette aufzufassen ist. Nachdem es Windaus gelungen ist, bei der Oxydation des Pseudocholestans, einem Isomeren des Cholestans und Stammkohlenwasserstoff des natürlich vorkommenden Reduktionsproduktes des Cholesterins, des Koprosterins, eine mit der Cholansäure identische Säure zu erhalten, kann an dem genetischen Zusammenhang zwischen Cholesterin und Gallensäuren, wie wir schon im entsprechenden Kapitel der Stoffwechsellhre erwähnt haben, nicht mehr gezweifelt werden. Nach Enderlen, Thannhauser und Jenke<sup>1</sup> verläuft die Gallensäureausscheidung „unabhängig von dem exogenen und endogenen Angebot an Sterinen“. Die Autoren denken deshalb an eine Synthese, und vermuten als Bausteine die Fettsäuren.

Wenn nach Cholesterinfütterung eine Mehrausscheidung von Gallensäuren vermißt wurde, so spricht das meines Erachtens keineswegs gegen die erwähnten Beziehungen zwischen beiden Stoffen, da der Organismus über ausgedehnte Cholesterindepots verfügt. Zudem zeigt der Cholesterinstoffwechsel Besonderheiten, auf die wir schon früher hingewiesen haben, und die sich vor allem in den negativen Cholesterinbilanzen äußern. Auch die bemerkenswerte Beeinflussung des Cholesterins durch strahlende Energie und die damit verknüpfte photodynamische Wirkung desselben lassen vermuten, daß vielleicht Depotcholesterin und im Zellstoffwechsel aktives Cholesterin biologisch doch

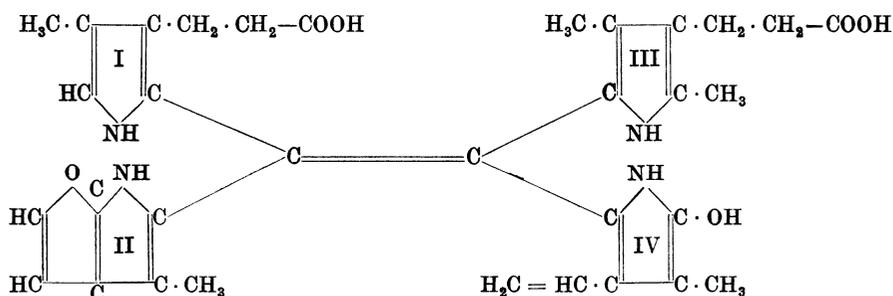
<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1926. Nr. 50.

verschieden sind. Dazu kommt noch, daß der Organismus das Cholesterin sicher synthetisch aufbauen kann. Von Troensegaard<sup>1</sup> wird das Cholesterin als prosthetische Gruppe im Serumglobulin betrachtet. Auch Küster<sup>2</sup> vermutet neuerdings im Hämoglobin einen Cholesterinkomplex. Man versteht nun die Schwierigkeiten in der Deutung von Fütterungsversuchen.

### Die Gallenfarbstoffe.

Unter normalen Verhältnissen finden sich in der menschlichen Galle von Farbstoffen das Bilirubin und Biliverdin, sie bedingen je nach ihrer Menge die mehr goldgelbe oder mehr grünliche Farbe der Galle. Durch Oxydation der Galle mit konzentrierter Salpetersäure, die eine Spur salpetriger Säure enthält, erhält man durch fortschreitende Oxydation ein lebhaftes Farbenspiel von grün (Biliverdin) über blau (Cholezyanin) zu roten und gelben Farbstoffen (Gmelinsche Reaktion). Das Biliverdin scheint kein einheitlicher Körper zu sein. Auch die übrigen Gallenfarbstoffe, wie sie in Gallensteinen nachgewiesen wurden, so z. B. das Choleprasin, Bilifuszin, Bilihumin u. a. sind nach Hans Fischer zum Teil Kunstprodukte auf Grund der Darstellungsmethode, zum Teil verdanken sie die Entstehung Fäulnisprozessen. Das Bilirubin entsteht im Organismus aus dem Blutfarbstoff, und zwar ist es als Derivat der prosthetischen Gruppe des Hämoglobins zu betrachten. Wir sehen deshalb auch bei starkem Blutzerfall, oder auch nach Bluttransfusionen eine Überproduktion von Gallenfarbstoff auftreten, die unter Umständen so stark sein kann, daß es zu einer Stauung des Farbstoffes und zu Ikterus kommen kann.

Über die Konstitution des Bilirubins und seinen Abbau sind wir vor allem durch die Untersuchungen von William Küster und Hans Fischer und deren Schüler unterrichtet. Küster konnte zeigen, daß aus Bilirubin dieselben Hämatinsäuren gewonnen werden können wie aus Hämatin. Außerdem enthält das Bilirubin, ebenso wie der Blutfarbstoff, vier Pyrrolkerne. Nach Hans Fischer kommt dem Bilirubin folgender Aufbau zu:



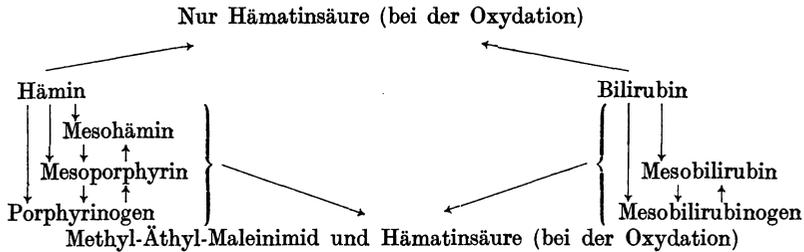
Jedoch ist diese Konstitution des Bilirubins noch nicht sicher erwiesen. Küster hat dementsprechend eine wesentlich andere Formel aufgestellt.

Das Häm in geht durch Reduktion, wie wir später noch genauer darlegen werden, in das Mesohäm in über und letzteres kann weiter durch Abspaltung des Eisens in Mesoporphyrin umgewandelt werden. Die Leukoverbindung des Mesoporphyrins ist das Porphyrinogen. Beide können gegenseitig ineinander übergehen. Ganz analoge Umwandlungsprodukte finden wir beim Bilirubin. So konnte Hans Fischer aus Bilirubin durch katalytische Hydrierung Mesobilirubin gewinnen. Ferner konnte er aus Mesobilirubin und aus Bilirubin

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 157, 1926.

<sup>2</sup> Ebenda. Bd. 151, 1926.

durch Reduktion mit Natriumamalgam das Mesobilirubinogen darstellen. Letzteres geht durch Behandeln mit Kaliummethylat wieder in Mesobilirubin über. Das Mesobilirubinogen ist die Leukoverbindung des Mesobilirubins und es ist mit dem Urobilinogen identisch. Die folgende Tafel nach Hans Fischer gibt diese Beziehungen am deutlichsten wieder:



Man erhält also aus den Derivaten des Blutfarbstoffes und des Bilirubins gemeinsame Spaltprodukte auf oxydativem Wege. Die Reduktion des Bilirubins mit Jodwasserstoff in Eisessig führt zur Bilirubinsäure, die durch Oxydation in die Xanthobilirubinsäure übergeführt werden kann. Der weitere Abbau führt zu Pyrrolbasen und Pyrrolkarbonsäuren. Von besonderer Bedeutung ist der von Fischer und Reindel<sup>1</sup> erbrachte Nachweis, daß Bilirubin und Hämatoidin identische Körper sind.

Schon Friedrich Müller<sup>2</sup> hatte gezeigt, daß bei einem Menschen mit totalem Choleochusverschluß die Fütterung von urobilinfreier Galle zum Auftreten von Urobilin im vorher urobilinfreien Harn führt. War damit der Übergang von Bilirubin in Urobilin im Darm physiologisch sichergestellt, so wurde durch Hans Fischer auch chemisch der Zusammenhang klargestellt. Aus Bilirubin erhält man durch Behandlung mit Wasserstoff in Gegenwart von kolloidalem Palladium oder Platinschwarz Mesobilirubin. Durch Reduktion des letzteren, ebenso von Bilirubin direkt, mit Natriumamalgam entsteht das Mesobilirubinogen, das mit dem Urobilinogen identisch ist. Beim Stehen an der Luft geht das Mesobilirubinogen (Urobilinogen) nicht etwa in Mesobilirubin über, sondern in Urobilin. Das Mesobilirubin ist sicher vom Urobilin verschieden, es liefert auch im Gegensatz zum Urobilin kein fluoreszierendes Zinksalz. Höchstwahrscheinlich ist also das Urobilin nicht das direkte Oxydationsprodukt des Mesobilirubinogens. Kämmerer<sup>3</sup> ist es unlängst gelungen, durch ganz bestimmte Bakterien sowohl Bilirubin, als auch Mesobilirubin, in Urobilin überzuführen. Es ist deshalb die Möglichkeit vorhanden, daß das Mesobilirubin als Zwischenstufe beim Übergang von Bilirubin in Urobilin auftritt (H. Fischer).

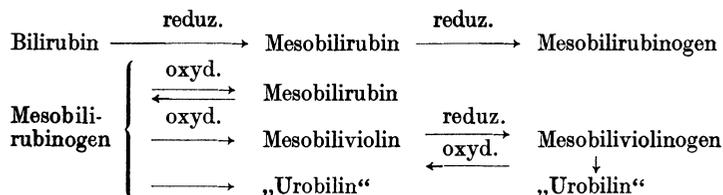
Eine Reindarstellung des Urobilins ist bis jetzt nicht gelungen, und alles spricht dafür, daß das „Urobilin“ keine einheitliche Substanz ist. Dies geht auch daraus hervor, daß nach Hans Fischer die verschiedensten einfachen und substituierten Pyrrole, ebenso die Leukoverbindungen der Porphyrine u. a., die Urobilinreaktion geben. Die Fluoreszenzprobe und ebenso die Ehrlichsche Aldehydreaktion sind also keineswegs spezifisch für Urobilin resp. Urobilinogen. Die Ehrlichsche Aldehydreaktion mit p-Dimethylamidobenzaldehyd geben alle nicht stabilen Pyrrole, die ein an einem Ring-C-Atom nicht substituiertes H-Atom besitzen (Fischer und Meyer-Betz).

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, 1923.

<sup>2</sup> Zitiert nach H. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 73, 1911.

<sup>3</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 141, 1923.

Durch konzentrierte Salzsäure und Eisenchlorid in der Hitze wird Mesobilirubinogen in einen blauvioletten Farbstoff übergeführt, das Mesobiliviolin. Letzteres liefert ebenfalls ein fluoreszierendes Zinksalz. Durch katalytische Hydrierung geht das Mesobiliviolin in einen mesobilirubinogenartigen Körper über, der eine ausgesprochene Aldehydreaktion gibt, er wird als Mesobiliviolinogen bezeichnet. Diese Substanz zeigt bei längerem Stehen mit alkoholischer Zinkacetatlösung eine intensive Urobilinreaktion. Diese recht verwickelten Verhältnisse veranschaulicht das folgende Schema von Hans Fischer und G. Niemann<sup>1</sup> am besten.



Der sicher nachgewiesene genetische Zusammenhang zwischen Urobilin und Bilirubin einerseits, und zwischen Bilirubin und Blutfarbstoff andererseits, hat den quantitativen Varianten der Urobilinausscheidung ein erhöhtes Interesse verliehen. Was die normale Urobilinausscheidung durch den Stuhl anbelangt, so beträgt sie nach Eppinger<sup>2</sup> 0,13 g täglich. Nach Adler und Sachs<sup>3</sup> liegen die täglichen Durchschnittswerte höher, nämlich bei 0,3–0,36 g. Im Urin sollen normalerweise nur Spuren zur Ausfuhr gelangen. Wichtig scheint diesbezüglich der Nachweis von Salén<sup>4</sup>, daß das Urobilin nicht kontinuierlich, sondern in zeitlichen Abständen, und zwar in Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr, im Harn sich vorfindet. Bei der Unsicherheit der chemischen Methoden des Urobilin- und Urobilinnachweises, vor allem in Anbetracht der chemischen Vielseitigkeit des klinischen Begriffes Urobilin und Urobilinogen, sind absolute Zahlen mit Vorsicht zu bewerten. Von Adler und seinen Mitarbeitern wurde die Abhängigkeit der Urobilinausfuhr im Kot und Urin von der Zufuhr der einzelnen Nahrungsstoffe geprüft. Es zeigte sich eine beträchtliche Steigerung des Koturobilins nach Fleischnahrung ohne entsprechende Vermehrung im Harn. Nur bei Leberschädigungen war auch das Harnurobin unter diesen Bedingungen vermehrt. Pflanzeneiweiß hatte nicht die Wirkung des Fleischeiweißes. Ebenso war Zuckerzufuhr von geringem Einfluß, während Fettnahrung die Urobilinausscheidung sogar verminderte. Im Hungerzustand findet man weniger Urobilin in den Fäzes, aber eine ausgesprochene Urobilinurie. Nach Adler beträgt das Mengenverhältnis von Harn- zu Stuhlurobin normalerweise  $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{30}$ . Dieser Quotient kann bei Lebererkrankungen bis auf  $\frac{1}{10}$ – $\frac{1}{1}$  oder sogar über 1 ansteigen. Die Urobilinausscheidung im Harn ist weitgehend unabhängig von dem Farbstoffangebot im Stuhl (Adler). Das ist verständlich, wenn man bedenkt, daß das vom Darm resorbierte Urobilin unter physiologischen Verhältnissen in der Leber zurückgehalten wird. Jedenfalls wird das von der Mehrzahl der Autoren angenommen. Die Frage, die klinisch zunächst zu entscheiden ist, ist die, ob physiologischerweise überhaupt Urobilin im Harn ausgeschieden wird. Gerade die Autoren, die sich um das Urobilinproblem am meisten verdient

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 137, 1924.

<sup>2</sup> Die hepato-lienalen Erkrankungen. Berlin 1920. S. 91.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 31, 1923.

<sup>4</sup> Acta med. scandinav. Vol. 60, 1924.

gemacht haben, wie H. Eppinger<sup>1</sup>, Fr. Fischler<sup>2</sup>, W. Hildebrandt<sup>3</sup> und Meyer-Betz<sup>4</sup> drücken sich in dieser Hinsicht etwas unklar aus. Denn wenn normalerweise überhaupt kein Urobilin im Harn ausgeschieden wird, dann wäre die Urobilinurie immer ein pathologisches Symptom. Die Untersuchungen von Salén haben nun in dieser Hinsicht Klarheit geschaffen. Danach ist die Urobilinurie ein durchaus physiologischer Vorgang. Man kann also nur die über die Norm hinausgehende Ausscheidung als pathologische Urobilinurie ansprechen. Der frisch entleerte Urin enthält nur Urobilinogen, das beim Stehen des Urins in Urobilin übergeht. In diagnostischer Hinsicht ist der Nachweis von Urobilinogen gleichwertig dem des Urobilins. Zum Nachweis des Urobilins benützen wir das Ehrlichsche Aldehydreagens, das jedoch nicht spezifisch ist, sondern ein allgemeines Reagens auf Pyrrole darstellt. Auch scheint sich nicht die gesamte Urobilinogenmenge an dem Reaktionsprozesse zu beteiligen und zudem dürfte während der Ausführung der Reaktion ein Teil des Urobilins in Urobilin übergehen. Die Methode arbeitet also sehr ungenau. Zweifelsohne ist der Nachweis des Urobilins, als fluoreszierendes Zinksalz, mit dem Schlesingerschen Reagens zuverlässiger. Auch deshalb, weil schon im frischen Urin durch Zufügen einiger Tropfen Jodtinktur sämtliches Urobilinogen sich leicht in Urobilin überführen läßt. Für eine quantitative Beurteilung ist die Bestimmung des auf diese Weise gewonnenen „Totalurobilins“ in der 24 stündigen Urinmenge unbedingt erforderlich. Der Nachweis des fluoreszierenden Zinksalzes gelingt bei starker künstlicher Lichtquelle im Dunkelmzimmer am besten. Jedenfalls konnte Salén zeigen, daß viele im Tageslicht negativen Fälle bei geeigneter künstlicher Beleuchtung ausgesprochen positiv sind. Zum Teil dürften die vielfach widersprechenden Angaben der Literatur über das normale Vorkommen des Urobilins im Urin darin ihre Erklärung finden. Noch wichtiger ist in dieser Hinsicht die von Salén nachgewiesene Tatsache, daß das Urobilin intermittierend ausgeschieden wird, und zwar zeigt die Ausscheidung eine deutliche Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr. Zwei bis drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme tritt regelmäßig, oft sogar eine sehr starke Urobilinausfuhr im Urin ein. Eine reichliche Mahlzeit ruft eine besonders starke Urobilinurie hervor, aber auch nach eiweißarmer Kost tritt dieselbe, wenn auch in geringerem Umfang, auf. Liegen die Mahlzeiten zeitlich weit auseinander, so können dazwischenliegende Urinportionen frei von Urobilin sein. Zuverlässige Resultate gibt also nur der 24stündige Sammelurin. Andererseits ist normalerweise ein Urin, der 5–6 Stunden nach einer Mahlzeit gelassen wird, urobilinfrei. Gibt ein solcher Urin noch eine Fluoreszenzreaktion, so ist das immer als pathologische Urobilinurie aufzufassen. Auf diese Weise gestaltet sich der Nachweis einer vermehrten Ausscheidung sehr einfach. Abweichungen von diesem Verhalten scheinen physiologischerweise nur während der Menses und Gravidität vorzukommen. Bezüglich der quantitativen Bestimmungsmethoden verweisen wir auf die erwähnten Arbeiten von Eppinger, Adler und Salén. Man hat die Entstehung des Urobilins bisher fast allgemein in den Darm verlegt. Der Gallenfarbstoff sollte danach durch Bakterien, vorwiegend im Dickdarm zu Urobilinogen reduziert werden. Ein Teil des dort gebildeten Urobilins wird mit den Fäzes entleert, ein anderer Teil gelangt zur Resorption und wird mit dem Pfortaderblut der Leber zugeführt. Letztere hält das Urobilin quantitativ zurück und benützt

<sup>1</sup> l. c.

<sup>2</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 93, 1908 und *Physiol. und Pathol. der Leber*. Berlin 1925.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59, 1906. Dtsch. med. Wochenschr. 1908. Münch. med. Wochenschr. 1909 und 1910.

<sup>4</sup> *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* Bd. 12, 1913.

es zu neuen Synthesen, vielleicht zum Aufbau von Bilirubin. Genaueres wissen wir darüber nicht. Das physiologische Vorkommen von Urobilin im Urin wurde damit erklärt, daß in den untersten Darmabschnitten auf dem Wege der Hämorrhoidalvenen, unter Umgehung der Pfortader, Urobilin direkt in das Cavasystem und so zur Niere gelangt. Jedenfalls gilt die Leber als ein absolut dichtes Filter für Urobilin. Dort wird letzteres weiter verarbeitet, nur kleine Mengen gelangen direkt in die Galle und kommen durch sie wieder zur Ausscheidung. Für die Regulation dieses Urobilinkreislaufes ist die Leber fraglos das wichtigste Organ. Jede Funktionsschädigung der Leber führt zu einer Störung dieses Kreislaufes. Und so ist die pathologische Urobilinogenurie resp. Urobilinurie eines der wichtigsten klinisch diagnostischen Zeichen einer gestörten Leberfunktion. Dementsprechend finden wir die pathologische Urobilinurie an erste Stelle bei Leberkrankheiten, sowohl bei der Leberzirrhose, als auch der Cholangitis, ebenso im Beginn der akuten gelben Leberatrophie und im Beginn und im Abklingen des sog. katarrhalischen Ikterus. Auch bei Herzfehlern, wenn Stauungen auftreten, also im Dekompensationsstadium, stoßen wir auf vermehrte Urobilinausscheidung im Urin. Voraussetzung ist normale Funktion der Niere, eine entzündlich veränderte Niere scheidet kein Urobilin aus. Auch die verschiedensten Intoxikationen (Blei, Alkohol) und Infektionskrankheiten (Skarlatina, Morbilli) können, insofern sie zu einer toxischen Beeinflussung der Leber führen resp. zu einem stärkeren Blutzerfall, eine pathologische Urobilinurie bedingen. Auch jede vermehrte Bildung von Muttersubstanzen des Urobilins, den Gallenfarbstoffen, wird im Sinne einer relativen Insuffizienz der Leber zu einer vermehrten Ausfuhr Veranlassung geben. So betrachten wir die pathologische Urobilinurie auch als Zeichen eines gesteigerten Blutzerfalls und finden sie dementsprechend bei der perniziösen Anämie und dem hämolytischen Ikterus.

Die Untersuchungen von Kämmerer und Müller<sup>1</sup> haben über die enterogene Entstehung des Urobilins interessante Tatsachen aufgedeckt. Sie konnten zeigen, daß dafür ein Synergismus von aeroben und anaeroben Bakterien nötig ist. Also die Urobilinbildung im Darm ist, wie das von Bienstock für die Eiweißfäulnis beschrieben wurde, ein kombinierter Vorgang, der durch verschiedene Aerobier eingeleitet, durch streng anaerobe Bakterien (Tennischlägerformen) aber im wesentlichen vollendet wird. Dabei ist die Wasserstoffionenkonzentration von Bedeutung, das Optimum liegt bei  $p_H = 8,0$ . Kohlenhydratgärung hemmt durch die dabei entstehenden Säuren die enterogene Urobilinbildung.

Ist nun der Darm die einzige Bildungsstätte des Urobilins? Eine Bildung des Urobilins im Gewebe (histogene Theorie) und in der Leber (hepatogene Theorie) wurden zur Diskussion gestellt. Vor allem von Fischler wurde auch experimentell versucht, die Möglichkeit einer hepatogenen Entstehung unter bestimmten Bedingungen darzutun. Trotz der Kritik der Fischlerschen Versuche durch Hans Eppinger<sup>2</sup> glaube ich, daß Fischler Recht hat. Es sind gerade in jüngster Zeit Untersuchungen bekannt geworden, deren Ergebnisse mit der ausschließlich enterogenen Bildung meines Erachtens nicht erklärt werden können. In erster Linie wäre hier an die schon erwähnten Arbeiten von Salén zu erinnern. Die sprungweise Ausscheidung des Urobilins in bestimmter Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr ist mit der enterogenen Theorie schwer vereinbar, da eine entsprechende Mehrausscheidung von Galle nach den Angaben Saléns dafür unmöglich verantwortlich gemacht werden kann. Ferner

<sup>1</sup> 34. Kongr. d. dtsh. Ges. f. inn. Med. München 1922.

<sup>2</sup> l. c.

konnte Adler in den Mekoniumstühlen Neugeborener, in denen ein bakterieller Einfluß auszuschließen war, Urobilin nachweisen. Auch Lapehne<sup>1</sup> berichtet über einen Versuch, der ihm nur mit der Fähigkeit der geschädigten Leberzelle zur Urobilinbildung erklärbar erscheint. Der Versuch Fischlers, daß bei experimenteller Hämoglobinämie durch intravenöse Zufuhr von 200 ccm Wasser in der vorher urobilinfreien Galle eine starke Urobilinausscheidung auftritt, scheint mir doch beweisend, daß eine vermehrte Zufuhr von Urobilinbildnern zur Leber dort unter diesen Bedingungen eine Urobilinbildung auslösen kann. Auch rein theoretisch wird man eine solche Möglichkeit zugeben müssen. Dabei glaube ich sogar, noch weiter gehen zu können. Gibt man das Vorkommen einer extrahepatogenen Gallenfarbstoffbildung zu, und daran zweifelt heute wohl niemand mehr, so sehe ich eigentlich nicht ein, warum es dabei immer beim Bilirubin stehen bleiben sollte. Vielleicht haben die Retikuloendothelien unter bestimmten Bedingungen auch die Fähigkeit zum weiteren Abbau. Dann müßte man mit einer Entstehung des Urobilins auch noch außerhalb der Leber in der Tat rechnen. Daß die ausschließlich enterogene Bildung heute nicht mehr haltbar ist, scheint mir erwiesen.

Kehren wir nun zur Frage der Gallenfarbstoffbildung zurück, so haben die Untersuchungen von Hijmans van den Bergh<sup>2</sup> die klinische Bedeutung dieser Frage in den Vordergrund des Interesses gerückt. Von Ehrlich wurde eine Farbenreaktion des Bilirubins in Chloroformlösung und unter Zusatz von Alkohol mit der Diazobenzolsulfosäure beschrieben. Sie ist nach Ehrlich für Bilirubin charakteristisch. Es entsteht dabei in saurer Lösung ein violetter Farbstoff. Nach den Untersuchungen von H. Fischer und H. Barrenscheen<sup>3</sup> handelt es sich um das Auftreten von zwei Farbstoffen nebeneinander, und zwar eines Monazo- und Disazofarbstoffes. Diese Reaktion wurde nun von Hijmans van den Bergh zum Nachweis des Gallenfarbstoffes im Blute und zu einer quantitativen kolorimetrischen Methode ausgebaut. Auf die Details in der Durchführung der Methode kann hier nicht näher eingegangen werden. Hijmans van den Bergh unterscheidet nun eine „direkte“ Serumreaktion, wenn dieselbe sofort höchstens in 30 Sekunden eintritt. Zeigt sich die Reaktion erst nach mehreren Minuten, oder unter Zugabe von Alkohol sofort, so spricht er von einer „indirekten“ Reaktion. Die qualitativ-direkte Reaktion ist nun charakteristisch für Bilirubin von Stauungsikterus, während das Bilirubin des hämolytischen Ikterus nur die indirekte Reaktion gibt. Da ferner reines Bilirubin die direkte Reaktion nicht zeigt, so muß das Bilirubin des Stauungsikterus, das ja die Leberzelle passiert hat, gewisse Veränderungen erfahren haben. Es müssen also zwei Arten von Bilirubin unterschieden werden, die sich in dem verschiedenen Verlauf der Hijmans van den Berghschen Reaktion, außerdem noch in der ungleichen Adsorption durch Eiweißpräzipitate und ungleich schnellen Oxydation äußern. Das Gallenbilirubin, bzw. das Bilirubin im Serum bei Stauungsikterus, zeigt vollständige und schnelle Kuppelung ohne Alkohol und rasche Oxydation, ferner starke Adsorption an Eiweißpräzipitate, während das Bilirubin des hämolytischen Ikterus durch eine unvollständige Kuppelung ohne Alkohol, langsame Oxydation und geringe Adsorption sich auszeichnet. Worauf der Unterschied im Ablauf der Ehrlich'schen Reaktion bei den beiden Bilirubinarten beruht, ob es sich um zwei strukturell verschiedene Bilirubine oder aber um eine differente Bindung beider Farbstoffe an Serumbestandteile handelt, wissen wir nicht. Es sei daran erinnert, daß nach Küster

<sup>1</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 136, 1921.

<sup>2</sup> Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig: Leiden 1918.

<sup>3</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 115, 1921.

das Bilirubin in zwei Modifikationen, einer Keto- und einer Enolform vorkommt. Strauß und Adler<sup>1</sup> sehen in dem verschiedenen Verhalten der Serumkristalloide und des Serum-Albumin-Globulinquotienten das ursächliche Moment. Setzt man zu Normalserum Menschengalle nach Ausfällung der Serumglobuline zu, so tritt die Diazokuppelung viel rascher ein als ohne Fällung. Serum, das die Hijmans van den Berghsche Reaktion verzögert gibt, zeigt nach Wegnahme der Globuline die Reaktion sofort. Ferner beschleunigen Na- und Ca-Ionen die Kuppelung, während K-Ionen sie hemmen. Dementsprechend fanden die Autoren eine starke Verminderung des Globulingehaltes des Serums bei Ikterus catarrhalis und eine Erhöhung des Serum-Na-Spiegels. Den Grund dafür sehen die Autoren darin, daß die funktionell geschädigte Leber die Synthese der Globuline schwerer zustande bringen soll als die der Albumine. Nach Levi-Craillsheim<sup>2</sup> ist die Bindung des Bilirubins an einen Globinrest die Ursache der indirekten Reaktion. Normalerweise wird diese Eiweißkomponente in den Leberzellen fermentativ abgespalten, und dadurch gelangt der Farbstoff frei in die Galle, bei seiner Rückstauung ins Blut tritt deshalb die Kuppelung prompt ein. Weiter auf diese Frage einzugehen, erübrigt sich an dieser Stelle, da einwandfreie Ergebnisse nicht vorliegen. Wir wissen nicht, in welcher Form das Bilirubin im Blut vorhanden ist. Der von Hans Fischer erbrachte Nachweis, daß das Bilirubin bei Gegenwart von Tauro- bzw. Glykocholsäure sehr leicht kolloidal löslich ist, erscheint mir in dieser Hinsicht beachtenswert.

Der alte Streit über den Ort der Gallenfarbstoffbildung wird heute lebhafter als je geführt. Er hat insofern zu einer gewissen Klärung geführt, als durch den Beweis der Identität von Hämatoidin und Bilirubin die Möglichkeit einer extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung zugegeben werden muß. Die weitere Erörterung dieser Frage führt uns zur Pathogenese des Ikterus. Wir halten es für richtiger, bevor wir dieses Gebiet betreten, zunächst die grundlegenden Untersuchungen von Aschoff und seiner Schule zu erörtern, die im Mittelpunkt des in Frage kommenden Problems stehen und zur Abgrenzung eines morphologisch und biologisch besonderen Zellsystems geführt haben.

### Das retikulo-endotheliale System<sup>3</sup>.

Im Jahre 1913 wurde von Aschoff und seinem Schüler Landau eine in den verschiedensten Organen des Säugetierkörpers vorkommende bestimmte Zellart zu einem System, dem retikulo-endothelialen Zellapparat zusammengefaßt. Dazu gehören die Retikulumzellen der Milzpulpa, der Rindenknötchen und Markstränge der Lymphknoten, die Retikuloendothelien der Lymphsinus der Lymphknoten, der Blutsinus der Milz, der Kapillaren der Leberläppchen (Kupffersche Sternzellen), der Kapillaren des Knochenmarks, der Nebennierenrinde und der Hypophysis, ferner die Histiozyten des Bindegewebes und die Splenozyten und bestimmte Monozyten des Blutes.

Schon Ranvier hat die Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Zellart des lockeren Bindegewebes, und vor allem des Netzes, gelenkt, die er als Klasmatozyten bezeichnete. Er sprach ihnen nicht nur phagozytäre Eigenschaften zu, sondern glaubte auch an ihre besondere Bedeutung für die Entzündung. Diese

<sup>1</sup> 34. Kongr. f. inn. Med. München 1922.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32, 1923.

<sup>3</sup> Zusammenfassende Darstellung bei Aschoff in den *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* Bd. 26, 1924. Ferner: Boerner-Patzelt, Gödel und Standenath, *Das Retikuloendothel.* Leipzig 1925.

Zellen sollten auch Teile ihres Protoplasmas abstoßen können, ein Vorgang, der von Ranvier als Sekretion angesehen wurde. Er hielt diese Zellen für ausgewanderte Leukozyten. Diese Anschauung wurde von Marchand<sup>1</sup> endgültig widerlegt, indem er ihre Abstammung von Bindegewebe, und zwar vor allem vom adventitiellen Bindegewebe (Adventitiazellen), nachweisen konnte. Diese Zellen sind auch eine Hauptquelle für die Makrophagen Metschnikoffs bei entzündlichen Prozessen. Die Adventitiazellen Marchands scheinen mit den Rougetschen Zellen identisch zu sein. Vor allem die Arbeiten von Krogh und seinen Schülern<sup>2</sup> haben diesen Zellen wieder das Interesse zugewandt, da sie die Träger der Kontraktilität der Kapillaren sein sollen. Nach den Untersuchungen von Ohno, einem Schüler Aschoffs<sup>3</sup>, sind jedoch die kontraktile Eigenschaften dieser Zellen nicht vorhanden. Im Jahre 1904 erschien die grundlegende Arbeit von Ribbert<sup>4</sup>, worin er den Nachweis brachte, daß diese Zellen sich vital färben lassen, und zwar mit Lithionkarmin. Und obwohl Ribbert zeigen konnte, daß bestimmte Zellen in den verschiedensten Organen an dieser vitalen Färbung teilnehmen, und er damit eigentlich als der Schöpfer dieser Methode angesehen werden muß, so scheint er sich doch der großen Bedeutung seiner Untersuchungsergebnisse nicht voll bewußt gewesen zu sein. Hier setzten nun die Arbeiten Edwin Goldmanns ein. Er benützte zu seinen experimentellen Studien als Farbstoffe Pyrrol- und Trypanblau. Er erkennt die Identität seiner „Pyrrolzellen“ mit den Wanderzellen des Bindegewebes. Er weist mit seiner Vitalfärbung diese Zelle im Bindegewebe des gesamten Organismus nach und bezeichnet sie<sup>5</sup> als eine Zelle, „welche allenthalben zu finden ist, wo wichtige Stoffwechselprozesse sich abspielen“. Die Feststellung der Speicherung dieser Kolloide in den Retikulum- und Endothelzellen von Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark, Nebenniere und den Kupfferschen Sternzellen der Leber weisen ihn auf eine gemeinsame Stoffwechselfunktion dieser Zellen hin. Goldmann faßt auch schon das charakteristische Merkmal dieser Zellgruppe in dem Satze zusammen: „gemeinschaftlich dieser ganzen Gruppe ist das Vermögen, gelöste Substanzen des Blutes in ihren Granulis zu binden und sie außerordentlich lange darin zu fixieren“. Er nimmt in diesem Sinne einen Gedanken von Krehl auf<sup>6</sup> und spricht von einer „inneren Sekretion“ des Bindegewebes. Auf diesen Grundlagen fußend setzen nun die Arbeiten von Aschoff und seinen Schülern, von denen nur die Namen Landau, Mc Nee und Kijono genannt sein mögen, ein. Ihnen verdanken wir den Aufbau eines Systems des retikulo-endothelialen Zellapparates. Diese spärlichen historischen Daten bedeuten nur Meilensteine auf dem langen Wege der Entwicklung dieses Begriffes. Ein näheres Eingehen auf die Vergangenheit würde den Rahmen des Buches überschreiten, ich verweise diesbezüglich auf die erwähnten Abhandlungen von Aschoff und Marchand.

Die Einteilung des retikulo-endothelialen Systems führt Aschoff nach folgendem Schema durch:

<sup>1</sup> Zusammenfassende Darstellung Marchands im Handb. d. allg. Pathol. von Krehl und Marchand. Bd. 4, 1. Abt. Leipzig 1924.

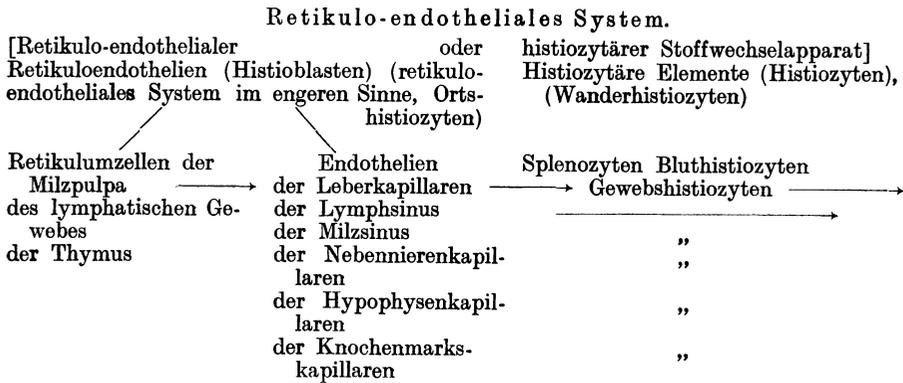
<sup>2</sup> Anatomie und Physiologie der Kapillaren. Berlin: Julius Springer 1924.

<sup>3</sup> Vorträge über Pathologie von Aschoff. S. 146. Jena 1925.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 4, 1904.

<sup>5</sup> Goldmann, Die äußere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der „vitalen“ Färbung. Tübingen 1909.

<sup>6</sup> Zitiert nach Goldmann, l. c.



Die lokalisorische Ausbreitung des ausgebildeten retikulo-endothelialen Systems zeigt bei den einzelnen Tierarten große Verschiedenheiten. So wissen wir, daß bei Vögeln die größere Masse des Systems sich in der Leber findet, dagegen nur kleinere Teile in der Milz und im Knochenmark, während gerade bei Säugetieren die Milz der zentrale Punkt ist. Dazu kommt noch, daß in den verschiedenen Organgebieten auch die Reaktionsfähigkeit große individuelle Schwankungen zeigt. So weist bei einzelnen Tieren die Leber nach Milzexstirpation eine kompensatorische Zunahme des retikulo-endothelialen Stoffwechselapparates auf, also der Kupfferschen Sternzellen, die man direkt auch als „Milzgewebe der Leber“ bezeichnet hat, bei anderen ruft der erwähnte Eingriff fast gar keine entsprechende Reaktion hervor. Individuelle Unterschiede sind in dieser Hinsicht in jeder Ausprägung möglich. Gerade von Aschoff wird darauf besonders hingewiesen. Diese Tatsache ist für die Beurteilung experimenteller Ergebnisse sehr zu berücksichtigen. Die Einbeziehung der Zwischenzellen des Hodens und der Gliazellen des Gehirns in das retikulo-endotheliale System, wofür einzelne Autoren eintreten, wird von Aschoff abgelehnt.

Wir finden die Zellen des retikulo-endothelialen Systems nach Kijonos Untersuchungen in der ganzen Wirbeltierreihe, und zwar in bestimmter Verteilung im Bindegewebe und vor allem in den blutbildenden Organen. Es ist ein mesenchymatisches Gewebe von bestimmter morphologischer Beschaffenheit, das weder mit lymphatischen noch myeloischen Zellen identifiziert werden kann, sondern diese histiozytären Zellen sind spezifischer Art. Dementsprechend müssen wir aber auch verlangen, daß sie bezüglich der vitalen Leistungen ein einheitliches Gepräge tragen. Damit kommen wir zu einer kurzen Besprechung der funktionellen Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems. An erster Stelle steht hier die Eigenschaft dieser Zellen zu phagozytieren. Dieser Begriff bedarf aber, wie Aschoff besonders betont, einer schärferen Präzisierung. Korpuskuläre Teilchen aufzunehmen vermag nahezu jede Zelle. Das was die Histozyten aber besonders auszeichnet, ist, wie schon Goldmann hervorgehoben hat, daß sie gelöste Stoffe aufnehmen und speichern können, daß sie „vitale Farbstoffe“ zu stapeln befähigt sind. Das Wort „Vitalfärbung“ im Sinne Ehrlichs besagt nicht nur, daß eine lebende Zelle einen bestimmten Farbstoff aufnimmt, sondern es schließt zugleich den weiteren Begriff in sich, daß diese Zelle sich dadurch, im Gegensatz zu anderen Zellen, die für denselben Farbstoff impermeabel sind, in besonderer Weise biologisch auszeichnet. Also nicht nur gröbere korpuskuläre Teile, wie Pigmente, Tusche, Blutkörperchentrümmer sind für sie phagozytierbar, sondern sie vermögen auch eigentliche Emulsionskolloide aufzunehmen und zu speichern, als solche kennen wir:

1. Die sauren (anodischen) Vitalfarbstoffe, z. B. Pyrrol-, Trypanblau, Karmin.
2. Kolloidale Metallhydrosole, z. B. Kollargol, Elektroferrol, Ferrum oxydatum saccharatum, Goldsol u. a.
3. Stoffe des intermediären Stoffwechsels.

Die Vitalfärbung mit sauren Farbstoffen ist nach Schulemann weniger von dem chemischen, als vielmehr von dem physiko-chemischen Verhalten der Farbstofflösungen abhängig. Das Vermögen eines Farbstoffes zur Vitalfärbung geht parallel seiner Diffusionsgeschwindigkeit. Beim Eindringen des Farbstoffes in die Zelle kommt es zunächst zu einer Vakuolenbildung und darin zu einer Anreicherung desselben. Bei genügender Konzentration tritt dann eine Ausflockung des Farbstoffes in Form von Granula ein. Nach v. Möllendorff liegen die Granula der sauren Farbstoffe nicht im Protoplasma der histiozytären Elemente, sondern in den Saftkanälchen desselben. Wegen weiterer Einzelheiten muß ich auf die grundlegenden Arbeiten von Werner Schulemann<sup>1</sup> und Wilhelm v. Möllendorff<sup>2</sup> verweisen.

Wie ich schon hervorgehoben habe, hängt der Effekt der Speicherung wesentlich von dem Diffusionsvermögen des eingebrachten Stoffes ab, außerdem spielen aber auch noch andere Faktoren eine Rolle. So scheinen nur elektro-negative Kolloide aufnahmefähig zu sein. Eine ebenso große Bedeutung kommt dem Dispersitätsgrade zu, indem Lösungen von mittlerer Teilchengröße, vor allem bei intravenöser Injektion, am besten in die Zelle eindringen. Es können sich also bei ein und demselben Kolloid, je nach der Art der Darstellung, und je nach dem Alter der Emulsion, durchaus verschiedene Resultate ergeben. Auch die Art der Einverleibung, ob subkutan, intraperitoneal oder intravenös, bedingt verschiedene Ergebnisse. Zu diesen Variierungsmöglichkeiten kommt noch das individuelle Verhalten der einzelnen Tierarten hinzu, und damit nicht genug, zeigen auch noch die Zellen jedes einzelnen Tieres je nach ihrem momentanen Funktionszustand Differenzen. So konnte Kuszinski<sup>3</sup> eine unterschiedliche Zellspeicherung je nach der Art der Fütterung der Versuchstiere nachweisen. Bei dieser Vielheit einflußbarer Komponenten ist die Deutung experimenteller Ergebnisse oft äußerst schwierig. Gerade die in den Versuchstieren selbst gelegenen Bedingungen machen eine Einschätzung oft unmöglich. Jede vermehrte Zelleistung bedingt eine größere Stapelung. Von Anitschkow<sup>4</sup> wurde unlängst die diesbezügliche Bedeutung der lokalen Hyperämie hervorgehoben. Auch die Funktionssteigerung des retikulo-endothelialen Systems nach optimaler Röntgen- und Höhensonnenbestrahlung wäre hier zu erwähnen. Ob die histiozytären Zellen an der Blutbildung beteiligt sind, ist eine unentschiedene Frage. Daß diese Zellen von dem venösen System der Abdominalorgane aus in die Blutbahn gelangen, ist sicher erwiesen. Meist gehen sie dann in der Lunge zugrunde, seltenerweise gelangen sie bis zum linken Herzen. Dieses Wandern der Histiozyten von den Bauchorganen, vor allem von der Leber zu den Lungen, ist in ihrer Gegensätzlichkeit eine auffallende und bisher völlig ungeklärte Erscheinung. Von Aschoff wird mit Nachdruck darauf hingewiesen. Er spricht in diesem Sinne von der Lunge von einer Art „Verdauungsorgan“, dazu bestimmt, die auf diese Weise hintransportierten Stoffe freizumachen und auszuscheiden.

Eine hervorsteckende Rolle kommt dem retikulo-endothelialen System für den Blutabbau zu. Der Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel ist eng mit diesem System verknüpft. Die Milz beteiligt sich daran, vor allem beim Menschen,

<sup>1</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 80, 1917.

<sup>2</sup> Ergebn. d. Physiol. Bd. 18, 1920.

<sup>3</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 239, 1922.

<sup>4</sup> Klin. Wochenschr. 1924.

in hervorragender Weise. Zerstörung und Aufbau des Blutsystems erfolgt in fein abgestimmter Regulation durch Milz, Leber und Knochenmark (Eppinger). Die von den histiozytären Elementen der Milz und Leber aufgenommenen Blutkörperchen werden dort verdaut und das Eisen abgespalten. Letzteres, nachdem es dem Knochenmark zugeführt wurde, wieder zur Synthese des Blutfarbstoffes herangezogen. Der Aufbau des Gallenfarbstoffes aus diesen eisenfreien Trümmern des Blutfarbstoffes wird uns später noch beschäftigen. In welcher Weise die Auflösung der Blutkörperchen in den retikulo-endothelialen Zellen der Milz stattfindet, ob intra- oder extrazellulär, ist noch nicht sicher entschieden. Durch diese zentrale Stellung der Milz im Blutmauerungsprozeß wird sie zu einem Organ der Eisenstapelung. Bei funktioneller Überbelastung kann es zu einer relativen Insuffizienz in dieser Hinsicht kommen. Wir sehen dann die Kupfferschen Sternzellen kompensatorisch das Zuviel der Arbeit der Milz abnehmen. So beobachtet man nach Milzexstirpation eine Mehrausscheidung von Eisen und eine ausgleichende Blutkörperchenphagozytose der Sternzellen und anderer Histiozyten.

Nicht weniger charakteristisch sind die Beziehungen des retikulo-endothelialen Systems zum Fett- und Cholesterinstoffwechsel. Vor allem das Cholesterin und seine Ester scheinen unter bestimmten Bedingungen besonders leicht gestapelt zu werden. Anitschkow spricht direkt von Cholesterinesterphagozyten. Nach Eppinger tritt auch beim Hunde nach Milzexstirpation eine Zunahme des Blutcholesterins ein. Zweifelsohne hat aber das retikulo-endotheliale System nicht die alleinige Verantwortung für die Regulation des Cholesterinstoffwechsels, sondern es sind daran auch andere Organzellen, vor allem der Leber und Nebennieren, sehr wesentlich mitbeteiligt.

Inwieweit das retikulo-endotheliale System am Eiweißstoffwechsel in spezieller Weise teilnimmt, steht dahin. Wohl aber muß noch auf eine ganz besonders wichtige Funktion desselben hingewiesen werden, nämlich an die bedeutsame Rolle, die es bei den Abwehrvorgängen des Organismus gegenüber infektiösen Schädlichkeiten spielt. Hier wäre nochmals auf die ausgesprochene Fähigkeit der Histiozyten zur Phagozytose hinzuweisen, die allerdings, wie schon hervorgehoben, den verschiedensten Zellen des Organismus zukommt, sich aber am retikulo-endotheliale System in ganz besonderer Weise äußern kann. Nicht nur bei akuten bakteriellen Infektionen sehen wir diese Freßtätigkeit der Retikuloendothelien, sondern auch bei den chronisch spezifischen Infekten, so z. B. bei der Tuberkulose und der Lepra. Auch den Protozoen gegenüber kommt diese Tätigkeit zum Ausdruck. Betreffs der Einzelheiten müssen wir auf die zusammenfassende Darstellung von Aschoff verweisen. Neben diesen antibakteriellen Fähigkeiten des retikulo-endothelialen Systems finden wir auch noch ausgesprochene antitoxische Reaktionen desselben. Vor allem kommt dem retikulo-endotheliale System der Milz eine führende Rolle in der Bildung von Hämolysinen, Agglutininen und Präzipitinen zu, wie besonders die Arbeiten von Bieling und Isaac<sup>1</sup> erwiesen haben.

Gespeicherte Tiere zeigen deutliche Verminderung der Antikörperbildung. Tetanus- und Diphtherietoxin werden in der Milz fixiert. Aber auch der Leber fällt in serologischer Beziehung nach den Untersuchungen von Hahn und v. Skramlik<sup>2</sup> eine ähnliche Bedeutung wie der Milz zu. Auf Details kann hier nicht näher eingegangen werden. Jedenfalls sprechen alle experimentellen Beobachtungen dafür, daß der funktionelle Zustand des retikulo-endothelialen Systems weitgehend den Verlauf infektiöser Prozesse beherrscht. Daß das retikulo-endotheliale System nicht das alleinige Abwehrorgan bei

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 25, 1921; Bd. 26, 28, 1922; Bd. 35, 1923.

<sup>2</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 98, 1919; Bd. 112, 1920; Bd. 131, 1922.

infektiösen Prozessen darstellt, wissen wir. Das sei mit Aschoff besonders vermerkt. Das zeigt sich gerade beim Entzündungsprozeß durch Eitererreger. Aber auch hier sehen wir neben der leukozytären auch die histiozytäre Reaktion. Auch das retikulo-endotheliale System nimmt an der „Entzündung im engeren Sinne, der Selbstreinigung“ (Aschoff) teil, genau so wie an den Prozessen der „Aufräumung“ körpereigenen Materials, der entzündlichen Reaktion im weiteren Sinne (Aschoff). Diese Versuche haben aber auch noch ein weiteres, besonders wichtiges Ergebnis gezeitigt. Es gelingt nämlich, durch geeignete Speicherung die Funktion des retikulo-endothelialen Systems nicht nur herabzusetzen, sondern auch zu steigern. Dabei spielen allerdings nicht nur individuelle Verschiedenheiten, sondern auch Organdifferenzen mit. Die einzelnen Zellterritorien des retikulo-endothelialen Systems des gleichen Organismus zeigen denselben experimentellen Eingriffen gegenüber verschiedenes Verhalten. Hier öffnet sich ein weites Feld für die experimentelle Therapie. Denn es kann gar kein Zweifel sein, daß eine Funktionssensibilisierung dieses Systems ein gewaltiges Plus in der Abwehr des Organismus gegen Infekte bedeuten kann, wenn es gelingt, eine geeignete Auswahl funktionssteigernder Stapelstoffe zu finden. Fraglos liegt ein großer Teil der therapeutischen Erfolge bei bestimmt dosierter Strahlenbehandlung, auch der Reizkörpertherapie, in einer Funktionsreizung des retikulo-endothelialen Systems begründet.

Die Speichermöglichkeit der Zellen des retikulo-endothelialen Systems hat die Frage auftauchen lassen, ob es gelingt, die Stapelung soweit zu treiben, daß sie zu einer funktionellen Lahmlegung, einer Blockade, des ganzen Systems führe. Im Anschluß an die bejahenden Versuche von Eppinger und Lepehne, auf die wir bei Besprechung des Ikterus noch zurückkommen, hat diese Frage zu lebhaften Auseinandersetzungen geführt, die noch in vollem Flusse sind. Für die Beantwortung, soweit sie heute schon möglich ist, sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Zunächst sind die einzelnen Zellgruppen des retikulo-endothelialen Systems funktionell nicht gleichwertig und dementsprechend different bezüglich der Stapelung. Noch ausgesprochener sind diese Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Tierarten. Dazu kommt die Regenerationsfähigkeit des retikulo-endothelialen Systems. Es ist also vollkommen richtig, wenn Aschoff sagt, daß man unterscheiden muß zwischen Blockierung der einzelnen Zelle und dem ganzen System. Und daß, wenn die Regenerierung sehr rasch verlaufe, eine Blockierung des ganzen Systems gar nicht möglich sei, resp. nur ganz kurz, für einige Stunden. Man hat sich dadurch ein Urteil zu verschaffen versucht, daß man der Injektion eines Farbstoffes, der gespeichert wurde, die Einverleibung eines weiteren Kolloids nachfolgen ließ und nun beobachtete, ob diese Substanz ebenfalls gestapelt wurde oder nicht. Der positive oder negative Ausfall bezüglich der Speicherung des zweiten Kolloids wurde gegen oder für die Blockademöglichkeit verwertet. Die Ergebnisse der verschiedenen Autoren sind einander so widersprechend wie nur möglich. Nissen erhielt nach Elektroferrolinjektionen keine Doppelspeicherung durch Lithiumkarmin, er glaubte deshalb eine Blockierung annehmen zu müssen und dementsprechend eine funktionelle Lähmung des retikulo-endothelialen Systems wie Lepehne. Auch die früher erwähnten Untersuchungen von Bieling und Isaac sprechen in diesem Sinne. Nach diesen Autoren ist das retikulo-endotheliale System für die Bildung der Hämolysine und Agglutinine erforderlich, da sie bei milzlosen mit Eisen gespeicherten Tieren nach Hammelblut- und Typhusbazilleninjektionen weder Hämolysine noch Agglutinine nachweisen konnten. Ihre Ergebnisse decken sich mit denen von Siegmund<sup>1</sup>. Diese Befunde konnten jedoch von Standenath<sup>2</sup> nicht bestätigt werden. Er

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. 1922. <sup>2</sup> Klin. Wochenschr. 1923.

sah trotz Speicherung nicht nur keine Hemmung, sondern vielfach sogar eine Steigerung der Antikörperbildung. Auch Rosenthal mit seinen Mitarbeitern<sup>1</sup> fand trotz intensiver Speicherung beim Kaninchen keine Abschwächung der immunisatorischen Leistungen. Auch gelang eine deutliche Doppelspeicherung der Kupfferschen Sternzellen mit Tusche trotz maximal hochgetriebener Vorblockade mit Eisenzucker. Auch Anitschkow<sup>2</sup> fand bei cholesterin-gespeicherten Kaninchen den nachfolgenden Vitalfarbstoff gerade in denjenigen Zellen des retikulo-endothelialen Systems, welche die anisotropen Cholesterin-estertropfen enthielten. Ein weiteres Eingehen auf die Literatur an dieser Stelle würde zu weit führen, ich komme bei der Ikterusfrage nochmals darauf zurück. Jedenfalls ergibt sich schon aus diesen Daten, daß das Für und Wider die Blockade nicht definitiv in dem einen oder anderen Sinne heute zu entscheiden ist. Ich selbst neige der Ansicht zu, daß eine solche bis heute nicht bewiesen ist und wahrscheinlich auch nur dann zu erreichen sein wird, wenn es gelingt, das retikulo-endotheliale System toxisch elektiv zu schädigen, wobei allerdings die Gefahr einer zu starken Schädigung des Gesamtorganismus vermieden werden muß. Eine Speicherung von Farbstoffen und Metallhydrosolen, auch wenn sie maximal ist, braucht noch keineswegs mit einer Stilllegung sämtlicher Funktionen der retikulo-endothelialen Zellen einherzugehen, besonders wenn man bedenkt, daß nach v. Möllendorff die Stapelung interplasmatisch erfolgt. Ich kann mir einfach biologisch nicht vorstellen, daß Zellen durch noch so erzwungene Phagozytose sich, um mich drastisch auszudrücken, funktionell totfressen sollten. Meines Erachtens tritt eben vor dem Eintritt der funktionellen Lähmung eine Bremsung ein, bzw. es findet eine forcierte Regeneration statt. Man wird also noch weitere Untersuchungen abwarten müssen, da wir zur Zeit noch vor einem Berg von experimentellen Schwierigkeiten stehen.

### Die Pathologie des retikulo-endothelialen Systems.

Nach diesen kurzen Andeutungen über die überaus bedeutsame physiologische Tätigkeit des retikulo-endothelialen Systems, die in ihrem durchaus geschlossenen Charakter auch die funktionelle Einheitlichkeit des Systems hervortreten läßt, gehen wir dazu über, pathologische Erscheinungen, soweit sie sich als Systemaffektionen auffassen lassen, zu besprechen. Bei der Unsicherheit in der physiologischen Auswertung des Systems wird die klinische Betrachtungsweise bestenfalls nur mit Wahrscheinlichkeiten rechnen können.

Bei der allgemeinen Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für den Ablauf der Defensivreaktionen des Organismus wird man es, wie Georg Herzog<sup>3</sup> mit Recht betont, in den Konstitutionsbegriff mit einschließen müssen. Es ist durchaus denkbar, daß das, was wir als dispositionelles Moment bezeichnen und vielfach klinisch in einer gewissen Krankheitsbereitschaft zum Ausdruck kommt, wenigstens zum Teil mit einer auf konstitutionellem Boden erwachsenen funktionellen Abartung des retikulo-endothelialen Systems verknüpft ist.

Die Beziehungen des retikulo-endothelialen Systems vor allem in Leber und Milz zum Fett- und Lipoidstoffwechsel treten vielfach unter pathologischen Bedingungen in charakteristischer Weise zutage. Bei den verschiedensten Erkrankungen, akuten und chronischen Infektionen, bei perniziöser Anämie, Nephritis, Tumoren, Amyloidose und beim schweren Diabetes finden sich, vor allem in der Milz, eigenartige große Zellen, die mit Fetten, resp. fettähnlichen

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 41, 1924.

<sup>2</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 56, 1913; Bd. 57, 1914; Bd. 59, 1915; Bd. 70, 1922. Dtsch. med. Wochenschr. 1916.

<sup>3</sup> Klin. Wochenschr. 1923.

Substanzen angefüllt sind. Diese Zellen dürften vorwiegend dem retikulo-endothelialen System angehören. Die von ihnen phagozytierten Stoffe bestehen aus Fetten, Cholesterinestern und Phosphatiden. Auch die Kupfferschen Sternzellen können sich mit diesen Substanzen beladen. Die Lipoidzellenhyperplasie hat besonderes Interesse erregt, als wir durch Anitschkow<sup>1</sup> und Chaladow<sup>2</sup> das Bild der experimentellen Cholesterinsteatose näher kennen lernten. Durch andauernde Fütterung von Cholesterin gelang es bei Kaninchen in den Retikuloendothelien von Knochenmark, Leber und Milz große Mengen von Cholesterinestern zu speichern. Vor allem nehmen die Zellen der Milzpulpa an dieser Speicherung teil, es kommt zu einer ausgesprochenen Hyperplasie dieser Zellen. Auf die Beziehungen zur Atherosklerose soll erst später eingegangen werden. Diese experimentelle Cholesterinsteatose mit ihrem charakteristischen morphologischen Verhalten als Ausdruck einer Überschwemmung des Organismus mit Cholesterin tritt jedoch nicht bei allen Tieren ein. Den Grund der Lipoidanreicherung in den Zellen sieht Eppinger darin, daß diese „die Fähigkeit verloren haben, die von ihnen aufgenommenen Lipide in zweckmäßiger Weise wieder abzugeben“. Auch könnte man die Tatsache, daß in den Versuchen Anitschkows das Kaninchen die Cholesterinsteatose in besonders ausdrucksvoller Weise zeigt, nach Eppinger damit erklären, daß das Cholesterin für dieses Tier eine nahezu körperfremde Substanz ist und die Zellen sich solchen Substanzen gegenüber anders verhalten als gegenüber täglichen Nahrungsbestandteilen.

Ganz analoge Veränderungen können sich auch in den Histiozyten des Bindegewebes abspielen und zur Xanthombildung führen. Auf die nähere histologische Charakterisierung kann hier nicht eingegangen werden. Derartige Xanthome resp. Xanthelasmen finden wir bei Ikterus, Leber- und Nierenerkrankungen und vor allem beim Diabetes. Neben der Lymphstauung (Lubarsch) bei lokalen Prozessen dürfte die Hypercholesterinämie, die sich gerade bei den erwähnten Krankheiten nicht so selten vorfindet, für ihre Entstehung verantwortlich sein. Derartige Xanthome können lokalisiert, aber auch weitverbreitet im Körper auftreten.

Vor allem aber finden wir charakteristische Veränderungen, auch chemisch einheitlicher Natur, im retikulo-endothelialen System beim Morbus Gaucher<sup>3</sup>. Es handelt sich dabei um eine sehr seltene, langsam sich entwickelnde, fast ausschließlich das weibliche Geschlecht befallende Erkrankung, die klinisch vor allem durch einen großen Milztumor, eine Vergrößerung der Leber, aber ohne Aszites, und meist eine graubraune Verfärbung der Haut gekennzeichnet ist. Sie tritt familiär auf. In späteren Stadien der Krankheit kann eine Anämie und hämorrhagische Diathese hinzutreten. Auch im Knochenmark kann der gleich zu erwähnende typische Prozeß sich abspielen und dann die Veranlassung zu Spontanfrakturen geben. Den charakteristischen Befund ergibt die histologische Untersuchung der Organe, vor allem der Milz und des übrigen lymphatisch-hämatopoetischen Apparates. Es finden sich große, rundliche, epithelähnliche Zellen. Das Milzparenchym kann durch das massenhafte Vorhandensein dieser Gaucherzellen verdrängt sein. Auch im Knochenmark finden sich solche Herde, ebenso in den Lymphknoten und der Leber. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Gaucherzellen den retikulo-endothelialen Zellen angehören. Zweifelhaft ist es, ob der Vergrößerung der Zellen eine protoplasmatische Hyperplasie oder die Aufnahme einer besonderen Substanz zugrunde liegt. Das letztere scheint mir wahrscheinlicher. Eppinger fand in einem Falle eine Cholesterinämie und sieht darin eine Brücke zur Lipoidzellenhyperplasie

<sup>1</sup> Münch. med. Wochenschr. 1913.

<sup>2</sup> Die anisotrope Verfettung. Jena 1922.

<sup>3</sup> Eppinger, l. c.

bei diabetischer Lipoidämie und zur Cholesterinsteatose von Anitschkow. Ob das durchführbar ist, erscheint mir aber nach der nun gelungenen chemischen Präzisierung der in den Gaucherzellen eingeschlossenen Substanz recht fraglich. Diese Substanz, der man früher das eine Mal Eiweißcharakter, das andere Mal eine Lipoidnatur zugesprochen hat, ist von Hans Lieb<sup>1</sup> chemisch als Zerebrosid definitiv erkannt worden. Die Zerebroside können als stickstoffhaltige Glykoside betrachtet werden, die sich besonders im Zentralnervensystem vorfinden. Sie liefern bei der Hydrolyse Galaktose, Sphingosin und eine Fettsäure. Letztere kann bei den einzelnen Zerebrosiden verschieden sein. Hans Lieb fand nun bei der Spaltung der Gauchersubstanz Galaktose, Sphingosin und Lignozerinsäure. Damit ist erwiesen, daß sie mit dem Kerasin identisch ist. Die Menge des Zerebrosids in der Gauchermilz kann auffallend groß sein. Lieb gibt sie für seinen Fall zu rund 10% des Milztrockenpulvers an. Normalerweise kommen in der Milz nur Spuren von Zerebrosiden vor. Über die Bildung dieser Substanz haben wir gar keine Vorstellung. Jedenfalls aber sind wir berechtigt, den Morbus Gaucher als eine auf konstitutionellem Boden sich bildende isolierte Erkrankung des retikulo-endothelialen Systems zu betrachten.

Wir haben schon vorstehend darauf hingewiesen, daß die Beteiligung der Zellen des retikulo-endothelialen Systems am Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel im Vordergrund ihrer physiologischen Tätigkeit steht. Dementsprechend finden wir auch gerade bei Störungen des Blutstoffwechsels charakteristische Veränderungen von seiten dieses Systems. Der Blutstoffwechsel des Erwachsenen spielt sich vorwiegend zwischen Knochenmark, Milz und Leber ab. Die im Knochenmark neugebildeten Blutkörperchen finden ihr Grab in der Milz, indem sie von den Pulpazellen, den Retikulumzellen und den Sinusendothelien phagozytiert werden. Inwieweit dabei noch extrazelluläre Stoffe (Hämolsine) eine Rolle spielen, ist nicht sicher zu entscheiden. Ebenso können wir nicht sagen, ob der Tätigkeit der Milz nur verbrauchte, resp. geschädigte Blutkörperchen zum Opfer fallen, oder ob schon der Kontakt mit den betreffenden Zellen der Milz genügt, „daß die roten Blutzellen für den Untergang reif werden“ (Eppinger). Jedenfalls tritt nach Milzextirpation eine Resistenz-erhöhung der Erythrozyten ein und andererseits zeigen die Körperchen des Milzvenenblutes, im Vergleich zu denen des arteriellen Blutes, eine Resistenzverminderung. Wahrscheinlich treffen diese Vorgänge auch auf die Blutplättchen und die Leukozyten zu. Als Ausdruck dieser blutabbauenden Prozesse finden wir in der Milz eisenführende Zellen (siderofere Zellen). Der eisenfreie Teil des Hämoglobins erfährt seine weitere Verarbeitung in der Leber. Normalerweise zeigen sich in den Kupfferschen Sternzellen nur ganz geringe Eisenablagerungen. Wir wissen aber, daß bei Ausfall der Milztätigkeit die Leber kompensatorisch die Milzfunktion weitgehend übernehmen kann. Bei starkem Blutzerfall, wie z. B. bei der perniziösen Anämie, bei toxischen Schädigungen mit hämolytischen Giften, kann es dann zu einer reichlichen Ablagerung von Eisen gerade in den Zellen des retikulo-endothelialen Systems kommen, zu einer allgemeinen Siderosis. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß eine Hämoidsiderosis nach Eppinger nicht unter allen Umständen eine vermehrte Hämolyse bedeutet und daß letztere auch ohne erstere vorhanden sein kann. Jedenfalls sehen wir, daß bei der allgemeinen Siderosis die Organe des Blutstoffwechsels und damit die retikulo-endothelialen Zellen besonders in Mitleidenschaft gezogen sind. Eine Ausnahme von diesem Verhalten sehen wir jedoch bei einem ganz bestimmten klinischen Symptomenkomplex bei der Hämochromatose<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 140, 1924.

<sup>2</sup> Siehe bei Eppinger, l. c. und bei Hueck im Handb. d. allg. Pathol. von Krehl und Marchand. Bd. 3, 2. Abt. Leipzig 1921.

Dieses Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine eigenartige grauschwarze Verfärbung der Haut, vor allem an den belichteten Hautstellen, eine Vergrößerung der Leber (hypertrophische Zirrhose) und der Milz. Im Verlauf der Erkrankung tritt dann gewöhnlich noch eine Glykosurie hinzu (Diabète bronzé). Auch im Pankreas findet sich häufig eine Bindegewebsvermehrung. Charakteristischerweise zeigen sich nun bei der Hämochromatose die inneren Organe mit Eisen direkt überschwemmt. Schon makroskopisch fällt bei Hämochromatoseleichen die braune Pigmentierung, man kann sagen, sämtlicher Organe auf. Nur die Milz scheint relativ pigmentarm zu sein. Aber das Pigment findet sich nicht nur wie bei der Häm siderose vor allem in den retikulo-endothelialen Zellgebieten des Organismus, die der Blutmauserung dienen, sondern ebenso in allen übrigen Organzellen. Außerdem zeigt sich als weitere Besonderheit, daß das Blutpigment nicht nur eisenhaltig, also Häm siderin, ist, sondern, wenn auch an Menge gegen dieses zurücktretend, noch ein eisenfreies Pigment in den Zellen vorhanden ist. Letzteres wurde von v. Recklinghausen, von dem auch der Name Hämochromatose stammt, als Hämofuszin bezeichnet, womit zum Ausdruck gebracht werden sollte, daß auch dieses Pigment trotz des Fehlens von Eisen genetische Beziehungen zum Blutfarbstoff habe. Auch die Verteilung beider Pigmentarten zeigt Besonderheiten, indem das Häm siderin, neben geringeren Mengen Hämofuszin, in den Parenchymzellen der Organe und deren Stützsubstanz sich vorfindet, während in den glatten Muskelzellen, z. B. des Darmes, der Blutgefäße u. a. nur das eisenfreie Pigment anzutreffen ist. Die Frage nach der Entstehung der Blutpigmente hat verschiedene Beantwortung gefunden. Darauf kann hier nicht näher eingegangen werden, sie findet sich ausführlich dargestellt in den erwähnten Werken von Eppinger und Hueck. Man hat sich die Hämochromatose vielfach als eine maximale Häm siderose gedacht. Schon deshalb, weil bei letzterer ebenfalls ein eisenfreies Pigment mit dem Häm siderin zusammen vorkommen kann. Häm siderose und Hämochromatose wären so wesensgleich und nur quantitative Varianten ein und desselben pathologischen Geschehens. So ist für Hueck die Hämochromatose nur ein Symptom, das bei verschiedenen Krankheiten, die meist mit einem chronischen intravaskulären Blutzerfall einhergehen, auftritt. Wobei Hueck allerdings zur Erklärung der hypertrophischen Leberzirrhose bei der allgemeinen Hämochromatose noch das Hinzutreten eines neuen Momentes erwägt und dabei an einen toxisch infektiösen Prozeß denkt. Das eisenfreie Pigment, das Hämofuszin, wird von Hueck im Sinne von Borst zu dem Lipofuszin gerechnet, da es sich histochemisch genau so verhält. Wenn damit eine Abstammung von dem Blutfarbstoff abgelehnt wird, so braucht, wie Hueck betont, der genetische Zusammenhang mit den roten Blutkörperchen nicht geleugnet zu werden, da letztere außer dem Farbstoff noch Lipide, Phosphatide und andere organische und anorganische Substanzen enthalten. Dieser Auffassung einer vorwiegend quantitativen Differenzierung von Häm siderose und Hämochromatose steht aber eine andere Anschauung gegenüber, die eine prinzipielle Trennung beider Prozesse verlangt. Vor allem war es Rössle<sup>1</sup>, der zuerst auf Grund des Befundes einer direkten Erythrozytenphagozytose von Leber-, Pankreas- und Nierenepithelien diese Abtrennung forderte. Ferner ist dann Eppinger, und meines Erachtens mit ausschlaggebenden Gründen, für diese Ansicht eingetreten. Er konnte zeigen, daß das wesentliche Postulat der Häm siderose, der gesteigerte Blutzerfall, auf die Hämochromatose gar nicht zutrifft, daß der vermehrte Blutuntergang die allgemeine Anhäufung von Blutpigment bei der Hämochromatose nicht erklären kann. Weder die Urobilinausscheidung, noch der Farbstoffgehalt der Galle, zeigten sich wesent-

<sup>1</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 41, 1907.

lich gesteigert. Damit muß für die Hämosiderinablagerung bei der Hämochromatose eine andere Ursache gegeben sein. Eppinger sieht sie darin, daß eine primäre Schädigung derjenigen Zellen vorliegt, welchen die Eisenverarbeitung bzw. der Eisentransport normalerweise obliegt. In diesem Sinne würde es sich bei der Hämochromatose um eine spezielle Systemerkrankung handeln, die, da die eisenverarbeitenden Zellen vorwiegend dem retikulo-endothelialen System angehören, in die Pathologie desselben einzureihen wäre. Die Ursache dieser primären Läsion der Siderozyten könnte ein infektiös-toxisches Moment sein und andererseits wären die bindegewebigen Organhyperplasien recht wohl als Folge einer reaktiven Entzündung in Beantwortung der Siderozytendegeneration zu erklären.

Die Frage nach der Beteiligung des retikuloendothelialen Apparates, bei der perniziösen Anämie im Sinne einer Hyperfunktion der Milz und bei der Polycythaemia rubra, als funktionelles Gegenstück im Sinne einer Hypofunktion derselben, ebenso die essentielle Thrombopenie und Monozytenleukämie wird uns später bei den Bluterkrankungen noch beschäftigen. Auf die Defensivreaktionen des retikulo-endothelialen Systems haben wir schon hingewiesen. Sie zeigen sich nicht nur bei chronisch spezifischen Entzündungsprozessen (Tuberkulose, Lepra u. a.), sondern auch bei akuten Infektionskrankheiten, so bei septischen Erkrankungen und vor allem beim Fleckfieber, wo gerade die Kupfferschen Sternzellen Wucherungsvorgänge aufweisen. Vor allem aber hat die Anteilnahme des retikulo-endothelialen Systems an der Gallenfarbstoffbildung zu lebhaften Auseinandersetzungen geführt. Das führt uns zur Erörterung über den Ort der Gallenfarbstoffbildung.

## Der Ikterus<sup>1</sup>.

Die Pathogenese der verschiedenen Ikterusformen begegnet der Deutung deshalb so großen Schwierigkeiten, da wir den Ort, wo physiologischerweise der Gallenfarbstoff gebildet wird, nicht sicher kennen. Lange Zeit herrschte die Ansicht, daß die Leberzellen die alleinigen Produzenten des Gallenfarbstoffes seien, daß nur sie die Umwandlung des eisenfreien Farbstoffrestes des Blutfarbstoffes in Bilirubin durchführten. Eindeutige Beweise lagen dafür nicht vor. Jedenfalls ist normalerweise in den Leberzellen eine Gallenfarbstoffbildung nicht nachweisbar, was um so auffälliger ist, da gerade unter anormalen Verhältnissen, wenn Gallenfarbstoff in die Gewebe eindringt, er sich ohne weiteres durch seine Farbe verrät. Die klassischen Untersuchungen von Minkowski und Naunyn scheinen nun für diese Anschauung den experimentellen Beweis zu erbringen. Bei Vögeln gelingt es nach Exstirpation der Leber, sie noch einige Zeit am Leben zu erhalten. Minkowski und Naunyn konnten nun zeigen, daß bei entlebten Gänsen und Enten nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff der bei normalen Tieren eintretende Ikterus ausbleibt. Damit schien die Lehre von der hepatocellulären Entstehung des Ikterus eine entscheidende, und zwar bejahende experimentelle Beantwortung gefunden zu haben. Die These, ohne Leber kein Ikterus, blieb lange Zeit unangefochten. Im Jahre 1913 wiederholte nun Mc Nee<sup>2</sup>, ein Schüler Aschoffs, die Versuche von Minkowski und Naunyn,

<sup>1</sup> Eppinger, *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 1, 1908. Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920 und im *Handb. von Kraus und Brugsch*, Bd. 6, 2. Abt. Berlin-Wien 1923; ferner 34. Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1922. — Ueber, im *Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann und Staehelin*. Bd. 3, 2. Abt. Berlin 1926. — Krehl, *Pathologische Physiologie*. — Aschoff, *Vorträge über Pathologie*. Jena 1925. — Lepehne, *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk.* Bd. 20, 1921. — Fischler, *Physiologie und Pathologie der Leber*. Berlin 1925. — Bock, *Klin. Wochenschr.* 1924. Nr. 14, 15.

<sup>2</sup> *Med. Klinik* 1913.

und konnte deren Ergebnisse bestätigen. Er führte aber das Nichtauftreten des Ikterus bei entlebten Vögeln nicht auf den Wegfall der Leberzellen, sondern auf die mit diesen entfernten Kupfferschen Sternzellen zurück, da schon normalerweise bei diesen Tieren die Sternzellen sich sehr lebhaft am Blutabbau beteiligen. Whipple und Hooper<sup>1</sup> fanden sogar nach Ausschaltung der Leber und Baueingeweide eine Bildung von Gallenfarbstoff. Sie glauben, daß den Zellen des ganzen retikulo-endothelialen Apparates die Fähigkeit zu Gallenfarbstoffbildung zukommt. Eppinger<sup>2</sup> sah bei Hunden nach Eisenzuckerspeicherung und nachfolgender Toluylendiaminvergiftung ein Ausbleiben der charakteristischen Anämie und Bilirubinurie. Auch Cholesterinstapelung verhinderte bei Kaninchen diese Erscheinungen der Toluylendiaminvergiftung. Lepehne<sup>3</sup> konnte dann zeigen, daß bei kollargolgespeicherten Tauben kein Ikterus durch Arsenwasserstoff hervorgerufen werden kann. Bei Kaninchen trat jedoch trotz vorausgegangener Kollargolspeicherung der Arsenwasserstoffikterus auf. Da an den Retikuloendothelien sich ebensowenig Veränderungen zeigten wie an den Leberzellen, trotz des bestehenden Ikterus, so vermutete Lepehne eine intravasale Bildung des Gallenfarbstoffes. Damit war es also möglich, bei bestimmten Tieren durch „Blockierung“ der Kupfferschen Sternzellen den toxisch bedingten Ikterus abzuschwächen. Dadurch schien eine eindeutige experimentelle Stütze für die Gallenfarbstoffbildung in den retikulo-endothelialen Zellen, und dementsprechend für den retikulo-endothelialen Ikterus, gegeben zu sein. Es soll übrigens hier bemerkt werden, daß schon Minkowski und Naunyn bei ihren oben erwähnten Untersuchungen gallenfarbstoffhaltige Zellen und solche, die mit Pigment und Blutkörperchen beladen waren, in der Leber aufgefallen waren, ebenso eine Erythrozytenphagozytose in Milz und Knochenmark. Es kann kein Zweifel sein, daß es sich dabei um die Zellen des retikulo-endothelialen Systems gehandelt hat, nur glaubten ihnen Minkowski und Naunyn keine wesentliche Bedeutung für die Gallenfarbstoffbereitung zuzumessen zu dürfen.

Diese experimentellen Befunde der Aschoffschen Schule und Eppingers haben nun eine lebhaft diskutierte Diskussion ausgelöst, und zum Teil eine scharfe Zurückweisung erfahren, vor allem von seiten der Minkowskischen Schule. So gelangten Rosenthal und Melchior<sup>4</sup> in Nachprüfung der Lepehneschen Versuche zu völlig negativen Resultaten. „Weder erfährt die normale Bilirubinausscheidung durch den Stuhl, noch die Gallenfarbstoffausscheidung unmittelbar durch die Gallengänge (gemessen am Ponfickschen Cholaskos), noch schließlich die Biliverdinurie und Bilirubinämie beim mechanischen Ikterus der Taube . . . unter dem Einfluß einer hochgradigen Kollargolspeicherung der Kupfferzellen eine auffällige Verminderung.“

Bemerkenswert in diesen Versuchen ist, daß beim mechanischen Ikterus der Taube durch Unterbindung beider Gallengänge im Blut nur Bilirubin auftritt, während im Gewebe und im Harn sich Biliverdin zeigt. Es kann sich also bei diesem Ikterus nach Choledochusverschluß nicht einfach um eine Rückstauung der Galle, die bei der Taube nur Biliverdin enthält, handeln. Diese Tatsache spricht entschieden für die Minkowskische Lehre von der Parapedese, auf die wir unten noch zu sprechen kommen werden. Die Bilirubinämie erreicht auch bei länger bestehendem Choledochusverschluß bei der Taube nie höhere Grade, da die Nieren für die Gallenfarbstoffausscheidung einen niederen Schwellenwert besitzen.

<sup>1</sup> Journ. of exp. med. Vol. 17, 1913; Vol. 18, 1916.

<sup>2</sup> In den hepato-lienalen Erkrankungen.

<sup>3</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 64, 1917.

<sup>4</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 94, 1922.

Durch die von Mann und Magath<sup>1</sup> neugeschaffene operative Methode der Leberentfernung, die es ermöglicht, daß auch Säugetiere diesen Eingriff längere Zeit überstehen, wurden nun die Aussichten zur experimentellen Beantwortung der Topik der Gallenfarbstoffbildung wesentlich günstiger. Mann und Magath konnten in ihren ausgezeichneten Versuchen mit Leberexstirpation bei Hunden zeigen, daß 3—6 Stunden nach Entfernung der Leber bei diesen Tieren ein gelbes Pigment im Plasma auftritt. Die Intensität nimmt bis zum Tode allmählich zu. Überleben die Tiere den Eingriff 16 Stunden und länger, so werden auch die Skleren, Schleimhäute und das Fettgewebe gelb verfärbt. Auch im Harn tritt der Farbstoff auf. Derselbe ist in Chloroform löslich und gibt die charakteristischen Reaktionen des Bilirubins. Die Abstammung des Pigments vom Blutfarbstoff wurde dadurch erwiesen, daß eingespritztes Hämoglobin dessen Menge vermehrt. Daß Bilirubin beim Hunde ohne Mitwirkung der Leber entstehen kann, ist damit einwandfrei erwiesen. Die Autoren fassen dementsprechend die Tätigkeit der Leber in dieser Hinsicht als eine rein exkretorische auf.

Von Melchior, Rosenthal und Licht<sup>2</sup> wurde dann zur Fortführung ihrer obengenannten Untersuchungen die Methode von Mann und Magath herangezogen. Auch sie konstatierten das Vorhandensein von Gallenfarbstoff im Blute von leberlosen Hunden, so daß an der Möglichkeit einer extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung nicht mehr zu zweifeln ist. Dabei scheint es allerdings fraglich, ob die Gesamtheit des nach der Hepatektomie auftretenden gelben Pigmentes als Gallenfarbstoff gedeutet werden kann, da im Verhältnis zu der Farbintensität die Bilirubinwerte relativ niedrig liegen. Die Autoren glauben deshalb, daß die Xanthochromie des Serums leberloser Hunde zum Teil durch einen lipochromartigen Körper bedingt sei. Zu gleicher Zeit wurden von Thannhauser<sup>3</sup> dieselben Beobachtungen gemacht. Er stellte fest, daß dieser gelbe Körper, soweit er nicht Bilirubin ist, nicht lichtecht ist, also wahrscheinlich in die Gruppe der Lipochrome gehört.

Wenn damit die extrahepatische Gallenfarbstoffentstehung gesichert war, so waren die Bilirubinmengen im Blute der leberlosen Tiere immerhin klein, und die Frage nach der Pathogenese des Ikterus damit noch keineswegs entschieden, da zweifelsohne, wie Minkowski schon betonte, eine extrahepatische Gallenfarbstoffbildung noch nicht die Existenz eines anhepatischen Ikterus beweist. Von Rosenthal und seinen Mitarbeitern wurde deshalb der Ablauf des Toluylendiamin- und Phenylhydrazinikterus bei leberlosen Hunden geprüft. In diesen Versuchen zeigte sich nun, daß die Entstehung beider Ikterusarten durch Exstirpation der Leber praktisch nahezu verhindert wird. Die Autoren kommen deshalb zu einer Ablehnung des retikulo-endothelialen Ikterus und glauben im Sinne der Lehre von Minkowski-Naunyn das Primat der Gallenfarbstoffbildung beim experimentellen Ikterus in die Leber verlegen zu müssen, wobei allerdings eine Entscheidung, inwieweit die Parenchymzellen der Leber oder die Kupffersche Sternzellen daran beteiligt sind, auch durch diese Versuche einer Lösung nicht nähergebracht werden kann. Von Rosenthal wird überhaupt das Auftreten von Gallenpigment in den Kupfferschen Sternzellen beim experimentellen Ikterus nicht als Ausdruck des dort autochthon gebildeten Gallenfarbstoffes aufgefaßt, er sieht vielmehr darin eine Art maximaler Phagozytose, indem gerade diese Zellen Fremdkörper und Stoffwechselprodukte mit besonderer Begierde aufnehmen. Er bekennt sich zu der

<sup>1</sup> *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 23, 1924.

<sup>2</sup> *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* Bd. 107, 1925; Bd. 115, 1926.

<sup>3</sup> *Verhandl. d. 37. Kongr. f. inn. Med.* 1925.

Anschauung von Schilling<sup>1</sup>, daß die Sternzellen als „Türhüter“ an der Leberpforte zu betrachten seien, dazu berufen, die Leber vor Überschwemmung mit schädlichen Substanzen zu schützen. Sind nun diese experimentellen Befunde von Rosenthal geeignet, die Lehre von der Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Gallenfarbstoffbildung zu erschüttern? Ich glaube es nicht! Das scheint mir auch für die Befunde von Bieling und Isaac<sup>2</sup> zuzutreffen, die bei Mäusen trotz Kollargolblockade und Milzexstirpation nach Arsenwasserstoffintoxikation das Auftreten eines Ikterus beobachteten. Zunächst muß überhaupt, wie von Aschoff<sup>3</sup> besonders hervorgehoben wird, die Frage aufgeworfen werden, wo physiologischerweise die Gallenfarbstoffbildung stattfindet.

In dieser Hinsicht scheinen mir die histologischen Befunde der Aschoffschen Schule in ihrer Eindeutigkeit doch recht bemerkenswert. Vor allem aber die neueren Untersuchungsergebnisse von Kodama<sup>4</sup> und Makino<sup>5</sup> aus dem Aschoffschen Institut enthalten ein ausgiebiges Beweismaterial. Es konnte gezeigt werden, daß beim experimentellen Ikterus die Kupfferschen Sternzellen schon vor Auftreten des Gallenfarbstoffes im Serum Veränderungen im Sinne einer Gallenfarbstoffbildung zeigen, während an den eigentlichen Leberzellen nichts zu sehen ist. Auch das von Kodama beim Hunde nachgewiesene verschiedene Verhalten in der Eisenspeicherung der Kupfferschen Sternzellen und Leberzellen beim mechanischen Ikterus durch Choledochusunterbindung und beim toxischen hämolytischen Ikterus erachte ich als Beweis für die spezifische Tätigkeit der Sternzellen. So zeigten dieselben im ersteren Falle starke Eisenstapelung, während die Leberzellen eisenfrei waren. Beim hämolytischen Ikterus, wo die Galle unbehindert abfließen kann, ergab sich das entgegengesetzte Bild, hier waren die Kupfferzellen nur wenig mit Eisen angefüllt, da ja ein Hindernis in den Gallenabflüßwegen nicht vorlag und dementsprechend waren die Leberzellen als Ausscheidungsorgane stärker mit Eisen beladen. Die Anschauung von Rosenthal, daß das Eisen- resp. Gallenpigment innerhalb der Zellen als eine reine Phagozytose der Retikuloendothelien aufzufassen sei und nicht als sichtbarer Ausdruck eines in loco stattfindenden Stoffwechselprozesses, wurde von Aschoff<sup>6</sup> auf Grund differenter histologischer Bilder widerlegt. Auch die Untersuchungen Makinos bestätigen die Fähigkeit der Retikuloendothelien zur Gallenfarbstoffbildung.

Neuerdings mitgeteilte Untersuchungen von Elek<sup>7</sup>, daß bei Gallenfistelhunden, die mit Eisenzucker maximal gespeichert wurden, die Galle farblos wird, sprechen ebenfalls in diesem Sinne. Die Möglichkeit von der Entstehung des Gallenfarbstoffes auch außerhalb der Leber wird zwar auch von den Gegnern der Aschoffschen Lehre zugegeben, nur werden die sich unter diesen Umständen bildenden Mengen für zu gering gehalten, um den physiologischen Gallenfarbstoffblutspiegel oder gar dessen pathologische Steigerung beim Ikterus zu erklären. Daß überall da, wo Blut aus dem Gefäß austritt und in das Gewebe gelangt, sich Bilirubin bildet, ist nach der nachgewiesenen Identität von Bilirubin und Hämatoïdin durch Fischer und Reindl<sup>8</sup> eine feststehende Tatsache. Aus den Blockierungsversuchen definitive Schlüsse abzuleiten, ist, wie wir schon vorstehend auseinandergesetzt haben, kaum möglich. Wir haben

<sup>1</sup> Virchows Arch. Bd. 196, 1909 u. Berl. klin. Wochenschr. 1921.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 26, 28, 1922 und Klin. Wochenschr. 1922.

<sup>3</sup> Vorträge über Pathologie. Jena 1925.

<sup>4</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 73, 1925.

<sup>5</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, 1924.

<sup>6</sup> l. c. S. 175.

<sup>7</sup> Klin. Wochenschr. 1924.

<sup>8</sup> Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 127, 1923.

dort schon darauf hingewiesen, wie verschieden sich die einzelnen Tierarten solchen Speicherungsversuchen gegenüber verhalten, und welche Bedeutung dem chemischen und vor allem physikalisch-chemischen Charakter der zu speichernden Substanz zukommt. Aber auch bei ein und derselben Tierart spielt, wenn ich mich so ausdrücken darf, die momentane Bereitschaft seines Defensivsystems, die schon durch Nahrungseinflüsse variierbar ist, eine Rolle. In diesen Begriff fällt auch die mehr oder weniger ausgesprochene Regenerationsfähigkeit der Retikuloendothelien. Außerdem handelt es sich beim retikulo-endothelialen System um gar keinen gleichartigen Zellapparat, und dementsprechend wird die Funktionsleistung in den einzelnen Territorien eine verschiedene sein. Eine Lähmung in einem Gebiete kann einer Funktionssteigerung im anderen Gebiete entsprechen unter genau gleichen experimentellen Bedingungen. Das scheint gerade auf immuno-pathologischem Gebiete der Fall zu sein, wie die Versuche von Pfeiffer und Standenath zeigten, und deshalb sind die oben erwähnten Untersuchungen von Bieling und Isaac wenig beweisend. Hier spielen also Momente mit, die kaum abschätzbar sind. Derartige Experimente sind deshalb sehr dem Zufall unterworfen. Positive Ergebnisse im Sinne einer Blockierung sind meiner Ansicht nach deshalb beweisender als negative Befunde im gegenteiligen Sinne.

Und wenn schließlich Rosenthal behauptet, daß die Bilirubinwerte bei leberlosen Hunden zu klein seien, um eine biologische Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Gallenfarbstoffbildung anzuerkennen, so sind diese Einwendungen meines Erachtens nicht berechtigt. Zunächst sind die Versuchszeiten recht kurz. Auch aus den Rosenthalschen Protokollen ergibt sich eine Zunahme der Bilirubinmengen mit der Versuchsdauer. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß die Werte noch weiter in die Höhe gegangen wären, wenn diese Tiere den Eingriff länger überlebt hätten. Aber ich glaube, es kommt noch ein weiteres, viel wichtigeres Moment hinzu. Derartige leberlosen Tiere sind von Anfang an als schwer krank und funktionell äußerst geschädigt zu betrachten, sie sind im Zustand einer schweren, immer mehr zunehmenden, schließlich unbedingt tödlich verlaufenden Toxikose. Es scheint mir durchaus wahrscheinlich, daß gerade die Abwehrorgane und dazu gehört in erster Linie das retikulo-endotheliale System, unter diesem toxischen Einfluß in ihrer Tätigkeit weitgehend gehemmt werden. Also schon dadurch wäre eine langsamere Bildung von Gallenfarbstoffen in diesen Zellen von vornherein zu erwarten. Man braucht sich also nicht zu wundern, wenn man bei der kurzen Lebensdauer der Tiere nur geringe Bilirubinwerte findet. Daß man deshalb solche trotzdem nachweisen kann, ist meines Erachtens beweisend genug.

Ich könnte mir auch recht gut denken, daß bei derartigen Tieren infolge Anhäufung größerer Mengen pathologischer Stoffwechselprodukte im Blut, von Mann und Magath wurde eine starke Zunahme der Harnsäure und Aminosäuren nachgewiesen, die Hijmans van den Berghsche Reaktion gehemmt werden könnte, da die Diazokuppelung gegen Milieuänderungen bekanntermaßen empfindlich ist. Man wird so bei objektiver Würdigung der experimentellen Befunde zu der Anschauung gelangen, daß die Gallenfarbstoffbildung in den Leberzellen, wie es die Lehre von Minkowski-Naunyn postuliert, bis jetzt weder bewiesen, noch auch widerlegt ist; daß aber sowohl auf Grund der histologischen, als auch der tierexperimentellen Ergebnisse eine Beteiligung der Retikuloendothelien physiologischerweise an der Gallenfarbstoffbildung recht wahrscheinlich ist. Allerdings haben wir noch keine Vorstellung darüber, in welcher Weise die Verarbeitung der eisenfreien Farbstoffkomponente des Hämoglobins in der Zelle erfolgt. Es muß auch die Möglichkeit zugegeben werden, daß von seiten des retikulo-endothelialen Systems

Fermente an das Blut abgegeben werden, um schon dort mit dem Abbau zu beginnen. Jedenfalls muß die These „ohne Leber kein Ikterus“ heute abgelehnt werden. Gerade auch auf klinischem Gebiete hat uns die Aschoffsche Lehre neue Einsichten eröffnet und damit zugleich einen weiteren Beweis für ihre Gültigkeit erfahren, wir denken dabei vor allem an den hämolytischen Ikterus. Bevor wir jedoch näher darauf eingehen, soll kurz die Pathogenese des Ikterus besprochen werden. Hier wurden die Untersuchungen Eppingers wegbahnend. Betrachten wir zunächst die Veränderungen, die auftreten, wenn durch ein mechanisches Hindernis der Abfluß der Galle durch den Choledochus aufgehoben wird. Es erweitert sich dann das Gallengangsystem, und zwar bei genügend langer Stauung bis in die feinsten Gallengangkapillaren hinein. Die Gallenblase kann an der Erweiterung teilnehmen. Kurze Zeit nach Eintritt der Stauung zeigt sich im Blut eine Vermehrung des Bilirubins. Das Serum gesunder Menschen zeigt schon erhebliche Schwankungen. Hijmans van den Bergh fand mit seiner Methode Werte von 1 : 400 000 bis 1 : 250 000. Es gibt aber auch eine „physiologische Hyperbilirubinämie“. Sie wurde zuerst von

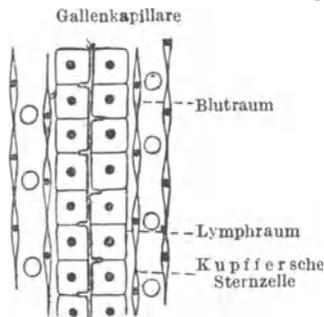


Abb. 15. Schematische Darstellung der Gallenkapillaren, Blut und Lymphräume nach Eppinger.

Gilbert beschrieben. Sie scheint familiär vorzukommen. Außer einem leichten Ikterus sind pathologische Veränderungen nicht nachzuweisen. Die Bilirubinsерumwerte können in solchen Fällen 1 : 80 000 bis 1 : 90 000 betragen. Auch in den ersten Tagen nach der Geburt findet sich normalerweise eine Erhöhung des Bilirubinsерumspiegels.

Unter pathologischen Bedingungen können die Serumbilirubinmengen recht erheblich in die Höhe gehen. Bei intensivem Ikterus fanden sich Werte von 1 : 4000. Sobald der Gallenfarbstoff in die Gewebe eindringt, kommt es zu der ikterischen Verfärbung, während die Sekrete (Magensaft, Speichel) in der Regel frei von Gallenfarbstoff bleiben. Für die Niere besteht ein ge-

wisser Schwellenwert. Ist dieser im Blut erreicht, so tritt Gallenfarbstoff im Urin auf. Die Durchlässigkeit der Niere für Gallenfarbstoff scheint individuelle Schwankungen zu zeigen, so daß öfters trotz hohen Bilirubingehaltes des Serums der Urin gallenfarbstofffrei bleibt.

Vielleicht gibt es auch verschiedene Bilirubine, deren Ausscheidung durch die Niere different erfolgt. Dafür spricht, daß wir seit den Untersuchungen von Hijmans van den Bergh zwei Reaktionsformen des Bilirubins, auf die wir später noch zu sprechen kommen, kennen gelernt haben.

Die Auffindung einer Methode zur Darstellung der Gallenkapillaren auch beim Menschen durch Eppinger hat uns über die Entstehung des Ikterus instruktive histologische Bilder geliefert. Abb. 15 soll über die normalen topischen Beziehungen zwischen Gallenkapillaren, Blut- und Lymphgefäßen unterrichten. Man sieht nun, daß bei Gallenstauung (mechanischer Ikterus) es zu einer starken Erweiterung der Gallenkapillaren kommt. Dabei werden sie vielfach gedehnt, so daß sie, was normalerweise nie der Fall ist, bis zu den Lymph- und Bluträumen sich ausstrecken. Dabei kommt es nun leicht zu Einrissen („Gallenkapillartrichter“), und damit zu einer Kommunikation von Gallenkapillaren mit den Blut- und Lymphräumen. Vor allem tritt die Galle in die Blutbahn über, da auch bei Unterbindung des Ductus thoracicus eine Hyperbilirubinämie eintritt. Auch kann es unter diesen Umständen leicht zu einer Abschnürung einzelner Zellterritorien, und damit zu umschriebenen Leber-

zellennekrosen kommen. Die gestaute Galle dickt sich ein. Die Sekretion von Galle geht aber auch bei totalem Choledochusverschluß zunächst noch in normaler Weise weiter, um erst allmählich nachzulassen.

Während so die histologischen Veränderungen beim „mechanischen Ikterus“ uns dessen Entstehung recht gut verständlich machen, stoßen wir aber häufig auf Ikterusfälle, wo diese anatomische Erklärung im Stiche läßt, und Zeichen einer wesentlichen Stauung nicht nachzuweisen sind. Gerade für diese Fälle wurde, besonders wenn sie mit einem erhöhten Blutzerfall einhergingen, die Lehre Virchows<sup>1</sup> vom hämatogenen Ikterus anerkannt. Nachdem Virchow in alten Blutextravasaten Hämatoidin aufgefunden hatte und dessen nahe Beziehungen zum Bilirubin erkannte — inzwischen wurde, wie schon früher erwähnt, die Identität beider Körper in der Tat erwiesen —, war für ihn die Möglichkeit einer Entstehung eines Ikterus durch pathologischen Blutzerfall, also eines anhepatogenen Ikterus gegeben. Durch die oben schon besprochenen Experimente von Minkowski und Naunyn trat jedoch die Anschauung vom rein hepatogenen Ikterus wieder in den Vordergrund. Nun sieht man aber auch bei den toxischen Ikterusformen, so bei der Arsenwasserstoff- und Toluyldiaminvergiftung, einen gesteigerten Blutzerfall auftreten, wodurch die Galle pigmentreicher und zähflüssiger wird. Dadurch werden auch unter diesen Verhältnissen die Gallenkapillaren erweitert, und man sieht in diesen erweiterten und teilweise eingerissenen Räumen ganze Klumpen von galligen Massen (Eppingers Gallenthromben) liegen. Daß dadurch eine gewisse Gallenstauung hervorgerufen werden kann, ist fraglos, so daß also auch hier teilweise eine mechanische Komponente für die Ikterusgenese in Betracht kommen kann. Es handelt sich dabei um eine Galle, die auch qualitativ verändert ist, da Eiweiß darin aufgefunden wurde. Das Charakteristische ist aber die Konzentrationszunahme, vor allem der Farbstoffreichtum, man hat deshalb in solchen Fällen von Gelbsucht, von Stadelmann wurde diese Bezeichnung eingeführt, von einem pleiochromen Ikterus gesprochen. Physiologischerweise sezerniert die Lebergalle elektiv nach zwei Richtungen. Gallenfarbstoff und Gallensäuren werden nach den Gallenkapillaren zu abgegeben, während andere Stoffwechselprodukte, z. B. des Eiweiß- und Kohlehydratabbaues, nach der Blutbahn abgeführt werden. Unter pathologischen Bedingungen könnte nun eine derartige spezifische Ableitung gestört sein, in diesem Sinne sprachen Minkowski von einer Parapedese, Pick von einer Paracholie, Liebermeister von einem akatektischen Ikterus. Histologische Unterlagen sind zwar für diese Anschauung bis heute nicht gegeben, trotzdem wird man die Möglichkeit einer derartigen Funktionsstörung zugeben müssen, da Änderungen der Zelldurchlässigkeit gerade unter dem Einfluß toxischer, resp. entzündlich wirkender Agenzien unserem heutigen Denken keine Schwierigkeiten mehr bereiten. Eine Änderung der Zellpermeabilität müßte dann in der Tat zu einem Ikterus führen. Von Eppinger wurde dann bei seinen histologischen Studien auf eine weitere Möglichkeit der Ikterusentstehung hingewiesen. Er konnte zeigen, daß in bestimmten Fällen die Gallenkapillaren eingerissen sind, ohne daß sie erweitert sind, so daß also eine Stauung als Ursache nicht in Betracht kommt. Da zugleich die Leberzellen in der Umgebung dieser geschädigten Kapillaren Degenerationszeichen zeigten, so vermutet er in diesen Veränderungen das Primäre, und erst auf Grund dieser Läsion der Leberzellen soll es zum Einreißen der Gallenkapillaren kommen. Er bezeichnet diese Form der Gelbsucht als Ikterus durch Destruktion des Leberparenchyms.

<sup>1</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 1, 1847.

Für die Lehre von der Bedeutung des retikulo-endothelialen Systems für die Ikterusentstehung fiel vor allem ein klinisches Bild in die Wagschale, nämlich der hämolytische Ikterus. Wir unterscheiden zwei Arten desselben: die familiäre kongenitale (Typus Minkowski) und die erworbene Form (Typus Hayem). Das klinische Bild des hämolytischen Ikterus charakterisiert sich durch allgemeinen Ikterus, Milztumor häufig mit einer Anämie verbunden. Der Ikterus, der durch Jahrzehnte hindurch bestehen kann, zeigt vielfach Schwankungen in seiner Intensität. So gut wie immer fehlen die dem mechanischen Ikterus eigenen Symptome, wie Bradykardie und Pruritus, und was besonders bemerkenswert ist, es findet sich kein Gallenfarbstoff im Urin, aber eine ausgesprochene Urobilinurie. Auch darin unterscheidet sich der hämolytische Ikterus vom mechanischen Ikterus, daß bei ihm Gallensäuren im Urin nicht vorhanden sind (dissoziierter Ikterus). Duodenalsaft und Fäzes zeigen großen Farbreichtum und dementsprechend starke Urobilinogenreaktion. Das Blut zeigt typische Veränderungen. Die Anämie ist besonders beim erworbenen hämolytischen Ikterus oft sehr ausgeprägt. Was aber diagnostisch von besonderer Wichtigkeit ist, das ist die Herabsetzung der Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber Kochsalzlösungen. Bei einzelnen Fällen scheint nach Eppinger auch ein gesteigerter Stoffwechsel vorzukommen. Der Milztumor zeigt sich anatomisch von derber Konsistenz, und charakteristischerweise findet sich mikroskopisch ein enormer Blutreichtum der roten Pulpa, demgegenüber das übrige Gewebe völlig zurücktritt. In der Leber kann man eine Vermehrung und Vergrößerung der Sternzellen und eine ausgesprochene Phagozytose derselben von roten Blutkörperchen nachweisen. Das Knochenmark findet sich im Zustande erhöhter Tätigkeit. Was uns aber hier besonders interessiert, ist, daß die Symptome des hämolytischen Ikterus verschwinden, wenn man die Milz entfernt. Fraglos stellt also in diesen Fällen die veränderte Funktion der Milz die Krankheitsursache dar, es wäre sonst unerklärbar, daß nach ihrer operativen Beseitigung Ikterus, Anämie und Resistenzherabsetzung der roten Blutkörperchen zurückgehen. Es sind allerdings auch Fälle beschrieben worden, bei denen die Resistenzverminderung der Blutkörperchen bestehen blieb. Es findet in der Milz eine erhöhte Zerstörung von Blutzellen statt. Ob dies dadurch zustande kommt, daß unter diesen Verhältnissen in der Milz ein größerer Teil des Blutes durch das „uferlose“ Stromgebiet der Pulpa, im Sinne Eppingers, hindurchfließt, und so leichter zerstörenden Einflüssen unterliegt, eine Annahme, der Hijmans van den Bergh<sup>1</sup> zuneigt, mag hier unentschieden bleiben. Wir wissen auch nicht, ob und in welchem Umfang in der Milz schon der Abbau des Hämoglobins bis zum Bilirubin erfolgt. Die Angabe von Hijmans van den Bergh, daß die Milzvene mehr Bilirubin führe als die Arterie, spricht in diesem Sinne. Wahrscheinlich dürfte aber die Mehrzahl der in der Milz angestauten Blutkörperchen in den Sternzellen der Leber den endgültigen Untergang finden, dafür sprechen auch die histologischen Befunde. Jedenfalls muß man den hämolytischen Ikterus als typisches Beispiel eines retikulo-endothelialen, also eines anhepatozellulären Ikterus auffassen. Die Funktionsstörung der Milz führt zu einem vermehrten Blutuntergang und damit zu einer vermehrten Gallenfarbstoffproduktion, die schließlich eine relative Insuffizienz der Leber bedingt. Diese Vorgänge spielen sich im retikulo-endothelialen Apparat der Milz und Leber ab. Man kann dementsprechend diese Form der Gelbsucht im Sinne Eppingers auch als hepato-lienalen Ikterus bezeichnen.

Wenn in neuerer Zeit Retzlaff<sup>2</sup> die physiologische Bilirubinämie durch

<sup>1</sup> Verhandl. d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. V. Tagung. 1925.

<sup>2</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 34, 1923.

Resorption vom Darne aus durch die Lymphwege erklärt haben will und im gleichen Sinne auch die Genese des hämolytischen Ikterus, so ist dem entgegenzuhalten, daß die Nachprüfung seiner Untersuchungen durch Makino im Aschoffschen Institut keine Bestätigung seiner Resultate ergaben. Auch wird von U m b e r mit Recht dagegen eingewandt, daß sich das Wesentliche des hämolytischen Ikterus gegenüber dem mechanischen Ikterus, nämlich daß im ersteren Falle nur ein einziger Gallenbestandteil, eben das Bilirubin, im letzteren Falle aber alle Gallenbestandteile, wie z. B. Farbstoff, Gallensäuren und Cholesterin retiniert würden, mit der Resorptionstheorie von Retzlaff nicht erklären ließe. Man wird seine Vorstellung deshalb ablehnen müssen.

Da wir, wie aus dem Vorstehenden hervorgegangen sein dürfte, auf dem Standpunkt einer anhepato-zellulären Bildungsmöglichkeit des Gallenfarbstoffes stehen, so erscheint uns die Einteilung der verschiedensten Ikterusformen nach dem Schema von Aschoff zweckentsprechend. Danach hätten wir zu unterscheiden den Ikterus bedingt:

1. durch übermäßige Bildung des Gallenfarbstoffes außerhalb der Leberzellen (Funktionsikterus resp. Superfunktionsikterus),
2. durch ungenügende Ausscheidung infolge von Schädigung der sezernierenden Leberzellen (Retentionsikterus),
3. durch ungenügende Abfuhr der ausgeschiedenen Gallenfarbstoffe in den Gallenwegen und Rückstauung in die Blutbahn (Resorptionsikterus).

Die Untersuchungen von Hijmans van den Bergh haben uns weitere Einblicke in die Pathogenese des Ikterus gebracht. Nachdem es ihm gelungen war, die Ehrlich-Pröschersche Diazoreaktion zu einer klinischen Methode des Nachweises von Gallenfarbstoff im Blut auszubauen, konnte er zeigen, daß die Galle der Gallenblase diese Reaktion „direkt“, während reines Bilirubin sie erst nach Zusatz von Alkohol, also „indirekt“, gab. Auch Bilirubin in alten Blutextravasaten, also anhepatisch gebildet, gibt die Diazoreaktion verzögert, resp. nach Alkoholzusatz direkt. Es ergab sich nun, daß in allen Ikterusfällen, wo die Galle die Leberzellen schon passiert hatte, also beim eigentlichen mechanischen Ikterus, das Serum die prompte direkte Reaktion zeigt, während in allen denjenigen Fällen, wo die Hyperbilirubinämie ohne Gallenstauung entstanden war, die Reaktion verzögert, resp. erst nach Alkoholzusatz direkt auftrat. Lepehne sprach in diesem Sinne von „Stauungsbilirubin“ und „funktionellem Bilirubin“. Er teilt außerdem die direkte Reaktion in 4 Verlaufsarten ein:

1. Prompt: Sofortige deutliche Rotfärbung, maximale Intensität in 20 bis 30 Sekunden erreichend.
2. Zweiphasig-prompt: Kombination von prompter Reaktion mit verzögertem Anteil: sofortiger Eintritt von Rotfärbung, die aber nach 1–3 Minuten noch mehr oder weniger an Intensität zunimmt.
3. Zweiphasig-verzögert: Kombination von verzögerter Reaktion mit promptem Anteil: sofort eine Spur Rotfärbung, die erst nach 1–3 Minuten an Stärke zuzunehmen beginnt.
4. Verzögert: Erster Beginn der Rotfärbung 1–3 Minuten, oder später, nach Zusatz des Reagens. Die maximale Intensität der indirekten Reaktion wird meist nicht erreicht.

Hijmans van den Bergh konnte nun zeigen, daß Seren von Stauungsikterus die direkte, prompte Reaktion geben, während die Seren von den Fällen, die in das Gebiet des hämolytischen Ikterus fallen, die verzögerte Reaktion aufweisen, die aber nach Zusatz von Alkohol prompt verläuft. Auf weitere Unterschiede des Stauungs- und funktionellen Bilirubins haben wir früher schon hingewiesen.

Man wird also immer da, wo für die Galle ein Abflußhindernis besteht, im Ikterusserum eine prompte Reaktion finden. Bei totalem oder partiellem Verschuß der Gallenwege durch Stein- oder Tumorbildung, oder bei Zirrhosen liegen die Verhältnisse in diesem Sinne einfach. Aber nicht nur auf diesem primär mechanischem Wege können Gallenstauungen entstehen, sondern letztere können auch durch infektiös-toxische Momente hervorgerufen werden. Vor allem von Naunyn<sup>1</sup> und Umber<sup>2</sup> wurde auf die Bedeutung von entzündlichen Vorgängen in den Gallenwegen (Cholangitis) hingewiesen. Auch bestimmte Formen des sog. Icterus catarrhalis gehören hierher. Aber nicht nur in den größeren Gallenabflußwegen können derartige entzündliche Veränderungen zu Stauungen die Veranlassung geben, sondern diese Prozesse können sich auch in den Gallenkapillaren (Kapillarcholangien) abspielen. Das trifft sicher für manche infektiöse Schädigungen zu. Besonders kommt hier aber das passive Einreißen der Gallenkapillaren bei Leberzellennekrosen im Sinne Eppingers, worauf wir früher schon hingewiesen haben, in Betracht. Daß gerade infektiöse und toxische Prozesse häufig zu einer solchen Hepatitis parenchymatosa führen, ist fraglos. In all diesen Fällen kann es zur Bildung der „Gallenthromben“ kommen, und so ein mechanischer Ikterus bedingt werden. Also auch hier wird mit einer direkten Reaktion zu rechnen sein. Dabei ist gerade bei toxischer Genese des Ikterus das Hinzukommen eines vermehrten Blutzerfalles, und damit einer Pleiochromie, ein begünstigendes Moment, wobei qualitative Änderungen in der Zusammensetzung der Galle weiterhin unterstützend wirken. Die direkte Reaktion sagt uns ja immer, daß das entsprechende Bilirubin die Leberzelle durchwandert hat. Tritt ein wesentlicher Blutzerfall ein, so kann aber auch funktionelles Bilirubin hinzukommen, und je nach seiner Quantität eine verzögerte Reaktion mehr oder weniger deutlich hervortreten lassen. Hier sind mannigfaltige Modifikationen denkbar.

Die Hepatitis parenchymatosa scheint eine weit größere Rolle zu spielen, als bisher vermutet wurde. Daß wir darüber noch so geringe Kenntnisse haben, liegt an der Schwierigkeit, sie klinisch, vor allem in den leichten Formen, zu fassen. Von Eppinger wurde aber in überzeugender Weise darauf hingewiesen. Vor allem dürfte ein großer Teil der Fälle von sog. Icterus catarrhalis in dieses Gebiet fallen. Daß bei entzündlichen Veränderungen der Duodenalschleimhaut bei Magendarmstörungen auch eine Schwellung der Schleimhaut der unteren Choledochusabschnitte einen Icterus catarrhalis oder Duodenalikterus (Naunyn) bedingen kann, ist fraglos. Nur scheint diese Ikterusform, die Eppinger als Icterus simplex bezeichnet, recht selten zu sein. Man hat eben seither wahllos alle Ikterusformen, die ursächlich nicht zu deuten waren, in diesen Begriff hineingezwängt. Bei genauer Prüfung solcher Fälle scheint aber recht häufig eine funktionelle Schädigung der Leber nachweisbar, so daß ein größerer Prozentsatz des bisher sog. katarrhalischen Ikterus fraglos dem Ikterus durch Destruktion des Leberparenchyms von Eppinger zuzurechnen wäre. Diese Frage hat deshalb großes klinisches Interesse, weil von Eppinger auf Beziehungen zur akuten Leberatrophie und zur Leberzirrhose hingewiesen wurde. Beide Krankheitsbilder zeigen ätiologisch ein buntes Bild. Gerade bei den Zirrhosen wurden vielfach Magendarmstörungen anamnestisch vorgefunden, wobei unentschieden bleiben soll, inwieweit dem Alkoholabusus eine führende Rolle zufällt. Jedenfalls stehen enterogene Störungen sehr häufig ursächlich im Vordergrund. Es ist nun durchaus denkbar, daß die Hepatitis beim sog. katarrhalischen Ikterus zu Zirrhosen überleiten kann. Es wird ganz darauf ankommen, einerseits auf Qualität und Quantität der Noxe,

<sup>1</sup> Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 29, 1917; Bd. 31, 1919.

<sup>2</sup> l. c.

andererseits auf die Möglichkeit ausreichender Defensivreaktionen im gegebenen Falle, ob sich mehr das klinische Bild des sog. katarrhalischen Ikterus, oder die mehr stürmischen Erscheinungen der akuten Leberatrophy, resp. der schleichende Charakter einer Zirrhose entwickeln. In diesem Sinne bedeutet der Ikterus nur ein Symptom, dessen Entstehung wohl kaum einheitlich erklärt werden kann. Klinisch muß der Hauptnachdruck auf eine evtl. funktionelle Schädigung des Leberparenchyms gelegt werden.

Von Lepehne wurde die Einteilung der Ikterusformen an Hand der Hijmans van den Berghschen Reaktion durchgeführt. Er unterscheidet so den rein dynamischen Ikterus ohne Gallenstauung, dann den dynamischen Ikterus mit sekundärer partieller Gallenstauung oder -resorption, und den mechanischen Ikterus. Nun muß allerdings betont werden, daß wir über das Wesen der direkten und indirekten Diazoreaktion noch wenig Sicheres wissen. Jedenfalls ist zu bemerken, daß von Thannhauser und Andersen<sup>1</sup> gezeigt werden konnte, daß unter bestimmten Bedingungen die direkte in die indirekte Reaktion übergehen kann. Es erscheint vorerst deshalb noch Vorsicht geboten, und ich möchte dementsprechend für klinische Zwecke die Rubrizierung der verschiedenen Ikterusformen, wie sie Eppinger vorschlug, für besser erachten, und zwar:

1. Der rein mechanische Stauungsikterus.
2. Der pleiochrome Ikterus, der in dem Farbstoffreichtum der Galle und der sekundären Gallenthrombenbildung seine Charakteristika hat.
3. Der hepato-lienale Ikterus, zu dem der eigentliche hämolytische Ikterus zu rechnen wäre. Wir haben bei dessen Besprechung schon auf die zentrale Stellung der veränderten Milzfunktion als ätiologisches Moment hingewiesen, und die wahrscheinlich mehr sekundäre Beteiligung der Leber. Dazu gehören auch bestimmte Formen von hämolytischen Anämien.
4. Der Ikterus bei Destruktion des Leberparenchyms.

Handelt es sich um eine einfache Gallenstauung bei Cholelithiasis, Cholangitis, Icterus simplex oder Kompression durch Tumoren, so ist die Auffassung der Gelbsucht als mechanischer Stauungsikterus ohne weiteres gegeben. Auch der hämolytische Ikterus läßt sich gewöhnlich leicht der Gruppe 3 der obigen Einteilung einfügen. Daß diese Form der Gelbsucht unserer Ansicht nach als retikulo-endothelialer Ikterus betrachtet werden muß, haben wir schon erwähnt. Dazu gehören auch Ikterusfälle von gewissen Formen der perniziösen Anämie. Von Eppinger wurde auf die nahen Beziehungen zum hämolytischen Ikterus hingewiesen, vor allem im Hinblick auf die Perniziosamilz. Es ist recht wahrscheinlich, daß neben der Minderwertigkeit des Knochenmarks in funktioneller Hinsicht gerade die Retikuloendothelien in Milz und Leber an dem gesteigerten Blutuntergang hauptsächlich beteiligt sind. Auch für den Icterus neonatorum scheint die alte Lehre von Quincke, wonach es sich um einen Resorptionsikterus vom Darm aus direkt in den Körperkreislauf durch den noch offenen Ductus venosus Arantii handeln sollte, durch die Untersuchungen Lepehnes erschüttert. Er konnte nachweisen, daß es sich in diesen Fällen um funktionelles Bilirubin handelt. Hämolytische Prozesse spielen eine große Rolle, und höchstwahrscheinlich sind es hier auch die Retikuloendothelien von Milz und Leber, die an dem vermehrten Blutuntergang in erster Linie beteiligt sind, so daß auch dieser Ikterus als hepato-lienaler zu deuten wäre. Auch der beim Icterus infectiosus (Weil) von Lepehne nachgewiesene Zerfall von roten Blutkörperchen („Erythrorhexis“) innerhalb der Zellen des retikulo-endothelialen Apparates spricht im Sinne eines retikulo-endothelialen Ikterus.

<sup>1</sup> Arch. f. klin. Med. Bd. 137, 1921.

Daß der „zyanotische“ Ikterus bei Herzfehlern wahrscheinlich zu der Gruppe des pleiochromen Ikterus zu zählen ist, dürfte wahrscheinlich sein. Viel schwieriger ist eine Rubrizierung der verschiedenen Formen von Gelbsucht bei vielen Infektionskrankheiten (Malaria, Sepsis, Pneumonie u. a.) und Toxikosen (Chloroform, Arsenwasserstoff, Phosphor, Toluyldiamin u. a.). Auch bei der Zirrhose, besonders soweit es sich um die hypertrophische Form handelt, scheint eine lienale Komponente für die Ikterusgenese zu berücksichtigen zu sein. In der Mehrzahl dieser Fälle läßt sich der Ikterus nicht in eine einzelne Gruppe des obigen Schemas einfügen, sondern man muß zu einer Kombination mehrerer Gruppen seine Zuflucht nehmen. So kann eine infektiös-toxische Noxe nicht nur umschriebene Leberzellennekrosen mit sekundärem Einreißen der Gallenkapillaren bedingen, sondern ebenso noch durch Gallenthromben ein Stauungsmoment, wie auch durch vermehrten Blutzerfall eine Pleiochromie hinzutreten lassen. Auf Einzelheiten kann hier nicht näher eingegangen werden, ich muß diesbezüglich auf die grundlegenden Arbeiten Eppingers verweisen.

Auf eine Tatsache möchte ich noch kurz die Aufmerksamkeit lenken. Nachdem Langheinrich (unter Heyer) eine Abhängigkeit der Gallensekretion von psychischen Einflüssen dartun konnte, und neuere Arbeiten die Bedeutung der innervatorischen Verhältnisse der Gallenabfuhrwege in ihrer besonderen Eigenart, wir kommen darauf noch zurück, uns kennen lernten, scheint mir der alte Begriff des Icterus ex emotione nicht mehr so unwahrscheinlich. Ich glaube, man wird Affekte, die zu länger dauernden und rezidivierenden Spasmen in den unteren Teilen der Gallenwege und damit zu Stauungen führen können, in den Bereich der Möglichkeit ziehen müssen.

Und nun noch einige Bemerkungen zur Frage der Cholämie. Man hat früher den resorbierten Gallenbestandteilen eine große Rolle für das Zustandekommen des klinischen Bildes der Cholämie, das sich meist unter komaähnlichen Symptomen äußert, beigemessen. Vor allem dachte man an die Gallensäuren, da Bilirubin auch in größeren Mengen ungiftig ist. Die Untersuchungen von Hermann Wieland<sup>1</sup> haben uns auch gezeigt, daß den Gallensäuren eine saponinartige Wirkung zukommt, und daß vor allem die Desoxycholsäure die Cholsäure an Giftigkeit um den 8—9fachen Betrag übertrifft. Trotzdem läßt sich aber eine absolute Parallelität zwischen resorbierter Gallenmenge und cholämischem Symptomenkomplex nicht feststellen. Das scheint mir allerdings noch nicht allzuviel zu beweisen, vor allem nicht im Hinblick auf die ätiologische Beteiligung der Gallensäuren. Man muß die erstaunliche Additionsfähigkeit der Desoxycholsäure berücksichtigen. Hermann Wieland weist nachdrücklichst darauf hin. In der menschlichen Galle ist gerade diese Säure besonders stark vertreten, und ob das unter pathologischen Bedingungen nicht noch mehr der Fall ist, wissen wir nicht. Diese Säure bildet sozusagen mit allem feste Additionsverbindungen, vor allem auch mit Fetten und Lipiden. Ich könnte mir wohl vorstellen, daß eine Verankerung am Nervensystem zu recht erheblichen funktionellen Störungen führen würde, wobei eine evtl. Mehrausscheidung durch den Urin resp. Anhäufung im Blut, abgesehen von der Unzuverlässigkeit der Methoden, nicht vorhanden sein müßte.

Das Maßgebende dürfte aber doch der Zustand des Leberparenchyms sein. Je geringer die Regenerationsfähigkeit der Leber, desto mehr Autolyseprodukte werden in den Kreislauf gelangen können, und um so eher wird sich das erwähnte Vergiftungsbild entwickeln. Über den Chemismus dieser Toxikose wissen wir nichts Näheres. Das gilt auch für die Entstehung der nicht selten im Verlaufe eines Ikterus auftretenden hämorrhagischen Diathesen. Auch hier

<sup>1</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 85, 86, 1920.

scheinen die Gallensäuren nicht der ausschlaggebende Faktor zu sein, ebenso wenig wie eine evtl. Herabsetzung des Fibrinogengehaltes. Ich denke vielmehr an das pathologische Auftreten von albumoseähnlichen Stoffen, die in geringen Mengen die Blutgerinnung stark hemmen. Jedenfalls wurde bei der akuten Leberatrophie eine erhebliche Ausfuhr von Albumosen und Peptonen im Urin festgestellt. Fraglos spielt aber auch noch eine Schädigung der Gefäßwand eine bedeutende Rolle.

## Die extrahepatischen Gallenwege<sup>1</sup>.

Physiologie und Klinik der extrahepatischen Gallenwege werden heute noch von der inneren Klinik meist etwas stiefmütterlich behandelt, obwohl gerade auf diesem Gebiete die klassischen Arbeiten Bernhard Naunyns liegen. Sie galten auch mehr der speziellen Frage der Gallensteingese, die in ihrer klinischen Auswirkung meist ein reges chirurgisches Interesse erfordert.

In jüngster Zeit scheint sich hier aber eine Wandlung zu vollziehen. Die Erkenntnis von Beziehungen zwischen Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege und Nachbarorganen, die ätiologische Bedeutung von Stoffwechselalterationen und konstitutionellen Faktoren, und die Abhängigkeit funktionellen Geschehens von nervösen Einflüssen, läßt die Bedeutung dieses Gebietes für die interne Medizin mehr in den Vordergrund treten. Dazu kommt, daß in der neueren Zeit durch die Arbeiten der Aschoffschen Schule auch die morphologischen Grundlagen für eine funktionelle Beurteilung geschaffen wurden, so daß auch unsere klinischen Kenntnisse besonders durch die Untersuchungen der v. Bergmannschen Klinik eine wesentliche Vertiefung erfahren haben.

Es erscheint uns wichtig, zunächst eine kurze Orientierung über den Aufbau der extrahepatischen Gallenwege, wie er sich vor allem auf Grund der Arbeit von Lützens aus dem Aschoffschen Institut darstellt, zu geben. Dazu diene das Schema der Abb. 16. Funktionell betrachtet kann man die eigentliche Gallenblase als Eindickungssystem bezeichnen, dann wären Hepaticus und Choledochus als Leitungssystem und Kollum und Zystikus als Verbindungssystem aufzufassen. Die eigentliche Gallenblase zerfällt in 3 Teile, nämlich in den in der Nähe des vorderen unteren Leberrandes gelegenen Fundus, dann in einen mittleren Teil, das Korpus, und in das oben gelegene Infundibulum. Von letzterem aus gelangt man in das Kollum. Die beiden letzteren Teile werden, da sie bei Betrachtung der intakten Gallenblase von außen meist als Ganzes imponieren, auch zusammen oberer Pol genannt. Das eigentliche Kollum beginnt mit der ersten Heisterschen Falte. Diese Falten werden je nach ihrer Anzahl „Initialfalte“, „erste, zweite usw. Intermediärfalte“ und „Terminalfalte“

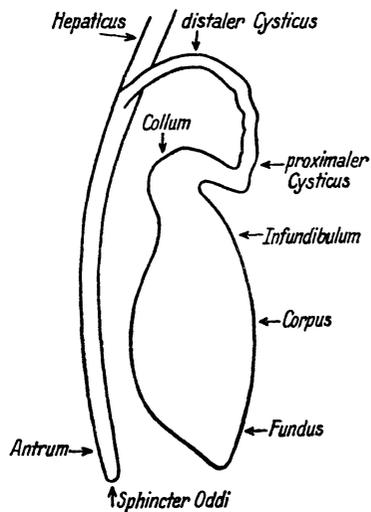


Abb. 16. Schema der extrahepatischen Gallenwege. (Vereinfacht nach Aschoff.)

<sup>1</sup> Aschoff, 47. Kongreß d. dtsh. Ges. f. Chirurg. 1923. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 126, 1923. Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — Lützens, Aufbau und Funktion der extrahepatischen Gallenwege. Leipzig 1926 (Literatur!). — Westphal, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 96, 1923 (Literatur).

benannt, wobei die Zählung immer von der Gallenblase aus nach dem Zystikus zu erfolgt. Am Zystikus unterscheidet man einen valvulären oder proximalen Teil, und einen glatten (Pars glabra) oder distalen Teil. In diesem Falle besagt proximal nach der Gallenblase, distal nach der Papilla Vateri zu gelegen. Die Bezeichnung folgt also der Richtung des Gallenstroms bei der Austreibung. Die Untersuchungen von Lütken's haben uns nun auch in der morphologischen Struktur dieser Abschnitte Charakteristika näher kennen gelernt, die zweifelsohne als Ausdruck differenter Funktionen aufgefaßt werden müssen. Wir können hier nur das Wesentliche hervorheben, betreffs Einzelheiten müssen wir auf seine interessante Monographie verweisen. Die Schleimhaut der eigentlichen Gallenblase und des Kollums zeigen, abgesehen von einer nach letzterem zu immer mehr zunehmenden Feinheit des Maschenwerkes der Falten, keine prinzipiellen Unterschiede. Was das Kollum aber sofort als besonderen Teil hervorhebt, sind mehrere Querfalten. Das Kollum beginnt mit der Initialfalte und erreicht sein Ende mit der Terminalfalte am Zystikus. Dazwischen liegen die Intermediärfalten, die bezüglich ihrer Anzahl variabel sind. Die Falten verlaufen annähernd senkrecht zur Mittellinie des Kollums. Besonders auffallend ist ferner die Verschiedenheit im inneren Aufbau des proximalen und distalen Zystikus. Der proximale Teil zeigt ein Gewirr von Schleimhautfalten, das durch eine spiralförmige Anordnung derselben bedingt ist, damit ist dieses Falten-system auch prinzipiell von dem des Kollums verschieden. Der distale Zystikus hat dagegen eine völlig glatte Schleimhaut, ähnlich der des Hepatikus und Choledochus. Es muß aber ausdrücklich bemerkt werden, daß mehr oder weniger ausgeprägte Abweichungen im Aufbau der extrahepatischen Gallenwege häufig vorkommen, besonders im Kollum und distalen Teile des Zystikus, der sogar ganz fehlen kann, während der proximale Zystikus in dieser Hinsicht eine bemerkenswerte anatomische Stabilität aufweist. Auch in der histologischen Struktur der einzelnen Abschnitte finden wir ein gewisses typisches Verhalten wieder. Auch hier drückt sich das funktionell gegensätzliche Verhalten von Gallenblase und Hepatiko-Choledochus in besonderer Prägnanz aus. Während die eigentliche Gallenblasenschleimhaut aus dichten „Zotten“, also einem „resorbierenden Epithel“ besteht, stoßen wir in der Schleimhaut des Hepatikus und Choledochus auf akzessorische Drüsen, also ein „sezernierendes Epithel“, während vom distalen Zystikus ab bis zum Kollum ein allmählicher Übergang der glatten Schleimhaut in die Zotten der Gallenblasenmukosa stattfindet. Auch die Muskulatur zeigt bezüglich Anordnung und Ausbreitung erhebliche Differenzen. Die eigentliche Gallenblase besitzt eine zusammenhängende oft in mehreren Lagen longitudinal und schräg verlaufende Muskelschicht, die im Kollum in mehr zirkulär angeordnete Muskelbündel, die außerdem eine Kontinuität vermissen lassen, übergehen. Aber, was auch in funktioneller Hinsicht von ganz besonderer Bedeutung ist, gegen das distale Ende des Kollums zu, beim Übergang in den Zystikus treten diese zirkulären Muskelbündel zu einer mehr oder weniger deutlichen Gruppierung zusammen, die meist eine sphinkterartige Anordnung erkennen läßt. Man kann dann von einem Kollum-Zystikus-Sphinkter sprechen. Distaler Zystikus, Hepatikus und Choledochus besitzen so gut wie gar keine glatte Muskulatur, dafür aber ein sehr ausgeprägtes Flechtwerk von elastischen Fasern, die besonders distalwärts vorwiegend longitudinal verlaufen. In der Gallenblase selbst finden sich deutliche Anhäufungen feiner elastischer Fasern nur in der Tunica fibrosa. Wesentlich anders gestaltet sich die Anordnung der elastischen Gebilde im Kollum und proximalen Zystikus. Sie nehmen nicht nur an Masse erheblich zu, sondern sie liegen in diesen Teilen vor allem zwischen den Muskelfasern. Was das Vorhandensein von Ganglien-

zellen anbelangt, so ist, abgesehen von ihrem zerstreuten Vorkommen in der Gallenblase und dem ganzen Gangsystem, besonders bemerkenswert, daß dieselben vorwiegend im proximalen Zystikus zu finden sind, und zwar in gruppenförmiger Anordnung und Verbindung mit Nervenfasern, so daß sie an die intramuralen Plexus der Magendarmwand erinnern. Die extrahepatischen Gallenwege besitzen eine vagische und sympathische Innervation. Es besteht nun zwischen Austreibungsmuskulatur und Sphincter Oddi innervatorisch ein antagonistisches Verhalten. Nach Westphal muß zwischen dem eigentlichen Ringmuskel am Choledochus und in der Papilla Vateri, den man dem Pylorus des Magens gleichstellen kann, und dem aus Ring-, Schräg- und Längsfasern bestehenden Muskelsystem, das den Choledochus noch eine beträchtliche Strecke nach oben zu umschließt, von Westphal als „Antrum“ bezeichnet, unterschieden werden. Über die wechselseitigen innervatorischen Beziehungen der einzelnen Abschnitte haben uns vor allem experimentelle Untersuchungen von Westphal unterrichtet. Die Portio duodenalis oder das Antrum des Oddischen Muskelsystems zeigt nun eine entgegengesetzte nervöse Beeinflussung, wie der eigentliche Oddische Sphinkter. Während letzterer durch den Sympathikus erregt und durch den Vagus gelähmt wird, zeigt die Antrumsmuskulatur durch Vagusreiz Kontraktion, durch Sympathikusreiz Erschlaffung. Leichte Vagusreizung ruft nach Westphal Gallenblasenkontraktion, Erweiterung des oberen und mittleren Choledochus, Erweiterung und deutliche Peristaltik im Gesamtgebiet des Sphincters Oddi hervor. Starker Vagusreiz bedingt allgemeine Steigerung der Muskelaktion der Gallenblase und Druckerhöhung in derselben, Tonussteigerung im Verbindungs- und Leitungssystem. Allmählich zeigt sich Erweiterung des mittleren und oberen Ductus choledochus und der Gallenblase durch die infolge der Dauerkontraktion an der Mündung hervorgerufene Abflußhemmung. Sympathikusreizung dagegen bedingt Tonusnachlaß und Bewegungshemmung der gesamten Gallenwege und Abflußhemmung infolge Schließung des eigentlichen Sphinkters. Eine Hyperfunktion der Muskulatur gerade im Antrumteil des Sphinkters, die zu einer tonischen Kontraktion führt, analog starker Vagusreizung, kann so zu einer Stauung, besonders in der Gallenblase, Veranlassung geben (hypertonische Stauungsgallenblase nach Westphal). Eine Hypofunktion der Muskulatur, entsprechend der Sympathikusreizung oder Vaguslähmung (Atropin), bedingt durch Tonus- und Peristaltiklähmung bei Sphinkterschluß, ebenfalls eine Gallenstauung (hypo- oder atonische Stauungsgallenblase nach Westphal). Weiterhin zeigen die Versuche von Lütken's, daß eine Sondierung des proximalen Zystikus nur unter Verletzung der Falten gelingt. Auch Saugversuche sowohl von der Gallenblase, als vom Hepatiko-Choledochus aus, verliefen immer negativ, da der Zystikus jedesmal kollabierte. Auch ist es an Leichen nur bei stärkerem Druck auf die Gallenblase möglich, einen Austritt von Galle in das Duodenum zu erreichen. Am Lebenden scheint das nach Versuchen von Eden<sup>1</sup> nicht zu gelingen, eine spastische Kontraktion des Lütken'schen oder Oddischen Sphinkters dürfte die Ursache dafür sein. Bei solchen Druckentleerungsversuchen zeigt Kollum und Verbindungssystem charakteristische Druckveränderungen, und zwar prägen sich dieselben vor allem am Kollum aus. Nachdem sich die Gallenblase gefüllt hat, nimmt bei weiterer Drucksteigerung vor allem das Kollum an der Volumzunahme teil, und erst nachdem dieses maximal gedehnt ist, kommt es zu einem Übertritt in den Zystikus und auch er füllt sich dem Faltensystem entsprechend abschnittsweise. Erst nach völliger Füllung des proximalen Zystikus kommt es bei anhaltend steigendem Druck zum Ausfließen der Galle ins Duodenum. Durch die besonders ausgesprochene Dehnung,

<sup>1</sup> Zitiert nach Lütken's.

gerade des Kollums, kommt es im oberen Polteil der Gallenblase zu einer Formveränderung, die von Lützens als „pferdehalsartige Aufbäumung“ bezeichnet wird. Füllt man die Gallenblase in umgekehrter Richtung vom Hepatiko-Choledochus aus, so zeigen sich keine so hervorstechenden Formveränderungen, was in der Stellung der Zystikusfalten begründet liegt. Auch genügt ein weit geringerer Druck als bei den zuerst genannten Versuchen mit Füllung von der Gallenblase aus. Für die Formbildung der Gallenblase und des Verbindungssystems ist die Art der bindegewebigen Fixierung mitbestimmend, vor allem ist die mehr oder weniger ausgeprägte freie Beweglichkeit des oberen Pols entscheidend, es zeigen sich hier große individuelle Verschiedenheiten, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Auch das Lebensalter spielt eine Rolle. So ist beim Säugling die Gallenblase stets länger als der Hepatiko-Choledochus. Beim Erwachsenen sind die entsprechenden Verhältnisse gerade umgekehrt. Die elastische Spannung der Gallenblasenwandung nimmt mit zunehmendem Alter ab, so kommt es physiologischerweise zu einer Dehnung der unteren Teile. Die bei Erwachsenen meist birnenförmige Gallenblase ist der Ausdruck dieser normalen Altersektasie. Hier sind viele Variationen möglich.

Auch der bindegewebige Aufhängeapparat nimmt an diesen Altersveränderungen teil. Man hat Gallenblasen kennen gelernt mit extrem straffer Fixierung und solche von gegenteiligem Typus, die „Pendelgallenblase“. Lützens unterscheidet einen bindegewebsstarrten und einen bindegewebschwachen oder ptotischen Typus. Dazwischen würde der Normaltypus gelegen sein. Es gibt viele Übergänge. Daß der ptotischen Gallenblase auch ein konstitutionelles Moment zugrunde liegt, ist nach unseren früheren Ausführungen über die Enteroptose ohne weiteres verständlich. Fragen wir uns nun nach der Funktion der Gallenblase, so wären an erster Stelle ihre resorptiven Fähigkeiten zu erwähnen. Nach Kalk und Schöndube<sup>1</sup> ist der Bilirubingehalt der Blasengalle 18fach höher als der der Lebergalle. Es soll sogar eine Eindickung der Lebergalle in der Gallenblase bis auf das 90fache möglich sein. Damit ist die Gallenblase ein sehr ausgiebiges Reservoir. Weiterhin wirkt dadurch die Gallenblase für das ganze Gallengangssystem druck- und spannungsausgleichend. Die Blasengalle hat auch eine andere Zusammensetzung als die Leber- resp. Choledochusgalle, da nicht nur eine reine Eindickung der Galle stattfindet, sondern auch feste Bestandteile von der Gallenblasenwand aufgenommen werden. Die Austreibung der Galle fällt im wesentlichen der Muskulatur der Gallenblase zu. Im ruhenden Zustande wird durch den Kollum-Zystikus-Sphinkter und den proximalen Zystikus die Gallenblase gegen das Leitungssystem abgeschlossen. Bei offenem Sphinkter dienen Kollum und Sphinkter als in beiden Richtungen hin passierbares Verbindungssystem. Dem Leitungssystem des Hepatiko-Choledochus fällt vor allem die Austreibung der Galle zu, während der Sphinkter Oddi im engeren Sinne den Verschuß der extrahepatischen Gallenwege gegen den Darm zu bewirkt. Betrachten wir nun die Austreibung der Galle in ihrem Ablauf, so scheinen mir die Vorstellungen von Lützens recht wahrscheinlich. Die Leberzellen produzieren die Galle kontinuierlich, ein Abfluß nach dem Darm erfolgt jedoch infolge des physiologischerweise kontrahierten Oddischen Schließmuskels nur nach Erschlaffung desselben, die von bestimmten Reizen abhängt. Es wird also infolge der dauernden Sekretion von Galle bei Unmöglichkeit der Entleerung in den Darm der Druck im Gallengangssystem immer mehr ansteigen. Hat der Druck und damit die Wanddehnung einen bestimmten Grad erreicht, so wird durch eine Reizung des im proximalen Teil des Zystikus gelegenen, vorstehend

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 53, 1926.

erwähnten Ganglienzellenkomplexes infolge kurzer intramuraler Reflexe der Lütkenssche Sphinkter geöffnet, und damit der angestauten Galle der Abfluß nach der Gallenblase freigegeben. Dadurch sinkt der Druck im Gallengangssystem ab. Bei Erreichung einer gewissen Tiefe tritt reflektorisch wieder der Sphinkterschluß ein. Auf diese Weise wird eine zu starke Druckzunahme im Gallengangssystem, die mit einer funktionellen Schädigung der Leberzellen einhergehen müßte, vermieden. Weit schwieriger ist eine Erklärung der nervösen Mechanismen, die zur „Leertätigkeit“ und Verdauungsentleerung der Gallenwege führen. Hierbei handelt es sich um äußerst komplizierte Vorgänge, über die wir tierexperimentell noch wenig, über deren Ablauf beim Menschen wir noch soviel wie gar nichts wissen. Es kann sich also nur um Hypothesen handeln. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß auch die Gallenblase bei einem bestimmten Füllungsdruck unter Vermittlung der in ihrer Wandung gelegenen Ganglienzellen den Leertätigkeitsreflex auslöst. Sicher werden Kontraktionen der Gallenblase mit einer Erschlaffung des Sphincter Oddi im engeren Sinne beantwortet, das haben die grundlegenden Untersuchungen von Rost<sup>1</sup> erwiesen. Über den nervösen Weg dieses Reflexes wissen wir aber nichts.

Daß er über den Ganglienzellenplexus des proximalen Zystikus verläuft, und daß hier eine Art von „motorischem Umschaltzentrum“ besteht, ist möglich. Noch komplizierter liegen die Verhältnisse bei Betrachtung der Gallenentleerung auf alimentäre Reize hin. Es ist bekannt, daß die Verdauungsprodukte des Eiweißes und die Fette solche alimentären Stimulantien darstellen. Darauf beruht ja auch das von Stepp<sup>2</sup> eingeführte diagnostische Verfahren, mittels der Duodenalsonde durch Einfließenlassen von einer Peptonlösung Gallenblasenkontraktionen auszulösen, und so getrennt Blasen-, Cholechus- und Lebergalle zu bekommen. Daß auch bestimmte Sekretine eine Gallensekretion auslösen, haben wir bei Besprechung des Pankreassekretins schon erwähnt. Auch eine hormonale Beeinflussung ist sicher erwiesen, so konnte durch Kalk und Schöndube<sup>3</sup> der die Peristaltik auslösende Einfluß des Hypophysins auf die Gallenwege gezeigt werden. Auf Hypophysininjektionen tritt nach einer ersten Hemmungsphase eine zweite mit Erregung von Tonus und Peristaltik ein. Durch Atropin wird die Hypophysinwirkung gehemmt, durch Pilocarpin verstärkt. Interessanterweise traten die Kontraktionen in der Gravidität früher und plötzlicher auf, auch war die Blasengalle konzentrierter als sonst. Ein Teil dieser Reize kann auf humoralem Wege zu den automatischen Zentren der Gallenwege gelangen. Sicher spielt aber die nervöse Beeinflussung, vor allem bei den nutritiven Reizen eine größere Rolle. Wir wissen ja seit den Untersuchungen von Eiger<sup>4</sup> aus dem Asherschen Institut, daß Reizung des Vagus auch die Gallensekretion fördert und wahrscheinlich der Sympathikus hemmt. Daß beide nervöse Systeme auch auf die motorische Funktion in gleichem Sinne einwirken, haben wir früher schon besprochen. Daß auch der Psyche eine gewisse Rolle in dieser Hinsicht zufällt, haben wir bei Besprechung der Heyerschen Versuche schon erwähnt. Diese extrahepatischen Nerven wirken aber, wie am Magen und Darm, mehr im Sinne einer Regulation, wobei den Ganglienzellgruppen im Gallengangssystem eine weitgehende Selbständigkeit zukommt. Das haben die Westphal'schen Untersuchungen mit Durchschneidung dieser Nerven deutlich gezeigt.

<sup>1</sup> Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 26, 1913 und Pathol. Physiol. d. Chirurg. Leipzig 1921.

<sup>2</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1918. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89, 1920 und Klin. Wochenschrift 1923.

<sup>3</sup> Klin. Wochenschr. 1924 und 1925. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 53, 1926.

<sup>4</sup> Zeitschr. f. Biol. Bd. 66, 1915.

	Hepatiko-Choledochus		Zystikus und Kollum		Eigentliche Gallenblase			
	distalster Abschnitt der Portio duodenalis choledochi	übriger Hepatiko-Choledochus	glatter Teil des Zystikus	valvulärer Teil des Zystikus	Kollum	Infundibulum	Korpus	Fundus
Art der Ausbildung	konstant vorhanden		inkonstant vorhanden	konstant vorhanden	inkonstant ausgebildet	konstant vorhanden, aber variierend		
Fixation und Beweglichkeit	fest fixiert		fest fixiert		fixiert an Infundibulum; gleiche Bewegungsmöglichkeit wie dieses	durch Mesozyst beweglich fixiert	fest fixiert	frei beweglich
Ableitung der mechanischen Funktionsmöglichkeiten aus der makroskopischen Gestalt	enger Flüssigkeitsübertritt, in beiden Richtungen erschwerender Übergangsschnitt zwischen Hepatiko-Choledochus und Darm		enger, kanal-förmiger Übergangsschnitt		engeres Ver-schlussstück mit dreidimensional gewundener Strömungsmittellinie	nach distal sich konisch verjüngender Übergangsschnitt mit zweidimensional geschlängelter Störungsmittellinie		
Folgerungen aus Mukosastruktur und Verteilung der akzessorischen Drüsen	sezernierend		Übergangs- oder Verbindungssystem (sezernierend)		(hauptsächlich resorbierend)	resorbierend: Eindickungs-System		

<p>Folgerungen aus Oberflächen- relief</p>	<p>Querfalten: Abdichtung des extra- hepatischen Gallenweg- systems gegen den Darm</p>		<p>Spiralfalten: bedeutungslos für Resorption und Sekretion; von mechanischer, stromverlangsamender oder regulierender Wirkung Verschluß- stück. Gewisse Starrheit</p>	<p>Querfalten: bedeutungslos für Resorption und Sekretion; von mechanischer, stromverlangsamender oder regulierender Wirkung Übergangsabschnitt</p>	
<p>Eigenschaften aus Gehalt und Anordnung der elastischen Fasern</p>	<p>Festigkeit, elastische Dehnbarkeit, passiver Verschluß</p>	<p>passive Be- hinderung der Strömung</p>	<p>Festigkeit und passiver Verschluß Spiral- harmonika</p>	<p>elastische Dehnbarkeit, passive Erschwerung der Eröffnung des Kollum- Zystikus-Isthmus von der G. B. aus. Gewöhnliche Harmonika</p>	<p>gewisser Widerstand gegen Überdehnung</p>
<p>Wirkungsweise der muskulären Elemente</p>	<p>Sphinkter Oddi 1 eigentlicher Sphinkter: aktiver Ver- schluß</p> <p>2 Antrum- gruppe: Ejakulation</p>	<p>3 Choledochus- gruppe: Expulsion</p>	<p>4 Muskulatur des Zystikus- gruppe</p> <p>5 Kollum- Zystikus- Sphinkter: aktiver Verschluß des Übergangsgebietes des Kollum in den Zystikus</p>	<p>6 eigentliche Muskularis des Kollums: aktive Er- schwerung der Eröffnung des Kollum- Zystikus- Isthmus von der G. B. aus.</p>	<p>Muskularis der eigentlichen Gallenblase: Expulsion</p>

Hier spielt sicher der Zystikusplexus eine bedeutsame Rolle, außerdem finden sich aber über das ganze Gangsystem zerstreut Ganglienzellen, resp. Gruppen derselben, die sicher für intramurale Reflexe nicht bedeutungslos sind, und wir wissen auch nicht, ob nicht im Plexus hepaticus der Arteria hepatica noch wichtige nervöse Schaltstellen vorhanden sind. Jedenfalls handelt es sich bei dem motorischen Reflexmechanismus der extrahepatischen Gallenwege um ein äußerst kompliziertes System, das aus mehreren, in koordinierter Weise ineinandergreifenden Abschnitten von funktionell weitgehend selbständigem Charakter aufgebaut ist, und außerdem von den vegetativen Zentren, und vielleicht auch von der Großhirnrinde aus beeinflussbar ist. Wir geben auf Seite 272 und 273 eine tabellarische Zusammenstellung von Lütkens wieder, die in ausgezeichneter Weise die funktionellen Eigenschaften der extrahepatischen Gallenwege auf Grund von morphologischen Besonderheiten ableitet.

### Cholezystopathie und Steinbildung<sup>1</sup>.

Die anatomisch funktionellen Untersuchungen Lütkens, das Studium der Bewegungsvorgänge der extrahepatischen Gallenwege in seiner Bedingtheit von nervösen Reflexen durch Westphal, das klinische Bild der Stauungsgallenblase von Schmieden und Rohde haben die heutige Anschauung von dem pathologischen Geschehen an Gallenblase und Gallenwegen in entscheidender Weise beeinflusst. Es ist nicht nur die eine krankhaft veränderte Funktion, die wir als klinischen Begriff zu erfassen suchen, sondern durch die Arbeiten der v. Bergmannschen Schule haben wir unser Urteil pathogenetisch umfassender zu gestalten gelernt. Betrachten wir kurz den Gallenblasenstein, so ist es nicht nur ein Moment, z. B. die Stauung oder die Infektion usw., was seine Entstehung bedingt, sondern eine Vielheit von exogenen und endogenen Faktoren, die in ihrer Gesamtheit ein wechselvolles pathologisches Geschehen des gesamten Funktionsbereiches der extrahepatischen Gallenwege umfaßt. Dazu kommen Verschiedenheiten konstitutioneller Art, der nervösen Reaktionsbereitschaft u. a. Dadurch entstehen klinische Bilder, die gerade in ihren Beziehungen zum funktionellen Geschehen anderer Organe vielfach überdeckt erscheinen, deren diagnostisches Erfassen aber um so wichtiger ist, als sie vielfach den Boden abgeben, auf dem sich klinisch abgrenzbare klinische Teiltypen, wie gerade die Steinbildung u. a., entwickeln. Es ist deshalb auch ein großer Fortschritt, wenn durch v. Bergmann die Gesamtheit der extrahepatischen Gallenwege in ihrer komplexen Funktionsgestörtheit als klinischer Begriff der Cholezystopathie herausgehoben wird, und aus diesem heraus die Gallenblasenentzündung, die Steinbildung u. a. pathogenetisch als Teilerscheinungen analysiert werden.

Die im vorhergehenden dargestellten komplizierten Innervationsverhältnisse der extrahepatischen Gallenwege lassen für das Bewegungsspiel der einzelnen Abschnitte in ihrer gegenseitigen Abgestimmtheit mannigfache Variationsmöglichkeiten zu. Gerade die Arbeiten von Westphal haben uns gezeigt, wie

<sup>1</sup> Naunyn, Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892. Münch. med. Wochenschr. 1898. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 33, 36, 1921/22. Die Entstehung und der Aufbau der Gallensteine. Jena 1923. — Aschoff und Bacmeister, Die Cholelithiasis. Jena 1909. — Aschoff, Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — Aschoff und v. Bergmann, Referat, Versamml. d. Naturforsch. u. Ärzte. Düsseldorf 1926 in der Dtsch. med. Wochenschrift 1926. Nr. 42, 43. — Berg, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 24, 1912. und Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 126, 1923. — Gundermann, Ebenda. Bd. 37, 1923, 24; Bd. 39, 1926. — Schmieden und Rohde, Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 118, 1921. — Kehr, Im Handb. d. Spez. Pathol. u. Therapie von Kraus und Brugsch, Bd. 6, 2. Berlin-Wien 1923. — Ueber, Im Handb. d. inn. Med. von v. Bergmann und Staehelin, Bd. 3, 2. Berlin 1926. — Lichtwitz, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 13, 1914.

bedeutungsvoll diese dyskinetischen Störungen für die klinische Wertung der Cholezystopathien sind. Sie scheinen mir überhaupt als der Ausgangspunkt der verschiedenen klinischen Teiltypen im Vordergrund des ärztlichen Interesses zu stehen, um so mehr, als sie einem therapeutischen Handeln zugänglich sind. Ihre diagnostische Erfassung mit Hilfe des Röntgenapparates, der Cholezystographie, der speziellen Funktionsprüfungen an Hand der Duodenalsonde u. a. fällt außerhalb den Rahmen dieses Buches, ich muß diesbezüglich auf die speziellen Lehrbücher verweisen. Jedenfalls sind wir durch diese verschiedenen Methoden heute schon in der Lage, auch die gar nicht so seltenen larvierten Formen aufzudecken.

Zwei funktionell besonders wichtige Stellen der extrahepatischen Gallenwege sind für die Pathogenese der Dyskinesien von hervorragender Bedeutung, das ist der Sphincter Oddi und der Kollum-Zystikus-Sphinkter von Lützens. Ein spastischer Kontraktionszustand jedes einzelnen dieser Sphinkteren muß zu einem Abflußhindernis führen, im ersteren Falle des gesamten Gallenwegsystems, im letzteren Falle der Gallenblase allein. Diese Gallenstauung ist aber deshalb so besonders wichtig, weil sie den Boden abgeben kann, auf dem sich weitere Schädlichkeiten entwickeln. Choledochus- als auch Zystikusspasmen bedingen so das Bild der „hypertonischen Stauungsblase“. Aber auch die gerade entgegengesetzte Störung der austreibenden Kräfte, die Hypotonie, wird eine Stauung hervorrufen können, wir sprechen dann von einer „hypotonischen Stauungsblase“. Die Angriffspunkte dieser „Betriebsstörungen“ der extrahepatischen Gallenwege können nun in verschiedenen Aufbauteilen des Systems gelegen sein, so in den glatten Muskelementen selbst, oder in den nervösen Plexus, oder in einer fehlerhaften Steuerung von seiten der extrahepatischen autonomen Nerven, wobei im letzteren Falle das ursächliche Moment noch von diesen Nerven übergeordneten Zentren ausgehen kann. So ist es wohl verständlich, daß das klinische Bild der dyskinetischen Störungen sich mannigfach äußern kann, und bei den nahen Beziehungen des vegetativen Systems zu den Verdauungsorganen ist ihr Mitbefallensein nahezu die Regel. Sehr häufig stehen bei solchen Kranken Magenbeschwerden (Erbrechen, Übelsein, Appetitlosigkeit u. a.) im Vordergrund. Wir kennen Störungen der Magensekretion im Sinne der Achylie nach Cholezystektomie und bei Erkrankungen der Gallenwege, auch Hypersekretion ist im Beginn nicht selten. Die „Magenkrämpfe“ sind oft Gallenkoliken, oft aber auch tatsächliche Magenspasmen durch Irradiation bedingt. So konnte Westphal im Gallenkolikanfall Magenspasmen, (Hypertonus, Hyperperistaltik bei offenem Pylorus, partiellen und totalen Gastrospasmus) röntgenologisch feststellen, desgleichen Spasmen des Dickdarms, und ebenso finden wir die spastische Obstipation nicht selten unter den Klagen der Patienten. Gerade die Irradiationen im Schmerzanfall bei Gallensteinkolik geben charakteristische Bilder. Die viszero-viszerale Reflexe, die zu Motilitätsstörungen des Magendarmkanals führen, haben wir schon erwähnt. Von Westphal wurde noch ein viszero-motorischer Reflex beobachtet, die Stillstellung der rechten Zwerchfellkuppe, und von ihm als viszero-motorischer Phrenikusreflex der Gallenkolik analysiert, hierher gehört auch die rechtsseitige Rektusspannung im Anfall. Bekannt sind die viszero-sensiblen Reflexe im Anfall in Form der Headschen Zonen entsprechend dem 8.—9. Dorsalsegment. Ebenso kennen wir einen viszero-sensiblen Phrenikusreflex mit seinen ausstrahlenden Schmerzen in Nacken, rechte Schulter und rechten Arm.

Wodurch entstehen nun solche Betriebsstörungen der extrahepatischen Gallenwege? Erfahrungsgemäß werden sie häufig durch Diätfehler, also funktionelle Störungen des Magendarmkanals ausgelöst, hier verläuft also der

viszero-viszerale Reflex im Sinne v. Bergmanns in der umgekehrten Richtung im Hinblick auf das oben Gesagte. Ferner wissen wir, daß innersekretorische Einflüsse von Bedeutung sind, wir haben früher schon auf den von Kalk und Schöndube nachgewiesenen anderen Ablauf der Hypophysinreaktion während der Gravidität aufmerksam gemacht. Auch während der Menses scheint der Expulsionsapparat der Gallenwege eine besonders leichte nervöse Reizbarkeit zu besitzen. Daß auch auf psychogenem Wege Motilitätsstörungen der Gallenausfuhrwege hervorgerufen werden können, ähnlich denjenigen des Magendarmkanals, kann heute nicht mehr bezweifelt werden. Da, wie wir früher betont haben, auch die Lebersekretion psychisch beeinflußbar ist, so ist der emotionelle Ikterus für uns heute keineswegs mehr so unverständlich. Daß natürlich entzündliche Prozesse der extrahepatischen Gallenwege selbst, resp. von Nachbarorganen vor allem durch Bildung von Adhäsionen (Pericholezystitis, Periduodenitis, Perigastritis) zu Störungen der motorischen Funktion Veranlassung geben können, ebenso Tumoren der Gallenwege resp. der Umgebung derselben, ist selbstverständlich und braucht nicht weiter erörtert zu werden.

Wir sehen also, daß die Ätiologie der Betriebsstörungen der extrahepatischen Gallenwege vielseitig verankert ist. Sehen wir jetzt ganz von denen, die durch organische Veränderungen der Gallenwege resp. von Nachbarorganen bedingt sind, ab, so haben die rein neurogenen basierten Funktionsstörungen ein besonderes Interesse. Man hat in diesem Sinne nicht sehr glücklich von „Motilitätsneurosen“ der Gallenwege gesprochen. Wir stoßen hier wieder auf ähnliche Gesichtspunkte wie bei der Besprechung der Funktionsstörungen des Magendarmkanals. Der Begriff der „vegetativ Stigmatisierten“ kehrt wieder. Also das konstitutionelle Moment tritt in den Vordergrund. Von dem hierher gehörigen äußeren Habitus brauche ich nicht mehr zu sprechen, ich verweise auf das frühere Kapitel bei der Enteroptose. Wichtiger ist der innere Habitus, die „innere Haltung“. Der Organismus bezüglich sämtlicher Organfunktionen, das scheint mir, wie schon öfters betont, das Wesentliche, weil er die Reaktionsbereitschaft bedeutet, und die Richtung, in welcher die Reizbeantwortung erfolgt, bestimmt. Ob der Reiz endogenen oder exogenen Ursprungs ist, bleibt gleichgültig. Der Weg, den der Reiz nimmt, kann verschiedenartig sein. Es kann sich um humorale Beeinflussung handeln, ich denke an die verschiedensten Hormone, vielleicht gehören auch Toxine hierher. Es kann eine Stimulation von irgendeinem Punkte der autonomen Nervenbahnen resp. von deren Zentren oder vom Großhirn aus seinen Ursprung nehmen, wobei immer zu bedenken ist, daß, je nach der Funktion der betreffenden Bahn, und je nach der Stärke des Reizes, sowohl Förderung als auch Hemmung der Tätigkeit des Erfolgsorganes möglich ist. Vor allem aber ist es die Anspruchsfähigkeit des Organs selbst, der ihm jeweilig innewohnende Tonus, der letzten Endes den Ausschlag gibt, was auf den Reiz hin erfolgt. Und so wird es auch verständlich, wie bei Menschen mit konstitutionell bedingtem, leicht ansprechbarem vegetativem Nervensystem der Reiz an der funktionell am leichtesten reagierbaren Stelle zunächst sichtbar in Erscheinung tritt.

Das kann bezüglich der extrahepatischen Gallenwege jeder Teil sein, vor allem naturgemäß diejenigen, wo normalerweise nervöse Zentren gelegen sind, wie am Lütkensschen und Oddischen Sphinkter. Aber ebenso verständlich ist es auch, daß bei derartig „Stigmatisierten“, gerade so wie an den Gallenwegen, auch in anderen Funktionsgebieten des vegetativen Nervensystems sich Störungen abspielen können, es handelt sich nur darum, wo gerade eine kritische Zone besonderer Erregbarkeit besteht. So führen Brücken von den dyskinetischen Störungen der extrahepatischen Gallenwege zu den ver-

schiedensten Dysfunktionen des vegetativen Nervensystems. Und, daß der eine seine Gallenkolik, der andere seinen Azidismus, seine Colica mucosa, oder sein Asthma bronchiale bekommt, das sind alles Symptomenbilder, die so verschiedenartig sie klinisch auch sind, uns heute doch pathogenetisch wesensverwandt erscheinen.

Wir haben oben schon betont, daß die Organbeeinflussung eine wechselseitige sein kann. Selbstverständlich können entzündliche und andere Veränderungen der Gallenblase reflektorisch weitere Funktionsstörungen auslösen. Ein Zystikusstein, der zunächst nur eine Blockierung der Gallenblase bedingt, kann reflektorisch auch einen Spasmus des Oddischen Sphinkters hervorrufen, und damit zu einer Stauung in den gesamten Gallenwegen führen, die weit gefährlicher sind, weil sie schließlich zu einer Funktionsstörung und Schädigung der Leberzellen selbst führen, was sich in seiner Abcheidung von farbloser Galle („weiße Galle“) äußern kann. Das möge nur ein Beispiel sein. Der Variationsmöglichkeiten sind so viele, daß hier nicht auf Einzelheiten näher eingegangen werden kann. Es lag mir nur daran, die Wechselbeziehungen zwischen Organabschnitten und Organganzem, zwischen einzelnen Organen und Organsystemen auf Grund ihrer jeweiligen Reaktionsbereitschaft und beherrscht vom vegetativen System und dessen höhergelegenen Zentren in ihrer pathogenetischen Bedeutung klarzulegen.

Wir sehen also das Wesentliche in diesen „Motilitätsneurosen“, daß sie zu dyskinetischen Störungen führen, die genau dieselben Erscheinungen im Gefolge haben können, wie ein grobmechanisches Hindernis, z. B. ein Stein oder Tumor, woran man bis vor noch nicht allzulanger Zeit fast ausschließlich dachte. So wird es uns auch verständlich, warum gerade die Perioden physiologischer Umstimmungen des Organismus, wie die Gravidität und Menses sie darstellen, Prädilektionszeiten für Funktionsstörungen der extrahepatischen Gallenwege sind. Wissen wir doch, daß gerade in diesen Zeitabschnitten das vegetative Nervensystem besonders leicht anspricht, das haben, wie schon betont, Kalk und Schöndube für die Funktion der extrahepatischen Gallenwege unlängst exakt bewiesen, indem sie zeigen konnten, daß die Hypophysinreaktion der Gallenwege früher und plötzlicher unter diesen Umständen einsetzt. Dabei spielen Stoffwechseländerungen, auf die wir noch zu sprechen kommen, unterstützend mit.

Der Erfolg dieser Motilitätsstörungen, jetzt gleichgültig, welcher Ätiologie, ist die Stauung. Ob auch eine chemisch und physikalisch-chemisch veränderte Galle allein ohne Abflußhindernis zu einer Stauung führen kann, wissen wir nicht. Die Möglichkeit muß unbedingt zugegeben werden, um so mehr, als eine dermaßen pathologische Galle vielleicht nicht in der normalen Weise in der Gallenblase eingedickt werden kann. Wir sind aber über die Zusammensetzung der Galle unter pathologischen Verhältnissen noch zu wenig unterrichtet. Es scheint mir aber durchaus wahrscheinlich, daß diese Dyscholie noch einmal eine größere Rolle spielen wird, besonders bezüglich des quantitativen Verhaltens der Gallensäuren. Hier ist gerade wieder an die Desoxycholsäure mit ihrer Neigung zu löslichen Additionsverbindungen zu erinnern, zumal sie nach Wieland in der menschlichen Galle besonders reichlich vorkommt. Quantitative Änderungen dieser Säure müssen unter allen Umständen entsprechend variable Lösungsbedingungen der Galle hervorrufen, was von großer Bedeutung sein kann, z. B. für die Steingenesse. Bis jetzt sind wir aber darüber, infolge der Schwierigkeit und Unsicherheit der chemischen Methoden, gar nicht orientiert.

Und nun die Stauung: Sie ist uns gerade klinisch deshalb so bedeutsam, weil sie weiteren Schädlichkeiten Tür und Tor öffnet. Eine gestaute Galle gibt

infektiösen Keimen leicht die Möglichkeit, sich einzunisten und deletäre Wirkungen zu entfalten. Damit kommen wir zu einem weiteren Faktor in der Pathogenese der extrahepatischen Gallenwegserkrankungen, nämlich der Infektion. Jedes infektiöse Agens kann natürlich, die genügende Virulenz und Entwicklungsmöglichkeiten vorausgesetzt, primär zu einer Entzündung der Gallenblase resp. Gallenwege führen, aber worauf es uns hier speziell ankommt, ist, daß die Stauung das Aufflackern und Einnisten eines infektiösen Prozesses begünstigt. Und da, wie wir eingehend dargelegt haben, die Motilitätsstörungen, und in deren Gefolge die Stauung, gar nicht so selten sind und unter den verschiedensten Bedingungen auftreten können, auch als rein funktionelle Störungen, so tritt eben die Bedeutung der Stauung auch für den infektiösen Prozeß immer mehr in den Vordergrund. Bakterielle Keime können nun aszendierend vom Darm her, z. B. *Bact. coli*, die Gallenwege erreichen. Weit häufiger scheint aber die hämatogene Infektion der Gallenwege und Gallenblase zu sein (z. B. Bakterien der Typhusgruppe). In dieser Hinsicht haben vor allem die Untersuchungen von Gundermann<sup>1</sup> und Huntemüller<sup>2</sup> bemerkenswerte Tatsachen ergeben.

Mit einem speziellen Anreicherungsverfahren konnten bei Gallenblasenentzündungen in allen Fällen in der Gallenblasenwand Bakterien gefunden werden, und zwar handelte es sich in 55% der Fälle um Staphylokokken, in den übrigen Fällen um Streptokokken, Koli- und Paratyphusbazillen. Auch in der Leber wurden Staphylokokken und grampositive Stäbchen nachgewiesen. Ein Suchen nach Keimen in der Galle allein genügt nicht, hier finden sich nur 10% positive Befunde, sondern es müssen die Wandungen der Gallenwege zur Untersuchung herangezogen werden. Für die Mehrzahl der Fälle kommt der Blutweg für die Infektion in Frage, die Lymphbahnen sind von untergeordneter Bedeutung. Von größter Wichtigkeit ist aber der Nachweis, daß die Gallenwege überhaupt als Ausscheidungsorgan für Keime angesehen werden müssen. Auch in anscheinend gesunden Gallenwegen finden sich bakterielle Keime. Das Auffinden von Bakterien bedeutet also noch nicht ohne weiteres Krankheit, dazu gehört, daß die Infektion auch Erfolg hatte. Damit tritt aber jedes Moment, das die Infektion begünstigt, das Festhaften der Bakterien erleichtert, für die Pathogenese der infektiösen Erkrankungen der Gallenwege und Gallenblase um so mehr hervor. Und das ist gerade die Stauung. So wird es verständlich, wie die Betriebsstörung zum Infekt führen kann. So können Infekte klinisch streng lokalisiert, anscheinend primär plötzlich in Erscheinung treten, während der eigentliche Grund, der Boden, den sie zu ihrer Entwicklung benötigten, weit zurückführen kann auf wenig beachtete, durch Jahre hindurchgehende, dyskinetische Störungen, die nur vorübergehend, und weil vielfach in der Konstitution begründet, kaum gewürdigte subjektive Erscheinungen hervorriefen.

Dieses Hand in Hand arbeiten von Stauung und Infektion tritt uns bei dem Gallensteinleiden besonders deutlich vor Augen. Damit gehen wir zu einer kurzen Besprechung der Gallensteinentstehung über. Naunyn sah die ätiologischen Faktoren der Gallensteinbildung in der Stauung und Infektion. „Das Gallensteinleiden ist ein sehr chronischer Prozeß, doch findet keineswegs während der ganzen Zeit Bildung von Gallensteinen statt. Die Episode der Gallensteinbildung ist zeitlich begrenzt, vielleicht eng begrenzt; im allgemeinen erlebt jeder Kranke nur eine solche Episode, wie er nur eine Herde von Gallensteinen beherbergt. In den seltenen Fällen von 2 oder gar 3 Herden von Gallensteinen hat der Kranke ebensoviel steinbildende Perioden durchgemacht.“

<sup>1</sup> Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 37, 1924.

<sup>2</sup> Klin. Wochenschr. 1924, S. 349.

Diese periodenweise Bildung der Gallensteine, die durch die Stauung als einziges ursächliches Moment nicht erklärbar ist, führte Naunyn zu der Forderung eines weiteren genetischen Moments, der Infektion. Die Gallenstauung sollte die Infektion begünstigen, vor allem die Einwanderung des *Bacterium coli*. Dadurch entsteht der desquamative Katarrh der Gallenblasenschleimhaut. Die Epitheldesquamation war für Naunyn auch deshalb von Bedeutung, weil er diese Epithelzellen als die Hauptlieferanten des Cholesterins ansah. Wir wissen aber heute, daß das Cholesterin in der Hauptsache aus der Galle selbst stammt. Die abgestoßenen Epithelzellen, Muzin und Fibrin Klümpchen, Produkte der entzündlichen Gallenblasenschleimhaut, bildeten für Naunyn das organische Gerüst der Steine, um das, vor allem durch Adsorption, die Kristallisation von Cholesterin und Kalk erfolgte, wobei der Schichtung physikalisch-chemische Vorgänge im Sinne der Liesegang'schen Ringe zugrunde gelegt wurden. Die „infektiöse lithogene Cholangio“ trat so für Naunyn in den Mittelpunkt seiner Betrachtung. Auch die kleinen Bilirubinkalksteinchen in den intrahepatischen Gallengängen hatten nach Naunyn als Ursache „infektiöse Cholangiolien“. Sie sollten aus den Gängen in die Gallenblase eingeschwemmt werden und hier das Bildungszentrum von Steinen abgeben. Die Grundforderungen Naunyns in der Genese der Gallensteine, die Stauung und Infektion, sind zwar in neuerer Zeit heftig angegriffen worden, es erübrigt sich hier, näher auf diese Streitfrage einzugehen. Jedenfalls habe ich den Eindruck, daß trotzdem die Anschauungen Naunyns heute noch völlig zu Recht bestehen, sie dürfen nur nicht zu generell gefaßt werden. Dabei scheint allerdings das häufige Vorkommen der Cholangien im Sinne Naunyns recht zweifelhaft. Jedoch ist diese Frage noch in vollem Flusse, so daß ein Urteil heute noch nicht möglich ist, ich verweise diesbezüglich auf die Arbeiten von Aschoff und Umber<sup>1</sup>.

Einen entscheidenden Schritt vorwärts in der Betrachtung dieses Problems führten uns die Arbeiten von Aschoff und Bacmeister. Sie lernten uns den nichtentzündlichen Gallenstein, den reinen oder radiär gebauten Cholesterinstein kennen. Diese Steine bestehen fast nur aus Cholesterin, Kalk und Eiweiß enthalten sie nur in Spuren. Sie haben nicht die für die Mehrzahl der Gallensteine charakteristische Schichtung. Sie finden sich in allen Lebensaltern, und sie kommen nur in der Einzahl (Cholesterinsolitäre) vor. Die Gallenblasen, in denen sie gefunden werden, zeigen keinerlei entzündliche Erscheinungen.

Damit haben wir also zunächst genetisch zwei prinzipiell verschiedene Steinarten zu unterscheiden, nämlich die auf entzündlicher und auf nichtentzündlicher Basis entstandenen Steine. Wie kommt es nun zur Bildung der letzteren? Aschoff sieht das Ursächliche in einer Stoffwechselstörung. Diese Annahme dürfte heute wohl anerkannt sein. Wir sind zwar über den Cholesterinstoffwechsel noch nicht allzugut unterrichtet, aber immerhin kennen wir gewisse Abhängigkeiten der Cholesterinämie von bestimmten Vorgängen des Organismus (siehe auch das Kapitel über den Cholesterinstoffwechsel), und hier interessieren hauptsächlich Umstimmungen in der weiblichen Genitalsphäre, weil sie bekanntermaßen zu Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege disponieren. Von besonderer Bedeutung ist hier die Hypercholesterinämie in der Gravidität, und die stark vermehrte Cholesterinausscheidung mit der Galle post partum. Die Anreicherung der Galle mit Cholesterin erleichtert naturgemäß die Ausfällung. Eine derartige Galle ist zum mindesten bezüglich des Cholesterinlösungszustandes als labil zu betrachten. Inwieweit dabei Änderungen des Gallensäuregehaltes mitspielen, wissen wir nicht sicher, daß solche

<sup>1</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 103, 1924.

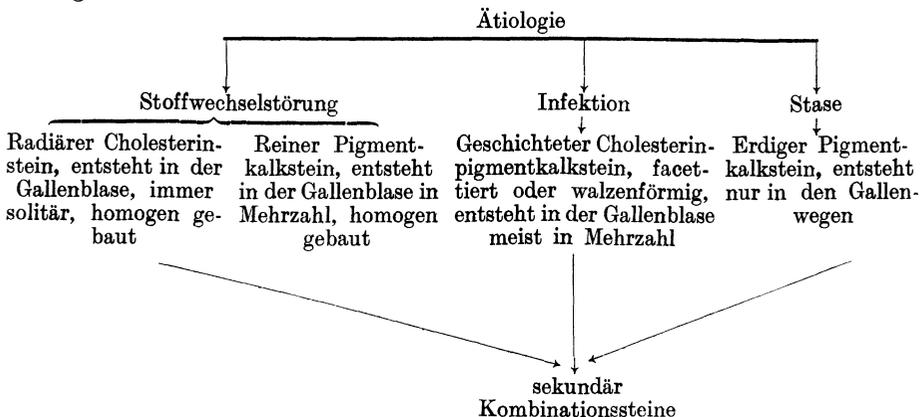
sehr bedeutungsvoll sein können, haben wir schon erwähnt. Jedenfalls dürfte für eine derartige Galle eine geringfügige Störung ihres kolloidalen Gleichgewichtes, auch Änderungen der H-Ionenkonzentration kommen in Betracht, genügen, um die „Entmischung“ des Cholesterins herbeizuführen. Als solche begünstigenden Momente wird man hier in erster Linie wieder die Stauung betrachten. Das nervöse Spiel der beiden Sphinkteren in ihrer fein abgestuften Regulation haben wir eingehend erörtert und gerade auch betont, daß zu den Zeiten der Gravidität eine besondere Neigung zu Reizreaktionen in diesen nervösen Teilen besteht. Dabei kann die Hypercholesterinämie ein gutes Teil daran beteiligt sein. Die funktionelle Stauungsblase wird also gerade in diesen Zeiten die Steinbildung erleichtern. Wir hätten also in dem Falle des Cholesterinsolitärsteines eine metabolische Steinentstehung. Inwieweit sonst qualitative Änderungen der Galle vorkommen, wissen wir nicht genau, vor allem, ob eine Dyscholie eine Steinentstehung an und für sich bedingen kann. Soweit dadurch Resorptionsstörungen in der Gallenblase hervorgerufen werden, ist das wohl denkbar (Resorptionsdyscholie). Nimmt man aber quantitative Schwankungen des Gallensäuregehaltes, auch hier steht die Desoxycholsäure wieder an erster Stelle, an, so sind vielleicht Übersättigungsstabilisierungen möglich, die bekanntlich von der H-Ionenkonzentration abhängig sind. In einem derartigen Kolloidgemisch könnten dann leicht auch ohne Resorptionsstörungen Ausflockungen auftreten nur bei Änderung der Reaktion. Jedoch sind wir darüber nicht weiter unterrichtet.

Ob noch andere Steinarten auf Grund einer Stoffwechselstörung sich bilden können, ist nicht sicher bekannt. Aschoff vermutet für die reinen Pigmentsteine eine solche Ätiologie. Diese Steine finden sich ebenfalls vorwiegend in der Gallenblase, und immer in der Mehrzahl. Auch diese Steine haben wie die reinen Cholesterinsteine keine Schichtenbildung, eine Unterscheidung von Kern und Rinde ist nicht möglich. Sie sind maulbeerförmig, äußerst hart und spröde, und bestehen fast ganz aus Bilirubinkalk mit nur Spuren von Cholesterin.

Selbstverständlich können nun diese metabolisch entstandenen Steine, wenn sekundär eine Infektion der Gallenblase hinzutritt, daß sie eine solche begünstigen, ist nach dem vorstehend Gesagten ohne weiteres verständlich, eine Umschichtung mit Cholesterinpigmentkalkmassen erfahren. Auf diese Weise entstehen dann die sog. Kombinationssteine.

Damit kommen wir zu der infektiösen Steinbildung, den geschichteten Cholesterinpigmentkalksteinen, die ihr ursächliches Moment in einer Entzündung der Gallenblase haben. Daß auch hier die Stauung ein wesentlich unterstützender Faktor ist, haben wir schon erwähnt. Wir unterscheiden bei diesen entzündlichen Steinen nach Aschoff zwei Gruppen, nämlich: die gewöhnlich in größerer Zahl vorhandenen facettierten Cholesterinpigmentkalksteine, und die entweder in Einzahl oder in wenigen Exemplaren auftretenden walzenförmigen Cholesterinpigmentkalksteine. Was diese auf entzündlichem Boden entstandenen Steine prinzipiell von der ersten Gruppe der metabolisch bedingten Steine unterscheidet, ist, daß sie nicht wie die letzteren aus reinem Cholesterin resp. aus reinem Pigmentkalk bestehen, sondern aus Cholesterin und Pigmentkalk gemischt aufgebaut sind, wobei das Zentrum vorwiegend Pigmentkalk, die Peripherie vorwiegend Cholesterin enthält. Sie besitzen auch ein ausgesprochenes Eiweißgerüst im Gegensatz zu den reinen Cholesterin- und Pigmentsteinen. Daraus erkennt man schon ihre entzündliche Genese. Weiter auf die Struktur dieser Steine einzugehen, erübrigt sich an dieser Stelle, ich verweise diesbezüglich auf die Literatur, vor allem auf die

Arbeiten von Torinoumi<sup>1</sup> aus dem Aschoffschen Institut. Nun gibt es noch eine weitere Art von Bilirubinkalksteinen, die sog. erdigen Bilirubinkalksteine. Diese Steine finden sich charakteristischerweise kaum in der Gallenblase, sondern fast nur in den Gallenwegen. Es handelt sich um weiche, bröckelige, schwarzbraune Massen, sie bestehen aus Bilirubinkalk und Cholesterin. Ihre Entstehung verdanken sie einer Stauung der Galle in den Gallenwegen. Ihre Ätiologie ist also die Stase. Auch sie können zum Kombinationsstein führen, vor allem dann, wenn Steine der Gallenblase in die Gallenwege gelangen. Letztere können so eine Schale aus erdigen Pigmentkalkmassen erhalten. Wir hätten also im wesentlichen 4 Steinarten resp. 3 Gruppen, von seltenen Ausnahmen sehen wir ab, zu unterscheiden: den reinen Cholesterin- und den reinen Pigmentkalkstein als erste Gruppe, dieser wäre als zweite Gruppe der geschichtete Cholesterinpigmentkalkstein anzuschließen, und schließlich als letzte Gruppe der erdige Pigmentstein. Diesen 3 Gruppen entspricht ätiologisch: die Stoffwechselstörung, die Infektion und die Stase. Durch Kombination zwischen diesen einzelnen Gruppen sind dann mannigfaltige Modifikationen denkbar. Das folgende Schema soll eine kurze Übersicht geben:



Die Vorgänge, die zum charakteristischen Aufbau der Gallensteine führen, sind in ihren einzelnen Phasen schwer deutbar, vor allem auch deshalb, weil es bis jetzt nicht gelungen ist, experimentell Gallensteine, die in ihrer Struktur den Gallensteinen des Menschen völlig entsprechen, zu erzeugen. Für die entzündlichen Steine müssen nach Aschoff drei Bildungsperioden unterschieden werden: die Auskristallisierungs-, die Agglutinations- und die Appositionsperiode. Neben den Entzündungsprodukten spielen die Zusammensetzung und Reaktion der Galle eine wesentliche Rolle. Die dadurch gegebenen Variationsmöglichkeiten verbieten eine Aufstellung von Verlaufstypen. Sicher haben neben chemischen Umsetzungen physikalisch-chemische Prozesse eine große Bedeutung. Die Galle ist ja als ein labiles kolloidales Gemisch aufzufassen, indem zahlreiche chemische Stoffe, vor allem auch wasserunlösliche, wie das Cholesterin in Lösung gehalten werden. Bakterielle Zersetzungsprodukte, quantitative und qualitative Änderungen der Gallensäuren können Störungen des Gleichgewichtes bedingen und Cholesterin, ebenso Kalk, zum Ausflocken bringen. Ferner dürften elektrisch geladene Kolloide, hier wäre an Entzündungsprodukte, wie Eiweiß und Muzin zu denken, besonders günstige Auskristallisierungszentren bilden. Diese kolloidchemischen Faktoren, wie sie von

<sup>1</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 72, 1924. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. Bd. 38, 39. 1924.

Lichtwitz zuerst eingehend beleuchtet wurden, sind für das Werden der Gallensteine sicher von größter Wichtigkeit. Nachdem wir aber nun gesehen haben, daß es rein funktionelle Stauungszustände der extrahepatischen Gallenwege gibt, ja, daß sie wahrscheinlich gar nicht selten sind, und daß man bei einer Stauung nicht immer an ein grobanatomisches Hindernis, wie Stein, Tumor, Adhäsionen usw. zu denken braucht, seit wir diese rein funktionellen Störungen kennen gelernt haben, scheint mir die Frage nach der Mitwirkung kolloid-chemischer Faktoren an der Steingenesen an Prägnanz für die Klinik etwas verloren zu haben. Diese sog. „Motilitätsneurosen“ der extrahepatischen Gallenwege hat man früher eben nicht gekannt, sonst wäre vielleicht das primäre Moment der Stauung im Sinne Naunyns weniger umstritten worden. Ich glaube mit dem Fortschreiten unserer klinischen Kenntnisse von den Dyskinesien der extrahepatischen Gallenwege dürften diese immer mehr auch für die Steingenesen, wie für die Infektion in den Vordergrund treten, um so mehr, als gerade hier die Aussicht einer erfolgreichen Prophylaxe der Steinbildung möglich erscheint. So ist in der Tat, das hoffe ich gezeigt zu haben, der umfassende klinische Begriff der Cholezystopathie von v. Bergmann für die Klinik ein vielversprechendes Neuland.

Nun noch einige Worte über die Möglichkeit, die Gallensekretion zu beeinflussen. Die sog. „gallentreibenden“ Mittel haben praktisch das allergrößte Interesse. Die Volksmedizin kennt eine große Anzahl von cholagogen Substanzen. Die genaue Prüfung derselben hat jedoch deren Bestand gewaltig reduziert. Wir müssen zunächst zwischen solchen Stoffen unterscheiden, welche die Gallenblase zu Kontraktionen anregen, und damit die Austreibung der Galle veranlassen, und solchen, welche die Leberzellen zu einer vermehrten Gallensekretion stimulieren. Brugsch und Horsters<sup>1</sup> bezeichnen die ersteren als Cholagoga, die letzteren als Choleretika. Als Cholagoga wären zu betrachten das Wittepepton, ferner nach einer weiteren Arbeit von Brugsch und Horsters<sup>2</sup> das Histamin, das Neohormonal, Azetylcholin und Pilocarpin. Nach den früher erwähnten Angaben von Kalk und Schöndube soll das Hypophysin beim Menschen besonders kräftig cholagog wirken. Nach den Mitteilungen von Brugsch und Horsters ist es beim Hunde aber, wie das Atropin, als Anticholagogum zu betrachten. Wir müssen weitere Untersuchungen bezüglich des Urteils abwarten, obwohl eine differente Wirkung zwischen Tier und Mensch durchaus möglich ist. Als echte Choleretika sind vor allem die gallensauren Salze anzusprechen. Nach Brugsch und Horsters soll dem Atophan dieselbe Wirkung zukommen. Der Einfluß des Sekretins auf die Gallensekretion war schon seinen Entdeckern bekannt. Auf eine weitere, diese Tatsache bestätigende, experimentelle Prüfung durch Mellanby haben wir bei Besprechung der Pankreassekretion schon hingewiesen. Nach Brugsch und Horsters ist das Sekretin, und keineswegs das Hypophysin, das physiologische Cholagogum der Gallenblase und zugleich ein Choleretikum.

### Die Funktionen der Milz<sup>3</sup> unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Die Bedeutung der Milz für den tierischen Organismus ist in ihrer funktionellen Analyse noch nicht eindeutig klargelegt. Der eigenartige Aufbau der

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 38, 43, 1923/24.

<sup>2</sup> Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 118, 1926.

<sup>3</sup> Abderhalden, Lehrbuch d. Physiol. Bd. 1. Berlin-Wien 1925. — Eppinger, Hepato-lienale Erkrankungen. Berlin 1920. — v. Skramlik, Ergebn. d. Biol. Bd. 2, 1927. — Schmincke, Münch. med. Wochenschr. 1916. — Lepehne, Dtsch. med.

Milz zwingt zu Schlüssen auf eine ganz besondere funktionelle Rolle der Milz, und dementsprechend ist für das Verständnis der Milzfunktion die Kenntnis ihrer morphologischen Struktur unerlässlich. Wir beginnen deshalb mit einer kurzen Schilderung der anatomischen Verhältnisse. Dabei soll hier schon bemerkt werden, daß eine einheitliche Auffassung in dieser Hinsicht noch keineswegs besteht. Wir beschränken uns deshalb auf das uns für die funktionelle Deutung wesentlich Erscheinende, und müssen wegen weiterer Einzelheiten auf die spezielle Literatur verweisen.

Größe und Form der Milz sind erheblichen Schwankungen unterworfen. Fleischfresser sollen im allgemeinen eine größere Milz besitzen als Pflanzenfresser. Dementsprechend ist auch das Milzgewicht wechselnd, und da es vor allem vom Blutgehalt des Organs abhängt, zeigen sich die Differenzen nicht nur zwischen einzelnen Tierarten und Individuen, sondern auch bei ein und demselben Individuum. Besondere Eigenheiten in dem morphologischen Bau der Milz finden wir bezüglich der Kreislaufverhältnisse. Die Gefäße treten am Hilus in die Milz ein. Aber hier zeigen sich zwischen den einzelnen Tierklassen schon große Unterschiede, indem vielfach nicht nur eine Arterie, sondern noch weitere arterielle Abzweigungen vom Magen her in das Organ eindringen. Die Blutgefäße verzweigen sich mit den Lymphgefäßen und Nerven vom Hilus aus entlang den Trabekeln. Nach ihrem Austritt aus dem Trabekularsystem durchsetzt die Arterie den Milzfollikel oder, wie er auch genannt wird, das Malpighische Körperchen, Ansammlungen von adenoidem Gewebe, die man auch als weiße Pulpa bezeichnet.

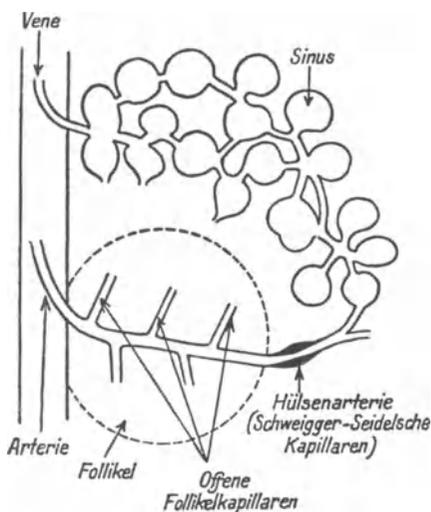


Abb. 17. Milzschema nach Eppinger in hepato-lienalen Erkrankungen.

Während des Durchgangs durch den Milzfollikel gehen nun von der Zentralarterie Kapillaren („Knötchenkapillaren“) ab, die sich, was von besonderer Bedeutung ist, nach den grundlegenden Untersuchungen von Weidenreich<sup>1</sup> an der Grenze zwischen Milzfollikel und roter Pulpa einfach in letzterer verlieren, also offen in die rote Pulpa ausmünden. Außerdem verlaufen von der Grenze von roter und weißer Pulpa nach Weidenreich kleine Lymphkanälchen direkt in die Milzsinus. Die Zentralarterie des Knötchens tritt nach Abgabe der erwähnten offenen Kapillaren als Pulpaarterie in die rote Pulpa ein, und erfährt hier eine eigenartige Verdickung ihrer Wandung. Dieses verdickte Stück der Arterie wird als Hülsenarterie (Schweigger-Seidelsche Scheide) bezeichnet. Von da ab splittert sich die Arterie pinselartig in arterielle Kapillaren auf, die zum Teil in die Milzsinus einmünden, zum Teil im Retikulum der Pulpa sich auflösen. Zu einer ähnlichen Auffassung gelangt Eppinger, dessen „Milzschema“ wir in Abb. 17 zur Orientierung wiedergeben.

Wochenschr. 1922. — Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie. München 1926. — Seemann, Ergebn. d. Physiol. Bd. 3, 1904. — Rautmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1926. Nr. 23. — Helly, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. Bd. 18, 1921. — Eppinger, Ebenda. — de la Camp, Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 126. 1923. — K. Ziegler, Das Milzproblem. 1916.

<sup>1</sup> Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 58, 1901. Anat. Anzeiger Bd. 20, 1901.

Neuere Untersuchungen von Neubert<sup>1</sup> aus dem Heidenhainschen Institut haben jedoch etwas abweichende Ergebnisse gezeigt. Er unterscheidet bezüglich der Kreislaufverhältnisse bei Säugern zwei Gruppen. Die erste Gruppe besitzt eine Milz mit sehr ausgedehntem Pulparetikulum, dagegen nur eine geringe Anzahl von Venenkapillaren. Hierher gehören Katze, Schwein, Rind, Schaf und Pferd. Hier enden nun, nachdem die Arterie sich hinter der Hülse pinselartig in Kapillaren aufgeteilt hat, diese Endkapillaren, deren Wänden im Sinne Molliers<sup>2</sup> siebartig durchbrochen sind, frei in die Maschenräume des Parenchyms. Aus letzterem bilden sich dann die „Venenwurzeln“, die in die Sinus, welche ebenfalls eine mit Lücken versehene Wandung besitzen, einmünden. In der zweiten Gruppe, zu der Hund, Nagetiere, Affe und Mensch gehören, finden wir in der Milz eine starke Reduktion des Pulparetikulums, aber eine um so mächtigere Entwicklung des kapillaren Venennetzes. Hier endigen die arteriellen Kapillaren in Form von „keulenförmigen Endkapillaren“, deren Endothel aber zahlreiche Lücken hat. Da die Venensinus mit ihrem siebartig durchlöcherten Bau hier besonders zahlreich sind, finden sich keine „Venenwurzeln“, wie bei der ersten Gruppe. Diese Untersuchungen sprechen also dafür, daß die arteriellen Kapillaren in die Venensinus nicht direkt übergehen, sondern „daß die Kontinuität des kapillaren Röhrensystems in der Milz durch Zwischenschaltung retikulären Parenchyms eine Unterbrechung erfährt“.

Von den chemischen Bestandteilen der Milz interessieren ein von Levene und Mandel<sup>3</sup> isoliertes Nukleoproteid, das bei der Hydrolyse besonders viel Glutaminsäure liefert, ferner eisenhaltige Albuminate, die als für die Milz spezifisch angesehen werden. Außerdem finden wir in der Milz Phosphatide, Cholesterin, Glykogen, Arginin, Harnsäure, Purinbasen und Jekorin. Die Milz enthält auch mehrere Fermente, so eine Xanthinoxidase, welche die Oxy-purine in Harnsäure überführt, ferner eine Guanase, die Guanin in Xanthin, und eine Adenase, die Adenin in Hypoxanthin umwandelt. Von Hedin wurden auch verschiedene proteolytische Enzyme (Lienasen) aufgefunden. Auch Kohlehydrate und Fette spaltende Fermente sind vorhanden. Die von Nasse zuerst näher analysierten eisenreichen Ablagerungen in der Milz, die von den roten Blutkörperchen abstammen sollen, enthalten als organische Substanzen Eiweiß, Nuklein, Fett, Cholesterin und Lecithin neben Extraktiv- und Farbstoffen. Die anorganischen Bestandteile sind vorwiegend  $Fe_2O_3$  und  $P_2O_5$ . Der Eisengehalt der Milz ist bei neugeborenen und jungen Tieren klein, bei erwachsenen ist er größer, und bei alten Tieren kann er recht beträchtlich sein. Auch beim Menschen nimmt der Eisengehalt der Milz mit dem Alter zu. Nach Magnus-Levy<sup>4</sup> beträgt der Eisengehalt der frischen Menschenmilz 0,72‰.

Wir gehen nun zur Besprechung der physiologischen Funktionen der Milz über und beginnen mit den Volumschwankungen der Milz. Sie sind zunächst von nervösen Einflüssen abhängig. Neuere Untersuchungen, vor allem von v. Skramlik und Durán-Cao<sup>5</sup> ergaben, daß die Milz nur unter dem Einfluß des Splanchnikus steht. Eine Reizung desselben bedingt infolge der Kontraktion der Muskeln in der Kapsel und dem Trabekelsystem und der Gefäße eine Verkleinerung des Organs, die mit Gestalts- und Farbenänderungen einhergeht. Eine gleichzeitige Reizung des Splanchnicus major und Vagus ergibt eine rein sympathische Wirkung. Eine Vaguswirkung besteht nur in-

<sup>1</sup> Zeitschr. f. d. ges. Anat. Bd. 66, 1922.

<sup>2</sup> Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 76, 1911.

<sup>3</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 5, 1907.

<sup>4</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 24, 1910.

<sup>5</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 45, 1925.

sofern, als eine Reizung desselben nach mit Erfolg durchgeführter Sympathikus-erregung den Erholungsvorgang zeitlich stark abkürzt. Damit ist erwiesen, daß auch die Milz eine sympathische und parasympathische Innervation besitzt, nur wird bei gleichzeitiger Reizung beider Systeme bei der Milz „der Vagus dauernd vom Sympathikus völlig unterdrückt“. Anscheinend besteht im Rückenmark in der Höhe des 1.—4. Halswirbels ein Zentrum für diese motorischen Erscheinungen in der Milz. Die nach Reizung des zentralen Vagusendes und des Laryngeus superior beobachteten Milzkontraktionen werden in diesem Sinne als reflektorisch aufgefaßt. Zweifelsohne muß aber auch noch von höher gelegenen nervösen Orten aus eine solche reflektorische Einwirkung möglich sein, sonst wäre die Beobachtung, daß durch Erregungszustände Volumschwankungen der Milz hervorgerufen werden können, nicht zu erklären. Kleine Änderungen des Milzvolumens treten durch den physiologischen Rhythmus des Kreislaufes, durch Systole und Diastole, ein. Die Volumschwankungen durch Nerveneinfluß sind aber bedeutend größer. Es kann dadurch das Volumen der Milz in kurzer Zeit um den 3—4fachen Betrag wechseln. Und zwar tritt diese Veränderung vorwiegend in der Längs- und Querrichtung des Organs ein. Nach Abklingen des Reizes nimmt das Organ nicht sofort seine ursprüngliche Form wieder an, sondern es besteht noch eine „sympathische Nachwirkung“, deren Dauer von derjenigen des Reizes abhängt. Auch Gifte sind auf diese Bewegungserscheinungen der Milz von Einfluß, so werden sie durch Chloroform aufgehoben, während Chinin und Adrenalin Kontraktionen hervorrufen. Diese Wirkung des Adrenalins kann durch Cholin und Ergotamin verhindert werden. Diese Volumänderungen der Milz müssen naturgemäß in ganz besonderer Weise auf die Blutverteilung im Organ, und überhaupt auf den Kreislauf einwirken. Versuchen wir deshalb zuerst auf Grund des früher Gesagten, vor allem unter Beachtung der Neubertschen Untersuchungen, uns eine Vorstellung von dem Blutkreislauf in der Milz selbst zu machen. Dabei müssen wir zunächst bedenken, daß die Milz ein kontraktiles Organ ist. Das sieht man schon daran, daß die Milz, wenn sie aus dem Körper entfernt wird, unter dem Einfluß der Abkühlung an der Luft sich zusammenzieht. Eine Kontraktion der Milz *in vivo* wird aber zu einer Auspressung der im Retikulum liegenden Blutzellen, und zwar zu einem Hindurchtreten derselben in die „Venenwurzeln“ und die mit Lücken versehenen Sinuswandungen führen, wenn wir annehmen, was nach dem früher Gesagten möglich ist, daß die arteriellen und venösen Kapillaren sich direkt in das Pulpagewebe öffnen. Daß dieser Vorgang sich aber wirklich in dieser Weise, also im Sinne eines Stromes nach den venösen Gefäßen zu, vollzieht, ist nur denkbar, wenn eine Rückstauung nach den Arterien während der Kontraktion nicht eintreten kann. Diese Aufgabe scheinen die Schweigger-Seidelschen Hülsen zu erfüllen. Sie verhindern den Rückfluß, sei es nun, daß sie durch den steigenden Druck in der Pulpa während der Kontraktion einfach zusammenfallen, oder, daß nervöse Faktoren eine aktive Sperrung desselben hervorrufen. Die von Heidenhain für die Hülsen vorgeschlagene Bezeichnung „Kapillarventil“ ist deshalb sehr treffend. Bei ungehindertem Kreislauf genügt der arterielle Druck, um sie zu öffnen, und die normale Blutströmung zu garantieren. So verstehen wir auch, wenn es nicht gelingt, durch Injektion von den Venen aus die Injektionsflüssigkeit bis in die Arterien zu treiben. Eine Erregung der Muskelemente wird also immer zu einer Verkleinerung der Milz führen, eine Lähmung derselben wird dementsprechend eine Vergrößerung hervorrufen, besonders dann, wenn zugleich eine vermehrte Blutzufuhr einsetzt. Es ist somit nicht nur der Blutdruck, welcher die Größe des Organs bestimmt, sondern vor allem der Tonus. Dabei scheint mir der Gedanke berechtigt, daß den Schweigger-Seidelschen Hülsen

vielleicht innervatorisch eine gewisse Sonderstellung zukommt. Sie scheinen jedenfalls sehr zahlreiche Nervenfasern zu besitzen. So gibt Eppinger an, daß zwischen den Zellkernen der Hülsen ein dichtes Gefüge feinerer Fäserchen vorhanden ist. An Golgipräparaten gewinne man den Eindruck, daß es sich um marklose Nervenfasern handle. Diese Hülsenarterien heben sich so auffallend im Bau der Milz hervor, daß man sofort geneigt ist, an eine besondere funktionelle Bedeutung derselben zu denken. Wir haben auch schon öfters zu zeigen Gelegenheit gehabt, wie gerade eigenartig morphologisch strukturierte Organteile innerhalb des Organsystems spezielle Aufgaben erfüllen, und wie gerade solchen Gebilden vielfach eine gewisse Automatie zukommt. Sollte das bei den Hülsenarterien der Fall sein, so käme ihnen eine nicht unwesentliche regulatorische Funktion bezüglich der Blutströmung in der Milz zu, und damit überhaupt für die Tätigkeit der Milz. Bedenkt man weiterhin, daß die Volumänderungen der Milz vor allem nervösen und sogar psychogenen Einflüssen unterliegen, so wird man mit den verschiedensten Variationsmöglichkeiten rechnen müssen. Und man wundert sich, daß bisher die Klinik sich so wenig damit beschäftigt hat. Es liegt das wohl daran, daß die Milz aus dem Organismus entfernt werden kann, ohne direkte vitale Schädigungen zu setzen. Die Milz ist also kein lebenswichtiges Organ. Das spricht jedoch keineswegs dagegen, daß sie bedeutsame physiologische Funktionen zu erfüllen hat. Wir werden später noch zu erwähnen haben, daß die Milzexstirpation auch in der Tat erhebliche Abweichungen im physiologischen Geschehen nach sich zieht.

Schwankungen in der Größe der Milz müssen aber bei ihrem großen Fassungsvermögen für Blut sich auch in der Blutverteilung des gesamten Organismus äußern. Hier möchte ich zunächst auf schon weit zurückliegende, aber besonders interessante Beobachtungen von Miescher<sup>1</sup>, die er bei seinen berühmten Untersuchungen über das Leben des Rheinlachs nach seiner Einwanderung in das Süßwasser machte, hinweisen. Von April an wächst die Milz der weiblichen Tiere stetig bis Ende August. Von diesem Zeitpunkt ab tritt wieder eine Verkleinerung des Organs ein. Der Größe parallel geht aber der Blutgehalt des Organs. Kurz vor der Laichzeit sind die Milzen am kleinsten, und enthalten am wenigsten Blut. In der Zeit des Maximums der Volumzunahme kann der Blutgehalt der Milz so groß sein, daß er bis zu 50% der gesamten Blutmenge beträgt. Ähnliche, wenn auch weniger ausgeprägte, Volumänderungen finden sich bei männlichen Tieren. Diesen Schwankungen im Blutgehalt der Milz verläuft derjenige des Darmtraktes entgegengesetzt. Miescher betrachtet diesen Vorgang als einen Kompensationsmechanismus zwischen den Kreislaufverhältnissen der verschiedenen Organe, speziell dann, wenn bestimmte Organe zu physiologischen Höchstleistungen herangezogen werden. Diese Volumänderungen der Milz haben nun in jüngster Zeit durch Barcroft<sup>2</sup> und seine Schüler eine eingehende Bearbeitung erfahren, die auch klinisch interessante Gesichtspunkte ergab. Anlässlich einer Forschungsreise nach Südamerika fiel den Forschern, die fortlaufend an Bord ihr Blutvolumen bestimmten, eine ständige Zunahme desselben und ebenso des Hämoglobins auf. Und zwar gingen diese Veränderungen parallel der Zunahme der Außentemperatur, sie waren am ausgesprochensten in der tropischen Hitze Zentralamerikas, sie gingen nach Erreichen kälterer Zonen wieder zurück. Da bei dieser Zunahme des Blutvolumens es sich weniger um eine entsprechende Vermehrung des Wassers als des Hämoglobins handelte, so entstand die Frage, von welchem Organ dieser Blutfarbstoff ausgeschüttet würde. Unreife Formen von Blutkörperchen traten dabei nicht auf, so daß das Knochenmark als Quelle kaum wahrscheinlich

<sup>1</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol. 1881, zitiert nach v. Skramlik.

<sup>2</sup> Die Naturwissenschaften. Heft 16, 1925 u. Heft 35, 1926.

schien. So dachte Barcroft an die Milz und ließ dementsprechend nach seiner Rückkehr die entsprechenden experimentellen Untersuchungen vornehmen. Sie bestätigten zunächst den oben erwähnten Einfluß der Außentemperatur auf Blutvolumen und Hämoglobingehalt. Dann wurden Versuche angestellt, um die Beziehungen der Milz zum Kreislaufsystem näher kennen zu lernen, und zwar unter dem Einfluß der CO-Vergiftung. Hier zeigte sich nun, daß bei Tieren, die in Luft mit 0,1% Kohlenoxyd atmen, die Erythrozyten der Milz das CO später aufnehmen als die korpuskulären Elemente des übrigen Kreislaufs, andererseits hält aber die Milz, wenn man die Tiere wieder in CO-freie Luft bringt, das Kohlenoxyd länger fest als der Kreislauf. Läßt man die Tiere nur soviel CO einatmen, daß das Blut nicht mehr als 20% mit CO gesättigt wird, so enthält die Milzpulpa überhaupt kein Kohlenoxyd. Das Hämoglobin der Pulpa ist unter diesen Bedingungen noch nach 4 Stunden CO-frei. Jedoch gelten diese Befunde nur für das ruhende Tier. Es ist also in der Ruhe die Milz völlig abgeschlossen und unbeeinflusst selbst von ihrer eigenen Zirkulation. Sobald man aber das Tier bewegt, ändern sich die Verhältnisse vollkommen, sofort dringt nun das Kohlenoxyd in die Milzpulpa ein. Diese Tatsachen sprechen eindeutig für die Anschauungen Eppingers von zwei Wegen, die das Blut bei seinem Durchgang durch die Milz nehmen kann. Der kurzgeschlossene Nebenweg, der von der Arterie direkt in das venöse System führt, und der Hauptweg, der über die Milzpulpa verläuft. Man muß also, wenn man reines Pulpablut bekommen will, die Arterie abklemmen, und dann durch Nervenreizung und dadurch bedingte Kontraktionen das Blut aus der Pulpa auspressen. Bei einem bestimmten Gehalt des Blutes an Kohlenoxyd, also bei einem gewissen Grade von Sauerstoffmangel, treten Milzkontraktionen auf. Und zwar handelt es sich dabei nicht etwa um eine direkte Wirkung des Kohlenoxyds auf die kontraktile Elemente der Milz, sondern das CO reizt die früher erwähnten motorischen Zentren der Milz im Zentralnervensystem. Es scheint also die Milz ein Reservoir für Erythrozyten zu sein, das bei Bedarf des Organismus an Sauerstoffträgern zur Deckung herangezogen wird. Weitere Untersuchungen über die Größe der Milz im lebenden Organismus ergaben nun zwei Momente, die besonders ausgesprochene Volumschwankungen bedingen, das sind Blutentziehungen und Bewegungen. Die Größe der Milz am lebenden Tier wurde durch Röntgenaufnahmen in verschiedenen Durchmessern festgestellt, nachdem vorher durch Aufnähen von Metallnahtklammern die Milzränder röntgenologisch faßbar gemacht worden waren. Betreffs Einzelheiten der Methode muß ich auf die Originalarbeiten verweisen. Es zeigte sich nun, daß bei lebenden Katzen die Milz zwei bis viermal so schwer ist als bei durch Entbluten oder Ertränken getöteten Tieren. Die Unterschiede, die in der folgenden Tabelle wiedergegeben sind, sind um so auffallender, als es sich um Gewichtsverluste von 10–20 g handelt bei Tieren, deren Blutvolumen nur 100–150 g beträgt.

Gewichte der ruhenden Milz in Gramm nach Barcroft.

Katze	Gewicht nach dem Tode	Gewicht sogleich nach dem Tode berechnet	Gewicht für Ruhe berechnet	Todesart
1	6,6	6,7	26,4 24,1	Entblutet
2	6,6	6,5	19,8	„
3	10,0	11,8	22,0	Ertränkt
4	12,1	12,3	31,2	„

In Abb. 18 ist der Einfluß der Blutentziehung auf die Milzgröße nach den Versuchen von Barcroft wiedergegeben. Die Übertragung der Resultate auf den Menschen besagt, daß ein Aderlaß von etwa 100 ccm keine Verminderung des Blutvolumens bedingt, da der Verlust von der Milz durch Ausschüttung



Abb. 18. Rekonstruierte Milzoberfläche nach Barcroft. A normal, B normal eine Woche später, C unter Urethan, D, E F nach der Blutentziehung, G nach dem Tode, H am folgenden Tage.

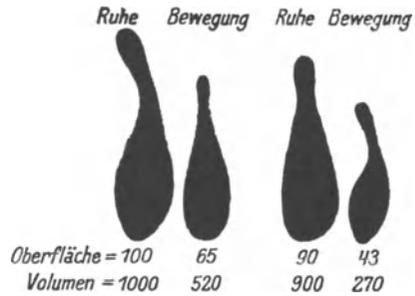
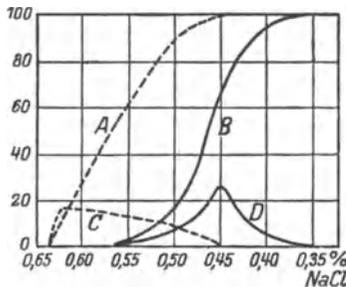


Abb. 19. Rekonstruierte Milzoberfläche vor und nach körperlicher Bewegung bei der Katze nach Barcroft.

der Pulpareserven kompensiert wird. Die Abb. 19 gibt die Größenveränderung der Milz wieder nach Bewegungen. Auch hier sehen wir eine starke Verkleinerung der Milz infolge körperlicher Bewegung. Nimmt man an, daß die durch die Kontraktion ausgepreßte Masse Blutkörperchen sind, und berechnet daraus die ausgeschwemmte Blutmenge, so beträgt letztere  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  des Gesamtblut-



A = Prozente der Blutkörperchen aus der Milzpulpa  
 B = Prozente der Blutkörperchen aus der Zirkulation  
 C = Prozente der Blutkörperchen aus der Milzpulpa  
 D = Prozente der Blutkörperchen aus der Zirkulation

hämolytisiert durch abgestufte Salzlösung  
 hämolytisiert bei Zunahme der Salzkonzentration um ca. 0,05%

Abb. 20. (Nach Barcroft.)

Kochsalzlösung erheblich herabgesetzt, gegen Saponin erhöht. Die obenstehenden Kurven (Abb. 20) nach Barcroft geben diese Verhältnisse unter dem Einfluß einer hypotonischen Kochsalzlösung anschaulich wieder. Diese Änderung des biologischen Charakters der Blutkörperchen in der Pulpa ist besonders bemerkenswert. Wie dieser Vorgang vor sich geht, wissen wir nicht. Weiterhin ergaben die Versuche Barcrofts, daß die Milz sich auf Reizung des Depressorvagusstumpfes erweitert. Diese Tatsache ist für die Kreislaufdynamik vor allem unter pathologischen Bedingungen bedeutsam, da dadurch die Milz das Herz entlasten kann. Das ließ sich

volumens des entsprechenden Tieres. Dieselben Resultate erhielt Barcroft in Experimenten an Hunden und Affen. Interessante Ergebnisse zeigten die Untersuchungen des unter den oben angegebenen Bedingungen ausgetriebenen Milzpulpablutes. Der Hämoglobingehalt war vermehrt, er betrug maximal 140%, im Durchschnitt 115% des kreisenden Blutes. 13,6 ccm der ausgeschütteten Flüssigkeit entsprachen danach 15,6 ccm Blut. Aber auch die Resistenz dieser Pulpablutkörperchen war gegenüber derjenigen des peripheren Blutes verändert, und zwar gegen

auch experimentell erweisen. Belastet man das Herz dadurch, daß häufig in kurzen Intervallen kleine Kochsalzinjektionen gemacht werden, so verdoppelt sich unter diesen Bedingungen der Milzumfang. Die Hilfe, welche die Milz unter solchen Umständen leistet, kann also recht beträchtlich sein. Die Milz hat auch Beziehungen zur Blutbildung, und zwar besitzt die embryonale Milz die Fähigkeit der Erythro-, Myelo- und Lymphopoese. Im postembryonalen Leben ändert sich jedoch das Bild. Bei einzelnen Tierklassen werden diese Funktionen beibehalten. Beim Menschen findet aber eine Bildung von roten Blutkörperchen im extrauterinen Leben nur unter pathologischen Verhältnissen statt. Es liegen jedoch Untersuchungen vor, die für eine Bildung von weißen Blutkörperchen in der Milz auch im postembryonalen Leben sprechen. So ist nach Koscheleff<sup>1</sup> das Milzvenenblut reicher an Leukozyten als das Milzarterienblut. Nach Nervendurchschneidung fallen aber diese Unterschiede weg. Thoma<sup>2</sup> fand in dem Blut der Milzvene mehr Lymphozyten als im Ohrvenenblut. Nach Injektion von Adrenalin und Pilokarpin war die Vermehrung der weißen Blutkörperchen im Milzvenenblut stärker als im Ohrvenenblut. Prozentualiter beteiligten sich die Lymphozyten an dieser Zunahme in höherem Maße. Obwohl, nach dem Aufbau der Milz zu urteilen, eine Beteiligung derselben an der Bildung von weißen Blutzellen durchaus möglich erscheint, so sind die obigen Versuche dafür noch nicht beweisend, da die Vermehrung unter der erwähnten Bedingung auch durch eine Ausschwemmung von in der Pulpa retinierten Zellen bedingt sein könnte. Das ist um so leichter möglich, als die mit der Öffnung der Bauchhöhle verbundene Abkühlung des Organs Kontraktionen auslöst. Eine Bildung von Blutplättchen in der Milz des Erwachsenen wird heute wohl allgemein verneint. Ein primärer Einfluß der Milz auf die Blutgerinnung, darauf kommen wir später noch zurück, muß abgelehnt werden. Weit bedeutsamer ist die Beteiligung der Milz an der Zerstörung der roten Blutkörperchen. Das Pulparetikulum ist gewissermaßen als ein Filter zu betrachten, nicht nur bluteigene, sondern auch blutfremde Bestandteile werden hier zurückgehalten. Sie fallen der Phagozytose durch Retikuloendothelien und weiße Blutkörperchen zum Opfer. Daß die Blutkörperchen bei ihrem Durchgang durch die Pulpa erheblichen mechanischen Insulten ausgesetzt sind, ist sicher. Daß ferner schon geschädigte Elemente dadurch besonders leicht weiter lädiert werden, mag sein, trotzdem erscheint es mir fraglich, ob man die Hämolyse der Milz in diesem Sinne als mechanischen Vorgang betrachten kann. Nach den oben angeführten Untersuchungen Barcrofts ist das wohl kaum der Fall. Wir müssen schon annehmen, wie Eppinger vermutet, daß der Kontakt mit dem Milzgewebe die Erythrozyten schädigt und sie für den Untergang reif macht. Ob es sich dabei um „erythrotoxische“ Stoffe handelt, mag dahingestellt sein, wir wissen es nicht. Die so geschädigten Erythrozyten werden nun einerseits in den Erythrophagen zerstört, das Hämoglobin abgebaut, der eisenhaltige Rest läßt sich in den Zellen noch nachweisen, andererseits werden die eingeschlossenen Erythrozyten mit den Erythrophagen der Leber zugeführt und dort erst zerstört. Diesen Vorstellungen entsprechend enthält nach Untersuchungen von E. Frey<sup>3</sup> das Milzvenenblut bedeutend weniger Erythrozyten als das Blut der Milzarterie resp. der Ohrvene. Dieser Unterschied kann noch größer werden, wenn durch Blutgifte die Resistenz der roten Blutkörperchen herabgesetzt wird, umgekehrt gleichen sich die Differenzen immer mehr aus, wenn die Resistenz der Körperchen erhöht wird.

<sup>1</sup> Zitiert nach v. Skramlik, l. c.

<sup>2</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 45.

<sup>3</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 133, 1920.

Dabei scheint nach den Untersuchungen von Oeller<sup>1</sup> die Zerstörung artfremder roter Blutkörperchen in der Milz besonders rasch vor sich zu gehen. Wir müssen jedenfalls annehmen, daß schon normalerweise die Milz einen Teil der roten Blutkörperchen selbst in loco zerstört, einen anderen Teil derselben derartig beeinflußt, daß ihr Zerfall in der Leber leichter erfolgen kann. Nach experimentellen Studien von Dubois<sup>2</sup>, einem Schüler von Asher, hemmt die Milz die Blutbildung im Knochenmark, während die Schilddrüse sie fördert.

Die Milz scheint auf den Stoffwechsel bedeutenden Einfluß zu haben, wie weitere Untersuchungen aus dem Asherschen Institut zeigten. So gibt nach Streuli<sup>3</sup> die Milz ein Hormon ab, das die oxybiontischen Vorgänge hemmt und damit die Zelloxydationen herabsetzt. Dementsprechend sind milzlose Tiere gegen Sauerstoffmangel empfindlicher. Nach den Ergebnissen von Danoff<sup>4</sup> wird der Grundumsatz bei Ratten nach Milzentfernung, merkwürdigerweise überleben diese Tiere die Milzexstirpation nur kurze Zeit, erheblich gesteigert. Da der respiratorische Quotient sich dabei nicht ändert, handelt es sich um eine quantitative Änderung des Stoffwechsels. Die Milz arbeitet also antagonistisch zur Schilddrüse. Auch für den Flüssigkeitswechsel sollen diese gegensätzlichen Beziehungen Geltung haben. Nach Milzentfernung soll der Blutzucker ansteigen. Bei der künstlichen Durchströmung der Milz mit zuckerhaltiger Nährlösung soll ein Teil des zugesetzten Zuckers verschwinden. Inwieweit daraus Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel abgelesen werden können, möchte ich nicht entscheiden. Sehr bemerkenswert ist eine Mitteilung von Gutknecht<sup>5</sup> aus dem Berner physiologischen Institut, daß die normalerweise bei Hunden unter reiner Eiweiß-Fettfütterung auftretende Azetonausscheidung nach Entfernung der Milz, bei gleichbleibender Ernährung, herabgesetzt wird. Es wird daraus auf einen aktiveren Einfluß der Milz auf die Funktionen der Leber geschlossen.

Weiterhin bestehen Beziehungen zwischen Milz und Fett- resp. Cholesterinstoffwechsel. Eppinger<sup>6</sup> stellte bei splenektomierten Hunden eine Zunahme des Blutcholesterins fest. Soper<sup>7</sup> zeigte, daß Zerstörung der Milzfollikel durch Mesothoriumbestrahlung den Cholesterinspiegel unbeeinflußt läßt. Damit ist erwiesen, daß für die Hypercholesterinämie der splenektomierten Tiere das Fehlen der Pulpa und Retikulumzellen verantwortlich zu machen ist.

Die früher öfters behauptete Einwirkung der Milz auf die Magen- und Pankreasfunktion muß nach neueren Untersuchungen abgelehnt werden. Nach Rothlin<sup>8</sup> steigert eine in Milzextrakten vorhandene Substanz („Lienin“) den Tonus des Herzens und der glatten Muskulatur.

Die Entfernung der Milz hat zum Teil ausgeprägte Ausfallserscheinungen im Gefolge. Solche Tiere zeigen sich weniger leistungs- und widerstandsfähig. Sie erliegen leichter Vergiftungen, und vor allem Infektionen. Letzteres Moment ist begreiflich, da die Milz, wie wir schon bei der Besprechung des retikuloendothelialen Systems betont haben, für die Antikörperbildung von Bedeutung ist. Wir verweisen auf das dort Gesagte. Daß milzexstirpierte Tiere ein großes Nahrungsbedürfnis haben und gegen quantitative und qualitative

<sup>1</sup> Krankheitsforschung. Bd. 1, 1925.

<sup>2</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 82, 1917.

<sup>3</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 87, 1918.

<sup>4</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 93, 1919.

<sup>5</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 137, 1923.

<sup>6</sup> Klin. Wochenschr. Berlin. 1913.

<sup>7</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. Bd. 60, 1916.

<sup>8</sup> Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 185, 1920.

Unterernährung besonders empfindlich sind, ist schon lange bekannt. Die erwähnten Untersuchungen aus dem Asherschen Institut mit dem Nachweis einer bedeutenden Stoffwechselerhöhung nach Entfernung der Milz, lassen das verständlich erscheinen. Ob bei milzlosen Tieren Veränderungen im Blutbild auftreten, hängt, wie Versuche von Asher<sup>1</sup> zeigten, ganz von der Art der Ernährung ab. Bei eisenarmer Nahrung tritt ein starker Abfall von Hämoglobin und Zahl der roten Blutkörperchen ein, durch Zufuhr von Eisen kann dieses Defizit ausgeglichen werden. Immer führt die Milzexstirpation zu einer Leukozytose, die später in eine Lymphozytose übergeht. Nach den Untersuchungen Ashers<sup>2</sup> ist die Milz ferner das Organ des Eisenstoffwechsels. Sie ist das eisenreichste Organ. Bei nicht zu eisenreicher Nahrung ist die tägliche Eisenausscheidung sehr gering. Sie nimmt im Hungerzustand, wenn Körpergewebe eingeschmolzen wird, zu. Nach Milzexstirpation ist die Eisenausscheidung erheblich gesteigert, einerlei, ob das Tier hungert oder mit Fleisch gefüttert wird. Der Eisengehalt von Leber und Niere steigt nach Entfernung der Milz. Der Eisenverlust bei milzlosen Tieren kann durch subkutane Zufuhr von Eisen nicht behoben werden. Die Siderose der inneren Organe ist bei milzlosen Tieren viel ausgesprochener als bei normalen Tieren. Die Milz ist also nicht nur Speicherungsorgan für das Eisen, um es nach Bedarf abzugeben, sondern sie scheint auch regulierend in den Eisenstoffwechsel einzugreifen. Mit diesen Vorstellungen übereinstimmend finden sich bei milzlosen Tieren Veränderungen in der Zusammensetzung der Galle, sie ist ärmer an Eisen und Gallenfarbstoff. Die Abnahme des letzteren ist um so verständlicher, als der Milz selbst die Fähigkeit zur Gallenfarbstoffbildung nach dem früher Gesagten zukommt.

Wenn wir jetzt dazu übergehen, die Milz im pathologischen Geschehen zu betrachten, so können wir uns insofern kurz fassen, als ein großer Teil dieses Gebietes schon bei der Besprechung der Pathologie des retikulo-endothelialen Systems erwähnt wurde, worauf wir, um Wiederholungen zu vermeiden, verweisen müssen. Ein Herausnehmen der Milz aus diesem funktionell einheitlichen Gebiet bei der Betrachtung ist nur insofern angängig, als bei einzelnen klinischen Typen die Milz im Vordergrund des pathologischen Geschehens steht. Trotzdem darf nie der Zusammenhang mit dem übrigen retikulo-endothelialen System vergessen werden. Während unter normalen Verhältnissen beim Erwachsenen eine Erythropoese in der Milz nicht stattfindet, sehen wir eine solche unter den verschiedensten krankhaften Bedingungen auftreten, so bei bestimmten Formen von Anämien, bei Insuffizienz des Knochenmarks infolge Zerstörung desselben durch maligne Tumoren, ebenso bei den verschiedenartigsten Infektionen, wie Variola, Malaria, Lues u. a. und nach Röntgenbestrahlung. Teilweise handelt es sich dabei um ein kompensatorisches Eintreten der Milz für den Ausfall der Knochenmarksfunktion, dem vielfach eine toxische Schädigung zugrunde liegt. Meist finden sich unter diesen Umständen auch myeloische Bildungen in der Milz. So sehen wir diese myeloische Umwandlung der Milzpulpa wieder bei Infektionskrankheiten, ferner der perniziösen Anämie, und vor allem bei der myeloischen Leukämie. Die schon geschilderten Beziehungen der Milz zum Hämoglobinstoffwechsel sind in besonderer Weise durch Eppinger im Hinblick auf bestimmte Symptomenbilder klinisch ausgewertet worden. Wir haben schon bei der Pathogenese des Ikterus darauf hingewiesen, wie ein vermehrter Blutzerfall unter bestimmten Bedingungen eine Gelbsucht bedingen kann. Ein größerer Untergang von roten Blutelementen muß zu einer

<sup>1</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 27.

<sup>2</sup> Nakayama, Biochem. Zeitschr. Bd. 151, 1924. — Tominaga, Biochem. Zeitschr. Bd. 156, 1925.

vermehrten Bildung von Gallenfarbstoff führen. Wir finden deshalb in solchen Fällen eine Steigerung des Blutbilirubins und einen stärkeren Farbgehalt der Galle. Ebenso werden weitere Abbauprodukte des Gallenfarbstoffes in vermehrter Menge auftreten, dazu gehört als leicht faßbares Produkt das Urobilinogen. So sehen wir beim hämolytischen Ikterus neben dem Milztumor die Hyperbilirubinämie, die starke Dunkelfärbung der Galle und Fäzes, Urobilinogenurie, aber keine Bilirubinurie. Ebenso finden wir bei der perniziösen Anämie im Gegensatz zu anderen Anämieformen den Subikterus, die starke Färbung von Galle und Stuhl, Tatsachen, die auch bei diesen Fällen eine hämolytische Komponente der Milz pathogenetisch in Betracht ziehen lassen. Dazu kommt, daß der hämolytische Ikterus durch Entfernung der Milz geheilt werden und auch bei der Anaemia perniciosa derselbe Eingriff zu einer, wenn auch nur vorübergehenden, Besserung führen kann. Die funktionelle Rubrizierung der Leberzirrhosen durch Eppinger hat uns Fälle kennen gelehrt, vor allem handelt es sich um die sog. hypertrophischen Zirrhosen, wo der Milztumor pathogenetisch im Vordergrund steht, Fälle, die Zeichen eines vermehrten Blutzerfalls aufweisen, und die, ebenso wie der Morbus Banti, durch Exstirpation der Milz, als dem Ort des pathologisch gesteigerten Blutuntergangs, günstig beeinflußt werden. Diesen klinisch so differenten Typen kommt als Gemeinsames eine mehr oder weniger gesteigerte hämolytische Funktion der Milz zu, wobei das Knochenmark die „Hypersplenie“ durch vermehrte Tätigkeit zunächst auszugleichen sucht. Schließlich wird es naturgemäß erlahmen, und dann wird das klinische Bild von der Anämie beherrscht. Zweifelsohne fällt in diesem Sinne der Milz bei diesen Erkrankungen eine mehr selbständige Stellung zu, wie von Eppinger besonders hervorgehoben wird. Das für die Klinik wesentliche Moment ist die funktionelle Betrachtungsweise, wobei den Größenveränderungen von Milz und Leber weniger Bedeutung zukommt. Das ist deshalb auch von besonderer Wichtigkeit, weil die grundlegenden Untersuchungen Eppingers uns gezeigt haben, daß auch die Klinik die funktionelle Zusammengehörigkeit des Systems Leber-Milz-Knochenmark für eine rationale Therapie nicht entbehren kann. Eine vermehrte Zerstörung der Blutelemente durch die Retikuloendothelien von Leber und Milz wird also mit einer gesteigerten Tätigkeit des Knochenmarks zur Deckung des Defizits beantwortet, und ebenso kann sich, wie wir gesehen haben, unter bestimmten Bedingungen die Milz ihrer embryonalen Blutbildungstätigkeit wieder erinnern. Hier wäre auch nochmals die früher schon besprochene Wucherung von „Milzgewebe“ in der Leber nach Milzexstirpation hervorzuheben. Ob eine Unterfunktion des Knochenmarks, wie bei der aplastischen Anämie, eine gleichnamige Störung in den retikulo-endothelialen Zellen von Leber und Milz im Gefolge hat, wissen wir nicht. Die Verschiedenheit der Noxe, die individuellen Eigenheiten in der morphologischen Anlage und die biologischen Variationsbreiten des retikulo-endothelialen Systems, ebenso die verschiedenartige Beantwortung eines toxischen Reizes, teils mit Erregung, teils mit Lähmung der Funktion, lassen im klinischen Bilde von Fall zu Fall das eine oder andere Organ dieses Systems mehr in den Vordergrund treten. Die funktionelle Prüfung wird aber immer auf den gemeinsamen pathogenetischen Charakter hinweisen. In diesem Sinne ist der Begriff der hepato-lienalen Krankheiten Eppingers von großem klinischen Wert.

Sprachen wir bisher von einer krankhaft gesteigerten Tätigkeit der retikulo-endothelialen Zellen, vor allem in der Milz, so lassen sich für das Gegenteil, die „Hyposplenie“, ebenfalls klinische Beispiele finden. Wir erinnern an die essentielle Polyzythämie. Hier finden wir trotz der vermehrten Blutbildung keinen Ikterus und keinen vermehrten Serumbilirubingehalt. Man muß also

annehmen, daß die korrelativen Beziehungen zwischen Blutbildung und Blutzerfall gestört sind. Auch der essentiellen Thrombopenie muß Erwähnung getan werden. Wir sehen hier oft den günstigen Einfluß der Milzentfernung, indem es sofort nach diesem Eingriff zu einer massenhaften Ausschwemmung von Blutplättchen kommt. Man muß also auch für diese Fälle eine vermehrte Zerstörung der Plättchen in der Milz annehmen. Ob, wie Frank<sup>1</sup> das will, tatsächlich die Milz einen hemmenden Einfluß auf die Knochenmarkstätigkeit schon normalerweise ausübt, mag dahingestellt sein. Eine Steigerung dieser Funktion würde z. B. zur Thrombopenie führen. Frank spricht von Milzhormonen, von Erythro- und Leukospleninen. Eine gesteigerte Produktion dieser hormonartigen Körper, oder eine Bildung einer qualitativ anderen Art derselben, sollten zu einer Knochenmarksvergiftung, zu einer Myelotoxicosis splenica führen. Frank faßt den klinischen Begriff dieser splenogenen Toxikosen sehr weit. Bezüglich weiterer Einzelheiten muß ich auf die Originalarbeiten verweisen. Vorerst handelt es sich bei diesen Vorstellungen noch um Hypothesen. Daß auch einfachere Erklärungen dieser pathologischen Vorgänge möglich sind, haben wir erwähnt. Die Beziehungen der Milz zum Cholesterin- und Phosphatidstoffwechsel haben wir schon erwähnt. Der hier besonders interessierende Morbus Gaucher ist bei der Pathologie des retikulo-endothelialen Systems schon erörtert.

Daß der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels bei Störungen desselben eine Bedeutung zukommen muß, ist ohne weiteres einleuchtend. Wir haben bei der Pathologie des retikulo-endothelialen Systems eingehend das Bild der Hämochromatose gewürdigt und verweisen deshalb auf dieses Kapitel. Die Hämochromatose wurde dort im Sinne Eppingers als eine Störung in der Eisenverarbeitung aufgefaßt. Es soll dementsprechend nochmals darauf hingewiesen werden, daß die Milz nicht nur als Stapelplatz für Eisen betrachtet werden darf, sondern daß sie auch regulatorisch in diesen Teil des Stoffwechsels eingreift. Es scheint aber auf Grund der Untersuchungen von M. B. Schmidt<sup>2</sup>, daß die Milz überhaupt nur das endogen freigewordene Eisen speichert, während die Leber das exogen zugeführte Eisen aufnimmt. Bei gesteigertem Blutzerfall, wenn es sozusagen zu einer relativen Insuffizienz der Milz kommt, dann soll auch die Leber das ihr von der Milz aus zufließende intermediär gebildete Eisen aufgreifen. Nach Milzexstirpation tritt diese Funktion der Leber ebenfalls kompensatorisch ein. Auch hier stoßen wir letzten Endes wieder auf den Hämoglobinstoffwechsel. Quantitative Variation und qualitative Abartung desselben führen zu verschiedenen klinischen Äußerungen und zu differenter lokalisatorischer Ausprägung an einzelnen Organen des retikulo-endothelialen Systems. Milz und Leber stehen diesbezüglich im Vordergrunde. Eine klinische Würdigung muß dem ganzen System gelten und zwar ebenso nach der aufbauenden, wie nach der abbauenden Seite hin, da gerade in der Störung der diese Teile normalerweise beherrschenden Regulationsmechanismen die Pathogenese der klinischen Bilder zu suchen ist.

<sup>1</sup> Klin. Wochenschr. Berlin 1915 und 1916.

<sup>2</sup> Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. Bd. 17, 1914.

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A. G., Würzburg.

Verlag von J. F. Bergmann in München

# Grundzüge der Röntgendiagnostik innerer Krankheiten

Von Dr. Felix Peltason

Oberarzt am Röntgeninstitut der Allgemeinen Ortskrankenkasse Darmstadt  
früher Leiter der Röntgenabteilung der medicin. Univ.-Poliklinik Würzburg

Mit etwa 225 Abbildungen. Erscheint im Sommer 1927

Aus dem Inhalt: Vorwort. Einleitung.

## I. Physikalisch-technische Einführung.

1. Allgemeines über Röntgenstrahlen und Röntgenröhren. 2. Stromerzeugende Apparate. 3. Hilfsapparate für Diagnostik. 4. Härtemessung der Röntgenstrahlen.

## II. Allgemeines über Röntgendiagnostik.

1. Indikationsstellung zur Röntgenuntersuchung. Methodenwahl und Befunderhebung. Schutz gegen Röntgenshäden. 2. Allgemeine Eigenschaften des Röntgenbildes.

## III. Spezielle Diagnostik einzelner Organsysteme.

1. Das Röntgenbild des Thorax. Allgemeines. Röntgenuntersuchung des Herzens, Herzkrankheiten. Perikarditis. Röntgenunter-

suchung der Aorta. Röntgenuntersuchung der Lunge, Allgemeines, Lungentuberkulose, Bronchitis, Stauungslunge, Lungeninfarkt, Pneumonie und Folgezustände, Emphysem, Lungentumoren. Krankheiten des Brustfells, Pneumothorax, Zwerchfell. 2. Röntgenuntersuchung des Verdauungstraktes, Allgemeines, Röntgenuntersuchung der Speiseröhre, Röntgenuntersuchung des Magens, Röntgenuntersuchung des Darms. 3. Röntgenuntersuchung der Bauchhöhle mittels Gasfüllung (Pneumoperitoneum). 4. Röntgenuntersuchung der Harnorgane, Niere, Harnleiter und Harnblase. 5. Röntgenuntersuchung des Kopfes. 6. Röntgenuntersuchung von Erkrankungen des Bewegungsapparates. Knochen, Gelenke.

# Allergische Diathese und allergische Erkrankungen

(Idiosynkrasien, Asthma, Heufieber, Nesselsucht u. a.)

Von Professor Dr. Hugo Kämmerer, München

Leiter des Ambulatoriums der 2. Mediz. Klinik

VIII, 210 Seiten. 1926. RM 13.50; gebunden RM 16.20

Inhalt: Vorwort — Begriff der Allergie und allergischen Erkrankungen — Die experimentelle Eiweißanaphylaxie — Allergische Diathese (Konstitution) und allergische Disposition — Idiosynkrasien — Die Allergene und die diagnostische Prüfung auf Allergie — Die Eosinophilie — Die Widal'sche haemoklasische Krise — Allgemeine Therapie der allergischen

Erkrankungen — Die Nesselsucht — Asthma bronchiale — Heufieber — Migräne — Epilepsie und Geisteskrankheiten — Eklampsie — Nervöses Erbrechen und allergischer Darmkatarrh — Henochsche Purpura — Allergische Erscheinungen bei Infektionskrankheiten — Allergische Hautaffektion außer Nesselsucht und sonstige allergische Erscheinungen.

# Die unmittelbare Krankenuntersuchung

Ärztliches Sehen, Hören und Fühlen

Von Paul Martini

a. o. Professor an der Universität München

Mit 35 Abbildungen im Text. VIII, 246 Seiten

1927. Gebunden RM 8.70

Aus dem Inhalt: Vorwort. Über das Wesen der ärztlichen Untersuchung. **Allgemeine Diagnostik.** Die Betrachtung des Kranken. Größe, Umfang, Form, Haltung, Lage, Farbe, Haut, Behaarung, Das Gesicht und seine Organe, Hals, Gliedmaßen und Hand. Die Behörchung des Kranken. Physikalische Einführung in die diagnostische Akustik. Die Geschichte der akustischen Diagnostik. Die Perkussion. Die Auskultation. Die Betastung des menschlichen Körpers. Der Schmerz, Geruchssinn und Krankenuntersuchung. **Die spezielle Diagnostik.** Die topographischen Punkte, Linien und Regionen des menschlichen Körpers. Die spezielle Diagnostik der Atmungsorgane. Die Symptomatik der oberen Luftwege. Anatomie

und Physiologie der Lunge. Die Betrachtung des Brustkorbes. Die topographische Perkussion der Lunge. Die vergleichende Perkussion der Lunge. Die Auskultation der Lunge. Synopsis der Lungenkrankheiten. Die spezielle Diagnostik des Kreislaufes, Anatomie und Physiologie des Kreislaufes, Inspektion und Palpation der Herzgegend. Die Perkussion des Herzens. Die Auskultation des Herzens. Die Herzgeräusche. Die Diagnostik der Blutgefäße. Synopsis der Herz- und Gefäßkrankheiten. Die spezielle Diagnostik der Bauchorgane. Die Betrachtung des Bauches. Die Perkussion des Bauches. Die Auskultation des Bauches. Die Betastung des Bauches. Sachverzeichnis.

Verlag von J. F. Bergmann in München

# Handbuch der gesamten Strahlenheilkunde, Biologie, Pathologie und Therapie

in zwei Bänden

Zweite, gänzlich umgearbeitete Auflage

Unter Mitarbeit von Fachgenossen herausgegeben von

**Paul Lazarus**, Berlin

**Erster Band: Physik—Chemie—Biologie und Pathologie der Strahlung**

A. Die physikalischen Grundlagen der Strahlenbiologie  
und Therapie

1. Lieferung 1927. RM 16.50

Einleitung: Die neuen Wege, das Wesen und die Indikationen der Strahlenheilkunde von Paul Lazarus-Berlin. — Atom, Elektron, Ion, Strahlenenergie von A. Sommerfeld-München. Die physikalischen Grundlagen der Sonnen- und Lichttherapie von Dorno-Davos. — Die therapeutisch wichtigen radioaktiven Stoffe und ihre Strahlungen samt den Meßmethoden von Otto Hahn-Dahlem/Berlin

## Die klinische Diagnose der Bauchgeschwülste

Vollständige Neubearbeitung der ersten Auflage von **E. Pagenstecher**

Von Professor Dr. **Th. Naegeli**, Bonn

Mit einer Einführung von Geh. Med.-Rat Prof. **C. Garrè** in Bonn

Mit 348 Abbildungen. XII, 488 Seiten.

1926. GM 39.—; gebunden RM 42.—

... „Unter den verschiedenen z. T. ausgezeichneten Lehrbüchern chirurgischer Diagnostik wird dieses Buch, das das Spezialgebiet der Bauchtumoren umfaßt, eine besondere Stellung einnehmen, da es das Thema wirklich erschöpfend behandelt. — Der erste, allgemeine Teil beschäftigt sich nach einer topographisch-anatomischen Einleitung mit dem Gang und der Methodik der Untersuchung bei Bauchtumoren, wobei, gemäß der Bestimmung des Buches und des Objektes der Untersuchung, besonderer Wert auf die Schilderung der einfachen physikalischen Untersuchungsmethoden, ganz besonders der Palpation gelegt wurde. Spezielle Untersuchungsmethoden, die besondere Behelfe benötigen, sind nur gestreift. Nach der Behandlung der Tumoren der Bauchwände werden die Tumoren des

Bauchinnern erörtert, und zwar auch hier wieder nach einem kurzen Überblick über die als Tumor imponierenden Erkrankungen des Bauchraumes, also Ansammlungen von Blut, Gas, Aszites oder Eiter, werden die verschiedenen Geschwülste der einzelnen Organe des Bauches ausführlich dargestellt. Da das Buch nicht nur Lehrbuch, sondern auch ein das ganze Gebiet der Bauchgeschwülste umfassendes Nachschlagewerk sein soll, finden auch seltenere Erkrankungen breiten Raum und werden mit einer ausführlichen Kasuistik belegt. — Die erschöpfende Behandlung des Themas wird das Werk sicherlich zum vielbenutzten Lehr- und Nachschlagewerk nicht nur des Chirurgen, sondern auch des praktischen Arztes machen.“

*Ärztliche Nachrichten, Prag*

## Reizbildung und Erregungsleitung im Wirbeltierherzen

Von Dr. med. **Ludwig Haberlandt**,

a. o. Professor der Physiologie an der Universität Innsbruck

Mit 39 Textabbildungen

(Sonderausgabe aus „Ergebnisse der Physiologie“. Herausgegeben von L. Asher und K. Spiro. Bd. XXV)

II, Seite 85—175. 1926. RM 5.10

Inhalt: Literatur. I. Einleitung. II. Über normale Herzreizbildung und die Ganglientheorie des Herzschlages. III. Über die Reizbildung im atrioventrikulären Verbindungssystem. IV. Über die Erregungsleitung im atrioventrikulären Verbindungssystem. V. Einwände gegen die neurogene Herztheorie.

VI. Über die Trennung der intrakardialen Vagus-Symphatikus-Funktion von der motorischen Leitung des Froschherzens. VII. Die myogene Reizbildung und muskuläre Erregungsleitung im Wirbeltierherzen. VIII. Über ein Hormon der Herzbewegung.