

# VERHANDLUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN  
VON DEM STÄNDIGEN SCHRIFTFÜHRER

OBERARZT **DR. A. GÉRONNE**  
DIREKTOR DER INNEREN ABTEILUNG AM  
STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WIESBADEN

**VIERZIGSTER KONGRESS**  
GEHALTEN ZU WIESBADEN VOM 16.—19. APRIL 1928

MIT 143 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 6 FARBIGEN TAFELN

Enthält die Referate:

1. Otto Warburg: Stoffwechsel der Karzinomzelle.
2. E. Grafe: Klinische Beobachtungen über den Einfluss des Krebses auf den Stoffwechsel.
3. H. Sachs: Immunbiologische Betrachtungen zum Krebsproblem.
4. Werner Hueck: Die normale menschliche Milz als Blutbehälter.
5. O. Naegeli: Die Klinik der chronischen Megalosplenien.
6. O. Lubarsch: Pathologische Anatomie der Milzvergrößerungen.
7. R. Seyderhelm: Die Behandlung der perniziösen Anämie.



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1928

# Von den Ärzten bevorzugt!

Bei den Krankenkassen zugelassen

**ANGINOS-TABLETTEN**, Mund- und Rachendesinfiziens

**DIGIPAN**, Cardiotonicum

**EPITHENSALBE**, Epithel. Wundsalbe

**ERGOPAN**, Secalepräparat

**FAEXALIN**, Hefepräparat

**GONOCIN**, Int. Antigonorrhoeicum

**LAUDOPAN**, Opiumpräparat

**MENOSTATICUM**, Int. Hämostypticum

**MENTHOL-DRAGEES**, TEMMLER Rachendesinfiziens

**PHENAPYRIN**, Antineuralgicum

**PROTOSOT**, Creosotpräparat

**RHEUMASOTAL**, Int. und ext. Antirheumaticum

**SCABEN**, Antiscabiosum

**SIRAN**, Guajacolpräparat

**TEMPINO** (Pinobad „Marke Temmler“) Fichtennadelbad

**THYMO SATUM**, Keuchhustenmittel

Literatur und Proben kostenlos

## TEMMLER-WERKE

## BERLIN - JOHANNISTHAL

**VERHANDLUNGEN DER  
DEUTSCHEN GESELLSCHAFT  
FÜR INNERE MEDIZIN**

**XL. KONGRESS**

# VERHANDLUNGEN DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN  
VON DEM STÄNDIGEN SCHRIFTFÜHRER

OBERARZT DR. A. GÉRONNE  
DIREKTOR DER INNEREN ABTEILUNG AM  
STÄDTISCHEN KRANKENHAUS WIESBADEN

VIERZIGSTER KONGRESS  
GEHALTEN ZU WIESBADEN VOM 16.—19. APRIL 1928

MIT 143 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 6 FARBIGEN TAFELN

Enthält die Referate:

1. Otto Warburg: Stoffwechsel der Karzinomzelle.
2. E. Grafe: Klinische Beobachtungen über den Einfluss des Krebses auf den Stoffwechsel.
3. H. Sachs: Immunbiologische Betrachtungen zum Krebsproblem.
4. Werner Hueck: Die normale menschliche Milz als Blutbehälter.
5. O. Naegeli: Die Klinik der chronischen Megalosplenien.
6. O. Lubarsch: Pathologische Anatomie der Milzvergrößerungen.
7. R. Seyderhelm: Die Behandlung der perniziösen Anämie.



Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

1928

ISBN 978-3-662-42638-8      ISBN 978-3-662-42915-0 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-662-42915-0

**Alle Rechte, insbesondere das Recht  
der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Geschäftliches</b>		Seite
Mitgliederverzeichnis . . . . .		XIII
Gehaltene Referate und Referatvorschläge . . . . .		XLII
Satzungen . . . . .		LIII
Geschäftsordnung . . . . .		LVII
Protokoll . . . . .		LIX

## I.

<b>Eröffnungsrede.</b> Von <b>L. R. Müller</b> (Erlangen) . . . . .	3—8
---	-----

## II.

### Referate,

nebst den anschliessenden Vorträgen und Aussprachen.

<b>I. Stoffwechsel der Karzinomzelle.</b> Von <b>Otto Warburg</b> (Berlin-Dahlem) (Referat) . . . . .	11—18
<b>II. Klinische Beobachtungen über den Einfluss des Krebses auf den Stoffwechsel.</b> Von Prof. <b>E. Grafe</b> (Würzburg) (Referat)	18—34
<b>III. Immunbiologische Betrachtungen zum Krebsproblem.</b> Von <b>H. Sachs</b> (Heidelberg) (Referat) . . . . .	34—48
<b>IV. Krebsentstehung und Ernährung.</b> Von <b>Rhoda Erdmann</b> und <b>E. Haagen.</b> Mit 6 Tabellen . . . . .	48—56
<b>V. Zur Gasbehandlung bösartiger Geschwülste.</b> Von <b>Bernh. Fischer-Wasels</b> (Frankfurt a. M.) . . . . .	56—62
<b>VI. Über Beziehungen zwischen Krebs und Lipidstoffwechsel.</b> Von Dr. <b>F. Burgheim</b> (Berlin), Rudolf-Virchow-Krankenhaus . . . . .	62—64
<b>Aussprache:</b> Herr Friedrich Müller (München); Herr Lubarsch (Berlin); Herr H. Fischer (Köln); Herr Königler (Erlangen); Herr R. Bierich (Hamburg); Herr Carl Lewin (Berlin); Herr Stepp (Breslau); Herr Tinozzi (Neapel); Herr Horsters (Halle); Herr Pelczar (Krakau); Herr G. Holler und J. Blöch (Wien); Herr Allard (Hamburg); Herr W. Caspari (Frankfurt a. M.); Herr Laßlo (Freiburg); Herr Richard Bauer (Wien); Herr P. Zadik (Hamburg); Herr F. Blumenthal (Berlin); Herr Volhard; Herr O. Warburg (Schlusswort); Herr Grafe (Würzburg) (Schlusswort); Herr H. Sachs (Schlusswort); Herr Haagen (Schlusswort) . . . . .	65—81

	Seite
VII. Über Frühsymptome bei Krebskranken. Von <b>G. Ganter</b> (Rostock) . . . . .	81—83
VIII. Neue Beobachtungen zur Diagnostik maligner Tumoren. Von <b>H. J. Fuchs</b> (Berlin-Charlottenburg)	83—86
IX. Kombinierte Behandlung maligner Tumoren mit Wismut und Röntgenstrahlen. Von <b>Herbert Kahn</b> (Karlsruhe). Mit 3 Tabellen . . . . .	86—90
X. Das Verhalten der Gewebspufferung beim Menschen. Von Privatdozent Dr. <b>Chr. Kroetz</b> . Mit 1 Abb. . . . .	91—94
XI. Klinische Befunde zur Deutung der Stoffwechselforschungen bei mit Lungentuberkulose kompliziertem Diabetes (im Zusammenhang mit den Stoffwechselstörungen beim Krebs). Von <b>Erich Lundberg</b> (Stockholm) . . . . .	94—99
<b>Aussprache:</b> Herr Richard Bauer (Wien) . . . . .	100
XII. Gaswechseluntersuchungen beim Menschen über die Beteiligung der Niere am Gesamtumsatz. Von Privatdozent Dr. <b>Alfred Lublin</b> (Breslau) . . . . .	100—102
XIII. Untersuchungen über die Ursachen der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweiss. Von <b>D. Jahn</b> (München). Mit 2 Abb. . . . .	103—106
XIV. Zur Kenntnis der Urikolyse. Von <b>K. Felix</b> und <b>Fr. Scheel</b> (München). Mit 2 Abb. und 1 Tabelle . .	106—109
XV. Biologische Bedeutung „wasserlöslicher Phosphatide“ Cranner. Von <b>Werner Kollath</b> und <b>Gert Taubmann</b> . . . . .	109—113
XVI. Studien zur Wirkungsweise chemotherapeutischer Mittel. Von <b>Kurt Henius</b> (Berlin) . . . . .	113—125
XVII. Perkutane Resorption von Nahrungsstoffen. Von <b>K. Stejskal</b> und <b>A. Neumann</b> . Mit 3 Tabellen und 2 Kurven . . . . .	125—128
XVIII. Über die Wirkung des Sympathikus auf den Stoffwechselder Muskeln. Von <b>E. Gabbe</b> (Würzburg)	129—132
XIX. Über den Einfluss des Sympathikus auf die Muskelkontraktionen. Von <b>H. E. Büttner</b> (Würzburg)	132—134
XX. Über Stoffwechseluntersuchungen bei Herzkranken. Von <b>Daniel Laszlo</b> (Freiburg i. Br.). Mit 5 Tabellen . . . . .	134—137
XXI. Über Plethora abdominis. Von Prof. Dr. med. <b>Alexander Strubell-Harkort</b> (Dresden). Mit 1 Abb. . .	138—163
XXII. Über ein neues physikalisches Verfahren zur Erkennung von Krankheitsvorgängen im Körperinnern. Von <b>H. Bohnenkamp</b> und <b>J. Schmäb</b> (Mediz. Klinik Würzburg) . . . . .	163—166
XXIII. Das akustische Frequenzspektrum normalen und infiltrierten Lungengewebes. Von <b>E. Bass</b> (Göttingen)	166—169
XXIV. Zur Behandlung der Pneumonie. Von <b>L. Krehl</b> <b>Aussprache:</b> Herr R. Staehelin (Basel); Herr v. Criegern (Hildesheim); Herr Zinn (Berlin); Herr Schottmüller; Herr Allard (Hamburg); Herr Hermann Schlesinger (Wien); Herr Zuelzer (Berlin); Herr Rostowski (Dresden); Herr Cahn-Bronner (Bad Homburg); Herr Noeggerath (Freiburg i. B.) . . . . .	169—170 170—175

	Seite
XXV. Die Häufung atypischer Lungenentzündungen mit Ausgang in Lungenabszess und Lungenangrän. Von Prof. <b>G. Deusch</b> (Rostock). Mit 3 Kurven . . . . .	175—178
<b>Aussprache:</b> Herr Martini (München); Herr Morawitz (Leipzig); Herr Kissling (Mannheim); Herr Deusch (Schlusswort) . . . . .	178—179
XXVI. Die Bedeutung der infraklavikulären Herde für die Entwicklung und Behandlung der Lungentuberkulose. Von <b>Assmann</b> (Leipzig) .	180—183
<b>Aussprache:</b> Herr Naegeli (Zürich); Herr v. Romberg (München); Herr G. Liebermeister (Düren) . . . . .	183—185
XXVII. Anthrakose und die Tuberkulose der Lungen. Von Dr. <b>Th. Wedekind</b> (Köln a. Rh.). Mit 6 Abb.	185—190
XXVIII. Zur Frage der Asthmaätiologie, Bedeutung vergrünender Streptokokken. Von <b>H. Kämmerer</b> (München). Mit 1 Tabelle . . . . .	190—194
XXIX. Die Hautidiosynkrasie bei Asthmatikern und Nichtasthmatikern. Von <b>W. Berger</b> (Innsbruck). Mit 3 Abb. . . . .	194—204
XXX. Über Schimmelpilz-Asthma. Von <b>Hansen</b> (Heidelberg) . . . . .	204—206
XXXI. Zur Röntgentherapie des Asthma bronchiale. Von <b>A. Müller</b> (Rostock) . . . . .	206—209
XXXII. Über sogenannte Ulkusschmerzen. Von Prof. <b>Knud Faber</b> (Kopenhagen). Mit 3 Kurven	209—215
<b>Aussprache:</b> a) über Ulkusschmerzen: Herr Katsch (Frankfurt a. M.); b) über allergische Krankheiten: Herr Ernst Fränkel (Berlin); Herr Schwenkenbecher (Marburg); Herr Klewitz (Königsberg); Herr M. Matthes (Königsberg); Herr Leffkowitz (Berlin); Herr H. Kämmerer (München); Herr Hansen (Heidelberg); Herr W. Berger (Schlusswort) .	215—220
XXXIII. Über den Einfluss vitaminreicher Rohfruchtsäfte auf die Magenarbeit. Von Privatdozent Dr. <b>Kurt Gutzeit</b> (Breslau) . . . . .	220—223
XXXIV. Tumor der Langerhanschen Inseln mit Hyperinsulinismus. Von <b>Rusell M. Wilder</b> , Ph. D. M. D., Professor der Medizin an der Mayo Foundation (Rochester, Minnesota). Mit 3 Tafeln	223—227
<b>Aussprache:</b> Herr Minkowski (Wiesbaden); Herr Snapper (Amsterdam) . . . . .	227—228
XXXV. Über Insulinwirkung und Glukosefixation. Von <b>Karl Harpuder</b> (Wiesbaden) . . . . .	229—230
XXXVI. Experimentelle Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung des Zuckeraustausches innerhalb tierischer Gewebe. Von <b>Rudolf Stahl</b> und <b>Karl Bahn</b> (Rostock)	231—232
<b>Aussprache:</b> Herr Frank; Herr R. Staehelin (Basel); Herr H. Curschmann (Rostock) . .	232—234
XXXVII. Experimentelle Untersuchungen über die zentrale Regulation der Insulin- und Glykämieabgabe sowie des Blutdrucks und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Zuckerharnruhr und der Hypertonie. Von Prof. Dr. med. <b>Erich Leshke</b> (Berlin) . . . . .	234—235

	Seite
XXXVIII. Über den Einfluss von Insulinmastkuren und von verschiedener Ernährung auf den Blutzucker. Von <b>F. Schellong</b> und <b>H. Kramer</b>	236—238
XXXIX. Die Blutzuckerkurven bei den chronischen idiopathischen Steatorrhoen. Von <b>Th. E. Hess Thaysen</b> (Kopenhagen). Mit 2 Tabellen u. 6 Kurven.	238—245
<b>Aussprache:</b> Herr Brugsch (Halle); Herr Thaysen (Schlusswort) . . . . .	245
XL. Untersuchungen über den Hungerdiabetes. Von Privatdozent Dr. <b>Nothmann</b> und Prof. Dr. <b>Cobet</b> (Breslau). Mit 2 Abb. . . . .	246—249
XLI. Insulinwirkung und Muskelarbeit. (Nach gemeinsam mit Dr. Cramer durchgeführten Untersuchungen.) Von Prof. Dr. <b>M. Bürger</b> (Kiel). Mit 2 Tabellen . . . . .	249—252
<b>Aussprache:</b> Herr E. Toenniessen (Kassel); Herr D. Adlersberg (Wien); Herr Rostoski (Dresden); Herr E. F. Müller (Hamburg-Eppendorf); Herr Bürger (Schlusswort) . . .	252—254
XLII. Über die Regulation der Pankreassekretion durch das Blut. Von <b>Robert Meyer-Bisch</b> (Göttingen). Mit 4 Tabellen . . . . .	254—258
XLIII. Über den Augendruck im hypoglykämischen Zustand. Von Privatdozent Dr. <b>Ernst Wiechmann</b> und Dr. <b>Fritz Koch</b> . Mit 2 Abb. . . . .	258—260
XLIV. Geschlechtsspezifische Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels. Von Prof. <b>Handovsky</b> (Göttingen, Pharmakolog. Inst.). Mit 2 Abb.	261—262
XLV. Unterdruckbehandlung bei Morbus Basedowii. Von Dr. <b>H. Lax</b> (Chefarzt des Zentrallaboratoriums der Liget- und Park-Sanatorien in Budapest). Mit 2 Tabellen und 1 Kurve . . . .	263—268
XLVI. Depotsetzung wasserlöslicher Medikamente (Insulindepot). Von Dr. <b>Hermann Bernhardt</b> (Berlin-Charité). Mit 7 Abb. . . . .	269—274
XLVII. Ein Vorschlag zur rationellen Insulintherapie Zuckerkranker. Von <b>Alfred Gottschalk</b> (Stettin). Mit 4 Kurven . . . . .	275—281
XLVIII. Zur Physiologie und funktionellen Pathologie des Wasserhaushalts. Von <b>K. Dresel</b> und <b>Z. Leitner</b> (Berlin). Mit 3 Abb. . . . .	281—285
II. Die klinische Bedeutung der Reaktion nach Reid-Hunt. Von <b>G. v. Bergmann</b> (Berlin). Mit 4 Tabellen . . . . .	285—288
L. Die Wirkung des synthetischen Thyroxins bei Menschen mit normaler und gesteigerter Schilddrüsenfunktion. Von Dr. <b>Hanns Baur</b> (München) . . . . .	288—292
LI. Über den Kreislauf bei Basedow. Von Privatdozent Dr. <b>S. Lauter</b> (Düsseldorf) . . . . .	292—294
LII. Die Beeinflussung des Blutjodspiegels durch Funktionsänderungen der Ovarien. Von <b>Otto Kesselkaul</b> (München) . . . . .	294—295

	Seite
LIII. Schilddrüse und Jodverteilung im menschlichen und tierischen Organismus. Von Dr. <b>Sturm</b> (Jena). Mit 1 Tabelle und 4 Abb. . . .	295—301
LIV. Über Blutdruck, Muskelkraft, Gasstoffwechsel und Kreatininausscheidung Basedowkranker bei Aufenthalt im subalpinen Klima. Von Dr. <b>Michael Guhr</b> (Tatranska Polianka, Tschechoslowakai). Mit 1 Abb. . . . . .	301—302
LV. Neue Ergebnisse bei dem durch Ureter-Venenanastomose erzeugten Vergiftungsbild. Von <b>Hartwich</b> (Frankfurt a. M.) . . . .	303—307
LVI. Die biologische Wärmewirkung im elektrischen Hochfrequenzfeld. Von <b>Erwin Schliephake</b> (Jena). Mit 2 Kurven . . . . .	307—310
LVII. Ein Beitrag zur Klinik der chronischen Polyarthritiden. Von <b>K. v. Neergaard</b> (Zürich)	311—314
LVIII. Die Behandlung der perniziösen Anämie. Von <b>R. Seyderhelm</b> (Frankfurt a. M.). Mit 1 Abb. (Referat). . . . .	315—325
LIX. Die Leberdiät bei Biermerscher Anämie. Von Prof. Dr. <b>Olav Hanssen</b> (Oslo, Norwegen). Mit 4 Tabellen und 3 Abb. . . . . .	325—331
LX. Die antianämische Wirkung parenteral einverleibter Leberstoffe. Von Prof. <b>K. Beckmann</b> (Greifswald). Mit 3 Abb. . . . . .	331—335
LXI. Untersuchungen an vitalgefärbten Erythrozyten nach Fütterung mit verschiedenen Leberpräparaten bei normalen und anämischen Menschen. Von Dr. <b>Albrecht Braun</b> (München). Mit 3 Tabellen . . . . .	335—338
LXII. Experimentelle und klinische Beobachtungen über Blutgiftanämie. Von <b>H. Simmel</b> (Jena) .	338—340
LXIII. Über die chemischen Beziehungen von schwersten Blutgiften zu Abbauprodukten des Eiweisses. Von <b>F. Rosenthal</b> , <b>L. Wislicki</b> und <b>L. Kollek</b> (Breslau). Mit 5 Tabellen und 2 Abb. . .	340—347
LXIV. Die Harnfarbe und ihre Bedeutung für die Klinik der Blutkrankheiten, insbesondere der perniziösen Anämie. Von Prof. <b>W. H. Veil</b> (Jena). Mit 7 Abb. . . . . .	347—354
<b>Aussprache:</b> Herr Schottmüller (Hamburg); Herren Jungmann, Grassheim und Wallbach (Berlin); Herr D. Adlersberg (Wien); Herr Naegeli (Zürich); Herr Morawitz (Leipzig); Herr Brauer (Hamburg); Herr Hans Hirschfeld (Berlin); Herr Zadek (Neukölln); Herr Viktor Schilling (Berlin); Herr Chiari (Linz an der Donau); Herr Rosenow (Königsberg); Herr Arneth (Münster i. Westf.); Herr Schwarz (Berlin); Herr Bingold; Herr Thannhauser (Düsseldorf); Herr Seyderhelm (Schlusswort)	354—370
LXV. Über Hämophilie. Von <b>Bernhard Stuber</b> und <b>Konrad Lang</b> (Freiburg i. Br.). Mit 1 Tabelle und 2 Kurven . . . . .	370—373
LXVI. Spektrophotometrischer Beitrag zur Konstanz des Hämoglobinmoleküls. Von <b>P. Martini</b> und <b>G. Loewe</b> (München) . . . . .	374—376

	Seite
LXVII. Über die quantitativen Beziehungen zwischen Hämoglobingehalt und Sauerstoffversorgung. Von <b>Fritz Mainzer</b> (Altona). Mit 3 Abb. . . . .	376—379
LXVIII. Über funktionelle Schwankungen der Plasmanmenge. Von <b>R. Siebeck</b> (Bonn). Mit 1 Tabelle . . . . .	379—383
<b>Aussprache:</b> Herr Volhard (Frankfurt a. M.); Herr Wollheim (Berlin) . . . . .	383—384
LXIX. Die Rolle des Blutes bei der Transmineralisation. Von <b>Oehme</b> (Heidelberg) . . . . .	384—385
LXX. Über Hirnstich-Leukozytose. Von Prof. <b>G. Rosenow</b> (Königsberg i. Pr.) . . . . .	385—387
<b>Aussprache:</b> Herr F. Hoff (Erlangen) . . . . .	387—388
LXXI. Über Neuritis hypertrophica. Von <b>Slauck</b> (Bonn) . . . . .	388
LXXII. Über Blutmengenbestimmungen bei Herzfehlern. Von <b>Albert Schürmeyer</b> . Mit 1 Tabelle	388—389
<b>Aussprache:</b> Herr Wollheim (Berlin) . . . . .	390—391
LXXIII. Über die Prognose der akuten Hepatitis. Von Privatdozent Dr. <b>J. Tillgren</b> (Stockholm). Mit 2 Tabellen . . . . .	391—395
LXXIV. Über den Abbau der $\beta$ -Oxybuttersäure durch Fermente der Leber. Von <b>Joachim Kühnau</b> (Wiesbaden). Mit 1 Tabelle . . . . .	395—399
LXXV. Eine Vereinfachung der Cholezystographie. Von <b>Ferdinand Lebermann</b> (Würzburg) . . . . .	399—401
LXXVI. Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Pituitrins auf Gallensekretion und -entleerung und die Wirkung von Narkoticis auf dieselbe. Von <b>D. Adlersberg</b> (Wien) (gemeinsam mit J. M. Noothoven van Goor [Leiden]). Mit 4 Abb. . . . .	401—407
LXXVII. Sterische Konfiguration der Sterine und ihr Einfluss auf die Gallensäurenbildung. Von <b>M. Jenke</b> (Düsseldorf) . . . . .	407—410
<b>Aussprache:</b> Herr Thannhauser (Düsseldorf) . . . . .	411
LXXVIII. Zur Therapie bei Kreislaufstörungen. Von Prof. <b>P. Morawitz</b> (Leipzig) . . . . .	411—414
<b>Aussprache:</b> Herr Stepp (Breslau); Herr Volhard (Frankfurt); Herr Rostoski (Dresden) . . . . .	414
LXXIX. Der Herzmuskel bei Herzschwäche. Von Dr. <b>Hans Kutschera-Aichbergen</b> . Mit 4 Abb. . . . .	415—420
LXXX. Beitrag zur Diagnose der Herzmuskelschwäche. Von <b>G. Kahlson</b> . . . . .	421—422
<b>Aussprache:</b> Herr Bohn (München); Herr Schliephake (Jena) . . . . .	422—424
LXXXI. Zentral-nervöse Einflüsse auf die Regulierung der Gesamtzirkulationsgröße. Von <b>Gollwitzer-Meier</b> (Frankfurt a. M.) . . . . .	424—427
LXXXII. Über die Resynthesefähigkeit der Warmblütermuskulatur unter pathologischen und pharmakologischen Bedingungen. Von <b>Hans Perger</b> (Freiburg i. Br.) . . . . .	427—429

	Seite
LXXXIII. Über den Wert und die Brauchbarkeit der Äthyljodidmethode (Henderson u. Haggard) zur Ermittlung des Minutenvolumens. Von <b>Hans Baumann</b> (Düsseldorf). Mit 2 Tabellen . . .	429—432
LXXXIV. Die Funktion des Herzens bei Hypertonie und Arteriosklerose. Von Dr. <b>Fritz Lange</b> (München). Mit 1 Abb. . . . . .	433—435
LXXXV. Die hämodynamischen Auswirkungen der Verengung kleinster Gefäße. Von <b>Paul Martini</b> und <b>Alexander Pierach</b> (München) . . .	435—437
LXXXVI. Zur funktionellen Bedeutung der Zyanose. Von <b>Ernst Wollheim</b> (Berlin) . . . . .	437—440
LXXXVII. Die Abhängigkeit der Herzmittelwirkung von verschiedenen Stoffwechselbedingungen des Herzens. Von <b>H. Freund</b> (Münster i. W.) . . . . .	440—442
LXXXVIII. Über die Behandlung von Herzkrankheiten mit Adonis vernalis. Von Dr. <b>Herbert Roos</b> .	442—444
LXXXIX. Theorie der Entstehung und die praktische Deutung der Blutdruckkurve. Von <b>J. Plesch</b> (Berlin). Mit 11 Abb. . . . . .	445—455
XC. Über den Einfluss von Serumeiweiss auf Diffusionsvorgänge. Von <b>H. Bennhold</b> (Hamburg)	455—457
XCI. Zur Frage der Serumfraktionierung mittels Elektrodialyse. Von <b>Wilhelm Ewig</b> (Königsberg i. Pr.) und <b>Georg Ettisch</b> (Berlin-Dahlem). Mit 1 Abb. . . . . .	457—460
XCII. Das Verhalten der Verdauungsfermente des Blutes bei der Phosphorvergiftung. Von <b>Frhr. v. Falkenhausen</b> (Breslau) . . . . .	461—462
XCIII. Intrakranieller Druck und Atmung. Von <b>Rudolf Cobet</b> (Breslau) . . . . .	462—465
XCIV. Wechselbeziehungen zwischen dem Milchsäure- und Zuckergehalt des Liquor cerebrospinalis. Von Dr. <b>K. Morgenstern</b> , Oberarzt der inneren Abteilung des Staatlichen Krankenhauses Zwickau . . . . .	465—467
XCv. Galvanometrische Widerstandsprüfung krankhaft veränderter Hautzonen. Von <b>E. Freude</b> (Berlin) . . . . .	467—470
XCVI. Begrüssung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. Von <b>L. R. Müller</b> (Erlangen) . . . . .	471
XCvII. Begrüssung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Von <b>C. Sternberg</b> (Wien) . . . . .	472
XCvIII. Die normale menschliche Milz als Blutbehälter. Von <b>Werner Hueck</b> (Leipzig). (Anatomischer Vorbericht zum Referat über „chronische Milzvergrößerungen.“) Mit 7 Figuren im Text und 4 farbigen Abbildungen auf Tafel I—III. (Referat).	472—511
IC. Die Klinik der chronischen Megalosplenien. Von Prof. <b>Naegeli</b> (Zürich). Mit 3 Tabellen und 1 Abb. (Referat) . . . . .	511—526
C. Pathologische Anatomie der Milzvergrößerungen. Von <b>O. Lubarsch</b> (Berlin). Mit 5 farbigen Abbildungen auf Tafel IV—VI. (Referat) . . . . .	527—537

	Seite
CI. Milz und Kreislauf. Von Prof. <b>Hans Eppinger</b> (Freiburg i. Br.). Mit 2 Abb. . . . .	537—549
CII. Embryologische Theorie der Splenomegalie. Von <b>A. Greil</b> (Innsbruck) . . . . .	549—567
CIII. Kurzer Bericht über 60 Fälle von Splenomegalie. Von <b>B. Ugrumow</b> (Leningrad) . . . .	567—569
CIV. Das Verhalten der Milz nach Blutungen. (Nach Untersuchungen mit Medizinalpraktikant Arnold Strauß.) Von <b>R. Röfle</b> (Basel). Mit 1 Abb.	569—580
CV. Zur Differentialdiagnose einiger Splenomegalieformen. Von <b>A. Adler</b> (Leipzig). Mit 2 Abb. . . . .	580—584
CVI. Ein Fall der Skelettform der Niemann-Pickschen Krankheit. Von <b>A. Abrikosoff</b> (Moskau). (Demonstration) . . . . .	584—585
CVII. Über den Blutweg in der Milz. Von <b>Held</b> (Bethel bei Bielefeld) . . . . .	586—587
CVIII. Chemische und histologische Untersuchungen der Milz. Von <b>H. Groll</b> (München)	587—589
CIX. Fütterungsversuche am milzlosen Tier. Von Frl. <b>M. Schmidtman</b> (Leipzig). Mit 6 Abb. . . .	589—595
CX. Über die Stellung der Milz bei der vitalen Farbspeicherung. Von <b>G. Wallbach</b> (Berlin)	595—604
CXI. Zur Frage der Eisenspeicherung und des Eisenstoffwechsels. Von <b>L. Schwarz</b> (Berlin). Mit 1 Abb. . . . .	604—609
<b>Aussprache:</b> Herr Hirschfeld; Herr Bürger; Herr Rondoni; Herr Weicksel; Herr Helly; Herr Schilling; Herr Fahr; Herr Greppi; Herr E. J. Kraus; Herr Dietrich; Herr Siegmund; Herr Richard Bauer; Herr C. Henschen (Basel); Herr Hamperl; Herr E. Lauda; Herr Abrikosoff; Herr Greil; Herr Orsos; Herr Epstein; Herr Askanazy; Herr Sternberg; Herr Held; Herr Hueck; Herr Prof. Naegeli (Schlusswort); Herr Prof. Dr. Lubarsch (Schlusswort).	
<b>Milzdiskussionen:</b> Herr Leschke (Berlin) . . . .	609—632
CXII. Die Farbmessung an gefärbten Körperflüssigkeiten mit dem Pulfrichschen Stufenphotometer und ihre Anwendung in der inneren Medizin. Von Dr. <b>Ludwig Heilmeyer</b> , 1. Assistent der Medizinischen Univ.-Klinik, Jena. Mit 5 Abb. . . . .	632—636
CXIII. Untersuchungen über das Zustandekommen der gelblichen Hautfarbe und der blassen Harnfarbe bei schwerer Niereninsuffizienz. Von <b>Erwin Becher</b> . . . . .	637—639
CXIV. Mikroskopische Befunde bei Heberdenschen Knoten. Von Privatdozent Dr. <b>Ad. M. Brogssitter</b> , II. med. Klinik, München . . . . .	640—642
CXV. Über Beziehung zwischen Komplement und Blutgerinnung. Von <b>E. Hartmann</b> und <b>J. Fuchs</b> (Breslau) . . . . .	642—644

**Vorsitzender:**

Herr Professor L. R. Müller-Erlangen

**Schriftführer:**

Herr Dr. Gloor, Oberarzt, Zürich  
 „ „ Hoff-Erlangen  
 „ „ Schwab-Erlangen  
 „ „ Leffkowitz-Berlin

**Vorstand für 1927/28:**

Herr Professor Dr. L. R. Müller-Erlangen  
 „ „ „ Naegeli-Zürich  
 „ Geh.-Rat Professor Dr. Zinn-Berlin  
 „ Professor Dr. Volhard-Frankfurt a. M.  
 „ Oberarzt Dr. Geronne-Wiesbaden

**Kassenführer:**

Herr Dr. E. Philippi-Wiesbaden

**Vorstand für 1928/29:**

Herr Geh. Rat Professor Dr. Zinn-Berlin  
 „ Professor Dr. Müller-Erlangen  
 „ „ „ Volhard-Frankfurt a. M.  
 „ „ „ v. Bergmann-Berlin  
 „ Oberarzt Dr. Geronne-Wiesbaden

**Ausschuss 1927/28:**

Herr Professor Dr. Falta-Wien	1923
„ „ „ August Hoffmann-Düsseldorf	„
„ „ „ Lommel-Jena	„
„ „ „ Edens-Ebenhausen bei München	„
„ „ „ Knud Faber-Kopenhagen	„
„ „ „ Schwenkenbecher-Marburg a. d. L.	1924
„ „ „ Tallquist-Helsingfors	„
„ „ „ Liebermeister-Düren	„
„ „ „ O. Bruns-Königsberg	1925
„ „ „ Grafe-Würzburg	„

Herr Professor Dr. Stepp-Breslau	1925
„ „ „ Strasburger-Frankfurt a. M.	„
„ Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Krause-Münster	1926
„ Professor Dr. Siebeck-Bonn	„
„ Geh. Hofrat Dr. Römheld-Schloss Hornegg	„
„ Professor Dr. Thannhauser-Düsseldorf	„
„ „ „ Hermann Schlesinger-Wien	„

#### Ausschuss 1928/29:

Herr Professor Dr. Schwenkenbecher-Marburg a. d. L.	1924
„ „ „ Liebermeister-Düren	„
„ „ „ O. Bruns-Königsberg	1925
„ „ „ Grafe-Würzburg	„
„ „ „ Stepp-Breslau	„
„ „ „ Strasburger-Frankfurt a. M.	„
„ Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Krause-Münster	1926
„ Professor Dr. Siebeck-Bonn	„
„ Geh. Hofrat Dr. Römheld-Schloss Hornegg	„
„ Professor Dr. Thannhauser-Düsseldorf	„
„ „ „ Hermann Schlesinger-Wien	„
„ „ „ Veil-Jena	1927
„ „ „ Weitz-Stuttgart	„
„ „ „ Stadler-Plauen	„
„ „ „ Jamin-Erlangen	„
„ „ „ Bittorf-Breslau	„
„ „ „ Magnus-Alsleben-Würzburg	1928
„ „ „ Mollow-Sofia	„
„ „ „ Rostoski-Dresden	„
„ Geh. Rat Prof. Dr. Schwalbe-Berlin	„
„ Professor Dr. Strube-Bremen	„

a) Ehrenmitglieder:

Herr Dr. Prinz Ludwig Ferdinand von Bayern, München  
 „ „ Bäumler, Geh. Rat, Professor, Freiburg  
 „ „ Schultze, Geh. Rat, Professor, Bonn  
 „ „ Stintzing, Geh. Rat, Professor, Jena  
 „ „ Kraus, Geh. Rat, Professor, Berlin  
 „ „ Minkowski, Geh. Rat, Professor, Wiesbaden  
 „ „ Goldscheider, Geh. Rat, Professor, Berlin

b) Ehemalige Vorstandsmitglieder:

Name	Wohnort	Jahr	Vorsitz
v. Jaksch, Prof. Dr. Geh. Rat	Prag	1895/1900	1900
Sahli, Prof. Dr.	Bern	1899/1901	—
v. Müller, Prof. Dr. Geh. Rat	München	1902/1908	1908
Schultze, Prof. Dr. Geh. Rat	Bonn	1904/1909	1909
Kraus, Prof. Dr. Geh. Rat	Berlin	1905/1910	1910
v. Krehl, Prof. Dr. Geh. Rat	Heidelberg	1906/1911	1911
Stintzing, Prof. Dr. Geh. Rat	Jena	1907/1912	1912
Penzoldt, Prof. Dr. Geh. Rat	Erlangen	1909/1913	1913
v. Romberg, Prof. Dr. Geh. Rat	München	1910/1914	1914
His, Prof. Dr. Geh. Rat	Berlin	1911/1916	1916
Minkowski, Prof. Dr. Geh. Rat	Breslau	1912/1920	1920
Klemperer, Prof. Dr. Geh. Rat	Berlin	1914/1921	1921
Brauer, Prof. Dr.	Hamburg	1919/1922	1922
Wenckebach, Prof. Dr.	Wien	1919/1923	1923
Matthes, Prof. Dr. Geh. Rat	Königsberg	1920/1924	1924
Moritz, Prof. Dr. Geh. Rat	Köln	1921/1926	1925
Pässler, Prof.	Dresden	1922/1927	1926
Naegeli, Prof.	Zürich	1923/1928	1927

## c) Ehemalige Ausschussmitglieder:

Name	Wohnort	Jahr
Schultze, Geh. Rat	Bonn	1887/91, 1896/1900
Hoffmann, Professor	Leipzig	1889/94
v. Jaksch, Professor	Prag	1890/95
Sahli, Professor	Bern	1891/1896, 1910/20
Goldscheider, Professor	Berlin	1897/1901, 1920/24
v. Müller, Friedrich, Professor	München	1898/1902, 1909/13
Stintzing, Professor	Jena	1898/1902, 1914/21
Kraus, Professor, Dr.	Berlin	1899/1904, 1911/20
Moritz, Professor	Köln	1899/1904
Turban, Professor	Davos	1899/1904, 1907/12
v. Krehl, Hofrat	Heidelberg	1900/05, 1913/21
Leo, Professor	Bonn	1900/05
Minkowski, Geh. Rat	Breslau	1900/05
Matthes, Professor, Geh. Rat	Königsberg	1901/06, 1908/12
Stadelmann, Hofrat	Berlin	1901/06
His, Geh. Rat	Berlin	1902/07, 1909/13
v. Noorden, Geh. Rat	Frankfurt	1902/07, 1912/20
v. Romberg, Professor	München	1902/06, 1908/12
Penzoldt, Professor	Erlangen	1904/08
Hering, Professor	Köln	1905/10
Lorenz, Professor	Graz	1905/09, 1913/21
Voit, Professor	Gießen	1905/09
Fränkel, Professor	Heidelberg	1906/10, 1912/21
Klemperer, G., Professor	Berlin	1906/10
Schwalbe, Geh. Rat	Berlin	1908/12, 1914/21
Lichtheim, Professor	Bern	1909/13
Pässler, Professor	Dresden	1909/13, 1920/24
Spatz, Hofrat	München	1909/13
Brauer, Professor	Hamburg	1910/20
Curschmann, Professor	Rostock	1910/20
Grober, Professor	Jena	1910/20
Umber, Professor	Berlin	1910/20
Gottlieb, Professor	Heidelberg	1911/20
Müller, L. R., Professor	Erlangen	1911/21
Müller, O., Professor	Tübingen	1911/21
Schittenhelm, Professor	Kiel	1912/21
Deneke, Professor	Hamburg	1913/20
Neißer, Professor	Stettin	1913/21
Magnus-Levy, Professor	Berlin	1914/23
Meyer, Erich, Professor	Göttingen	1914/23
Wenckebach, Professor	Wien	1914/20
Morawitz, Professor	Würzburg	1918/21
Naegeli, Professor	Zürich	1920/24
Eppinger, Professor	Freiburg i. B.	1920/24
Heffter, Professor	Berlin	1920/24
Petrén, Professor	Lund	1920/24
v. Bergmann, Professor Dr.	Berlin	1920/25
Schmidt, Rudolf, Professor Dr.	Prag	1920/25
Lichtwitz, Prof. Dr.	Altona	1920/25

Name	Wohnort	Jahr
Zinn, Professor Dr.	Berlin	1920/25
Volhard, Professor Dr.	Frankfurt a. M.	1921/26
Staehelin, Professor Dr.	Basel	1921/26
Hijmans van den Bergh	Utrecht	1921/26
Klemperer, F., Professor	Berlin	1921/26
Meyer, Hans Horst, Professor	Wien	1922/27
Ortner, N., Professor	Wien	1922/27
Schottmüller, Professor	Hamburg	1922/27
Müller, Joh., Professor	Nürnberg	1922/27
Straub, Professor	Greifswald	1922/27
Falta, Professor	Wien	1923/28
Hoffmann, Aug., Prof., Geh. Rat	Düsseldorf	1923/28
Lommel, Professor	Jena	1923/28
Edens, Professor	Ebenhausen	1923/28
Knud Faber, Professor	Kopenhagen	1923/28

#### d) Ordentliche Mitglieder:

1. Herr Dr. Abraham, S., San.-Rat, Frankfurt a. M., Eschenheimer Anlage 25.
2. „ „ Adam, C., Professor, Berlin W 15, Joachimsthaler Str. 37.
3. „ „ Achelis, W., Oberarzt des Städtischen Krankenhauses, Erfurt, Steigerstraße 11.
4. „ „ Adler, Abraham, Med. Univ.-Klinik, Leipzig.
5. „ „ Adler, Emil, Reg.-Rat, Primararzt, Salzburg, Franz-Josef-Straße 17.
6. „ „ Adler, Oskar, Professor, Karlsbad, (C.S.R.), Marktplatz, Drei Mohren.
7. „ „ Adler, Siegfried, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Reichenhall, Rinkstraße 7.
8. „ „ Adlersberg, D., I. Med. Univ.-Klinik, Wien.
9. „ „ Albacht, leitender Arzt der inneren Abteilung des Marienhospitals Siegen i. W., Bahnhofstraße 27.
10. „ „ Albert, A., Ebersteinburg (Baden), Post Baden-Baden.
11. „ „ Albracht, Kurt, leitender Arzt des Städtischen Krankenhauses, Stralsund, Kibsenstraße 30.
12. „ „ Alexander, Alfred, Berlin W 15, Kaiserallee 219/20.
13. „ „ Allard, Eduard, Professor, Hamburg 13, Alsterchaussee 38.
14. „ „ Allendorf, Franz, Baden-Baden, Maria-Viktoria-Straße 16.
15. „ „ Alwens, Professor, Direktor des Krankenhauses Frankfurt a. M., Sandhof, Töplitzstraße 8.
16. „ „ Amrein, O., Chefarzt des Sanatoriums Altein, Arosa.
17. „ „ Apolant, Bad Kissingen.
18. „ „ Arneht, Professor, Münster i. W., Piusallee 37.
19. „ „ Arnold, Julius, Wiesbaden, Parkstraße 30.
20. „ „ Arnoldi, Walter, Priv.-Dozent, Charlottenburg 2, Hartenbergstraße 9.
21. „ „ Arnsperger, H., Professor, Dresden A., Carolastraße 9.
22. „ „ Aronsohn, Ed., San.-Rat, Ems.
23. „ „ Assmann, Herbert, Professor, Leipzig, Oststraße 5.

24. Herr Dr. Auerbach, B., Geh. San.-Rat, Köln, Möhrenstraße 35.  
 25. „ „ Bacmeister, A., Professor, St. Blasien (Baden).  
 26. „ „ Badt, San.-Rat, Wiesbaden, Bahnhofstraße 6.  
 27. „ „ Baer, J., Professor, Frankfurt a. M., Kl. Wiesenau 8.  
 28. „ „ Bächer, Facharzt f. i. Krankheiten, Stuttgart, Marienstr. 38.  
 29. „ „ Bäumlcr, Wirkl. Geh.-Rat, Professor, Exz., Freiburg i. Br.,  
 Josefstraße 7.  
 30. „ „ Ballmann, E., Facharzt f. inn. Krankheiten, Oberarzt am  
 Landkrankenhaus, Fulda, Bahnhofstraße.  
 31. „ „ Barkan, Georg, Priv.-Doz., Frankfurt a. M., Mylinsstr. 26.  
 32. „ „ Barrenschen, Hermann, Dozent, Universitäts-Laboratorium  
 für Med. Chemie. Allg. Krankenhaus, Wien IX/3.  
 33. „ „ Bass, Erwin, Privatdozent der Med. Klinik, Göttingen.  
 34. „ „ Bassenge, Generaloberarzt, Potsdam, Berliner Straße 3a.  
 35. „ „ Bauchwitz, Bamberg, Hainstraße 7.  
 36. „ „ Bauer, Julius, Professor, Wien IX., Mariannengasse 15.  
 37. „ „ Baumgarten, Professor, Hagen i. W., Hohenzollernstr. 2.  
 38. „ „ Baumstark, Bad Homburg, Viktoriaweg 8.  
 39. „ „ Baur, Franz, San.-Rat, Bad Nauheim, Parkstraße 40.  
 40. „ „ Baur, Ludwig, Bad Nauheim, Parkstraße 40.  
 41. „ „ Beaucamp, C. II., Facharzt für innere Krankheiten,  
 Aachen, Harscampstraße 49.  
 42. „ „ Becker, E., Direktor des Städtischen Krankenhauses,  
 Naumburg a. S., Raschstraße 9.  
 43. „ „ Beckmann, Kurt, Med. Klinik, Greifswald.  
 44. „ „ Behrend, leitender Arzt des christl. Kurhospitals der  
 Kinderheilstätte Siloah, Kolberg.  
 45. „ „ Bein, G., San.-Rat, Berlin W 62, Kleiststraße 8.  
 46. „ „ Bellinger, Mainz, Kaiserstraße 48.  
 47. „ „ Beltz, Professor, Elisabeth-Krankenhaus, Aachen, Schiller-  
 straße 59.  
 48. „ „ Benninghaus, Franz, Essen, Bergstraße 1.  
 49. „ „ Berger, Wilhelm, Professor Assistent der Med. Klinik,  
 Innsbruck.  
 50. „ „ v. Bergmann, Professor, Direktor der II. Med. Klinik,  
 Berlin.  
 51. „ „ Berliner, Max, Berlin-Charlottenburg, Bleibtreustraße 20.  
 52. „ „ Bernhardt, Assistent der I. Med. Univ.-Klinik, Berlin.  
 53. „ „ Bernsau, Helmuth, Essen (Ruhr), Umlandstraße 6.  
 54. „ „ Besold, Badenweiler (Baden), Kurplatz 4.  
 55. „ „ Bessau, Professor, Kinderarzt, Leipzig, Bismarckstraße 17.  
 56. „ „ Bettinger, leitender Arzt des Kurhauses Höchenschwand im  
 Schwarzwald.  
 57. „ „ Bickel, A., Professor, Berlin W, Budapester Straße 4.  
 58. „ „ Bickel, E., Geh. San.-Rat, Wiesbaden, Rheinstraße 79.  
 59. „ „ Bickhardt, Reg.-Med.-Rat, Klotzsche b. Dresden.  
 60. „ „ Biedl, A., Professor, Prag, Salmooska 3.  
 61. „ „ Bieger, Chefarzt am Marienhospital, Witten a. Ruhr.  
 62. „ „ Bieling, Kurt, Sanitätsrat, Tannenhof, Waldsanatorium,  
 Friedrichsroda (Thür.).  
 63. „ „ Bingel, Professor, Braunschweig, Cellerstraße 37.  
 64. „ „ Birke, B., Chefarzt, Görbersdorf, Kreis Waldenburg.  
 65. Fr. „ „ Birnstiel, G., Zürich.  
 66. Herr „ „ Birrenbach, Hermann, Oberarzt, Franziskaner Hospital,  
 Münster i. W., Sonnenstraße.  
 67. „ „ Bittorf, Professor, Breslau, Ohlau-Ufer 12.  
 68. „ „ Le Blanc, E., Privatdozent, Krankenhaus Eppendorf,  
 Hamburg 20.

69. Herr Dr. Bloch, Ferdinand, Franzensbad (C. S. R.).  
 70. „ „ Blum, F., Professor, Frankfurt a. M., Arndtstraße 51.  
 71. „ „ Blum, Robert, Sekundärarzt der inneren Abteilung des  
 Städtischen Krankenhauses, Augsburg.  
 72. „ „ Blum, J., München-Gladbach, Viersener Straße 28.  
 73. „ „ Blumenfeld, Professor, Wiesbaden, Taunusstraße 4.  
 74. „ „ Blumenfeldt, Ernst, Berlin W 15, Konstanzer Straße 5.  
 75. „ „ Blumenthal, F., Geheimrat, Professor, Berlin W 10,  
 Bendlerstraße 20.  
 76. „ „ Bock, Georg, Chefarzt der inneren Abteilung am St. Marien-  
 hospital, Bottrop i. W., Altmarkt 3a.  
 77. „ „ Boden, Erich, Professor, Städt. Krankenhaus, Düsseldorf,  
 Kaiserstraße 44.  
 78. „ „ Boden, J., Spezialarzt für innere und Kinderkrankheiten,  
 Köln, Riehlerstraße 1.  
 79. „ „ Bofinger, San.-Rat, Bad Mergentheim.  
 80. „ „ Böhles, Richard, Wiesbaden, Kaiser-Friedrich-Ring 24.  
 81. „ „ Böhm, Gottfried, Professor, Med. Klinik, München.  
 Friedrichstraße 9.  
 82. „ „ Böhme, A., Professor, Bochum, Bismarckstraße 4.  
 83. „ „ Bogendorfer, L., Privatdozent, Würzburg, Schellingstr. 23.  
 84. „ „ Bohnenkamp, Med. Klinik, Würzburg.  
 85. „ „ Bonn, F. L., Chefarzt des Johanniter-Krankenhauses,  
 Stendal.  
 86. „ „ Bönninger, Max Direkt.d.Krkh.Pankow-Berlin, Parkstr. 13a.  
 87. „ „ Böttner, Professor, leitender Arzt der inneren Abteilung  
 des Krankenhauses, Königsberg, Wehnerstraße 5.  
 88. „ „ Bonsmann, Mainz, Rheinstraße 53.  
 89. „ „ Borchardt, Professor, Königsberg, Tragheimer Kirchstr. 25.  
 90. „ „ Braitmaier, Heinrich, Spezialarzt für innere Krankheiten,  
 Kiel, Holtenerstraße 121.  
 91. „ „ Brandenburg, Kurt, Professor, dirig. Arzt des Virchow-  
 Krankenh., Berlin W 10, Friedrich-Wilhelm-Straße 18.  
 92. „ „ Brauer, L., Professor, Direktor des Allgemeinen Kranken-  
 hauses, Hamburg-Eppendorf 20, Martinstraße 56.  
 93. „ „ Braun, H., Solingen, Kölner Straße 41.  
 94. „ „ Brauns, H., Hannover, Warm-Büchenkamp 1.  
 95. „ „ Brecke, Obermed.-Rat, Stuttgart, Filderstraße 34.  
 96. „ „ Bremer, Friedrich Wilhelm, Privatdozent, Med. Klinik,  
 München I.  
 97. „ „ Breitung, Herm., Facharzt f. innere Krankheiten, Weimar.  
 98. „ „ Brieger, Ernst, leitender Arzt der inneren Abteilung des  
 Städt.Tuberkulosekrankenhauses Herrnpotsch, Breslau.  
 99. „ „ Brinkmann, J., Privatdozent, leitender Oberarzt am  
 Krankenhaus, Glauchau (Jena).  
 100. „ „ Brogsitter, C. M., Spezialarzt für innere Krankheiten,  
 Bad Kreuznach, Augustastraße 6.  
 101. „ „ Brogsitter, A. M., München, II. Med. Klinik, Schackstr. 4.  
 102. „ „ Brucks, Friedrich, Grünberg i. Schl.  
 103. „ „ Brühl, Th. J., Sanatorium Schönbuch b. Böblingen (Wttbg.).  
 104. „ „ Brugsch, Th., Professor, Halle, Neuwerk 20.  
 105. „ „ Bruns, L., Professor, Königsberg, Paradeplatz 19.  
 106. „ „ Büllmann, G. A., Heidenheim-Brenz, Schnaitheimerstr. 25.  
 107. „ „ Bürger, M., Professor, Med. Klinik, Kiel, Karlstraße 28.  
 108. „ „ Bürker, Professor, Physiol. Institut, Gießen, Friedrichstr. 17.  
 109. „ „ Büttner, H.-E., Med. Poliklinik, Würzburg.  
 110. „ „ Burghart, Professor, dirig. Arzt des Elisabeth-Kranken-  
 hauses, Berlin W 35, Derflingerstraße 19a.

111. Herr Dr. Burwinkel, Bad Nauheim, Karlstraße 19.  
 112. „ „ Citron, Jul., Professor, II. Med. Klinik, Berlin, Kurfürstendamm 66.  
 113. „ „ Clairmont, P., Professor, Direktor d. Med. Univ.-Klinik, Zürich 7, Kantstraße 12.  
 114. „ „ Clemens, Professor, Dir. d. Stadtkrankenhauses Kuchwald, Chemnitz, Kanzlerstraße 2.  
 115. „ „ Cobet, Professor, Breslau 16, Hobrechtufer 4.  
 116. Frll. „ Cohn-Wolpe, Kudowa, Kreis Glaz, im Winter: Weißer Hirsch, Dresden.  
 117. Herr „ Cornet, Hans, Bad Reichenhall.  
 118. „ „ Cossmann, Hugo, Sanitätsrat, Duisburg, Goldstraße 3.  
 119. „ „ Crämer, Geh. San.-Rat, Hofrat, München, Lessingstr. 4.  
 120. „ „ Cremer, Max, Professor der Tierärztlichen Hochschule, Berlin NW 23, Klopstockstraße 21.  
 121. „ „ v. Criegern, Hildesheim, Almsstraße 32.  
 122. „ „ Christian, W., Gen.-Oberarzt a. D., Facharzt für innere Krankheiten, Bremen, Am Dobben 52e.  
 123. „ „ Curschmann, Fritz, Professor, Wolfen (Kr. Bitterfeld), Greppinwerke.  
 124. „ „ Curschmann, Hans, Professor, Direktor der Med. Klinik, Rostock, Paulstraße 48a.  
 125. „ „ Damsch, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Poliklinik, Göttingen, Nikolausstraße 22.  
 126. „ „ Dapper, Max, Neuenahr, Oberstraße 17.  
 127. „ „ Dautwitz, Rudolf, Pol.-Med.-Rat, Pasewalk.  
 128. „ „ v. Dapper-Saalfels, Geh. Med.-Rat, Professor, Kissingen, Ringstraße.  
 129. „ „ David, D., Professor, Frankfurt a. M., Gagernstraße 36.  
 130. „ „ von Decastello, Alfred, Prof., Wien VII, Burggasse 30.  
 131. „ „ Deike, Erich, München-Gladbach, Kaiserstraße 165.  
 132. „ „ Deist, H., Chefarzt der Lungenheilstätte, Facharzt f. inn. Medizin, Überrauch bei Issny (Württ. Allgäu).  
 133. „ „ Delhougne, Franz, Med. Klinik, Heidelberg, Bergheimer Str.  
 134. „ „ Denk, Paul, Stendal, Hallstraße 28.  
 135. „ „ Deneke, Th., Professor, ärztl. Direktor d. Allgem. Krankenhauses, Hamburg 37, Mittelweg 68.  
 136. „ „ Deneke, G., Chefarzt d. inner. Abteilung am Evangelischen Krankenhaus, Facharzt für innere Krankheiten, M.-Gladbach, Steinmetzstraße 23.  
 137. „ „ Dengler, Baden-Baden, Hohenlohestraße 1.  
 138. „ „ Dennig, Professor, Stuttgart, Olgastraße 105.  
 139. „ „ Dennig, Helmut, Med. Klinik, Heidelberg.  
 140. „ „ Dercum, Wiesbaden, Rathausstraße 5.  
 141. „ „ Dessauer, Josef, Nürnberg, Sulzbacher Straße 3.  
 142. „ „ Determann, Hofrat, Prof., Wiesbaden, Paulinenstraße 4.  
 143. „ „ Deuel, Pascal, leit. Arzt d. Isr. Krankenhauses, Leipzig, Gottschedstraße 22.  
 144. „ „ Deupmann, Chefarzt am Prosperhospital, Recklinghausen.  
 145. „ „ Deusch, Professor, Rostock, Johann-Albrecht-Straße 14.  
 146. „ „ Deycke, Professor, Lübeck, Fritz-Reuter-Straße 9.  
 147. „ „ Dietlen, Hans, Prof., Landeskrankenhaus, Homburg-Saar.  
 148. „ „ Dirr, Otto, Pforzheim, Leopoldstraße 2.  
 149. „ „ Disqué jun., Ludwig, Potsdam, Allee nach Sanssouci 3.  
 150. „ „ Doepke, Karl, Oberarzt am Städt. Krankenhaus, Bamberg, Schillerplatz 4.  
 151. „ „ Doerr, Fritz, Spezialarzt für innere Krankheiten, Ludwigshafen, Prinzregentenstraße 15.

152. Herr Dr. Döhrer, Heinrich, Reg.- u. Med.-Rat, Facharzt für innere Krankheiten, Stettin, Keddigstraße 4.
153. „ „ Döring, Dassow (Mecklenburg).
154. „ „ v. Domarus, Direktor d. inneren Abt. d. Auguste-Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Weißensee und Redakteur des Kongreß-Zentralblattes, Berlin W 62, Bayreuther Str. 4.
155. „ „ Donnerhak, Knautkleeberg, Bez. Leipzig.
156. „ „ Dorendorff, Professor, dir. Arzt des Krankenhauses Bethanien, Berlin W 15, Kurfürstendamm 215.
157. „ „ Dotzel, Ed., Facharzt für innere Krankheiten, Krefeld, Ostwall 122.
158. „ „ Dreesen, Hans, Chefarzt d. Krankenhauses d. barmh. Brüder u. Oberarzt d. inn. Abt. d. Marienkrankenh., Trier, Nordallee 40.
159. „ „ Dresel, Kurt, Professor, Spez.-Arzt für innere Krankheiten, Berlin W 62, Schillstraße 19.
160. „ „ Dreyfuss, Georges L., Prof., Frankfurt a. M., Waidmannstr. 18.
161. „ „ Dührenheimer, Felix, Nervenarzt, Wiesbaden, Wilhelmstraße 34.
162. „ „ Dünner, Oberarzt am Städt. Krankenhaus, Berlin-Moabit, Lessingstraße 25.
163. „ „ Dürbeck, Sekundärarzt am Städtischen Krankenhaus, Wiesbaden.
164. „ „ Eberstadt, F., Spezialarzt f. inn. Krankh., Frankfurt a. M., Reuterweg 67.
165. „ „ Ebstein, Erich, Leipzig, Rosenthalstraße 24.
166. „ „ Ebstein, Ludwig, Stettin, Augustastraße 49.
167. „ „ Edelman, Adolf, Wien XIX, Kreindlgasse 15.
168. „ „ Edens, Professor, Ebenhausen b. München.
169. „ „ Effing, Chefarzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Beuthen (Oberschlesien).
170. „ „ Egan, Ernst, Szegedin (Ungarn), Mikszáth K. u. 4.
171. „ „ Egger, Prof., Dir. d. Med. Univ.-Pol.-Kl., Basel (Schweiz), Bundesstraße 3.
172. „ „ Ehrenreich, Bad Kissingen.
173. „ „ Ehrhard, Geh. San.-Rat, Geisenheim a. Rh., Römerberg 9.
174. „ „ Ehrmann, Professor, Berlin W 15, Kurfürstendamm 48/49.
175. „ „ Eichler, Felix, Facharzt für innere Krankheiten, Mitinhaber des Sanatoriums Liebenstein, Bad Liebenstein i. Thür.
176. „ „ Eimer, Karl, Privatdozent, Marburg a. d. Lahn.
177. „ „ Eisenhardt, Willi, Med.-Rat, Königsberg i. Pr., Vorder-Rossgarten 48/II.
178. „ „ Eisner, Gg., leitender Arzt des Krankenhauses am Südufer, Berlin W 35, Lützowstraße 59.
179. „ „ Eitel, Josef, Düsseldorf, Wehrhanstraße 58.
180. „ „ Elfer, Aladar, Cluj, Rumänien, Berde, Mosesgasse 3.
181. „ „ Elias, Herbert, Privatdozent, I. Med. Klinik, Wien IX, Lazarettgasse 14.
182. „ „ Elkeles, G., Abteilungsleiter am Untersuchungsamt für ansteckende Krankheiten, Charlottenburg 9, Neuer Fürstenbrunnenweg 23/25.
183. „ „ Eloui, A., 68 Rue Ras El Tin 68, Alexandrien (Ägypten).
184. „ „ Embden, G., Professor, Physiol. Institut, Frankfurt-Süd.
185. „ „ Endres, G., Physiolog. Institut, Würzburg.
186. „ „ Engelhard, San.-Rat, Wiesbaden, Bodenstedtstraße 5.
187. „ „ Engelhard, Arnold, Privatdozent, Oberarzt der I. Med. Klinik, München.
188. „ „ Engelmann, W., Bad Kreuznach, Ludendorfstraße 12.

189. Herr Dr. Eppinger, Hans, Professor, Freiburg i. Br.  
 190. „ „ Eskuchen, K., Prof., leit. Arzt d. inn. Abt. d. Krankenstiftes, Zwickau, Bahnhofstraße 2.  
 191. „ „ Ewig, W., Med. Klinik, Freiburg i. Br.  
 192. „ „ Eversbusch, Schönberg b. Wildbad, San. Schwarzwaldheim.  
 193. „ „ Faber, Arne, Kopenhagen, St. Annae Plods 10.  
 194. „ „ Faber, Knud, Professor, Med. Klinik, Kopenhagen.  
 195. „ „ Fackenheim, M., Wiesbaden, Bärenstraße 7.  
 196. „ „ Frhr. v. Falkenhausen, Mortimer, Privatdozent, Assistent der Medizinischen Poliklinik, Breslau.  
 197. „ „ Falta, W., Professor, Wien IX, Franckgasse 2.  
 198. „ „ Feer, E., Professor, Zürich, Freiestraße 108.  
 199. „ „ Fejes, Ludwig, Berlin W 10, Regentenstraße 24.  
 200. „ „ Finkelnburg, Professor, Bonn, Lennéstraße 45.  
 201. Frl. „ Firgau, Lotte, Königsberg, Steindamm 10a.  
 202. Herr „ Fischer, Heinrich, Karlsbad, Hans-Heiling-Straße 1055.  
 203. „ „ Fischer, Jos., Bad Nauheim, Luisenstraße 24.  
 204. „ „ Fischer, Moritz, Geh. San.-Rat, Stuttgart, Herdweg 59.  
 205. „ „ Flach, Frankenthal.  
 206. „ „ Flater, Adolf, Facharzt für innere Krankheiten, Stettin, Lindenstraße 30.  
 207. „ „ Flatow, Egon, Berlin-Grünwald, Ilmenauer Straße 3.  
 208. „ „ Fleischmann, Paul, Professor, Berlin-Wilmersdorf, Rautenastraße 5.  
 209. „ „ Fliess, P., Professor, Berlin W 10, v. d. Heydtstraße 1.  
 210. „ „ Flueck, Wilhelm, Facharzt für innere Krankheiten, Lüdenscheid i. Westfalen.  
 211. „ „ Foerster, Alfons, Prof., Chefarzt d. inn. Abt. d. Juliusspitals, Würzburg, Ludwigstraße 29.  
 212. „ „ Foerster, Eduard, Facharzt f. innere Medizin, Klagenfurt, Bahnhofstraße 65.  
 213. „ „ Foerster, Ottfr., Professor, Breslau, Tiergartenstr. 83/85.  
 214. „ „ Foyer, A., Professor, Amsterdam, Weterungschoms 84B.  
 215. „ „ Fraenkel, Albert, Professor, Heidelberg, Blumenthalstr. 21.  
 216. „ „ Franck, Rud., Ass.-Arzt d. Med. Univ.-Klinik, Leipzig.  
 217. „ „ Fränkel, Ernst, Berlin NW 52, Spenerstraße 31.  
 218. „ „ Fränkel, Kurt, Frankfurt a. M., Mainzer Landstraße 51.  
 219. „ „ Franke, Wolfgang, Königsberg i. Pr.  
 220. „ „ Frank, E., Professor, Breslau 13, Reichspräsidentenplatz 8.  
 221. „ „ Frank, Facharzt für innere Krankheiten, Hof a. d. Saale, Altstadt 30.  
 222. „ „ Frehse, Oberstabsarzt a. D., Facharzt für innere Krankheiten, Oberarzt der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses, Cöthen (Anhalt).  
 223. „ „ Freund, Professor, Dr. med. et phil., Münster i. W.  
 224. „ „ Frey, Walter, Professor, Med. Klinik, Kiel, Forstweg 6.  
 225. „ „ Friedemann, Ulrich, Professor, dirigierender Arzt der Infektionsabteilung des Virchow-Krankenhauses, Berlin, Blumhofstraße 16.  
 226. „ „ von Friedrich, L., Prof., Budapest IV, Kosuth, Lajosgasse 4.  
 227. „ „ Friedrichsen, Fritz, San.-Rat, Bad Neuenahr.  
 228. „ „ Fritzsche, San.-Rat, Bahnarzt, Leipzig, Felixstraße 6.  
 229. „ „ Fürer, C., Haus Rockenau bei Eberbach (Baden).  
 230. „ „ Fürth, Lothar, Wien VIII, Schmidgasse 14.  
 231. „ „ Fuchs, Hans Jacques, Berlin-Charlottenburg 5, Oranienstraße 11.  
 232. „ „ Gabbe, Erich, Ass. d. Med. Poliklinik, Privatdozent f. inn. Med., Würzburg, Am Zwinger 28.

233. Herr Dr. Gagel, Assistenzarzt der Med. Klinik, Erlangen.  
 234. „ „ Gäbert, Erich, Facharzt für innere und Röntgenkunde,  
 Dresden-Altstadt, Bernhardstraße 19.  
 235. „ „ Gänsslen, Max, Professor, Tübingen.  
 236. „ „ Gantenberg, Oberarzt der Med. Klinik, Münster i. W.  
 237. „ „ Ganter, G., Professor, Med. Poliklinik, Rostock.  
 238. „ „ Ganz, E., Karlsbad (C. S. R.).  
 239. „ „ Gaupp, O., Chefarzt der inneren Abteilung des  
 Waldpark-Krankenhauses, Dresden-A., Pragerstraße 57.  
 240. „ „ Gebhardt, Fritz, Assistent an der Med. Univ.-Poliklinik.  
 Leipzig.  
 241. „ „ Gehrig, Reg.-Med.-Rat, Magdeburg, Kaiserstraße 84.  
 242. „ „ Geissler, Oberarzt d. inn. Abteilung des Städt. Kranken-  
 hauses, Heilbronn.  
 243. „ „ Gernsheim, Fritz, Spezialarzt für Magen- und Kinder-  
 krankheiten, Worms, Schloßgasse 2.  
 244. „ „ Géronne, A., Oberarzt, Direktor der inneren Abteilung des  
 Städt. Krankenhauses, Wiesbaden, Taunusstraße 54.  
 245. „ „ Géronne, K., Generaloberarzt, Chefarzt d. inn. Abteilung  
 des St. Josef-Krankenhauses, Potsdam, Mangerstr. 29.  
 246. „ „ Gessler, Professor, Med. Klinik, Heidelberg, Zähringer-  
 straße 50.  
 247. „ „ Gierlich, N., Professor, Wiesbaden, Luisenstraße 6.  
 248. „ „ Gigon, Professor, Basel, Feierabendstraße 15.  
 249. „ „ Gillert, Ernst, Facharzt für innere und Infektionskrank-  
 heiten, Berlin-Lichterfelde, Drakestraße 10.  
 250. „ „ Ritter von Gintl, Karlsbad (C. S. R.), Stadt Karlsruhe.  
 251. „ „ Glanz, Facharzt für innere Krankheiten, Gotha, Walther-  
 häuserstraße 12.  
 252. „ „ Glaser, Professor, dirigierender Arzt des Augusta-Viktoria-  
 Krankenhauses, Berlin W 30, Speyererstraße 21.  
 253. „ „ Gloor, Hans Ulrich, Assistent an der Med. Universitäts-  
 klinik, Zürich.  
 254. „ „ Gloor, Walter, Oberarzt d. Med. Klinik, Zürich.  
 255. „ „ Gmeiner, Med.-Rat, Dresden, Lüttichauerstraße 31.  
 256. „ „ Goerdts, Chefarzt am Marienhospital Herne (Westf.),  
 Bochumer Straße 40.  
 257. „ „ Götting, Herm., Facharzt f. inn. Medizin, Rheydt, Viktoria-  
 straße 34.  
 258. „ „ Goldkuhl, Henri, Stadtarzt, Wexiö (Schweden).  
 259. „ „ Goldscheider, Alfred, Geh. Med.-Rat, Professor,  
 Direktor der III. Med. Klinik. Berlin W, Steinplatz 3.  
 260. Frä. „ Gollwitzer-Mayer, Privatdozentin, Greifswald.  
 261. Herr „ Gorke, Hans, Chefarzt d. inneren Abtlg. d. Vinzenzspitals  
 Duisburg, Düsseldorf Straße 5.  
 262. „ „ Gottschalk, Alfred, Direktor der chemischen Abteilung  
 am Städt. Krankenhaus Stettin, Dunkerstraße 30.  
 263. „ „ Grafe, Professor, Med. Klinik, Würzburg.  
 264. „ „ Graubner, Jena.  
 265. „ „ Gress, F., Kissingen, Ludwigstraße 18.  
 266. „ „ Greving, Professor, Erlangen.  
 267. „ „ Griesbach, Walter, Privatdozent, Hamburg, Brahmsallee 15.  
 268. „ „ Grimm, H., Landau (Pfalz).  
 269. „ „ Grimm, Med.-Rat, Bad Reichenhall, Luitpoldstraße 25.  
 270. „ „ Grober, Professor, Direktor des Instituts f. phys. Therapie,  
 Jena, Erfurter Straße 18.  
 271. „ „ Groedel, Franz, Professor, Frankfurt a. M., Bethmann-  
 straße 33.

272. Herr Dr. Groß, Professor, Saarbrücken, Nußberg 310.  
 273. „ „ Grote, L., Professor, Dresden, Sanatorium Weißer Hirsch.  
 274. „ „ Gruber, Georg B., Professor, Universität, Innsbruck, Sternwartestraße 18.  
 275. „ „ Grünbaum, Edgar, Facharzt für innere und Nervenkrankhe, Eisenach.  
 276. „ „ Grünbaum, Franz, Reg.- und Med.-Rat, Chefarzt der Vers.-Kuranstalt, Bad Nauheim.  
 277. „ „ Grund, Professor, Med. Poliklinik, Halle a. S., Bernburger Straße 25a.  
 278. „ „ Gudzent, Prof., Steele bei Essen, Knappschaftskrankenhaus.  
 279. „ „ Günther, Hermann, Universitäts-Frauenklinik, Gießen (Lahn).  
 280. „ „ Günzburg, Alfred, San.-Rat, Frankfurt a. M., Eschenheimer Landstraße 6.  
 281. „ „ Guggenheimer, Hans, Prof., Berlin W 62, Landgrafenstr.19.  
 282. „ „ Guhr, Michael, Chefarzt, Westerheim, Tatwanska Oolianka, Tschecho-Slowakei.  
 283. „ „ Gundermann, Wilh., Professor, Chirurg. Klinik, Gießen.  
 284. „ „ Gutzeit, Privatdozent, Assistent der Med. Klinik Jena, Am Steiger 2.  
 285. „ „ Gysi, Hermann, Berlin-Neukölln, Kaiser-Friedrich-Straße 55.  
 286. „ „ Haase, Nikolaus, leitender Arzt des Diakonissenhauses, Posen, Ul. Matejki 3.  
 287. „ „ Hach, Kurt, leitender Arzt d. inner. Abteilung a. Deutschen Krankenhaus, Riga (Livland), Kirchenstraße 13.  
 288. „ „ Haemerli, Theodor, Val-Mont bei Territet (Schweiz).  
 289. „ „ Haggney, Chefarzt der inneren Abteilung des St. Josefhospitals, Elberfeld.  
 290. „ „ Hahn, Benno, Baden-Baden, Sanat. Allee-Kurhaus.  
 291. „ „ Hahn, Hermann, Reichenbach (Vogtland).  
 292. „ „ Hahn, Leo, Teplitz-Schönau, Lindenstraße 15.  
 293. „ „ Hammer, Professor, Heidelberg, Kronprinzenstraße 1.  
 294. „ „ Handmann, E., Döbeln (Sa.), Bahnhofstraße 37.  
 295. „ „ Handovsky, Professor, Med. Klinik, Göttingen.  
 296. „ „ Hansen, Professor, Med. Klinik, Heidelberg.  
 297. „ „ Happel, San.-Rat, Wiesbaden-Biebrich.  
 298. „ „ Happich, Chefarzt am Elisabethstift, Darmstadt, Steinstraße 23.  
 299. „ „ Harms, Chr., Mannheim, L. 14. 9.  
 300. „ „ Harpuder, Karl, Dir. d. Forschungs-Instituts, Wiesbaden.  
 301. „ „ Hartmann, Arosa (Schweiz).  
 302. „ „ Hartmann, F., Prof., Dir. d. Lungenspitals, Leiter der Kinderfürsorgestelle Graz, Psychiatr. Klinik, Zinzendorfstr. 21.  
 303. „ „ Haug, Hermann, Bad Mergentheim (Württemberg).  
 304. „ „ Haupt, Bad Soden i. T.  
 305. „ „ Hauschild, Kurt, Greiz i. V., Heinrichstraße 1.  
 306. „ „ Hausmann, M., St. Gallen, Scheffelstraße 1.  
 307. „ „ Hedinger, Max, Baden-Baden, Ludwig-Wilhelms-Platz 4.  
 308. „ „ Hegler, C., Professor, Hamburg 5, Lohmühlenstraße 3.  
 309. „ „ Heichelheim, S., Frankfurt a. M., Liebigstraße 24.  
 310. „ „ Heile, Prof., Wiesbaden, Paulinenstift und Mainzer Str. 26.  
 311. „ „ Heilmeyer, Ludwig, Jena.  
 312. „ „ Heilner, Prof., Med. Poliklinik, München, Rückertstraße 7.  
 313. „ „ Heineke, Albert, Badenweiler.  
 314. „ „ Heinemann, Victor, Bad Schinznach (Schweiz).  
 315. „ „ Henius, Assistent der II. Med. Klinik, Berlin W 62, Landgrafenstraße 9.

316. Herr Dr. Hering, E., Professor, Köln-Lindenthal, Stelzmannstraße 26.  
 317. „ „ Hermann, F., Facharzt für innere Krankheiten, Bremen,  
 Dobbenweg 4.  
 318. „ „ Herrmann, Spital-Direktor, Karlsbad, Haus Bremen.  
 319. „ „ Herxheimer, Professor, Vorstand d. Patholog. Instituts des  
 Städt. Krankenhauses, Wiesbaden.  
 320. „ „ Hess, Hans Heinrich, Facharzt für innere Krankheiten,  
 Bad Nauheim, Kurstraße 14.  
 321. „ „ Hess, K., San.-Rat, Bad Nauheim, Kurstraße 14.  
 322. „ „ Hess, Otto, Professor, Bautzen, Wallstraße 7.  
 323. „ „ Hess, Otto, Professor, Direktor der Städtischen Kranken-  
 anstalten, Bremen.  
 324. „ „ Hess, San.-Rat, Wiesbaden, Wilhelmstraße 16.  
 325. „ „ Hesse, A., San.-Rat, Bad Kissingen, Prinzregentenstraße.  
 326. „ „ Hess-Thaysen, Primararzt, Kopenhagen.  
 327. „ „ Hetényi, Stephan, Assistent der I. Med. Klinik, Budapest 8,  
 Tisza Kálmánter 10.  
 328. „ „ Hetzer, Walter, Merseburg.  
 329. „ „ Heubner, Professor, Pharmak. Institut, Göttingen,  
 Hansenstr. 26.  
 330. „ „ Heyer, Karl, M.-Gladbach, Regentenstraße 9.  
 331. „ „ Hiller, Friedrich, II. Med. Klinik, München.  
 332. „ „ Hirsch, Professor, Pharmakologisches Institut der Firma  
 L. W. Ganz, Oberursel (Taunus).  
 333. „ „ Hirsch, C., Geh. Med.-Rat, Professor, Med. Klinik, Bonn,  
 Koblenzer Straße 105.  
 334. „ „ Hirsch, E., San.-Rat, Bad Nauheim, Zeppelinstraße.  
 335. „ „ Hirsch, Henri, leit. Arzt d. röntgentherap. Abt. d. Städt.  
 Krankenhauses Altona, Hamburg, Binderstr. 17.  
 336. „ „ Hirsch, Rahel, Professor, Berlin W, Kurfürstendamm 220.  
 337. „ „ Hirsch, S., Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Sandhof, Frank-  
 furt a. M., Brentanostraße 14.  
 338. „ „ Hirschfeld, Hans, Arzt, a. o. Professor an der Universität  
 Berlin.  
 339. „ „ His, Geh. Med.-Rat, Prof., Direkt. d. I. Med. Klinik, Berlin.  
 340. „ „ Hochrein, Max, Med. Klinik, Leipzig.  
 341. „ „ Hölscher, Rose, Hamburg-Lokstedt.  
 342. „ „ Höpfner, H., Oberarzt u. Leit. d. inn. Abt. Hameln (Weser).  
 343. „ „ von Hoesslin, H., Professor, Berlin NW 23, Klopstockstr. 59.  
 344. „ „ von Hoesslin, Rudolf, Hofrat, Geh. San.-Rat, München,  
 Romanstraße 13.  
 345. „ „ Hoestermann, E., Leit. d. inn. Abt. d. Städt. Bürgerhospitals  
 u. Herzjesukrankenhauses, Trier, Kochstraße 3.  
 346. „ „ Hoff, F., Privatdozent, Erlangen, Östl. Stadtmauerstr. 14.  
 347. „ „ Hoffmann, A., Spezialarzt für Lungenkrankheiten, Mainz,  
 Ludwigstraße 12.  
 348. „ „ Hoffmann, August, Geh. Med.-Rat, Professor, Düsseldorf,  
 Hohenzollernstraße 26.  
 349. „ „ Hohlweg, H., Professor, Köln, Gereonshof 17.  
 350. „ „ Holler, Gottfried, Dozent, Allg. Krankenhaus, Wien, Lange-  
 gasse 67.  
 351. „ „ Holste, Arnold, Professor der Pharmakologie und Direktor  
 des Pharmakologischen Instituts der Universität  
 Belgrad, Svetog-Save nl. 43.  
 352. „ „ Holzer, Chemnitz, Kronenstraße 1.  
 353. „ „ Honigmann, Prof., San.-Rat, Gießen.  
 354. „ „ Hopmann, R., Med. Univ.-Klinik Köln, Augustahospital.  
 355. „ „ Hoppe-Seyler, Professor, Geh. Med.-Rat, Kiel, Forstweg 3.

356. Herr Dr. Horn, Friedrich, Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus, Wiesbaden.
357. „ „ Huber, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses, Berlin-Schöneberg, Badensche Straße 56.
358. „ „ Huber, Arnim, Privatdozent, Zürich, Stadthausquai 5.
359. „ „ Hubert, Georg, Bad Nauheim, Sanatorium Groedel.
360. „ „ Hürter, Professor, Oberarzt der inneren Abteilung am Städt. Krankenhaus, Mainz, Auf der Bastei.
361. „ „ Hufschmidt, Facharzt für innere und Nierenkrankheiten, Barmen, Engelsstrasse 11,
362. „ „ Huismans, L., Professor, dirigierender Arzt d. inn. Abtlg. des St. Vinzenzkrankenhauses Köln, Gereonshof 14.
363. „ „ Huppenbauer, Oberarzt des Tropengenesungsheims, Tübingen.
364. „ „ Hyjmans van den Bergh, Professor, Direktor der Med. Klinik Utrecht, Huis ter Heide.
365. „ „ Ignatowski, A., Professor, Belgrad, ul. Milvia belikoga 84.
366. „ „ Isaac, Professor, Frankfurt a. M.-Süd, Feuerbachstraße 29.
367. „ „ Isenschmid, Dozent für innere Medizin, Bern, Hirschgraben 6.
368. „ „ Isserlin, M., Bad Soden i. Ts.
369. „ „ Jacob, Ludwig, Prof., Oberarzt am Städtischen Krankenhaus, Bremen, Kohlhöckerstraße 11.
370. „ „ Jacobi, Sanitätsrat, A.-G. Sanatorium, Arosa (Schweiz).
371. „ „ Jacobsthal, Privatdozent, Pathol. Institut des Allgem. Krankenhauses St. Georg, Hamburg, Papenhuderstr. 31.
372. „ „ v. Jaksch, R., Hofrat, Professor, Prag II/817, Wenzelplatz 53.
373. „ „ Jamin, E. F., Professor, Erlangen, Schillerstraße 25.
374. „ „ Janssen, V., San.-Rat, Sanat. Hammonia, Bad Kissingen.
375. „ „ Janssen, Wilhelm, Professor, Bonn, Kronprinzenstraße 39.
376. „ „ Jantzen, Fr., Oberarzt, Städt. Krankenanstalten, Essen, Hufelandstraße 55.
377. „ „ Jastrowitz, Halle, Händelstraße 26.
378. „ „ Jessen, F. R., Professor, Geh. San.-Rat, Davos, Platz, Waldsanatorium.
379. „ „ Jessen, H., Davos.
380. „ „ Joachim, Gerhard, Professor, Königsberg, Große Schloßteichstraße 3.
381. „ „ Joerdens, San.-Rat, leitender Arzt des Städt. Krankenhauses, Landshut i. B., Seligenthaler 7.
382. „ „ John, Chefarzt der inneren Abteilung am St. Marien-Krankenhaus, Mülheim a. d. Ruhr, Eppinghoferstraße.
383. „ „ Jona, J. Leon, Melbourne.
384. „ „ Jürgens, Georg, Professor, dirigierender Arzt des Krankenhauses Urban, Berlin-Zehlendorf, Gartenstraße 6.
385. „ „ Jungmann, Paul, Professor, Berlin W 9, Linkstraße 14.
386. „ „ Käding, Privatdozent, Oberarzt, Med. Klinik, Münster i. W.
387. „ „ Kämmerer, Hugo, Professor, München, Ziemssenstraße 1a.
388. „ „ Kahler, Hermann, Priv.-Dozent, Wien VIII, Schlüsselgasse.
389. „ „ Kahn, Kissingen, Kurhaus Palatia.
390. „ „ Kahn, Walter, Wiesbaden, Adolfsallee 24/III.
391. „ „ Kaliebe, Facharzt für innere Medizin, Ostseebad Kolberg, Kaiserplatz 25.
392. „ „ Kalk, Heinz, II. Med. Klinik-Charité, Berlin.
393. „ „ Kanellis, Berlin-Athen, Volontärassistent der III. Med. Univ.-Klinik, Berlin.
394. „ „ Karakascheff, Jv., Oberarzt d. Rote-Kreuz-Spitals Sofia.
395. „ „ Karcher, Basel, Eulerstraße 33.

396. Herr Dr. Karger, Kurt, Krankenhaus Sudenberg, Magdeburg.  
 397. „ „ Kasemeyer, Rudolf, Städt. Krankenanstalten Essen.  
 398. „ „ Katsch, G., Professor, Direktor der Med. Klinik am Heilig-  
 geist-Hospital Frankfurt a. M., Arndtstraße 7.  
 399. „ „ Kauffmann, Fritz, Mannheim, M. 7. 16.  
 400. „ „ Kaufmann, Erich, Med. Univ.-Klinik, Köln, Augusta-  
 Hospital.  
 401. „ „ Kaufmann, S. R., Ludwigshafen, Wredestraße 7.  
 402. „ „ Kaufmann, Walter, Hamburg, Eppendorferbaum 6.  
 403. „ „ Kaufmann, Wehrawald, bad. Schwarzwald, leitender Arzt  
 im Sanatorium.  
 404. „ „ Kayser, Kurt, Berlin W 50, Pragerstraße 21.  
 405. „ „ Kayser-Petersen, J. E., Oberarzt d. Tuberkulose-Für-  
 sorgestelle an der Med. Univ.-Poliklinik u. d. Tuber-  
 kuloseklinik Jena, Johann-Friedrich-Straße 1.  
 406. „ „ Keller, A., Leiter der II. inneren Abteilung des Städt.  
 Krankenhauses, Mannheim N. 7. 12.  
 407. „ „ Kellersmann, Franz, Osnabrück, Schillerstraße 12.  
 408. „ „ Kerb, Johannes, Danzig-Langfuhr, Heitzkeberg 13.  
 409. „ „ Keuper, E., leitender Arzt am Evang. Krankenhaus,  
 Düsseldorf.  
 410. „ „ Keysselitz, Aachen, Wilhelmstraße 73.  
 411. „ „ Kindermann, Karl, Berlin-Grünwald, Hohenzollern-  
 damm 63.  
 412. „ „ Kionka, Heinrich, Professor, Jena, Beethovenstraße 32.  
 413. „ „ Kisch, Bruno, Professor, Köln-Lindenthal, Krankenanstalt.  
 414. „ „ Kisch, Franz, Wien I, Reichsratstraße 73.  
 415. „ „ Kissling, Bad Oeynhausen.  
 416. „ „ Kissling, Direktor des Städt. Krankenhauses, Mannheim.  
 417. „ „ Klee, Professor, Städt. Krankenhaus, Elberfeld.  
 418. „ „ Klein, Otto, Allg. Krankenhaus II, Prag.  
 419. „ „ Kleinschmidt, E., Geh. San.-Rat, Chefarzt der Städt.  
 Krankenanstalt, Elberfeld, Bankstraße 18.  
 420. „ „ Klemperer, Felix, Geh. San.-Rat, Professor, Direktor des  
 Städt. Krankenhauses Berlin-Reinickendorf, Berlin W15,  
 Kurfürstendamm.  
 421. „ „ Klemperer, G., Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der  
 IV. Med. Klinik u. d. Städt. Krankenhauses Moabit,  
 Berlin, Kleiststraße 2.  
 422. „ „ Klemperer, Leo, Karlsbad (C. S. R.).  
 423. „ „ Klewitz, Professor, Königsberg, Med. Univ.-Klinik,  
 Hansaring 24.  
 424. „ „ Klieneberger, Carl, Professor, Zittau, Bismarckallee 6.  
 425. „ „ Klütsch, M., Chefarzt d. inn. Abt. d. Städt. Josephs-  
 hospitals, Oberhausen (Rhld.), Elsestraße.  
 426. „ „ Knack, A. V., Direktor des Allg. Krankenhauses Barmbeck,  
 Hamburg 33, Rübenkamp 146.  
 427. „ „ Koch, Adolf, San.-Rat, Hohenlychen, Kr. Templin.  
 428. „ „ Koch, Franz, San.-Rat, Bad Reichenhall, Bahnhofstraße 4.  
 429. „ „ Koch, Karl Egon, Köln, Am Südpark 31.  
 430. „ „ Koch, Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Frankfurt a. M.  
 431. „ „ Koch, Richard, Prof., Frankfurt a. M., Savignystraße 8.  
 432. „ „ Köhler, Alban, Professor, Wiesbaden, Thelemannstraße 3.  
 433. „ „ Koerber, Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Bayreuth, Kulm-  
 bacher Straße 23.  
 434. „ „ Koeniger, Prof., Med. Klinik, Erlangen, Bismarckstraße 7.  
 435. „ „ Königsfeld, Harry, Professor, Freiburg i. B., Johannistor-  
 straße 7.

436. Herr Dr. Koepke, Karl, Darmstadt, Kiesstraße 90.  
 437. „ „ Kohlhaas, Ober-Med.-Rat, Stuttgart, Marienstraße 52.  
 438. „ „ Kohlmann, Gerd, Med.-Rat, dir. Arzt d. Staatskrankenhauses, Oldenburg, Moltkestraße 15.  
 439. „ „ Koll, Ed., Oberarzt der inn. u. Nerven-Krankenabteilung des Städt. Krankenhauses, Barmen, Sanderstraße 12.  
 440. „ „ Kolle, Geh.-Rat, Institut für experim. Therapie, Frankfurt a. M., Schumannstraße 13.  
 441. „ „ Korach, Professor am Israel. Krankenhause, Hamburg, Hartungstraße 1.  
 442. „ „ v. Koranyi, Alex., Professor, Budapest IV, Vacintca 42.  
 443. „ „ Korbsch, Roger, Facharzt für innere Krankheiten, leit. Arzt am St. Elisabeth-Krankenhaus, Oberhausen, Stöckmannstraße 124.  
 444. „ „ Kort, Paul, Essen, Bellinghauerstraße 2.  
 445. „ „ Kovacs, Professor, Wien I, Spiegelgasse 3.  
 446. „ „ Kowitz, Hans Ludwig, Professor, Städt. Krankenhaus, Frankfurt a. d. Oder.  
 447. „ „ Krafft, Karl, Ludwigshafen, Anilinstraße 20.  
 448. „ „ Kraft, H., Prof., Weißer Hirsch b. Dresden A, Prager Str. 35.  
 449. „ „ Kratzenstein, San.-Rat, Dresden A, Nürnberger Straße 26.  
 450. „ „ Krauhs, Hermann, Reg.-Med.-Rat, leitender Arzt des Versorgungskrankenhauses, Stuttgart, Werastraße 7.  
 451. „ „ Kraus, Erich, Oberarzt, Med. Klinik, Düsseldorf.  
 452. „ „ Kraus, E., Primarius am Krankenhause Teplitz-Schönau, Königstraße.  
 453. „ „ Kraus, Friedrich, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der II. Med. Klinik, Berlin NW 6, Brückenallee 7.  
 454. „ „ Kraus, Friedrich, Professor, Karlsbad (C. S. R.).  
 455. „ „ Krause, Paul, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Univ.-Klinik, Münster i. W., Neuplatz 17 I.  
 456. „ „ v. Krehl, L., Geh.-Rat, Professor, Direktor der Med. Klinik, Heidelberg, Bergstraße 106.  
 457. „ „ Kremser, E., San.-Rat, Sülzhayn-Steierberg (Harz).  
 458. „ „ Krome, Sooden a. d. Werra.  
 459. „ „ Krötz, Christian, Privatdozent, II. Med. Klinik, Berlin NW 6, Charité.  
 460. „ „ Kuckro, Wiesbaden, Rathausstraße 5.  
 461. „ „ Kühn, San.-Rat, Badearzt, Neuenahr.  
 462. „ „ Kühnau, Breslau, Parkstraße 17.  
 463. „ „ Külbs, Prof., Direktor d. Med. Klinik Köln, Augustahospital, Hohenzollernring 79.  
 464. „ „ Küpferle, Professor, Freiburg, Johanniterstraße 1.  
 465. „ „ Kugler, Emil, Med.-Rat, Gmünden (Oberösterreich).  
 466. „ „ Kuhn, Ph., Direktor des Hyg. Instituts, Gießen a. d. Lahn, Frankfurter Straße 10.  
 467. „ „ Kutschera-Aichbergen, Hans, I. Med. Klinik, Wien IX.  
 468. „ „ Kuttner, L., Prof., Geh. San.-Rat, ärztlicher Direktor des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin N 65.  
 469. „ „ Kyhlin, Krankenhausdirektor, Jönköping (Schweden).  
 470. „ „ Lampé, A. Eduard, Privatdozent, München, Umlandstraße 8.  
 471. „ „ Landgraf, Wolfenbüttel, Schloßplatz 3.  
 472. „ „ Lang, Edmund, Facharzt f. inn. Krankheiten, Regensburg.  
 473. „ „ Langbein, R., Badenweiler.  
 474. „ „ Lange, Fritz, Oberarzt der I. Med. Klinik, München, Ziemssenstraße 1a.  
 475. „ „ Lange, Jérôme, Professor, Leipzig, Ferd.-Rhode-Straße 18.

476. Herr Dr. Langendorff, H. W., Chefarzt der inn. Abt. des Städt. Krankenhauses, Konstanz, Krankenhausstraße.
477. „ „ Laqueur, E., Professor, Pharmakol. Institut, Amsterdam.
478. „ „ Laser, prakt. Arzt, Wiesbaden, Langgasse 21.
479. „ „ Latz, B., Wiesbaden, Sanatorium Nerotal.
480. „ „ Laudenheimer, Nervenarzt, München, Ohmstraße 11.
481. „ „ Lauter, Oberarzt, Privatdozent, Düsseldorf, Cecilienallee 80.
482. „ „ Laudien, H., San.-Rat, Bad Kissingen, Ludwigstraße 8.
483. „ „ Lax, Heinrich, Budapest 6, Arenastraße 84.
484. „ „ Lazarus, Paul, dirigierender Arzt am Marien-Krankenhaus, Berlin W 2.
485. „ „ Leendertz, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Drummstraße 25.
486. „ „ Leffkowitz, Max, Assistenzarzt der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit-Berlin, Thurmstraße 21.
487. „ „ Lehnert, A., Nordhausen, Töpferstraße 11/13.
488. „ „ Leidner, Justus, leitender Arzt am Sanatorium Dr. Köhler, Bad Elster.
489. Frau „ von Lemesic, Maria, Belgrad, Alexandrowa 25a.
490. Herr „ Lemmel, Arthur, Chefarzt d. Knappschaftskrankenhauses, Rokittnitz b. Beuthen (Oberschles.).
491. „ „ Lennhoff, Rud., Reg.-Ob.-Med.-Rat, Prof., Berlin SO 16, Schmidtstraße 37.
492. „ „ Lenz, E., Vulpera (Engadin).
493. „ „ Leopold, Gustav, Kurhaus Hohenlohe, Mergentheim.
494. „ „ Lepéhne, Professor, Königsberg, Hohenzollernstraße 11 I.
495. „ „ Leschke, Erich, Professor, Berlin W 15, Kurfürstendamm 66.
496. „ „ Lethaus, San.-Rat, Oberarzt, Hamm (Westf.), Bismarckstr. 15.
497. „ „ Leube, Max, Hofrat, Stuttgart, Spittlerstraße 6.
498. „ „ Levi, Ludwig, Offenbach a. M., Frankfurter Straße 42.
499. „ „ Levy, Ludwig, Oberarzt, Budapest 5, Szalay utca 3.
500. „ „ Lewin, Carl, Professor, Berlin, Fasanenstraße 28.
501. „ „ Lewin, Julius, San.-Rat, Berlin, Motzstraße 63.
502. „ „ Lewinski, J., Mainz, Ludwigstraße 3.
503. „ „ Lewy, F. H., Berlin W 10, Mathaikirchstraße 8.
504. „ „ Lewy, W., Bad Reichenhall, Villa Maria Viktoria.
505. „ „ Lexer, Geh. Med.-Rat, Professor, München.
506. „ „ Lichtenbelt, J. W. Th., Emma-Klinik, Utrecht (Holland).
507. „ „ Lichtwitz, L., Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses Altona, Ottensen, Museumstraße 23.
508. „ „ Liebermeister, G., dirigierender Arzt, Düren, Roonstr. 8.
509. „ „ Liebmann, Erich, Dozent an der Universität Zürich.
510. „ „ Lilienstein, Bad Nauheim, Parkstraße 14.
511. „ „ Lindemann, Alfred, leit. Arzt d. inn. Abt. d. Elisabeth-Krankenhauses, Essen, Huyssen-Allee 38.
512. „ „ Lindpaintner, Koblenz, Neustadt 19.
513. „ „ Link, Privatdozent, Krankenhaus-Direktor, Pforzheim, Lindenstraße 1.
514. „ „ Linser, Professor, Tübingen.
515. „ „ Lippert-Kothe, V., Friedrichroda (Thüringen), Sanatorium Reinhardsbrunn.
516. „ „ Lippitz, Med. Univ.-Klinik, Königsberg, Drummstr. 25/29.
517. „ „ Lippmann, H., Professor, Berlin-Charlottenburg, Grolmannstraße 6.
518. „ „ Lippmann, A., leitender Oberarzt der Medizinischen Poliklinik am Krankenhaus St. Georg, Hamburg, Eppendorfer Landstraße 55.

519. Herr Dr. von Lippmann, R., Chefarzt der inneren Abteilung der Diakonissen-Anstalt Frankfurt a. M., Untermainkai 20.
520. „ „ Loeb, Alfred, San.-Rat, Wiesbaden, Taunusstraße 22.
521. „ „ Löffler, Professor, Zürich, Glärnischstraße 23.
522. „ „ Löhr, Hans, Bethel bei Bielefeld.
523. „ „ Löning, F., Professor, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Harburg a. d. Elbe.
524. „ „ Loewenhardt, F., Liegnitz, Holteistraße 3.
525. „ „ Löwenthal, Fritz, Facharzt für innere Krankheiten, Nürnberg, Königstraße 41.
526. „ „ Loewi, Otto, Professor, Graz, Joh.-Gut-Gasse 35.
527. „ „ Löwy, Julius, Prag II/499, Krankenhaus Jaksch.
528. „ „ Lommel, Geh. San.-Rat, Homburg v. d. H.
529. „ „ Lommel, Professor, Direktor, Med. Univ.-Poliklinik, Jena, Gutenbergstraße 1.
530. „ „ Lorand, Arnold, Karlsbad (C.S.R.).
531. „ „ Lorenz, H., Prof., Direkt. d. Med. Klinik, Graz, Elisabethstr. 16.
532. „ „ Lorenz, H. E., Facharzt f. inn. Krankheiten u. Röntgenologie, Breslau, Ahornallee 40.
533. „ „ Lossen, Chefarzt des Josephsspitals Bochum, Kaiser-Wilhelm-Straße 28.
534. „ „ Lublin, Alfred, Privatdozent, Breslau, Hobrechtufer 4.
535. „ „ Lundberg, E., Dozent, Serafimerlasarettet, Stockholm.
536. „ „ Lurz, Ludwig, leitender Arzt am Krankenhaus Aschaffenburg.
537. „ „ Lüdecke, Sanitätsrat, Remscheid, Alleestraße 101.
538. „ „ Lyon, Ernst, Facharzt für innere Krankheiten, Köln, Mozartstraße 11 I.
539. „ „ Magnus-Alsleben, Professor, Würzburg, Annastraße 9.
540. „ „ Magnus-Levy, Professor, dirigierender Arzt des Krankenhauses am Friedrichshain, Berlin NW 6, Karlstraße 5b.
541. „ „ Mahrt, Chefarzt am Evangel. Diakonissenhaus, leitender Arzt der inneren Abteilung, Bremen, Rembertistraße 88.
542. „ „ Mancke, Rudolf, Assistent der Med. Klinik, Leipzig.
543. „ „ van der Mandele, L. J., 's-Gravenhage.
544. „ „ Mann, Ludwig, Nervenarzt, Freiburg i. B.
545. „ „ Mannaberg, Jul., Professor, Wien I, Karl-Lueper-Platz 8.
546. „ „ Mannes, Weimar, Lotharstraße 6.
547. „ „ Mantz, Jos., Offenbach a. M., Hospitalstraße 6.
548. „ „ Markwalder, med. et phil., J., Baden (Schweiz).
549. „ „ Martin, Alfred, Bad Nauheim, Parkstraße 15.
550. „ „ Martini, Professor der II. Med. Klinik, München, Leopoldstraße 30.
551. „ „ Marx, H., Assistenzarzt der Med. Poliklinik, Bonn.
552. „ „ Massini, R., Professor, Basel, Missionsstraße 3.
553. „ „ Masing, Professor, Dorpat (Estland), Gartenstraße 28.
554. „ „ Matthes, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Klinik, Königsberg, Ritterstraße 14.
555. „ „ Matzkait, Riga, Gr. Neustraße 24.
556. „ „ Mauel, W., Köln-Mülheim, Bergisch-Gladbacher Str. 9.
557. „ „ May, Rich., Professor, München, Steindorfstraße 10.
558. „ „ May, Wilh., leit. Arzt d. Wildbades Kreuth (Oberbayern).
559. „ „ Mayer, Ernst, Mainz, Schloßstraße 8.
560. „ „ Mayer-List, Rud., Geh. San.-Rat, Stuttgart, Herdweg 15.
561. „ „ Meinertz, Professor, Worms a. Rh., Siegfriedstraße 10.
562. „ „ Meisel, Chefarzt des Städt. Krankenhauses Konstanz, Mainaustraße 37.
563. „ „ Menzer, Arthur, Professor, Oberstabsarzt, Augusta-Krankenhaus, Bochum, Parkstraße 12.

564. Herr Dr. Merkel, Ferdinand, Stuttgart, Herdweg 11.  
 565. „ „ Mertz, Geh. San.-Rat, leitender Arzt des Bürgerhospitals, Saarbrücken, Beethovenstraße 15.  
 566. „ „ Meseth, Otto, Spezialarzt für Kinder- und innere Krankheiten, Bamberg, Markusstraße 23.  
 567. „ „ Meyer-Bisch, Professor, Med. Klinik, Göttingen.  
 568. „ „ Meyer, Edmund, Prof., Berlin W, Viktoria-Luise-Platz 9.  
 569. „ „ Meyer, Ernst, Charlottenburg, Savignystraße 11.  
 570. „ „ Meyer, Ernst, Nervenarzt, Saarbrücken 3, Dudweiler Str. 9.  
 571. „ „ Meyer, Gustav, Sanitätsrat, Wiesbaden, Wilhelmstraße 38.  
 572. „ „ Meyer, Hans, Prof., Städt. Krankenh., Bremen, Parkallee 73.  
 573. „ „ Meyer, Josef, Facharzt für innere Medizin, Bocholt i. W.  
 574. „ „ Meyer, R., Partenkirchen, Kurheim Dr. Wigger, Villa Saxonia.  
 575. „ „ Meyer, Walter B., Facharzt für innere Krankheiten, Wiesbaden.  
 576. „ „ Meyerstein, W., Professor, Kassel, Kaiserplatz 32.  
 577. „ „ Mezger, Hans, München, Bavariaring 11.  
 578. „ „ Michaelis, Max, Professor, Berlin, Fasanenstraße 73.  
 579. „ „ Michaelsen, O., Wiesbaden, Wilhelmstraße 46.  
 580. „ „ Michaud, Professor, Lausanne, Rue du Lion d'or 4.  
 581. „ „ Michel, Georg, Davos-Platz.  
 582. „ „ Minkowski, Geh. Med.-Rat, Professor, Wiesbaden, Erathstraße 5.  
 583. „ „ Minnich, Montreux, Rue de Quai 1.  
 584. „ „ Moerchen, Friedr., Nervenarzt, Wiesbaden.  
 585. „ „ Model, Richard, Kurarzt, Bad Tölz, Herderstraße 1.  
 586. „ „ Mohr, Fr., Koblenz, Roonstraße 1.  
 587. „ „ Mohr, Wilhelm, Assistenzarzt der Med. Univ.-Klinik Lindenburg, Köln.  
 588. „ „ Moldenschardt, Hans, Facharzt für innere Krankheiten und leitender Arzt der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses, Wernigerode a. Harz.  
 589. „ „ Moll, Facharzt für innere Krankheiten, Aachen, Heinrichsallee 37.  
 590. „ „ Mollow, W., Professor, Universität, Vorstand der inneren Klinik, Sofia.  
 591. „ „ Molnar, Bela, Karlsbad, Deutsches Haus.  
 592. „ „ von Monakow, P., Privatdozent, Zürich 7, Kluseggstraße 16.  
 593. „ „ Moog, Otto, Professor, Chefarzt d. inner. Abtlg. d. Kreiskrankenhauses Prenzlau (Uckermark).  
 594. „ „ Morawitz, Professor, Direktor der Med. Klinik, Leipzig.  
 595. „ „ Moritz, Geh. Med.-Rat, Professor, Direktor der Med. Klinik Köln-Lindenthal, Fürst-Pückler-Straße 4.  
 596. „ „ Morgenstern, Oberarzt der inneren Abteilung des Staatlichen Krankenstiftes, Zwickau (Saale).  
 597. „ „ Mory, E., Saarbrücken, Verbandskrankenhaus.  
 598. „ „ Mosse, Max, Professor, Berlin W 15, Joachimsthaler Str. 17.  
 599. „ „ Müller, Albert, Wien VIII, Feldgasse 23.  
 600. „ „ Müller, August, Privatdozent, Rostock i. M.  
 601. „ „ Müller, Ed., Professor, Direktor der Med. Poliklinik, Marburg (Lahn), Deutschhausstraße 75.  
 602. „ „ Müller, Ernst Friedrich, Eppendorfer Krankenhaus, Hamburg.  
 603. „ „ v. Müller, Friedrich, Geh. Rat, Professor, Direktor der II. Med. Klinik, München, Bavariaring 47.  
 604. „ „ Müller, H., leitender Arzt der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses, Lüdenscheid.  
 605. „ „ Müller, Johannes, Professor, Direktor der Med. Klinik, Nürnberg, Flurstraße 15.

606. Herr Dr. Müller, L. R., Professor, Med. Klinik, Erlangen.  
607. „ „ Müller, Leo, Oberarzt, Direktor des Städt. Krankenhauses, Baden-Baden.  
608. „ „ Müller, Otfried, Prof., Direktor d. Med. Klinik, Tübingen, Wilhelmstraße 1.  
609. „ „ Müller, Pius, Assistent der Med. Klinik, Heidelberg.  
610. „ „ Müller de la Fuente, Schlangenbad bei Wiesbaden.  
611. „ „ Münch, Hubert, Allerheiligen-Hospital, Breslau.  
612. „ „ Munk, Professor, Berlin-Charité II. Med. Klinik.  
613. „ „ Naegeli, O., Professor, Direktor der med. Klinik, Zürich, Schmelzberg 40.  
614. „ „ Nagel, J., Chefarzt am Elisabethhospital, Bochum.  
615. „ „ von Neergaard, Kurt, Privatdozent, Zürich, Merkurstr. 70.  
616. „ „ Neisser, Ernst, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses, Stettin, Arndtstraße 30.  
617. „ „ Neu, Jos., Facharzt f. inn. Krankh., Stuttgart, Johannesstr. 26.  
618. „ „ Neubauer, Otto, Professor, München, Kölner Platz 1.  
619. „ „ Neuberger, Oberarzt, Amsterdam, Jan Luykenstraat 76.  
620. „ „ Neukirch, Professor, Düsseldorf.  
621. „ „ Neumann, Alfr., Wien, Berggasse 27.  
622. „ „ Neumann, Kurt E., Berlin W 8, Charlottenstraße 28.  
623. „ „ Neumann, J., Hamburg, Esplanade 40.  
624. „ „ Neumayer, Professor, München, Herzog-Wilhelm-Straße 28.  
625. „ „ Niemann, Spezialarzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Schillerplatz 2.  
626. „ „ Nienhaus, Eugen, leitender Arzt des Sanatoriums Rose, Davos-Platz.  
627. „ „ Niessen, Sanitätsrat, Bad Neuenahr.  
628. „ „ Niekau, Med. Klinik, Tübingen, Wilhelmstraße 12.  
629. „ „ Nonnenbruch, Wilh., Professor, II. Deutsche Med. Klinik, Prag.  
630. „ „ von Noorden, Geh. Med.-Rat, Professor, Frankfurt a. M., Schifferstraße 80.  
631. „ „ Noeggerath, Karl, Prof., Univ.-Kinderklinik, Freiburg i. B.  
632. „ „ Nord, Folke, Serafimer Lazarett, Stockholm.  
633. „ „ Nourney, Hermann, Facharzt für innere Krankheiten, Schwelm i. Westf.  
634. „ „ Nothmann, Martin, Privatdozent, Med. Univ.-Klinik, Breslau.  
635. „ „ Oberwinter, leitender Arzt der inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses, Gelsenkirchen.  
636. „ „ Oehme, K., Professor, Med. Univ.-Poliklinik, Heidelberg, Hospitalstraße 1.  
637. „ „ Oeller, Hans, Professor, Leipzig, Liebigstraße 20.  
638. „ „ Offenbacher, R., Fürth i. B., Hornschuhpromenade 1.  
639. „ „ Olpp, Professor, Deutsches Inst. f. ärztl. Mission, Tübingen.  
640. „ „ Oltendorf, Bernhard, Facharzt für innere Krankheiten, Berlin-Halensee, Westfälische Straße 61.  
641. „ „ van Oordt, Kurhaus „Bühler Höhe“ bei Baden-Baden (Schwarzwald).  
642. „ „ Oppenheimer, Sanitätsrat, Halle a. S., Leipziger Str. 70.  
643. „ „ Ortman, Carl, Köln, Elisenstraße 12.  
644. „ „ Ortner, Norbert, Hofrat, Professor, Direktor der II. Med. Klinik, Wien, Reichsratstraße 17.  
645. „ „ Orzechowski, Chefarzt d. Städt. Krankenhauses, Ratibor.  
646. „ „ Otten, Professor, Direktor d. Med. Klinik, Krankenhaus Altstadt, Magdeburg, Gr. Diesdorfer Straße 5.

647. Herr Dr. Otterbeck, Sanitätsrat, Duisburg-Hochfeld.
648. „ „ Pässler, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses, Dresden-Friedrichstadt, Beuststraße 9.
649. „ „ Paal, H., Phys.-chem. Institut, Leipzig.
650. „ „ Paetzel, Hugo, Oberarzt und leitender Arzt der inneren Abteilung des Knappschaftslazarets, Hindenburg (O.-S.)
651. „ „ Pal, Professor, Allgem. Krankenhaus, I. Med. Abt., Wien, Garnisongasse 3.
652. „ „ Parrisius, Professor, Med. Klinik, Tübingen.
653. „ „ Paterson, North-Wales.
654. „ „ Patrzek, F. M., leitender Arzt d. inn. Abtlg. des Städt. Krankenhauses, Gleiwitz i. Sa., Klosterstraße 4.
655. „ „ Pauchand de Bottens, A., Zürich 8, Seefelderstraße 33.
656. „ „ Peiser, Friedrich, Leverkusen.
657. Frl. „ Perscheid, Elisabeth, Fachärztin für innere und Nervenkrankheiten, Danzig-Langfuhr.
658. Herr „ Petow, Helmuth, Assistent der Med. Klinik, Berlin-Charité.
659. „ „ Pfannkuch, Friedr., leit. Arzt, Kassel, Kronprinzenstraße 10.
660. „ „ Pfeifer, Wilh., San.-Rat, Bad Schwalbach.
661. „ „ Pfeiffer, Bernhard, Riga, Alexanderstraße 23.
662. „ „ Pfeiffer, Wilh., Professor, Direktor der Städt. Krankenanstalten, Essen (Ruhr), Huyßenallee 68.
663. „ „ Pfeil, E., Professor, Chefarzt der Badischen Anilin- und Soda-fabrik und Ammoniakwerk, Merseburg, Leunawerke.
664. „ „ Philipp, Tetschen an der Elbe.
665. „ „ Philippi, Emil, Wiesbaden, Rheinstraße 15.
666. „ „ Pick, Alois, Professor, Wien I, Rudolfstraße 12.
667. „ „ Pilling, Sanatorium Nerotal, Wiesbaden.
668. „ „ Plagge, K., Generaloberarzt, Bad Homburg.
669. „ „ Plesch, Joh., Prof., Ober-Reg.-Rat, Berlin-Charlottenburg, Budapester Straße 22.
670. „ „ Plessmann, Bad Salzuflen, Parkstraße 12.
671. „ „ Plessner, San.-Rat, Wiesbaden, Taunusstraße 2.
672. „ „ Pletnow, Prof., Ordinarius f. inn. Med., Universität, Moskau.
673. „ „ Poetz, Th., Facharzt für innere Krankheiten, Remscheid, Bruderstraße 13.
674. „ „ Pohle, Ernst A., Professor der Radiologie University of Wisconsin Madison, Wisconsin.
675. „ „ Polak-Daniels, Professor, Groningen.
676. „ „ Pollack, Fr., Aachen, Bahnhofstraße 22.
677. „ „ Porges, Max, Marienbad (C.S.R.).
678. „ „ Porges, Otto, Professor, Wien IX, Schwarzspanierstraße 7.
679. „ „ Port, Fr., Professor, Oberarzt am Städt. Krankenhaus, Augsburg, Fröhlichstraße 8.
680. „ „ Preiser, Spez.-Arzt f. inn. Krankh., Stettin, Königstraße 8.
681. „ „ Pribram, B. O., Privatdozent, Berlin W, Kronprinzenufer 14.
682. „ „ Pribram, Hugo, Professor, Allgem. Krankenhaus, Prag, Karlseckplatz.
683. „ „ Proebsting, Erich, Aschersleben, Vogelgesang 21.
684. „ „ Prüssian, Sanitätsrat, Wiesbaden, Taunusstraße 54.
685. „ „ Prym, Oskar, Professor, Bonn, Rosenburgweg 16.
686. „ „ Quincke, Heidelberg.
687. „ „ Raffauf, Karl J., leitender Arzt am Parksanatorium, Homburg v. d. H.
688. „ „ Raue, leitender Oberarzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Werdau (Sachsen).
689. „ „ Rautenberg, Prof., dirigierender Arzt des Kreiskrankenhauses, Großlichterfelde, Unter den Eichen 44/46.

690. Herr Dr. Rautmann, Hermann, Professor, Med. Univ.-Klinik, Freiburg i. B.
691. „ „ Regelsberger, H., Erlangen.
692. „ „ Regensburger, Kissingen, Haus Will.
693. „ „ Rehberg, Th., Med.-Rat, leitender Arzt d. Städt. Heilanstalt, Tilsit.
694. „ „ Reichel, Helmut, Assistent am Institut für Bakt. und Hygiene, Gelsenkirchen.
695. „ „ Reicher, K., Spezialarzt für Gallenblasen-, Magen-, Darm- und Stoffwechselkrankheiten, Frankfurt a. M., Steinweg 9.
696. „ „ Reichmann, Prof., Krankenhaus Bergmannsheil, Bochum, Hattinger Straße 93.
697. „ „ Reinhardt, Alfred, leitender Arzt der inneren Abteilung des Bürgerspitals Solothurn.
698. „ „ Reinhold, Freiburg i. Br., Günterstalstraße 80.
699. „ „ Reinicke, Hans, Hamburg.
700. „ „ Reinert, Stuttgart, Kirchheimer Straße 4.
701. „ „ Reinwein, Würzburg, Peterstraße 1.
702. „ „ van der Reis, Professor, Direktor der inneren Abteilung am Städt. Krankenhaus, Danzig.
703. „ „ Reitter, Karl, Privatdozent, Wien XIII, Eitelbergstraße 7.
704. „ „ Renner, Augsburg.
705. „ „ Restemeier, Wilhelm, Dortmund.
706. „ „ Retzlaff, Professor, Berlin W 30, Viktoria-Luise-Platz 10.
707. „ „ Reuss, Chefarzt, Stuttgart, Calwesstraße 9.
708. „ „ Reuter, Geh. San.-Rat, Ems.
709. „ „ Richarts, Professor und San.-Rat, Frankfurt a. M., Humboldtstraße 4.
710. „ „ Richter, Erich, Kiel, Schloßgarten 9—10.
711. „ „ Rick, Walter, München-Gladbach.
712. „ „ Ricken, Sekundärarzt des Ruhrknappschaftskrankenhauses, Steele-Essen.
713. „ „ Riedel, leitender Arzt des Krankenhauses, Gera-Reuß, Markt 6.
714. „ „ Rieder, Professor, München, Brienerstraße 14.
715. „ „ Rieke, Fr., dirigierender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses, Landsberg (Warthe).
716. „ „ Rietschel, Hans, Univ.-Professor, Würzburg, Frauenlandstraße 12.
717. „ „ Rihl, J., Professor, Prag I, Jñidrieska 19.
718. „ „ Rindfleisch, Professor, Dortmund, Südwall 29.
719. „ „ Ritter, Felix, Oberarzt, Marienhospital. Hagen i. W. Bahnhofstraße 9.
720. „ „ Rodewyk, Facharzt für innere und Nervenkrankheiten und Strahlenbehandlung, leitender Arzt der inneren Abt. des St. Josephshospitals, Hörde i. W.
721. „ „ Rominger, Erich, Professor, Vorstand der Univ.-Kinder- und Kinderpoliklinik, Kiel.
722. „ „ Römer, San.-Rat, Sanatorium Hirsau, Oberamt Calw.
723. „ „ Römheld, Hofrat, leitender Arzt des Sanatoriums Schloß Hornegg, Gundelsheim a. Neckar.
724. „ „ Römisch, Geh. San.-Rat, Arosa (Schweiz).
725. „ „ Rösler, Erich, Reg.- und Med.-Rat, Kassel, Emilienstr. 20.
726. „ „ Rösler, Otto A., Professor für innere Medizin, Graz (Steiermark), Elisabethstraße 101.
727. „ „ Rollin, Franz, Hamburg, Esplanade 43.
728. „ „ von Romberg, Geh. Rat, Professor, Direktor der I. Med. Klinik, München, Richard-Wagner-Straße 2.

729. Herr Dr. Rosenbaum, E., Facharzt für innere Krankheiten,  
Hannover, Georgstraße 39.
730. „ „ Rosenfeld, Fritz, Stuttgart, Augustastraße 4.
731. „ „ Rosenfeld, Georg, Geh. San.-Rat, Professor, Breslau 2,  
Schweidnitzer Stadtgraben.
732. „ „ Rosenow, Georg, Professor, Königsberg, Paradeplatz 18.
733. „ „ Rosenthal, Felix, Professor, Breslau, Kaiserstraße 63.
734. „ „ Rosin, Geh. San.-Rat, Professor, Berlin-Charlottenburg,  
Rankestraße 33.
735. „ „ Rossen, Emil, San.-Rat, Wiesbaden, Taunusstraße 11.
736. „ „ Rostoski, Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses,  
Dresden, Lüttichauerstraße 32.
737. „ „ Roth, Spitalarzt, Winterthur.
738. „ „ Rothacker, Alfr., Gera/Reuß, Hohenzollernstraße 7.
739. „ „ Rother, Jul., Privatdozent, Berlin-Halensee, Johann-Georg-  
Straße 1.
740. „ „ Rothlin, Ernst, Privatdozent, Basel, Leimenstraße 41.
741. „ „ Rothmann, Hans, Med. Klinik, Halle a. S.
742. „ „ Rubin, Jacob, Facharzt für innere Krankheiten, Essen,  
Huysenallee 76.
743. „ „ Rubins, Essen.
744. „ „ Ruppel, Kurhaus, Sanatorium Herrenalb.
745. „ „ Rütten, Felix, Neuenahr.
746. „ „ von Rützen-Kossitzkau, gen. von Koziczowsky, Hofrat,  
Bad Kissingen.
747. „ „ Rumpf-Breuninger, Franz, Spez.-Arzt f. Säugl.- u. Kinder-  
krankheiten, Basel, Eulerstraße 42.
748. „ „ Ruppert, Salzuflen, Parkstraße 8.
749. „ „ Rusche, Hattingen (Ruhr), Friedrichstraße 20.
750. „ „ Saathoff, Oberstdorf, Stillachhaus.
751. „ „ Sachs, Chefarzt d. Bremischen Heilstätte „Niedersachsen“,  
Mölln (Lauenburg).
752. „ „ Sahli, Professor, Direktor der Med. Klinik, Bern (Schweiz),  
Settigenstraße 11.
753. „ „ Salen, Ernst, Stockholm, St. Eriksgatan 63.
754. „ „ Salle, Berlin W 9, Lutherstraße 4.
755. „ „ Salomon, H., Professor, Buenos Aires, Parana 1255.
756. „ „ Saltzmann, Fredrik, leit. Arzt d. inner. Abtlg. des Städt.  
Maria-Krankenhauses, Helsingfors, Brungatan 12.
757. Fr. „ Samson, Gertrud, Hamburg.
758. Herr „ Samson, W., Berlin W 30, Martin-Luther-Straße.
759. „ „ Sander, A., Med.-Rat, München, Widemayerstraße 12.
760. „ „ Sardemann, Adolf, Remscheid, Elberfelder Straße 63.
761. „ „ Sasse, A., Kottbus, Kaiser-Friedrich-Straße 4/I.
762. „ „ Saxl, Paul, Dozent, Wien VIII, Landongasse.
763. „ „ Scabell, Albert, Sek.-Arzt der Chirurg. Univ.-Klinik, Bern,  
Bundesgasse 36 I.
764. „ „ Schack, leitender Arzt der inneren und der Röntgenabteilung  
des Evang. Krankenhauses, Saarbrücken 3.
765. „ „ Schade, Professor, Kiel, Beselerallee 11.
766. „ „ Schäfer, Hch., Facharzt für innere Krankheiten, Neusalz  
a. d. Oder, Berliner Straße 32.
767. „ „ Schäfer, Karl, Facharzt f. inn. Krankh., Kaiserslautern.
768. „ „ Schaefer, Rudolf, Assistenzarzt d. Med. Klinik, Königsberg.
769. „ „ Schäffer, Harry, Privatdozent, Breslau 16, Hobrechtufer 4.
770. „ „ Schallert, Siegburg, Wilhelmstraße 60.
771. „ „ Schaumann, Otto, Wiesbaden, Kapellenstraße 13.
772. „ „ Schellenberg, San.-Rat, Ruppertshain.

773. Herr Dr. Schellenberg, Wiesbaden, Fritz-Kalle-Straße 20.  
774. „ „ Schellong, F., Privatdozent, Med. Klinik, Kiel.  
775. „ „ Schemensky, W., leitender Arzt der inneren Abteilung des Krankenhauses, Küstrin-Neustadt.  
776. „ „ Schenk, Paul, Professor, Med. Klinik, Marburg a. d. L., Bismarckstraße 11.  
777. „ „ Schild, Otto, Dortmund, Rosenthal 30.  
778. „ „ Schilling, Erich, Bezirkskrankenhaus, Stolberg.  
779. „ „ Schilling, Viktor, Professor, Assistent der I. Med. Klinik, Berlin W 15, Sächsische Straße 8.  
780. „ „ Schinz, H. R., Professor, Röntgenologe, Kantonspital, Zürich.  
781. „ „ Schittenhelm, Professor, Direktor der Med. Klinik, Kiel, Feldstraße 55a.  
782. „ „ Schlagintweit, Facharzt für innere Krankheiten, Bad Wiessee.  
783. „ „ Schlayer, Professor, dirigierender Arzt des Augusta-Hospitals, Berlin W 50, Marburger Straße 3.  
784. „ „ Schlecht, Professor, Duisburg, Vornathstraße 21.  
785. „ „ Schlesinger, Facharzt für Ohren-, Nasen- und Halskrankheiten, Wiesbaden, Wilhelmstraße 30.  
786. „ „ Schlesinger, Fritz, Stettin, Kaiser-Wilhelm-Straße 4.  
787. „ „ Schlesinger, Herm., Hofrat, Professor, Wien I, Ebendorferstraße 10.  
788. „ „ Schlesinger, Wilh., Professor, Wien I, Hohenstauffengasse.  
789. „ „ Schliack, Arzt für innere Krankheiten, Kottbus, Markt 15.  
790. „ „ Schlieff, Eugen, Oberarzt der Medizinischen Abteilung des Marienhospitals, Osnabrück.  
791. „ „ Schlippe, Paul, Darmstadt, Bismarckstraße 41.  
792. „ „ Schlossmann, Arthur, Geh. Rat, Professor, Direktor der Kinderklinik, Düsseldorf, Oststraße 15.  
793. „ „ Schmid, Heinr., San.-Rat, Reichenhall, Promenadestraße 4.  
794. „ „ Schmidt, Professor, Med. Univ.-Klinik, Prag.  
795. „ „ Schmidt, H., Oberarzt, Stuttgart, Birkenwaldstraße 46.  
796. „ „ Schmidt, Max, Chefarzt des Städt. Krankenhauses, Potsdam, Neue Königstraße 125.  
797. „ „ Schmidt, Theodor, leitender Arzt am Evang. Krankenhaus, Oberhausen, Schwartzstraße 84.  
798. „ „ Schmincke, Richard, Dresden A., Holbeinstraße 86.  
799. „ „ Schmitz, Fritz, Röntgeninstitut Herne i. W., Stünckederstraße 9.  
800. „ „ Schmöger, Fritz, Oberarzt, Städt. Krankenhaus, Forst i. Lausitz.  
801. „ „ Schneyer, Med.-Rat, Bad Gastein.  
802. „ „ Schnitzler, Arzt für innere Krankheiten, Wiesbaden, Wilhelmstraße 44.  
803. „ „ Schnütgen, Max, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Franziskushospitals, Bielefeld.  
804. „ „ Schoen, Rudolf, Privatdozent, Leipzig, Südstraße 11.  
805. „ „ Schönborn, S., Prof., Städt. Krankenanstalten, Remscheid.  
806. „ „ Schöndube, leitender Arzt der inn. Abt. des St. Markuskrankenhauses, Frankfurt a. M.  
807. „ „ Schönfeld, Siegfried, Frankfurt a. M., Königsteiner Str. 13.  
808. „ „ Schöppner, Hofrat, Reichenhall.  
809. „ „ Scholz, Professor, Königsberg, Hafenallee 54/56.  
810. „ „ Scholz, Bernhard, Chefarzt am Bürgerhospital, Frankfurt a. M., Annastraße 35.  
811. „ „ Scholz, W., Professor, Graz, Riesstraße 1.

812. Herr Dr. Scholz, Walter, Karlsruhe, Wendtstraße 7.  
813. „ „ Schott, A., Bad Nauheim.  
814. „ „ Schott, Eduard, Professor, Solingen.  
815. „ „ Schotten, Ferdinand, Facharzt für innere und Kinderkrankheiten, Kassel, Obere Königstraße 47 I.  
816. „ „ Schottmüller, Professor, Oberarzt, Univ.-Poliklinik, Hamburg, Alsterufer 12.  
817. „ „ Schreiber, E., Professor, Direktor des Städt. Krankenhauses, Magdeburg, Leipziger Straße 44.  
818. „ „ Schreiber, J., Geh. Med.-Rat, Professor, Königsberg, Mittelstraße 33.  
819. „ „ Schroeder, E., Bad Nauheim, Lindenstraße 22.  
820. „ „ Schröder, Neue Heilanstalt Schömburg (O.-A. Neuenburg, Schwarzwald).  
821. „ „ Schüler, L., Essen (Ruhr), Bahnhofstraße 20.  
822. „ „ Schüller, J., Prof., Direktor des Pharmakol. Instituts der Universität Köln, Severingstraße 1121.  
823. „ „ Schürer, Facharzt für innere Krankheiten, Mülheim (Ruhr), Schulstraße 1.  
824. „ „ von Schuh, Facharzt für innere Krankheiten, Nürnberg, Romkestraße 54.  
825. „ „ Schultze, Geh. Med.-Rat, Professor, Med. Klinik, Bonn, Koblenzer Straße 43.  
826. „ „ Schuster, B., Bad Nauheim, Burgallee 6.  
827. „ „ Schwab, Ernst, Med. Univ.-Klinik, Erlangen.  
828. „ „ Schwalbe, J., Geh. San.-Rat, Professor, Berlin W 4, Schlüterstraße 53.  
829. „ „ Schwarz, Friedrich Karl Theo, Assistent der Med. Poliklinik, Heidelberg.  
830. „ „ Schwenckenbecher, A., Professor, Direktor der Med. Klinik, Marburg, Reuthofstraße 12.  
831. „ „ Schwörer, Geh. Hofrat, Badenweiler.  
832. „ „ Seeliger, Siegfried, Mülhausen (Thüringen).  
833. „ „ Seeligmüller, jr., S. A., Nervenarzt, Halle, Friedrichstr. 9.  
834. „ „ Seidelmann, W., Breslau, Tiergartenstraße 48.  
835. „ „ Selig, Arthur, Franzensbad-Prag II, Havlickowa ul. 13.  
836. „ „ Selter, P., Professor, Direktor des Hygienischen Instituts, Solingen, Friedrichstraße.  
837. „ „ Senz, K., Berlin W 15, Lietzenburger Straße 2.  
838. „ „ Sett, Erwin, Königsberg.  
839. „ „ Seufferheld, Fr., Arzt f. inn. Krankheiten, Reichenhall.  
840. „ „ Seyderhelm, R., Prof., Frankfurt a. M., Schifferstr. 80.  
841. „ „ Seyfarth, Carly, Dr. med. et. phil., a. o. Professor, Leipzig, Beethovenstraße 33.  
842. „ „ Siebeck, Prof., Dir. d. Med. Poliklinik Bonn, Schedestr. 11.  
843. „ „ Siebert, Werner, Priv.-Doz. der I. Med. Klinik, Berlin NW 6.  
844. „ „ Siegert, F., Professor, Direktor der Kinderklinik, Köln, Stadtwaldgürtel 33.  
845. „ „ Silberborth, Reg.-Med.-Rat, Karlsruhe, Kriegstraße 131.  
846. „ „ Simmel, Hans, Prof., Jena, Lutherstraße 2.  
847. „ „ Singer, Gustav, Hofrat, Professor, Wien IV, Lothringer Straße 8.  
848. „ „ Sittmann, Professor, Direktor des Krankenhauses rechts der Isar, München, Ismaringer Straße 22.  
849. „ „ Skutezki, Alexander, Prag-Smichow, Nabrezi 13.  
850. „ „ Smoira, Jos., Guben, Bahnhofstraße 35a.  
851. „ „ Snapper, Professor, Pathol.-pharmakol. Laboratorium, Amsterdam 18, Valeriesplein.

852. Herr Dr. Soetbeer, F., Professor, Spezialarzt f. innere Krankheiten, Gießen, Frankfurter Straße 24.
853. „ „ Sonnenschein, Kurt, Köln-Lindenthal, Gleuelerstraße 77.
854. „ „ Sons, Mariahilfshospital, München-Gladbach, Kaiserstraße 10.
855. „ „ Sorg, Erwin, Sanatorium Esplanade, Bad Kissingen, Bismarckstraße 18.
856. „ „ Spancken, Geh. Med.-Rat, Meschede-Ruhr, Schützenstraße 139a.
857. „ „ Spatz, Hans, Facharzt für innere und Nervenkrankheiten, München, Bürkleinstraße 10/0.
858. „ „ Spatz, Hofrat, Geh. San.-Rat, Redakteur der Münchener Med. Wochenschrift, München, Holzkirchnerstr. 1.
859. „ „ Spiess, Gust., Professor, Frankfurt a. M., Schaumainkai 25.
860. „ „ Stadelmann, Hofrat, Professor, Krankenhaus Friedrichshain, Berlin NO, Landsberger Allee 159.
861. „ „ Stadler, Professor, Städt. Krankenhaus, Plauen i. V. Dietrichplatz 14.
862. „ „ Staehelin, August, Basel, St. Albangraben 7.
863. „ „ Staehelin, R., Professor, Direktor der Med. Klinik, Basel, Bernoullistraße 26.
864. „ „ Stahl, Professor, Oberarzt d. Med. Univ.-Klinik, Rostock, Schillerstraße 12.
865. „ „ v. Starck, Professor, Direktor der Kinderklinik, Kiel, Karolinenweg 9.
866. „ „ Starck, Prof., Karlsruhe i. Baden, Beiertheimer Allee 42.
867. „ „ Starkenstein, Emil, Prof., Prag II, Jecná 43 (C.S.R.).
868. „ „ Starlinger, Wilhelm, Privatdozent, Assistent der Med. Universitätsklinik, Freiburg i. Br.
869. „ „ Staub, Hans, Assistent der Med. Klinik, Basel.
870. „ „ Steffen, Lud., Badenweiler.
871. „ „ Stein, Neues Sanatorium, Sülzhayn/Südharz.
872. „ „ Steinbrink, Walter, Oberarzt, Städt. Krankenhaus Allerheiligen, Breslau.
873. „ „ Steiner, Teplitz-Schönau (C.S.R.), Meißner Straße 18a.
874. „ „ Steiner, Rudolf, Dresden A, Prager Straße 38.
875. „ „ Steinitz, E., Arzt für innere Krankheiten, Hannover, Georgstraße 34.
876. „ „ Steinsberg, Leopold, Franzensbad (C.S.R.).
877. „ „ Stempel, Herm., San.-Rat, Wiesbaden, Wilhelmstraße 14.
878. „ „ Stephan, Richard, Chefarzt, Frankfurt a. M., Parkstraße 3.
879. „ „ Stepp, Wilh., Professor, Direktor d. Med. Klinik, Breslau.
880. „ „ Stern, Rudolf, Privatdozent, Assistenzarzt der Med. Klinik, Breslau.
881. „ „ Sternberg, Maximil., Prof., Wien I, Mahlerstraße 9.
882. „ „ Sterzing, Oberarzt am Städtischen Krankenhause Krefeld, Ostwall 44.
883. „ „ Studemann, Karl, Herne i. W., Heinrichstraße 20.
884. „ „ Steyerer, Prof., Dir. d. Med. Klinik, Innsbruck-Hötting.
885. „ „ Stich, R., Professor, Dir. der Chirurg. Klinik, Göttingen.
886. „ „ Sticker, G., Professor, Würzburg-Zell/Main, Seinsheimstr. 5.
887. „ „ Stintzing, Geh. Rat, Professor, Jena.
888. „ „ Stockert, W., Chefarzt, Karlsruhe, Hirschstraße 150.
889. „ „ Stockhausen, Victor, leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Rheydt (Rheinland).
890. „ „ Stoevesandt, Bremen, Kohlböckerstraße 56.
891. „ „ Stooss, Professor, Bern (Schweiz), Rainmatt 3.
892. „ „ Strasburger, Professor, Frankfurt a. M., Miquelstraße 44.
893. „ „ Strasser, Alois, Professor, Wien IX, Wiederhofergasse 4.

894. Herr Dr. Straub, Prof., Direktor der Med. Klinik, Greifswald.  
 895. „ „ Strauss, H., Professor, Berlin W 50, Budapester Straße 11.  
 896. „ „ Strohmeier, Fritz, Hannover, Königstraße 42.  
 897. „ „ Stroomann, leitender Arzt des Kurhauses Bühlerhöhe,  
 Bühl (Baden).  
 898. „ „ Stross, Wilh., Assistent des Pharmakol. Instituts der  
 deutschen Universität Prag VI, Alberttorstraße 7.  
 899. „ „ Strube, Professor, Bremen, Richtweg 7.  
 900. „ „ Strubell-Harkort, Professor, Dresden A, Prager Straße 52.  
 901. „ „ Struppler, Th., Hofrat, München, Karolinenplatz 6.  
 902. „ „ Stuber, B., Professor, Med. Klinik, Freiburg, Tivolistraße 15.  
 903. „ „ Sturm, Alexander, Jena.  
 904. „ „ Sturm, Rudolf, Volontärassistent der I. Med. Klinik,  
 München.  
 905. „ „ Telemann, Privatdozent, Königsberg, Rhesasträße 5.  
 906. „ „ Tendlau, Wiesbaden.  
 907. „ „ Teschendorf, Werner, Köln, Eberhardtstraße 58.  
 908. „ „ Tewfik, Salim, Professor, Stambul.  
 909. „ „ Thannhauser, S. J. T., Professor, Direktor der Med. Klinik,  
 Düsseldorf.  
 910. „ „ Thilenius, Bad Soden am Taunus.  
 911. „ „ Thoma, Emil, Arzt für innere Krankheiten, Freiburg i. Br.,  
 Zähringer Straße 60.  
 912. „ „ Thomas, Erich, Plauen i. V., Stadtkrankenhaus.  
 913. „ „ Tillgren, J., Dozent, Maria Sjukhus, Stockholm.  
 914. „ „ Toenniessen, Professor, dirig. Arzt der Med. Abteilung am  
 Landkrankenhaus Kassel, Ulmenstraße 12<sup>1/2</sup>.  
 915. „ „ Traugott, Karl, Assistent der Med. Klinik Frankfurt a. M.,  
 Mendelssohnstraße 55.  
 916. „ „ Trautwein, Karl, San.-Rat, Kreuznach, Ludendorffstraße.  
 917. „ „ Travers, Wiesbaden, An der Ringkirche 8.  
 918. „ „ Trendelenburg, Professor, Freiburg, Katharinenstraße 29.  
 919. „ „ Trommer, K., leitender Arzt des Bezirkskrankenhauses  
 Lichtenstein-C i. Sa.  
 920. „ „ Turban, Geh. Hofrat, Maienfeld-Graubünden.  
 921. „ „ Turban, Karl, Chefarzt am Ev. Diakonhaus Südl., Karlsruhe,  
 Hildapromenade 3.  
 922. „ „ Uhlenbruck, Paul, Assistenzarzt der Med. Klinik Köln a. Rh.  
 923. „ „ Ullmann, Hans, Berlin-Charlottenburg, Waitzstraße 28.  
 924. „ „ Ulrich, L., Facharzt für innere Krankheiten, Weimar,  
 Bernhardstraße 16.  
 925. „ „ Ulrici, Direktor des Städt. Tuberkulose-Krankenhauses  
 Waldhaus Charlottenburg i. Sommerfeld b. Charlottenb.  
 926. „ „ UMBER, F., Professor, Ärztlicher Direktor des Kranken-  
 hauses Westend, Berlin W 15, Kurfürstendamm 45.  
 927. „ „ Veiel, Professor, Chefarzt der inneren Abteilung des All-  
 gemeinen Krankenhauses Ulm, Münsterplatz 6.  
 928. „ „ Veil, Professor, Direktor der Med. Klinik Jena, Oberer  
 Philosophenweg 4a.  
 929. „ „ von den Velden, R., Professor, Berlin W 30, Bamberger  
 Straße 49.  
 930. „ „ Vissering, San.-Rat, Norderney, Kaiserplatz 9.  
 931. „ „ Vogel-Eysern, Davos-Dorf, Chefarzt d. Sanat. Solsana.  
 932. „ „ Vogelius, Fr., Kopenhagen (Dänemark), Fredericiagade 57.  
 933. „ „ Vogt, Heinrich, Professor, Pymont, Bismarckstraße.  
 934. „ „ Voit, Fritz, Professor, Geh. Med.-Rat, Direktor der Med.  
 Klinik Giessen, Klinikstraße 41.  
 935. „ „ Voith v. Voithenberg, Stabsarzt, Heidelberg.

936. Herr Dr. Volhard, Prof., Direktor d. inneren Klinik Frankfurt a. M.  
 937. „ „ Volkwein, Köln-Kalk, Josefskirchstraße 34II.  
 938. „ „ Vollbracht, Franz, Wien I, Grillparzerstraße 11.  
 939. „ „ Voßbeck, Julius, Dinslaken, Schillerstraße 75.  
 940. „ „ Wagner, A., Assistenzarzt der Med. Klinik Breslau.  
 941. „ „ Wagner, Fritz, Karlsbad (C.S.R.), Am Markt 27.  
 942. „ „ Wagner, H., Generaloberarzt, Mainz, Rheinallee 1<sup>5</sup>/<sub>10</sub>.  
 943. „ „ Wallgren, Arvid, Göteborg (Schweden), Kinderhospital.  
 944. „ „ Walter, Julius, Primarius, Eger, All. öst. Krankenhaus.  
 945. „ „ Wandel, Prof., Leipzig-Eutritzsch, Krankenhaus St. Georg.  
 946. „ „ Warburg, Fritz, San.-Rat, Köln-Lindenthal, Umlandstr. 48.  
 947. „ „ Weber, Arthur, Professor, Bad Nauheim, Sprudelhof.  
 948. „ „ Weber, Hermann, Professor, dirigierender Arzt des Lazarus-  
 Krankenhauses Berlin W 50, Achenbachstraße 2.  
 949. „ „ Weicksel, J., Professor, Leipzig CI, Mozartstraße 9.  
 950. „ „ Weihs, Essen, Margarethenhöhe, Stensstraße 28.  
 951. „ „ v. d. Weijde, Utrecht, Zuilenstraat 9.  
 952. „ „ Weiland, Rich., Privatdozent, Facharzt für innere Krank-  
 heiten, Kiel, Lorentzendamm 28/30.  
 953. „ „ Weinberg, Professor, Mannheim, Kaiserring 5.  
 954. „ „ Weinberger, Maximilian, Universitätsprofessor, Wien IV,  
 Lothringer Straße 2.  
 955. „ „ Weindel, Viktor, leitender Arzt der Evang. Krankenpflege-  
 Anstalt Hermannstadt (Siebenbürgen, Rumänien).  
 956. „ „ Weiner, Ernst, prakt. Arzt, Köln, Neumarkt 31I.  
 957. „ „ Weis, W., leitender Arzt der inneren Abteilung des Städt.  
 Krankenhauses Kaiserslautern.  
 958. „ „ Weitz, W., Professor, Stuttgart.  
 959. „ „ von Weizsäcker, Professor, Heidelberg, Nerven-Abt. d.  
 Med. Klinik  
 960. „ „ Wellmann, Spezialarzt für innere und Nervenkrankheiten,  
 Mülheim a. Rh., Regentenstraße 21.  
 961. „ „ Welsch II, C., Bad Münster a. St.  
 962. „ „ Wenckebach, Prof., Dir. d. I. Med. Klinik Wien IX, Boltz-  
 mannsgasse 12.  
 963. „ „ Wendt, Kattowitz, Friedrichstraße 6.  
 964. „ „ Werker, Peter, Chefarzt des Städt. Krankenhauses Saarlouis  
 (Saargebiet).  
 965. „ „ Westergren, Stockholm, Hantverkaregatan 4.  
 966. „ „ Westphal, K., Professor, Stadtkrankenhaus, Hannover.  
 967. „ „ Wichels, Paul, Priv.-Doz. an der Med. Klinik Göttingen.  
 968. „ „ Wichern, leitender Arzt am Städtischen Krankenhause  
 Bielefeld, Siekenwall 7.  
 969. „ „ Wiechmann, Ernst, Köln-Lindenthal, Zülpicher Straße 392.  
 970. „ „ Wiechowsky, Professor, Direktor des Pharmakologischen  
 Instituts Prag.  
 971. „ „ Wieland, Hermann, Professor, Heidelberg, Bergstraße 64.  
 972. „ „ Wiener, H., Professor, Prag II, Lützowstraße 6.  
 973. „ „ Wiens, Marine-Generaloberarzt a. D., Reg.- u. Med.-Rat  
 b. Versorgungsamt Münster i. W., Hohenzollernring 3.  
 974. „ „ Wiesel, Privatdozent, Med. Klinik, Wien VIII, Piaristen-  
 gasse 56.  
 975. „ „ Wigand, Rudolf, Assistenzarzt der Med. Klinik Königsberg.  
 976. „ „ Willems, Oberarzt der inneren Station des St. Agatha-  
 Hospitals Köln-Niehl, Fürstenstraße 112.  
 977. „ „ Windesheim, Erfurt, Neuwerkstraße 49.  
 978. „ „ Winckelmann, Med.-Rat, Jauer-Bolkenhain,  
 Kr. Breslau.  
 979. „ „ Winternitz, H., Professor, Halle, Margarethenstraße 2a.

980. Herr Dr. Wörner, Hans, leitender Arzt der inneren Abteilung des  
Krankenhauses Weißenfels i. Sa., Nikolaistraße 51.
981. „ „ Wolf, Geh. San.-Rat, Hofrat, Bad Kissingen, Villa Brunhilde.
982. Frä. „ „ Wolf-Jakob, Elsbeth, prakt. Ärztin in Ansbach (Bayern).
983. Herr „ „ Wolff, Felix, Hofrat, Hamburg, Hansastraße 74.
984. „ „ „ Wolff, H., Hamburg, Mittelweg 40.
985. „ „ „ Wolff, Dr. med. et phil., Paul, Berlin NW, Altonaer Str. 7.
986. „ „ „ Wollheim, Ernst, Berlin, II. Med. Klinik-Charité.
987. „ „ „ Wüllenweber, Gerhard, Privatdozent und Oberarzt der  
Med. Univ.-Klinik Lindenburg, Köln.
988. „ „ „ Wunderlich, H., Hofrat, Karlsruhe, Jahnstraße 15.
989. „ „ „ Zabel, E., Rostock, St. Georgstraße 12.
990. „ „ „ Zadek, J., Neukölln, Krankenhaus Buckow, Post Berlin-Britz.
991. „ „ „ Zehbe, Max, Kattowitz, Teichstraße 13.
992. „ „ „ Zeppenfeld, G., Bad Reichenhall.
993. „ „ „ Ziegler, Chefarzt, Heidehaus bei Hannover-Stöcken.
994. „ „ „ Ziegler, Professor, Freiburg i. Br., Josefstraße 9.
995. „ „ „ Zimmer, Hch., Krankenhaus, Magdeburg-Sudenburg.
996. „ „ „ Zinn, Geh. San.-Rat, Professor, dirigierender Arzt des Städt.  
Krankenhauses Moabit, Berlin W 62, Lützowplatz 5/I.
997. „ „ „ Zollikofer, Richard, Chefarzt der Med. Abteilung des  
Kantonspitals St. Gallen, Vadianstraße 23.
998. „ „ „ Zondeck, Professor, Berlin-Charité, Roonstraße 10.
999. „ „ „ Zorn, August, Bottrop i. W., Prosperstraße 238.
1000. „ „ „ Zuelzer, G., Professor, Berlin W 15, Joachimsthaler Str. 11.
1001. „ „ „ Zuschlag, Landkrankenhaus-Direktor, Hanau a. M.,  
Philipsruher Allee 31.

# Gehaltene Referate und Referatvorschläge.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

### 1882

**Rühle:** Diphtherie.

**Fürbringer:** Lokalkroup im Verhältnis zur Diphtherie.

**Rosenstein:** Leberzirrhose.

**Bäumler:** Salizylsäure bei Gelenkrheumatismus.

v. **Ziemssen:** Kryptogen. Septikopyämie.  
Diphtherie.  
Elektr. Strom zu diagn. und therap. Zwecken.  
Typhusrezidive.

**Gerhardt:** Diabetes.

Scharlach-Diphtherie.  
Hämatog. Ikterus.  
Operat. Behandlung d. Pleuritis.  
Phthisiotherapie.  
Tabes und Syphilis.

v. **Dusch:** Lungentuberkulose-Übertragung.

**Finkler:** Verdauung.

Chirurgie bei inneren Krankheit.

**Curschmann:** Parasitäre Natur der Infektionskrankheiten.

**Guttmann:** Behandlung des Gelenkrheumatismus mit salizyls. Nat.

**Leyden:** Abortive Behandlung der Infektionskrankheiten.

Operat. Behandlung d. Pleuritis.  
Nervöse Dyspepsie u. Behandlung

**Schultze:** Progressive Muskelatrophie.

Morbus Brighthii.

Wert der antipyr. Behandlungsmethode.

### 1883

**Mosler:** Ursache und Therapie der genuinen Pneumonie, ob lokaler Prozess oder Infektionskrankheit. Nutzen der Vakzination und Revakzination und Vorsichtsmaßregeln.  
Ursachen der versch. Typhusformen.

Tuberkulose.

Diphtherie.

Abortive Behandlung der Infektionskrankheiten.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

- Biermer:** Hämato gener Icterus.  
**Leyden:** Beziehung der Hämoptoe zur Phthisis.  
**Schultze:** Poliomyelitis u. Neuritis und Therapie.  
**Albin Hoffmann:** Nervöse Dyspepsie und Behandlung.  
**Rehn:** Rachitis und Syphilis.  
**Edlefsen:** Giftige Wirkung des chlor-sauren Kali.  
**Ebstein:** Aetiol. rheum. Erkrankung.  
**v. Basch:** Funktionelle Verschiedenheit des alten und jungen Herzens.

**1884**

- |  |   |
|--|---|
| <b>Fürbringer:</b> Gonorrhoe und Komplikationen.   | Genuine Pneumonie.<br>Poliomyelitis und Neuritis. |
| <b>Guttman:</b> Diät in fieberhaften Krankheiten.  | Nervöse Dyspepsie.                                |
| <b>Edlefsen:</b> Akuter Gelenkrheumatismus.  |   |
| <b>Meier:</b> Behandlung d. Fettleibigkeit.  |   |
| <b>Senator:</b> Behandlung der chronisch. Herzkrankheiten.   |   |
| <b>Leyden:</b> Kombinierte Systemerkrankungen des Rückenmarks.<br>Epilepsie.<br>Spontane Septikämie. |   |

**1885**

- |  |   |
|--|---|
| <b>Fränzel:</b> Operative Behandlung der Pleuritis.  | Behandlung der Fettleibigkeit.<br>Antipyrese. |
| <b>Mosler:</b> Aetiologie und Behandlung des Diabetes.<br>Komplikationen u. Nachkrankheiten der verschiedenen Formen des Scharlach.      | Bronchialasthma.                              |
| <b>Curschmann:</b> Pathologie u. Therapie des Ileus mit Einschluss der operativen Behandlung.  |   |
| <b>Leyden:</b> Die Lehre von der Lokalisation der Gehirnrinde vom Standpunkte der klinisch. Erfahrung.<br>Angina pectoris u. Behandlung. |   |

**Referatvorschläge.****Gehaltene Referate.**

**Anonym:** Ueber antibakterische Therapie.  
Behandlung schwerer Erschöpfungsneurosen,  
Ernährung von Kranken und Rekonvaleszenten.

**1886**

**Leyden:** Behandlung d. Albuminose.  
Behandlung hartnäckigen Erbrechen.  
Fettherz.  
Therapie der Herzkrankheiten.  
Therapie der Neurasthenie.  
Gegenwärtiger Stand der Elektrotherapie.

Ueber operative Behandlung der Pleuraexsudate.  
Zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.  
Ueber Therapie der Syphilis.

**Leube:** Pathologie und Therapie der Rachitis.  
Krankenernährung.

**Anonym:** Krankenernährung.  
Rheumathritis.  
Endokarditis.  
Okkulte Pyämie.  
Therapie der Phthisis.  
Therapie der Perityphlitis und Ileus.  
Pathologie der Meningitis.  
Therapie der Chlorose.

**1887**

**Fürbringer:** Behandlung des Abdominaltyphus.

**Bur:** Verwendung des Weingeistes für die Therapie.

**Leyden:** Behandlung der Cholera asiatica.  
Diät bei Fieberkranken.  
Therapie der chron. Herzkrankh.

Therapie der Phthisis.  
Lokalisation der Gehirnkrankheiten.  
Pathologie und Therapie des Keuchhustens.

**1888**

Chron. Herzmuskelerkrankungen und Behandlung.  
Weingeist als Heilmittel.  
Verhütung und Behandlung der Cholera.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1889**

- Fürbringer:** Wassersucht und ihre Behandlung. Ileus und seine Behandlung.  
Natur und Behandlung der Gicht.
- Leyden:** Behandlung der Emyeme.  
Behandlung der Angina pectoris.
- Pauly:** Tabes dorsalis.

**1890**

- Leyden:** Prophylaxe der Tbc. Behandlung der Emyeme.  
Perityphlitis und deren chirurg. Behandlung. Behandlung d. chron. Morb. Brighthii.  
Behandlung der akuten Nephritis.  
Angina pectoris und deren Behandlung.  
Migräne.
- Adamkiewicz:** Gehirndruck u. Therapie d. sog. Gehirndrucksymptome.
- Curschmann:** Diagnose der Magenkrankheiten.  
Angina pectoris.
- Mosler:** Behandlung der Perityphlitis mit Indikation der chirurg. Eingr.  
Erkrankungen nach Vakzination und Revakzination.
- Pauly:** Tabes dorsalis.

**1891**

- Curschmann:** Schwere anämische Zustände. Gallensteinerkrankungen.  
Verschiedene Formen der Meningitis. Kochsches Heilverfahren.  
Angina pectoris.
- Leyden:** Ernährung und Diät der Herzkranken. Schwer anämische Zustände.  
Physiol. und therap. Wirkung des Eisens. Chron. Leberentzündung.  
Aus dem Gebiet der Elektrotherapie.

**1892**

- Lenhartz:** Die traumatisch. Neurosen. Schwer anämische Zustände.
- Guttman:** Ernährung der Fieberkranken. Chron. Leberentzündung.
- Curschmann:** Behandlung der Diphtherie und Folgezustände.
- Leyden:** Behandlung der Schlaflosigkeit.  
Migräne und ihre Behandlung.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1893****Leyden:** Eisentherapie.Suggestion als therap. Agens.  
Behandlung der mit Superazidität einhergehenden Magenkrankheiten.

Cholera.

Traumat. Neurosen.

**Fürbringer:** Nephrolithiasis.**Curschmann:** Peri- u. Paratyphlitis.  
Wesen, Formen und Behandlung  
der chron. Obstipation.**Vierordt:** Pathologie u. Therapie  
d. chron. Peritonitiden.**1895****Curschmann:** Enteroptosis.**Aufrecht:** Enteroptosis.**v. Ziemssen:** Enteroptosis.**Bäumler:** Die Arteriosklerose.  
Pathologie u. Therapie d. sog.  
chron. Gelenkrheumatismus.

Heilserum, Diphtherie.

Eisentherapie.

Pathologie und Therapie der Typhliden.

**1896****Leyden:** Epilepsie.**Naunyn:** Ileus.  
Arteriosklerose.**Müller:** Chron. Gelenkrheumatismus  
(Beziehung z. Nervenkrankh. u.  
z. Arthritis deform.).**Schultze:** Morbus Basedowii.**v. Jacksch:** Sept. Erkrankung.**Zimmermann:** Leukämie u. Leukozytose.

Arzneilehre, Antipyretica.

Therapeutische Anwendung der  
Schilddrüsenpräparate.**1897****Jacksch:** Septische Erkrankungen.**Mendelsohn:** Darmantiseptis.**Curschmann:** Enteroptose.**Lichtheim-Kasch:** Leukämie, Pseudo-  
leukämie, pathol. Leukozytose.**Neubner:** Enzephalitis und deren  
Ausgänge.**Schultze:** Röntgenphotographie in  
der inneren Medizin.

Chron. Gelenkrheumatismus.

Epilepsie.

Morbus Basedowii.

**Referatvorschläge.****Gehaltene Referate.**

**Reuvers:** Verschiedene klin. Formen der Lungentuberkulose.

**Litten:** Verhältnis d. septischen zu den Gelenkerkrankungen.

**1898**

**Nothnagel:** Bedeutung der örtlichen Blutentziehung und d. sog. lokal. Ableitungen.

Mediz. klin. Unterricht.  
Behandlung des Diabetes mell.  
Autointoxik. intest. Ursprunges.

**1899**

**Litten:** Endokarditis u. Beziehung zu anderen Krankheiten (Trauma, Tbc., Go., hämorrh. Diathese, Sepsis).

Insuffizienz des Herzmuskels.  
Leukämie und Leukozytose.

**v. Schrötter:** Aneurysmafrage.

**v. Schrötter u. v. Leyden:** Abnormitäten d. Pulsfrequenz und des Rhythmus, deren Bedeutung und Behandlung.

**Quincke:** Pathogenese der Meningitis.

**1900**

**Sahli:** Herzmittel und Vasomotorenmittel.

Behandlung der Pneumonie.  
Endokarditis in Beziehung zu and. Krankheiten.

**1901**

**Ewald:** Darm (intern. u. chirurg.).

Herz- und Vasomotorenmittel.  
Akute Myelitis.

**1902**

**Michaelis:** Pathologie und Therapie der Lungenblutungen.

Diagnose und Therapie des Magengeschwürs.

**Litten:** Morphol. d. Pleuraexsudates u. ihre diagn. Bedeutung.

Ueber Lichttherapie.

**Stern:** Serodiagnostik d. Infektionskrankheiten.

**Mering, Matthes, Krehl:** Ursache und Behandlung der Schlaflosigkeit.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1904**

- A. Fränkel:** Indikation und Resultate der operativen Behandlung der Lungenkrankheiten. Arteriosklerose.

**1905**

- Plömies:** Stellung der inneren Medizin zu den Frauenkrankheiten. Vererbung.
- Fr. Müller:** Pathol. der Schilddrüse bes. zum Zirkulationsapparat.

**1906**

- Blumenthal:** Mineralstoffwechsel. Pathologie der Schilddrüse.
- Leyden:** Gegenwärtiger Stand der Serumtherapie. Unregelmäßigkeit des Herzens.  
Gegenwärtige Bedeutung physik. Therapie.
- v. Jacksch:** Bedeutung der Protozoen f. d. Klin.  
Klin. Bedeutung d. Polyzythämie.
- Erb:** Verwertung d. Pawlowschen Experim. f. d. menschl. Verdauung.  
Therapie, Physiologie u. pathol. Einflüsse gewisser Blutdrüsen (Thyreoid, Nebennieren).  
Traumatische Erkrankungen der Nebennieren. Neurol. Thema überhaupt.
- Schmidt:** Funktionelle Erkrankungen des Darmes.
- Gerhardt:** Bakteriolog. Thema überhaupt.
- Schultze:** Neuralgien u. Behandlung.

**1907**

- Ewald u. v. Noorden:** Moderne Gesichtspunkte in der diätet. Therapie. Neuralgie und ihre Behandlung.  
Behandlung der Nierenkrankh.  
Akute u. chron. Erkrankungen der Gelenke.
- Schultze:** Neuere Untersuchungen der Darmfunktion.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

- Hoffmann:** Diagnose u. Therapie der Insuff. des Kreislaufes.  
 Bau u. Einrichtung des Krankenhauses f. inn. Medizin.  
 Anwendung der Röntgenstrahlen in der inn. Medizin.
- Schlüter u. Cornet:** Disposition bei Tuberkulose.
- Magnus-Levy:** Mineralstoffwechsel.
- Pal:** Pathologie des Blutdrucks.

**1908**

- Magnus-Levy:** Mineralstoffwechsel in d. Pathol. Beziehungen weibl. Geschlechtsorg. z. inn. Erkrankungen.
- L. Brauer:** Statik u. Dynamik d. Thorax u. deren Bedeutung f. Physiol. u. Pathol. d. Lungen. Pathol., Therap., Sero-Diagn. der Syphilis.
- Plönies:** Beziehungen der Magenkrankheiten bes. d. Magensärläsionen zum Zirkulationsapparat. Neue klin. Untersuchungsmethoden der Darmfunktionen.

**1909**

- A. Schmidt:** Pathologie u. Therapie der sek. Anämie. Mineralstoffwechsel in klin. Pathol. Wechselbeziehungen zwischen organ. u. funktion. Erkrankungen inn. Organe. NaCl-Entziehung in der Brighth. Krankheit. Sensibilität u. sensibl. Prüfung.
- Magnus-Levy:** Biochem. u. therap. Bedeutung der Strahlenarten.
- Janowski:** Eroberungen d. Sphygmographie u. Sphygmomanometrie f. d. objekt. Herzfunktionsuntersuchung.
- Meurer:** Fieber und Infektion.

**1910**

- Klemperer:** Pathologie u. Therapie der Nierensteinkrankheiten. Spezielle Erkennung u. Behandlung d. Tuberkulose.
- Schwalbe:** Rolle d. Sympathikus i. d. Path. Entstehung und Behandlung der sek. Anämien.
- Kraus:** Appendizitis nach intern. Gesichtspunkt.
- Morawitz:** Körperliche Konstitution u. Diathese.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

- A. Schmidt:** Pathologie u. Therapie d. Muskelrheumatismus.  
Neurosen innerer Organe und ihre Beziehung z. d. Organkrankh. (allgemein oder für die Organe speziell).  
**Anonym:** Über Keuchhusten.

**1911**

- A. Schmidt:** Neurosen inn. Organe u. ihre Beziehungen zu den Organkrankheiten.      **Diathesen in inn. Med., Kindesalter und Dermatol.**
- Romberg:** Magen- und Darmkarzin.
- Penzoldt:** Konstipation.
- Krehl:** Schlaflosigkeit.
- Staehelein:** Röntgendiagnose d. Magenkrankheiten.
- Lazarus:** Röntgendiagnose i. d. inn. Med. mit bes. Berücksichtigung d. Zirkulations- und Respirationsapparates.
- v. Bergmann:** Vasomotoren u. Vasomotorenmittel.  
Neurosen auf psycho-analytischer Grundlage.
- Fischler:** Pathologie u. Therapie d. int. Dickdarmerkrankung.

**1912**

- Volhard:** Wesen u. Behandlung der Urämie.      **Röntgen des Magendarmkanals.**
- Hering:** Das Fieber.
- Krehl:** Pathol. u. Therap. der Schlaflosigkeit.
- L. R. Müller:** Empfindungen in den inn. Organen.
- Matthes:** Diabetes.
- Grober:** Intermed. Stoffwechsel.
- Krause:** Sport und Medizin.

**1913**

- Krehl:** Pathologie und Therapie der Schlaflosigkeit.      **Theorie, Wesen u. Behandlung des Fiebers.**
- Curschmann:** Kritik d. jetzigen Erfolge d. Serumtherapie der Bakteriämien (oder ein spez. Kapitel z. B. Strepto- und Staphylokokkenerkrankung).

**Referatvorschläge.**

**Gehaltene Referate.**

**L. R. Müller:** Die Empfindung in unseren inn. Organen.

**Matthes:** Diabetes.

**Hirsch:** Arzneibehandlung.

**Penzoldt:** Lungenchirurgie.

**Kraus:** Krebsproblem.

Syphilis in der inn. Medizin.  
Formen u. Therapie d. Fettleibigkeit.

**1914**

**Curschmann:** Kritik d. jetz. Erfolge d. Serumtherapie u. Bakteriämie (oder ein spez. Kapitel z. B. Strepto- u. Staphylokokkenerkrankung).

Wesen u. Behandlung der Schlaflosigkeit.

Wesen und Behandlung der Sepsis.

**L. R. Müller:** Die Empfindung in unseren inn. Organen.

**Matthes:** Diabetes.

**Hirsch:** Arzneibehandlung.

**Penzoldt:** Lungenchirurgie.

**Kraus:** Krebsproblem.

Syphilis i. d. inn. Medizin.  
Fettleibigkeit und Therapie.

**His:** Formen des Brustkorbes, klin. Bedeutung und Behandlung.

**1916**

Nicht mehr veröffentlicht.

Kriegsseuchen.

Herzkrankungen, Krieg.

Kriegsnephritis.

**1920**

Nicht mehr veröffentlicht.

Therapie der Infektionskrankheiten.

**1921**

Nicht mehr veröffentlicht.

Lungentuberkulose.

Diabetes.

**1922**

Nicht mehr veröffentlicht.

Ikterus.

Hypophyse.

## Referatvorschläge.

## Gehaltene Referate.

**1923**

Nicht mehr veröffentlicht.

Enzephalitis.  
Art. Hochdruck.**1924**

Nicht mehr veröffentlicht.

Mineralstoffwechsel u. Ionentherapie.  
Insulin bei Diabetes.  
Nervöse Magenstörungen.**1925****Moritz:** Reizkörpertherapie.  
Pathogenese der Ödeme.  
**Naegeli:** Hämorrhag.-Diathesen.  
**Lichtwitz:** Adipositas.  
Migräne.Physiol. Sensibilit. Prüfungen.  
Path. u. Ther. d. Bronchiektasen.  
Staphylok.- und Streptokokken-  
Erkrankungen in d. inn. Med.**1926****Magnus-Levy:** Das Nikotin (vom  
physiologischen, pharmako-  
logischen u. klinischen Stand-  
punkt aus.  
**H. Curschmann:** Die Therapie der  
Magen- u. Duodenalgeschwüre.  
**G. Klemperer:** Psychotherapie.Versuche der theoretischen Neurolues-  
forschung zur Lösung thera-  
peutischer Fragen.  
Die mod. Therapie der Neurolues.  
Asthma.**1927****L. R. Müller:** Krebs und sein Einfluss  
auf den Allgemeinzustand.  
Über den polyartikulären Rheu-  
matismus und die rheumatische  
Infektion.  
Endokarditis.  
Lymphogranulom.  
Scharlach u. Anaphylaxie.  
**Falta:** Über Kachexien.Über Psychotherapie.  
Ergebnisse neuerer funktioneller  
Untersuchungen von Magen und  
Duodenum.  
Die Bedeutung der Röntgenunter-  
suchung von Lunge und Medi-  
astinum für die innere Medizin.  
(Mit Ausschluss der Tuberkulose.)**1928****von Krehl:** Schock.  
**W. Zinn:** Schutzimpfung bei Infek-  
tionskrankheiten.  
**L. Brauer:** Verpflegung in den  
Krankenanstalten.Der Einfluss des Krebses auf den  
Stoffwechsel.  
Die Behandlung der perniziösen  
Anämie.  
Die chronischen Milzvergrößerungen.

# Satzungen

der

## Deutschen Gesellschaft für innere Medizin.

### § 1.

Die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin hat den Zweck, durch persönlichen Verkehr die wissenschaftlichen und praktischen Interessen der inneren Medizin zu fördern. Sie veranstaltet zu diesem Zweck alljährlich in den Osterferien eine Tagung von viertägiger Dauer.

Der Verein hat den Namen: „Deutsche Gesellschaft für innere Medizin“ und seinen Sitz in Wiesbaden. Er soll in das Vereinsregister eingetragen werden.

Auf besonderen Antrag kann gelegentlich auch ein anderer Versammlungsort durch Stimmenmehrheit in der Mitgliederversammlung (§ 16) gewählt werden.

### § 2.

Die Verhandlungen der Gesellschaft umfassen:

1. Referate über Themata von hervorragendem allgemeinen Interesse aus dem Gebiete der inneren Medizin und ihren Grenzgebieten. Sie werden von dem Vorstand im Einvernehmen mit dem Ausschusse bestimmt, und jedes von ihnen einem oder mehreren Berichterstatlern übertragen.
2. Vorträge und Demonstrationen.

### § 3.

Mitglied der Gesellschaft kann jeder Arzt werden. Nur durch die Mitgliedschaft wird Stimmrecht, Wählbarkeit und das Recht, Anträge zu stellen, erworben. Die Mitgliedschaft ist unabhängig von der Teilnahme an den Tagungen.

### § 4.

Die Aufnahme neuer Mitglieder erfolgt durch den Ausschuss. Die Vorschläge zur Aufnahme neuer Mitglieder müssen dem Vorstande von je einem Mitgliede der Gesellschaft schriftlich eingereicht werden. Die Namen der Vorgeschlagenen und Vorschlagenden werden mindestens zwei Tage vor der Aufnahme im Tageblatte veröffentlicht.

Einwendungen gegen die Aufnahme sind rechtzeitig an den Ausschuss zu richten. Zur Aufnahme ist eine Stimmzahl von zwei Dritteln der anwesenden Ausschussmitglieder erforderlich.

Ausschluss eines Mitgliedes kann nur auf schriftlichen, begründeten Antrag durch drei Viertel Mehrheit der anwesenden Ausschussmitglieder erfolgen.

#### § 5.

Ehrenmitglieder können auf Vorschlag des Ausschusses von der Mitgliederversammlung gewählt werden. Die Wahl erfolgt mit zwei Drittel Mehrheit.

#### § 6.

Der jährliche Beitrag eines Mitgliedes beträgt 15 Mark. Es muss spätestens bis zum Schlusse der jährlichen Tagung an den Kassensführer eingezahlt werden. Wer trotz zweimaliger Mahnung (bis zur nächstjährigen Tagung) die Beitragszahlung unterlässt, verliert die Mitgliedschaft.

#### § 7.

Teilnehmer an den einzelnen Tagungen kann jeder Arzt werden. Die Teilnehmerkarte kostet 15 Mark. Die Teilnehmer können sich an den Vorträgen, Demonstrationen und Diskussionen beteiligen.

#### § 8.

Aus der Zahl der Mitglieder werden von der ordentlichen Mitgliederversammlung durch Stimmzettel gewählt:

1. die ordentlichen Mitglieder des Vorstandes,
2. der Ausschuss.

Dem Ausschuss steht das Vorschlagsrecht für den Vorstand zu.

#### § 9.

Der Vorstand (das Geschäftskomitee) besteht aus 4 ordentlichen Mitgliedern und dem ständigen Schriftführer als Beisitzer.

Die Amtsdauer jedes der 4 ordentlichen Vorstandsmitglieder beträgt 4 Jahre. Jedes Jahr scheidet ein Mitglied aus und zwar immer das amtsälteste. Dieses ist für das nächste Jahr nicht wieder wählbar. Scheidet ein Mitglied vor Beendigung seiner Amtszeit aus, so ist für den Rest dieser in der nächsten Mitgliederversammlung ein Ersatzmann zu wählen. Die alljährliche Wahl eines oder — im Falle des Ausscheidens vor beendigter Amtsdauer — mehrerer Vorstandsmitglieder erfolgt nach den Bestimmungen des § 8.

Das amtsälteste Mitglied des Vorstandes leitet als „Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin“ die Geschäfte des laufenden Jahres und die Verhandlungen der am Schlusse seines Geschäftsjahres stattfindenden Tagung.

Das zweitälteste Mitglied ist der „stellvertretende Vorsitzende“.

#### § 10.

Die Gesellschaft wird gerichtlich und aussergerichtlich durch einen der beiden Vorsitzenden und den ständigen Schriftführer vertreten.

#### § 11.

Der Ausschuss besteht aus dem Vorstande, dem Kassensführer, den ehemaligen Vorsitzenden der Gesellschaft und 25 von der Mitgliederversammlung gewählten Mitgliedern. Von diesen 25 Mitgliedern scheidet alljährlich die 5 amtsältesten aus. Die ausscheidenden Mitglieder sind für das nächste Jahr nicht wieder wählbar.

Für die neu zu wählenden Mitglieder hat der Ausschuss das Vorschlagsrecht. Weitere Vorschläge, die von je 30 Mitgliedern unterstützt sein müssen, sind am ersten Tage der jährlichen Tagung dem Vorsitzenden einzureichen.

#### § 12.

Der Ausschuss ist der entscheidende Beirat des Vorstandes in allen wichtigen Angelegenheiten. Er hält mindestens drei Sitzungen ab, von denen die erste in der Regel im Herbst nach Einberufung durch den Vorsitzenden, eine zweite am Tage vor Beginn und eine dritte vor Schluss der jährlichen Tagung stattfindet. In seinen Sitzungen berät und beschliesst er über die Aufnahme neuer Mitglieder, prüft die Rechnung des Kassensführers nach Ernennung der Revisoren (§ 15) und bereitet die Tagesordnung der Verhandlungen und der Mitgliederversammlungen vor.

#### § 13.

Der ständige Schriftführer und der Kassensführer werden auf 5 Jahre vom Ausschusse gewählt. Wiederwahl ist jederzeit zulässig.

Erledigt sich das Amt des ständigen Schriftführers oder des Kassensführers in der Zeit zwischen zwei Versammlungen, so bestimmt der Vorstand bis zur nächsten Tagung die erforderliche Vertretung.

#### § 14.

Der ständige Schriftführer besorgt im Einvernehmen mit dem Vorsitzenden den schriftlichen Verkehr der Gesellschaft und redigiert die offiziellen Veröffentlichungen der Verhandlungen. Er ist verantwortlich für die richtige Ausführung der Anordnungen des Vorsitzenden und des Vorstandes, sowie für die am Orte der Gesellschaft erforderlichen äusseren Vorbereitungen.

## § 15.

Der Kassensführer hat alljährlich über die Einnahmen, Ausgaben und über den Stand des Vermögens Rechnung abzulegen. Die Rechnung ist durch zwei vom Ausschusse zu ernennende Mitglieder zu prüfen. Der Rechnungsabschluss ist im Tageblatte der Gesellschaft zu veröffentlichen.

## § 16.

Alljährlich findet am dritten Verhandlungstage vor der Vormittags-sitzung die ordentliche Mitgliederversammlung statt. Zu ihr haben nur die Mitglieder der Gesellschaft gegen Vorzeigung ihrer Karten Zutritt.

Die Berufung der Versammlung erfolgt durch den Vorstand mittels einmaliger Bekanntmachung im ersten Tageblatt der Tagung mindestens 2 Tage vorher. Bei der Berufung ist die Tagesordnung bekanntzugeben. Sie muss enthalten:

1. Bericht des Kassensführers,
2. Wahlen,
3. Etwaige Anträge.

## § 17.

Ausserordentliche Mitgliederversammlungen sind in der in § 16 angegebenen Weise zu berufen, wenn 30 Mitglieder die Berufung unter Angabe des Zweckes und der Gründe schriftlich verlangen. Diese Versammlungen sind zu der Zeit und an dem Orte der Tagung abzuhalten.

## § 18.

Die Beschlüsse der Mitgliederversammlung werden in ein Protokollbuch eingetragen. Die Verhandlungsprotokolle sind von dem Vorsitzenden und dem ständigen Schriftführer zu unterzeichnen.

## § 19.

Anträge auf Abänderung der Satzungen müssen, von mindestens 10 Mitgliedern unterstützt, dem Vorstande eingereicht werden. Dieser bringt sie auf der nächsten Tagung der Gesellschaft in der Mitgliederversammlung zur Verhandlung und Abstimmung. Zur Annahme solcher Anträge ist eine Mehrheit von drei Viertel der anwesenden Gesellschaftsmitglieder erforderlich. Die Anträge müssen den Mitgliedern, wenn möglich gleichzeitig mit der Einladung, spätestens aber in der ersten Sitzung der Tagung im Wortlaute bekanntgegeben werden.

## § 20.

Die Verhandlungen erscheinen alljährlich im Buchhandel. Jedes Mitglied erhält ein Exemplar der gedruckten Verhandlungen.

# Geschäfts - Ordnung.

## § 1.

Der Vorsitzende und sein Stellvertreter bestimmen vor Beginn der Tagung die vorläufige Tagesordnung und veröffentlichen sie in der ersten Nummer des Tageblattes. Etwa notwendig werdende Abweichungen sind wenn möglich rechtzeitig im Tageblatt bekanntzugeben.

## § 2.

Die Themata der Vorträge sind dem Vorsitzenden mit kurzer (leserlicher) Inhaltsangabe bis 4 Wochen vor Beginn der Tagung einzureichen. Später angemeldete Vorträge haben keinen Anspruch auf Berücksichtigung.

Ausnahmen können vom Vorsitzenden zugelassen werden.

Der Vorsitzende hat das Recht, unter Zustimmung des Stellvertreters ungeeignet erscheinende Mitteilungen zurückzuweisen. Hiervon sind die Autoren zu benachrichtigen. Diese dürfen den Ausschuss anrufen, der mit Stimmenmehrheit über die Zulassung entscheidet.

Vorträge, deren wesentlicher Inhalt bereits veröffentlicht ist, dürfen nicht zugelassen werden.

Jeder Vortragende darf in der Regel nicht mehr als einen Vortrag halten. Veröffentlichungen in der Tagespresse über den Inhalt der in den Verhandlungen gehaltenen Referate und Vorträge sind nur auf Veranlassung oder mit Genehmigung des Vorstandes zulässig.

## § 3.

Die Referate fallen auf die Vormittagsstunden des ersten bzw. des dritten Tages. Sie sollen die Zeit von 45 Minuten nicht überschreiten. Die sich anschließende Diskussion darf ohne förmlichen Beschluss der Versammlung nicht mehr als einen Tag in Anspruch nehmen. Der einzelne Redner darf in der Diskussion nicht länger als 5 Minuten sprechen. Den Referenten steht ein Schlusswort von höchstens 10 Minuten Dauer zu.

## § 4.

Die Vorträge und Demonstrationen dürfen bis zu 15 Minuten dauern, auf weniger als 10 Minuten dürfen sie nicht beschränkt werden.

Die Vorträge müssen frei gehalten werden, doch kann der Vorsitzende auf vorherigen Antrag Ausnahmen gestatten.

Der Vorsitzende ist verpflichtet, den Rednern bei Überschreitung der zulässigen Zeit das Wort zu entziehen.

Vorträge von Nichtmitgliedern folgen im allgemeinen hinter denen von Mitgliedern.

Bei übermäßiger Belastung der Tagesordnung ist der Vorsitzende berechtigt, einzelne Vortragende in die Reihe der Diskussionsredner einzureihen. Für die Diskussionen im Anschluss an Vorträge gelten die Bestimmungen des § 3.

#### § 5.

Der Vorsitzende ist berechtigt, in besonderen Fällen Gäste zuzulassen.

#### § 6.

Zur Erfüllung der in § 13 der Satzungen vorgesehenen Obliegenheiten hat der ständige Schriftführer das Recht, die erforderlichen Hilfskräfte, soweit sie nicht von der Kurverwaltung Wiesbadens oder einer anderen Behörde frei gestellt werden, für Rechnung der Gesellschaft heranzuziehen. Insonderheit ist er verpflichtet, zur Ausführung und Beaufsichtigung der Einrichtungen für Beleuchtung, Verdunkelung, Stromzuleitung etc. einen zuverlässigen, technisch geschulten Aufseher vor und während des Kongresses anzustellen, der vor dem Kongresse genau zu instruieren ist und während der Sitzungen dem Vorsitzenden oder seinem Stellvertreter zur Verfügung stehen muss.

Dem ständigen Schriftführer liegt ferner die Vorbereitung und verantwortliche Leitung einer etwa mit der Tagung verbundenen Ausstellung ob.

Für die Veröffentlichung der Verhandlungen gelten besondere Bestimmungen.

Findet die Tagung ausnahmsweise nicht in Wiesbaden statt, so beauftragt der Vorsitzende das jeweilig zu gründende Ortskomitee mit den äusseren Veranstaltungen der Gesellschaft. Dieses Komitee hat dem ständigen Schriftführer und dem Kassensführer, auf Befragen auch dem Vorsitzenden, Auskunft über die getroffenen Vorbereitungen zu erteilen.

1928

## Protokoll

der ordentlichen Mitgliederversammlung der 40. Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin. Die Sitzung fand statt am Mittwoch, den 19. April 1928, vormittags 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Uhr im Paulinenschlösschen zu Wiesbaden.

Anwesend vom Vorstand die Herren:

L. R. Müller (als Vorsitzender),  
O. Naegeli, Zinn, Volhard und Géronne.

Tagesordnung:

1. Bericht des Kassenführers.
2. Wahlen.
3. Verschiedenes.

Zu 1. Der in der Ausschußsitzung am 15. April neu gewählte Kassenführer Herr Philippi erstattet den Kassenbericht. Derselbe ist von den vom Ausschuss bestellten Rechnungsprüfern für richtig befunden und wird von der Mitgliederversammlung gutgeheissen.

Zu 2. a) Für den satzungsgemäß aus dem Vorstand ausscheidenden Herrn Naegeli wird entsprechend dem Vorschlage des Ausschusses Herr Professor von Bergmann - Berlin durch Akklamation in den Vorstand gewählt.

Der Vorstand für 1928/29 besteht also aus den Herren:  
Geh. Rat Professor Dr. W. Zinn - Berlin als Vorsitzender,  
Professor L. R. Müller - Erlangen als stellvertretender Vorsitzender,  
Professor Volhard - Frankfurt a. M.,  
Professor v. Bergmann - Berlin  
Oberarzt Dr. Géronne - Wiesbaden als ständiger Schriftführer.

b) Für die satzungsgemäß aus dem Ausschuss ausscheidenden Herren

Falta - Wien,  
August Hoffmann - Düsseldorf,  
Lommel - Jena,  
Edens - Ebenhausen,  
Knud Faber - Kopenhagen

werden entsprechend dem Vorschlag des Ausschusses mit Stimmzetteln in den Ausschuss gewählt die Herren:

Professor Dr. Magnus-Alsleben-Würzburg,  
Professor Dr. Mollow-Sofia,  
Professor Dr. Rostowski-Dresden,  
Geh. Rat Professor Dr. Schwalbe-Berlin,  
Prof. Dr. Strube-Bremen.

c) Auf den Vorschlag des Ausschusses wird durch Akklamation zum Ehrenmitglied der Gesellschaft gewählt Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider-Berlin.

Zu 3. Da auch dieses Jahr wieder die Tagesordnung mit über 100 Vorträgen belastet war, so stellt Herr H. Schlesinger-Wien den Antrag, die Zahl der zuzulassenden Vorträge auf ungefähr 60 zu beschränken. Es findet über diesen Gegenstand eine Aussprache statt. Die Mitgliederversammlung beschliesst entsprechend einem Antrage des Herrn Naegeli-Zürich, dass der Vorsitzende bei Überlastung der Tagesordnung berechtigt sein soll, eine grössere Anzahl von Vorträgen nur in Form von Diskussionsbemerkungen zuzulassen. Dieser Beschluss bedeutet also eine Ergänzung der Bestimmungen des § 4 der Geschäftsordnung.

Der Vorsitzende der 40. Tagung:  
Ludwig R. Müller.

Der ständige Schriftführer:  
A. Géronne.

**I.**

**Eröffnungsrede.**

## Eröffnungsrede.

Von

L. R. Müller (Erlangen).

Meine Damen und Herren!

Seien Sie alle, die Sie sich zum Kongress für innere Medizin in dem frühjahrschönen Wiesbaden, bei den warmen Quellen der Aquae Mattiacae eingefunden haben, herzlich begrüsst.

Es ist das vierzigste Mal, dass unser Kongress tagt. Die Zahl Vierzig ist nicht so hoch, dass Festfeiern angezeigt oder dass längere historische Überblicke über die Leistungen des Kongresses gerechtfertigt wären.

Ja es erscheint uns heute verwunderlich, dass die Internisten Deutschlands erst in unserm Zeitalter, erst im Jahre 1882 — lange nach den Chirurgen — das Bedürfnis hatten, zum Austausch von Erfahrungen und zur Mitteilung von Forschungsergebnissen zusammenzukommen.

Es war nur eine kleine Versammlung, die sich in jenem Jahre auf Veranlassung von Kussmaul in Wiesbaden einfand und nur wenige Vorträge wurden gehalten. Aber welche Namen waren vertreten! Unter dem Vorsitz von Carl Gerhardt sprach Leyden über den Morbus Brightii, Ebstein über den gichtischen Prozess, Liebermeister über die neuaufgenommene antipyretische Behandlungsmethode und ein Regierungsrat Dr. Robert Koch berichtete über das Ergebnis seiner Untersuchungen von der Ätiologie der Tuberkulose.

In der Eröffnungsrede begründete Frerichs die Einberufung des Kongresses mit der Feststellung, dass man sich durch die Abtrennung von Fachwissenschaften „immer mehr und mehr von der durch die innere Medizin vertretenen Einheitsidee des menschlichen Organismus entferne“.

„Die innere Heilkunde ist berufen — so sprach damals Frerichs — diese Einheitsidee festzuhalten und auszubauen, durch eigne Arbeit und selbständiges Schaffen, jedoch auch durch willige Verwertung der Bausteine, welche die Einzelfächer und Hilfswissenschaften uns heranbringen.“

Die ersten drei Jahrzehnte des Kongresses fielen in eine Zeit, in der sich die Entdeckungen in den Naturwissenschaften überstürzten. Wir müssen zugestehen, dass die grossen Fortschritte, in der Möglichkeit die Krankheiten zu erkennen und sie erfolgreich zu behandeln, vielfach nicht von der inneren Medizin als solcher ausgingen, sondern dass sie meist den „Einzelfächern“, wie der Bakteriologie und der Serologie, vor allem aber den „Hilfswissenschaften“ wie der Physik und der Chemie zu verdanken waren.

M. D. u. H.! Die Frage, ob es der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin gelungen ist, die Einheitsidee der inneren Medizin aufrecht zu erhalten und ihre Ganzheit zu bewahren, wird — so fürchte ich — nicht von allen Seiten bejaht.

Trotz des Hinweises von Erb auf der Tagung des Jahres 1905, dass die Neuropathologie der inneren Klinik zugehöre, bringt die deutsche innere Medizin der Nervenheilkunde nicht mehr das Interesse entgegen, welches für ein wahres Verständnis für Nervenkrankheiten notwendig ist. Ja man vergisst ganz, dass die Lebensvorgänge der einzelnen Organe durch Nerveneinflüsse geregelt und erst durch solche zur Lebensharmonie des ganzen Organismus zusammengefasst werden, man übersieht, dass viele Krankheitserscheinungen, wie das Fieber, die Angina pectoris, das Erbrechen, die Koliken nervösen Ursprungs sind.

Wenn die Rhinologie und die Laryngologie und die Urologie sich selbständig gemacht haben, so mag das mit der schwierigen Technik, welche diese Sonderfächer erfordern, erklärt werden.

Dass aber eine Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und eine solche für Kreislaufforschung sich von der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin loslösen, spricht gegen die Fähigkeit unseres Kongresses das gesamte Gebiet der inneren Medizin zu übersehen und zu beherrschen.

Unter keinen Umständen dürfen wir aber zugeben, dass die Psychoanalyse und die Psychotherapie d. h. dass die Erkundung des Seelenlebens und dass die seelische Behandlung der Kranken als Fachwissenschaften von der inneren Medizin abgetrennt werden; liegt doch die Schwierigkeit und die Kunst der Diagnosenstellung innerer Krankheiten vielfach in dem Beurteilungsvermögen wie weit die Krankheiten seelisch bedingt sind und wie weit sie körperlich verursacht werden. Und gar die Heilkunst des Arztes bestand nicht nur früher, sie besteht auch heute noch vorzüglich in der Form und in der Art und Weise der seelischen Beratung der Kranken. Auch bei organischen Störungen leidet mit dem kranken Soma die Psyche und sucht bei dem Arzte Hilfe. Eine Rationalisierung, eine Teilung der Arbeit ist in der inneren Medizin nicht möglich.

Der Internist darf seine Aufgabe nicht in der Unmöglichkeit suchen, das ganze Wissen über sein grosses Gebiet in sich zu vereinen. Wohl aber ist von ihm zu verlangen, dass er sich gegenüber dem literarischen Überangebot ein selbständiges Urteil bewahrt und dass er sich durch unbewiesene neue Behauptungen nicht veranlassen lässt, erprobte alte Grundsätze in der Beurteilung und in der Behandlung innerer Krankheiten verdrängen zu lassen.

In den letzten Jahren wurde viel über das Verhältnis der ärztlichen Kunst und des ärztlichen Wissens gesprochen und noch mehr geschrieben. Es wurde ein Gegensatz zwischen dem tüchtigen Arzte und dem gelehrten Mediziner aufgestellt. Die allgemeine Zustimmung, welche eine scharfe Kritik an der neuzeitlichen medizinischen Ausbildung fand,

fordert uns zum Nachdenken auf, ob wir denn bei der Erziehung des ärztlichen Nachwuchses wirklich auf dem richtigen Wege sind.

Es darf nicht übersehen werden, dass unsere Kenntnisse über das Wesen der meisten inneren Krankheiten viel besser und viel umfangreicher geworden als dies noch vor wenigen Jahrzehnten der Fall war und dass uns die Hilfswissenschaften viele neue und wichtige Tatsachen für die Erkennung und die Behandlung der krankhaften Zustände geliefert haben. Und diese Fortschritte in dem Verständnis für innere Krankheiten müssen eben gelehrt und sie müssen gelernt werden.

Es soll und kann aber nicht geleugnet werden, dass über dieser Vermittlung der Kenntnisse und der Wissenschaft die Ausbildung zum Arzte, dass die Kunst mit dem kranken Menschen umzugehen und ihm ein guter Berater zu sein, vernachlässigt wurde.

Diese Kunst wird nicht in grossen Hörsälen und in reich ausgestatteten Laboratorien zahlreichen Medizinstudierenden gleichzeitig übermittelt, sie kann in wahren Sinne nur „klinisch“ an der *κλινη*, am Krankenbett vom Schüler dem Meister abgesehen und abgelauscht werden.

Eine solche Erziehung erfolgt nicht so sehr durch Worte und Ermahnungen als durch das Beispiel der strengen Auffassung unseres schweren Berufes, des ernstesten uneigennütigen Willens zum Helfen.

Die Möglichkeit eines solchen Unterrichtes scheint mir in den Polikliniken, d. h. an den Krankenbetten der Stadtpatienten wohl gegeben zu sein. Freilich muss dann der Lehrer alle Unbequemlichkeiten der Krankenbesuche in den Wohnungen und der Behandlung unter ungünstigen Verhältnissen willig auf sich nehmen, um den Schülern zu zeigen, was später von ihnen verlangt wird, was der Arzt leisten muss und was er leisten kann.

Mit einer solchen „ärztlichen“ Schulung der „Mediziner“ ist es aber nicht vereinbar, wenn in deutschen Landen eine medizinische Poliklinik nach der anderen ihrer Selbständigkeit beraubt wird und wenn immer mehr Polikliniken der Klinik angegliedert werden.

Nur von selbständigen Lehrern, die durch ihre Erfahrung und durch den Ernst ihrer Berufsauffassung den Schülern Eindruck machen, werden die Persönlichkeiten herangebildet, welche einst von ihren Kranken die für eine erfolgreiche Behandlung so notwendige Achtung sich zu verschaffen wissen und die es verstehen, das gesunkene Ansehen ihres Standes wieder zu heben.

Wir klinischen Lehrer müssen uns klar darüber sein, dass die Ausbildung des ärztlichen Nachwuchses, dass der Geist, in dem wir ihn erziehen, entscheidend ist für die Stellung, die der Arzt künftig in unserem Volke einnehmen wird.

Der Rückgang des ärztlichen Ansehens ist mit der einseitig materialistisch-morphologischen Auffassung des Krankheitsproblems in Zusammenhang zu bringen. Hier liegt letzten Endes auch der Grund zu

einem Organspezialistentum. Eine Ernüchterung des Verhältnisses zwischen Arzt und Kranken war die Folge.

So lange der Arzt bei der Ergründung der Krankheit ein Verständnis für die körperlichen und seelischen Eigenarten für notwendig hielt, wie es früher beim alten Hausarzt der Fall war, wurde die Würde des Arztes schon dadurch gewahrt, dass der Kranke dem Manne, dem er einen Einblick in seine seelische Verfassung gestatten musste, auch Vertrauen und damit Achtung entgegenbringen musste.

Je mehr aber diese seelische Bindung zwischen Arzt und Kranken sich gelockert, je mehr die örtliche Störung mit diagnostischer Technik und lokaler Behandlungsmethode in den Vordergrund tritt, um so mehr nähert sich die ärztliche Leistung der Nüchternheit des Handwerks und die Würde des Arztes ist gefährdet.

Es ist von tiefer symbolischer Bedeutung, dass man heute den Arzt nach Einzelleistungen bezahlt, während man früher dem Herrn Doktor für seine ärztlichen Bemühungen mit Dank ein Honorar übermittelte.

Trotz aller technischen und pharmakologischen Fortschritte der Therapie ist und bleibt der wichtigste Faktor in der Heilkunst die Persönlichkeit des Arztes. Dieser wirkt nicht so sehr durch seine Kenntnis als durch die Art, mit welcher er die Wahrheit sucht und durch die Weise, in der er sich zu den naturwissenschaftlichen Problemen stellt.

Ein solches Problem ist in jedem Einzelfalle die Erkennung des Leidens, das den Kranken zum Arzte führt und die richtige Auswahl der Naturkräfte zur Behebung der Beschwerden.

Darüber hinaus muss sich aber der Arzt als Naturforscher ein Urteil über die Stellung zu verschaffen suchen, welche der Homo sapiens zum Naturganzen, zum Weltall einnimmt.

Mit dem leichten Bekenntnis: „Ignoramus et ignorabimus“ ist es nicht getan.

Freilich wird uns kurzsichtigen und kurzlebigen Menschen ein Ermessen der Unendlichkeit des Raumes und ein Sinn für die Ewigkeit der Zeit für immer versagt bleiben. Nie wird uns Erdenkindern ein wirkliches Erfassen des Überganges der *ἐνέσθλη* in den *βλος*, der Kraft in das Leben, des toten Stoffes in den Bestand des lebenden, sich fortpflanzenden Einzelwesens vergönnt werden.

Um so mehr müssen wir Ärzte Verständnis dafür haben, dass die Menschen von jeher den Drang zur Frage in sich fühlten, wer denn die Gesetze für die belebte und unbelebte Welt geschrieben und dass die Menschen das Bedürfnis hatten, zu ihrem Schöpfer in Beziehung zu treten, ihm Tempel zu errichten und Dome zu bauen und vor dem Weltengeiste in Demut das Knie zu beugen.

Messen wir die grössten Fortschritte unserer naturwissenschaftlich-technischen Zeit an dem noch Unbekannten, so müssen wir zugeben, dass jede Entdeckung klein erscheint und nur neue Rätsel aufwirft.

Der Arzt, der vor sich selber ehrlich ist, empfindet bitter die Unzulänglichkeit seines Wissens und Könnens. Und will er wirklich ein Arzt für Leib und Seele sein, so muss er Achtung davor haben, dass andere dort anbeten, wo für ihn die Grenze seiner Erkenntnis liegt.

Gerade wir Ärzte können uns bei unseren Kranken von der beglückenden Wirkung des Gottesglaubens und von der seelenstärkenden Kraft des Gebetes überzeugen.

Aber auch vom Arzte und von dem Naturforscher, der sich nicht in enge, von Menschen erdachte Dogmen einzwängen lässt, ist zu verlangen:

Ehrfurcht vor dem Unerforschbaren.

Die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin musste im vergangenen Jahre wieder schmerzlich empfinden, wie kurze Grenzen unserm menschlichen Leben und unserm Wirken gesteckt sind.

In verhältnismäßig jungen Jahren wurde unser Kassensführer Dr. Wilhelm Koch, Wiesbaden, ein Opfer jener heimtückischen Krankheit, deren ungünstige Einwirkung auf das Allgemeinbefinden wir heute erörtern wollen. Durch die uneigennützig und treue Verwaltung der Geldmittel unserer Gesellschaft in schwierigen Zeiten hat er über sein Grab hinaus deren Dank erworben.

Rudolf Magnus, Albrecht Kossel und Felix Marchand gehörten zwar nicht dem engeren Kreise unserer Fachwissenschaft an. Ihre Arbeiten bedeuteten aber so grosse Fortschritte für die innere Medizin, dass wir dieser Forscher heute gedenken müssen.

Um unsere Gesellschaft hat sich Kossel durch einen Vortrag aus seinem fruchtbaren Arbeitsgebiet „über Nukleine“ verdient gemacht. Marchand erstattete im Jahre 1904 in der ihm eignen klaren Weise Bericht über die pathologische Anatomie der Arteriosklerose. Das Referat, welches Magnus auf der Kissinger Tagung über die experimentellen Grundlagen der Beurteilung der nervösen Magenstörungen gehalten hat, ist noch in aller Erinnerung.

Aus der Liste unserer Mitglieder strich der Tod die Namen des Bonner Pharmakologen Leo, des trefflichen Lehrers der Jugend und von Theodor Büdingen, Konstanz, der durch die Empfehlung von intravenösen Traubenzuckerinfusionen vielen Herzkranken Erleichterung verschaffte.

Grosse und schwere Lücken hat der unerbittliche Sensemann in die Reihen der nordischen Internisten gerissen.

Mit der vornehmen Persönlichkeit von Dehio verlieren wir nicht nur ein treues Mitglied unserer Gesellschaft, sondern auch einen der letzten der vorzüglichen Vertreter deutscher medizinischer Wissenschaft und deutscher Kultur in Dorpat.

Ein tragisches Geschick fügte es, dass Waldemar Talquist, der innere Kliniker in Helsingfors, das Opfer derjenigen bösartigen Blutkrankheit wurde, deren Rätsel er durch das ergebnisreiche Studium der Bothriocephalusanämie zu lösen suchte.

Besonders schwer vermissen wir heute alle die mächtige eindrucksvolle Persönlichkeit des Klinikers in Lund. Karl Petréen gehörte mit seiner Forschungsrichtung und mit seinem Herzen zu uns. In einer Zeit, in welcher deutsche wissenschaftliche Versammlungen vom Auslande gemieden wurden, kam er. Und nie mit leeren Händen! Immer wusste er aus seinen vielseitigen Arbeitsgebieten wertvolle Gaben zu spenden. Die Treue und Anhänglichkeit, die er seinem deutschen Lehrer Naunyn und seinen deutschen Freunden gehalten, soll unvergessen bleiben.

Aber auch in unseren eignen Reihen, unter den deutschen Klinikern, klaffen Lücken.

Vor unser inneres Auge tritt Erich Meyer mit seinem klaren, frohen Blick. Er suchte nicht das Kleine, sondern den Zusammenhang der Dinge. Grosse Hoffnungen haben wir mit ihm begraben.

Zu Franz Penzoldt trat der Tod als Freund; er erlöste ihn von den Beschwerden des Alters. Unserer Gesellschaft wurde viel genommen. Wiederholt erstattete Penzoldt hier Referate über die Phthisiotherapie. Seine Stärke lag in der Krankenbehandlung. Gleichzeitig Internist und Pharmakologe hat er dieser grössten ärztlichen Aufgabe seine Lebensarbeit gewidmet. Er war unser Ehrenmitglied.

Noch einer, dem unsere Gesellschaft diese Ehre erwiesen, ist von uns gegangen. Ein Zeuge der grossen Leistungen einer vergangenen Zeit ragte Lichtheim in unsere Tage hinein. Ein Patriarch, durch die Bedeutung seines Schaffens und durch die Weisheit seines Alters gleich ehrfurchtgebietend.

Den Männern, die dorthin gegangen, wohin wir alle eilen, schuldet die Deutsche Gesellschaft für innere Medizin aufrichtigen Dank.

Sie waren Mehrer unseres Reiches.

Ein grosses verantwortungsvolles Erbe hinterliessen sie. Wir müssen es erwerben, erkämpfen, um es zu besitzen. Und dies Erbe heisst seit Frerichs

Wahrung der Einheitsidee der inneren Medizin.

## **II.**

# **Referate,**

**nebst den anschliessenden Vorträgen und  
Aussprachen.**

## I.

# Stoffwechsel der Karzinomzelle.

Von

Otto Warburg (Berlin-Dahlem).

(Referat.)

So verschiedenartig die karzinombildenden Reize auch sind, alle müssen sie die gleiche physikalisch-chemische Veränderung in den normalen Körperzellen hervorbringen. Über eine solche von allen karzinombildenden Reizen erzeugte physikalisch-chemische Veränderung habe ich hier zu sprechen. Ich werde dabei das experimentelle in den Vordergrund stellen und — selbst auf die Gefahr hin, Sie zu langweilen — die Einwände erwähnen, die gegen die Experimente gemacht worden sind. Es kommt mir darauf an, zu zeigen, dass es sich nicht um eine Theorie handelt, die die vorhandenen Theorien über das Karzinom um eine weitere vermehrt, sondern um eine allgemein gültige Tatsache.

## I.

Bringt man Karzinomzellen in sauerstoffgesättigtes Serum, so findet man neben der Atmung eine Spaltung von Zucker zu Milchsäure. Pro Stunde werden 5 bis 10% des Gewebegewichts an Milchsäure gebildet, das ist etwa die Milchsäurebildung eines stark arbeitenden Muskels in der Erstickung. Da die Milchsäurebildung des erstickten Muskels schon lange bekannt ist, so kann man sich fragen, warum die Milchsäurebildung des Karzinoms erst jetzt gefunden worden ist. Es sind hier drei Umstände, von denen jeder alleine zur Erklärung genügt, anzuführen:

1. Menschliche Karzinome, wie sie der Chirurg extirpiert, bestehen in der Regel nur zum kleinsten Teil aus Karzinomzellen, in ihrer Hauptmasse aus Bindegewebe, Ursprungsgewebe und Nekrosen. Gute Stämme transplantabler Tumoren, die fast hundertprozentig in bezug auf Karzinomzellen sind, hat man noch nicht lange, und man hatte sie keinesfalls in Mengen, wie man sie brauchte, um mit den alten Methoden etwas zu finden.

2. Die Milchsäurebildung der Tumoren hängt von dem Bikarbonatgehalt der Umgebung ab, und ist bei dem Bikarbonatgehalt, den Sidney Ringer im Jahre 1885 für physiologische Versuche vorschrieb, klein. Die Bikarbonatkonzentration des Serums, bei der die Körperzellen leben, ist 15 mal grösser als die Bikarbonatkonzentration Ringers. Da man nun früher bei der 15 mal zu kleinen Bikarbonatkonzentration Ringers arbeitete oder gar, wie Russel und Gye, bei der Bikarbonatkonzentration Null, so konnte man die Glykolyse der Tumoren nicht finden.

3. Will man den wahren Stoffwechsel eines Gewebes *in vitro* finden, so müssen die Objekte sehr dünn — einige  $\frac{1}{10}$  mm dünn — sein und sie müssen dauernd gegen die umgebende Flüssigkeit bewegt werden. Nur so erreicht man eine Annäherung an die Verhältnisse im Körper, in dem sich das Serum in kleinem Abstand an den Zellen vorbeibewegt. Sind die Objekte zu dick oder werden sie nicht dauernd gegen das Serum bewegt, so treten Verarmungserscheinungen an den Gewebeoberflächen auf und der Stoffwechsel kommt zum Stillstand. Stellt man also die Gewebe in Serum oder Salzlösung in den Brutschrank, so kann man ihren Stoffwechsel, selbst wenn man ab und zu umschüttelt, nicht messen. Was man dann findet, ist nicht der Stoffwechsel, sondern ein minimaler Stoffumsatz, bedingt durch zufällige Diffusions- und Konvektionsgeschwindigkeiten.

Noch heute werden diese drei Punkte nicht immer beachtet und so gibt es Kontroversen, die auf einem Gebiet schaden, auf dem nur wenige den methodischen Teil der Arbeiten beurteilen können. Als Beispiel führe ich eine Arbeit von Fahrig aus dem Münchener pathologischen Institut an. Fahrig stellte Gewebeschnitte her und stellte sie unter öfterem Umschütteln 20 Stunden in den Brutschrank. Die Versuchszeit war 60 mal grösser, als es notwendig und zweckmäßig war; Gelegenheit für einen normalen Stoffaustausch war nicht gegeben. Fahrig fand für das Rattensarkom, dessen Milchsäurebildung durch Messungen aus den verschiedensten Instituten der Welt heute sehr genau bekannt ist, nur wenige Prozente des wahren Werts. Er fand ferner für Faszie — deren Stoffwechsel minimal ist — der Grössenordnung nach denselben Stoffwechsel wie für das Rattensarkom. In Wirklichkeit hat Fahrig den Stoffwechsel seiner Gewebe gar nicht gemessen, sondern zufällige Stoffumsätze an ihren Oberflächen.

Ich erwähne eine zweite Kontroverse, mit Blanchetière in Paris. Blanchetière fand die Milchsäuregärung der Tumoren und fand auch die von uns angegebenen Werte. Wegen eines Druckfehlers in einem ausländischen Referat ist er der Meinung, dass wir nicht 10 % Milchsäure, sondern 16 mal mehr, nämlich 165 % pro Stunde, angegeben hätten und erklärt die Differenz durch bakterielle Verunreinigung. Dieser Vorwurf, schon vorher von Uhlenhuth erhoben, ist bemerkenswert, weil ihm eine falsche Vorstellung von der Grösse des Bakterienstoffwechsels zugrunde liegt. Selbst Bakterien haben keinen unendlich grossen Stoffwechsel. 165 % Milchsäure pro Stunde, durch Bakterien gebildet, würde bedeuten, dass die gesamte Zellsubstanz aus Bakterien bestand. Die Bakterienangst ist eine Reminiszenz an die Brutschrankversuche vergangener Zeiten. Gegenüber diesen Versuchen, in denen man mit enormen Gewebemengen in langen Zeiten minimale chemische Umsätze erzielte, war Angst vor Bakterien am Platze. Hier jedoch, wo in kurzen Zeiten Stoffumsätze gefunden werden, die von der Grössenordnung des Gewebegewichts sind, kommt eine Wirkung von Bakterien nicht in Frage. Auch ist es leicht, gute Stämme transplantabler Tumoren bakterienfrei zu züchten

und ihren Stoffwechsel unter den Bedingungen der Asepsis zu messen, wie es in unseren Arbeiten ausführlich beschrieben wurde.

Um die Milchsäurebildung der Tumoren zu messen, benutzen wir im allgemeinen manometrische Methoden. Alles wesentliche auf dem Gebiet der Zellphysiologie ist in den letzten Jahren mit diesen Methoden gefunden worden. Da Methoden nach ihrem Erfolg zu beurteilen sind, so sollte man die manometrischen Methoden nicht als indirekt oder unspezifisch kritisieren und ihnen nicht alte Methoden der Zuckerbestimmung, die um nichts spezifischer sind, entgegenhalten. In unseren ersten Arbeiten über den Stoffwechsel der Tumoren sind die manometrischen Methoden — für den Fall der Tumoren — durch verschiedene unabhängige chemische Methoden geprüft worden. Es ist ferner die Milchsäure als Zinksalz isoliert und analysiert worden. Heute benutzen wir die glykolytische Wirkung des Karzinoms präparativ zur Darstellung optisch aktiver Milchsäure, da die Karzinomgärung eine besonders reine Milchsäuregärung ist.

Die Milchsäuregärung der Tumoren, *in vitro* gefunden, kann auch im lebenden Tier nachgewiesen und untersucht werden, indem man, wie es Cori zuerst tat, die Milchsäure in dem zu- und abfließenden Blut der Tumoren jodometrisch nach Clausen bestimmt. Allerdings erhält man dabei keine absoluten Werte für die Milchsäureproduktion, da man bei der komplizierten Gefäßversorgung der Tumoren die Strömungsgeschwindigkeit nicht messen kann. Bestimmt man aber in dem zu- und abfließenden Blut neben dem Zuwachs an Milchsäure die Abnahme an Sauerstoff, so erhält man das Verhältnis zwischen Atmung und Glykolyse. Wir finden dieses Verhältnis, für ein Sarkom der Ratte, *in vitro* und *in vivo* gleich.

Im ganzen steht heute fest und herrscht Übereinstimmung darüber, dass die Karzinome unter aeroben Bedingungen Zucker zu Milchsäure spalten und dass dabei die von uns angegebenen Mengen an Milchsäure, 5 bis 10% des Gewebegewichts pro Stunde, auftreten. Dies gilt für die Karzinome des Menschen, für die transplantierten Tumoren von Ratte, Maus und Huhn, schliesslich auch für die primären und transplantierten Teerkarzinome der Maus. Die Erscheinung ist also unabhängig von Tierart, Ursprungsgewebe und Entstehungsreiz.

## II.

Durch die aerobe Glykolyse unterscheidet sich das Karzinom von dem normalen Wachstum, und — wenn man von der Netzhaut absieht — von dem Stoffwechsel der intakten Körperzellen überhaupt. Vor 80 Jahren zeigte Liebig, dass der normale Körper unter seinen normalen Lebensbedingungen keine Milchsäure ausscheidet sondern umgekehrt eingeführte Milchsäure zum Verschwinden bringt. Der normale Körper verhält sich also in bezug auf Milchsäure umgekehrt wie das Karzinom. Dasselbe gilt nach Embden für die natürlich und künstlich durchblutete Leber, nach Meyerhof für den herausgeschnittenen Muskel. Die neuer-

dings in der Karzinomliteratur auftauchende Behauptung, dass alle Körperzellen wie die Karzinomzellen aerob glykolyisieren, steht nicht nur in Widerspruch zu unseren Versuchen, sondern zu einer fast jahrhundertalten, immer wieder bestätigten Erfahrung der Physiologie.

Von dem Unterschied zwischen dem Karzinom und dem normalen Wachstum überzeugt man sich am besten durch Versuche am lebenden Tier. Dass Blut, das von einem Tumor abfließt, mehr Milchsäure enthält, als das zufließende Blut, ist schon gesagt worden. Entsprechende Versuche haben Wind und v. Oettingen für das normale Wachstum ausgeführt, indem sie die Milchsäure in dem zu- und abfließenden Blut des graviden Uterus bestimmten. Sie fanden in dem abfließenden Blut nie mehr Milchsäure, als in dem zufließenden Blut, sondern im Mittel etwas weniger Milchsäure in dem abfließenden Blut. Wie der normale ausgewachsene Körper, so scheidet also auch das System Embryo + Plazenta + Uterus im Leben keine Milchsäure aus.

Bei der Untersuchung der Gewebe *in vitro*, in sauerstoffhaltigem Serum, haben wir nur ein normales Organ gefunden, das aerob glykolyisiert, die Netzhaut, deren aerobe Glykolyse im Mittel um 1000 % grösser ist, als die aerobe Glykolyse der Tumoren. Von grosser Bedeutung für die Physiologie der Sehzellen, durch das Quantitative von der Glykolyse beim Wachstum geschieden, lehrt die Glykolyse der Netzhaut, dass derselbe chemische Vorgang im Körper verschiedenen Zwecken dient.

Ausser der Netzhaut haben wir *in vitro* untersucht: Muskel, Leber, Niere, Milz, Schilddrüse, Pankreas, Submaxillaris, Ganglien der Grosshirnrinde, Ganglien des Ganglion coeliacum, Darmschleimhaut, Thymus, Nebenniere, Hypophyse, Epithelkörperchen, Embryonen bis herab zu 1 mgr Gewicht, Lunge, Leber, Milz und Niere von Embryonen, Chorion, Amnion, Hoden, Ovarium, Knochenmark, Leukozyten, Blutplättchen. Alle diese Organe und Zellarten scheiden *in vitro*, in sauerstoffgesättigtem Serum, keine Milchsäure aus, oder Mengen, die gegen ihren Stoffwechsel zu vernachlässigen sind. Viele, wie Muskel, Leber, Ganglienzellen bringen im Gegenteil dem Serum hinzugefügte Milchsäure zum Verschwinden. Durch die aerobe Glykolyse unterscheidet sich also das Karzinom sowohl von seinen Ursprungsgeweben, als auch von dem normalen Wachstum.

### III.

Das Ergebnis, das Karzinom und normales Wachstum durch die Milchsäuregärung unterscheidet, sollte nicht vermengt werden mit den in der Literatur vorliegenden Angaben über den sogenannten Fermentstoffwechsel der Tumoren. Man versteht darunter die fermentative hydrolytische Spaltung von Eiweiss, Kohlehydrat und Fett, also Reaktionen, die keine Energie liefern und die deshalb mit der Tätigkeit der Zelle in keinem näheren Zusammenhang stehen. Ob diese Hydrolysen, die man am besten als Verdauungsreaktionen zusammenfasst, in den Karzinomen schneller oder langsamer gehen, als in normalen wachsenden Zellen, wissen wir nicht, da bei den früheren Versuchen über den Ferment-

stoffwechsel die Karzinome nicht mit normalen wachsenden Zellen verglichen worden sind, sondern mit willkürlich gewählten Geweben. In einer neueren Arbeit, von Edlbacher, ist auf Vergleichbarkeit des Zellmaterials geachtet und hier findet Edlbacher — für die Wirkung der Arginase — keinen Unterschied zwischen Karzinom und normalen wachsenden Zellen.

Im Gegensatz zu den Verdauungsreaktionen ist die Spaltung des Zuckers zu Milchsäure eine innere Oxydation, bei der chemische Energie frei wird. Diese Energie kann, wie Okamoto und Wind gezeigt haben, von der Tumorzelle für Leben und Wachstum der Tumoren ausgenutzt werden, woraus aber nicht folgt, dass die Atmung für Leben und Wachstum der Tumoren überflüssig ist. So wenig es Karzinomzellen ohne Glykolyse gibt, so wenig gibt es Karzinomzellen ohne Atmung. Es ist also das Gemisch von Atmung und Gärung, das in der Karzinomzelle die treibenden Kräfte liefert, während die Kräfte beim normalen Wachstum aus einer energieliefernden Reaktion, der Atmung, stammen. Da die energieliefernden Reaktionen, zeitlich betrachtet, primärer sind, als alle übrigen Vorgänge in der lebendigen Substanz, können wir auch sagen: in einer wachsenden Zelle erzeugt die Atmung das geordnete, das Gemisch von Atmung und Gärung das ungeordnete Wachstum. Diese Wirkung der chemischen Kräfte auf die Form können wir nicht erklären, sondern müssen sie hinnehmen als einen Zusammenhang, der besteht.

#### IV.

Die aerobe Glykolyse ist keine unabhängige Reaktion, sondern eine resultierende Reaktion aus zwei unabhängigen: der Atmung und der anaeroben Gärung.

Liebig und Araki fanden für den ganzen Körper, Fletcher und Hopkins für den herausgeschnittenen Muskel, dass in der Erstickung Kohlehydrat zu Milchsäure gespalten wird. Beim Übergang zu aeroben Bedingungen verschwindet diese Glykolyse. Die Atmung hemmt, wie Pasteur es ausdrückt, die Gärung. Nach einer Theorie von Meyerhof beruht diese hemmende Wirkung der Atmung auf einer Rückbildung der Gärungsprodukte zu Kohlehydrat. Es wäre also die Hemmung der Gärung nur eine scheinbare. Wir wollen hier, wo es auf das experimentelle ankommt, von Meyerhofs Theorie absehen, die im Augenblick unter den Karzinomforschern mehr Verwirrung stiftet als Nutzen. Ob also die Gärungsprodukte unter der Wirkung der Atmung im Augenblick ihres Entstehens wieder verschwinden oder ob sie erst gar nicht entstehen, soll uns gleichgültig sein.

Vergleicht man in der Erstickung den Stoffwechsel der verschiedenen Gewebe, so findet man, wieder mit Ausnahme der Netzhaut, die stärkste Gärung in den wachsenden Geweben, sei es, dass man Embryonen untersucht, sei es regenerierende Gewebe im ausgewachsenen Tier, zum Beispiel Knochenmark. Es ist ein für das Karzinom fundamentales Ergebnis, dass die anaerobe Gärung in den normalen wachsenden Zellen ebenso

gross ist, wie in den Tumoren. In der Erstickung gibt es keinen Unterschied zwischen dem Karzinom und dem normalen Wachstum. Beide Formen des Wachstums unterscheiden sich also nicht durch die Fähigkeit zu gären, sondern durch die Wirkung der Atmung, die in normalen Zellen die Gärung zum Verschwinden bringt, in dem Karzinom nicht. Die Atmung des Karzinoms ist unzulänglich.

In den menschlichen Karzinomen und in den meisten transplantierten Tiertumoren ist die Atmung unzulänglich aus dem einfachsten Grund: sie ist zu klein. Wir haben aber auch Tierkarzinome gefunden — die ersten Beispiele waren zwei Stämme des englischen Cancer research Fund — in denen die Atmung gross war und gleichwohl nicht imstande war, die Gärung zum Verschwinden zu bringen. Wir haben also in den Karzinomen verschiedenartige Störungen der Atmung, zu kleine stark wirksame oder grosse, aber unwirksame Atmung. In beiden Fällen ist die Folge der Störung aerobe Glykolyse.

#### V.

Unter diesen Umständen ist es von grossem Interesse, Störungen der Atmung in normalen wachsenden Zellen künstlich zu erzeugen, wie sie in den Karzinomen vorkommen, also elektive Schädigungen der Atmung, die von den beiden Stoffwechselreaktionen nur die Atmung treffen.

Ich führe einige Beispiele an. Freie Blausäure hemmt elektiv die Atmung, der Äthylester der Blausäure hemmt elektiv die Wirkung der Atmung auf die Gärung, ohne die Atmungsgrösse herabzusetzen. Die Folge ist in beiden Fällen aerobe Glykolyse, wie in den Karzinomen. Elektive Schädigung der Atmung bewirken auch temporäre Erstickung wachsender Zellen, ferner die sogenannten physiologischen Salzlösungen. Bringt man zum Beispiel Knochenmarkzellen, deren Stoffwechsel in Serum normal ist, in Ringerlösung, so verschwindet im Lauf einiger Stunden die Atmung, während die Fähigkeit zu gären, lange Zeit erhalten bleibt. Die Folge ist aerobe Glykolyse, die in dem Maß zunimmt, als die Atmung abnimmt. Deshalb glykolisieren Exsudatleukozyten aerob, was P. A. Levene im Jahre 1912 fand und Bakker im vergangenen Jahre von neuem feststellte.

Elektive Schädigung der Atmung und deshalb aerobe Glykolyse findet man ferner überall da, wo Körperzellen zugrunde gehen. Beim Zugrundegehen der Körperzellen verschwinden die beiden Stoffwechselreaktionen nicht gleichzeitig, sondern die Atmung verschwindet schneller als die Gärung. Auch hierfür seien Beispiele angeführt.

Bei der Entwicklung der Augenlinse verwandelt sich Epithel in fast kernloses Stützgewebe. Embryonales Epithel hat den Stoffwechsel normaler wachsender Zellen, die ausgewachsene Linse einen Stoffwechsel von nahezu Null. Untersucht man nun, was Dr. Fujita getan hat, den Stoffwechsel in der Übergangszeit, wenn die Kernmasse des Gewebes schon klein geworden ist, so findet man eine kleine Atmung und eine grosse aerobe Glykolyse. Wahrscheinlich wird man dasselbe finden bei

der Entstehung der Haare, der Zähne, der Lederhaut usw., wenn es gelingt, den richtigen Augenblick bei der Umbildung der Zellen zu fassen.

Ein zweites Beispiel sind die kernlosen roten Blutzellen der Säugtiere, das Objekt, an dem Claude Bernard die Glykolyse der Körperzellen entdeckte. Der Stoffwechsel dieser Zellen ist klein, wenn man das Hämoglobin zur Zellsubstanz rechnet, aber gross, wenn man — was sachgemäßer ist — das Hämoglobin von der Zellsubstanz abzieht und nur das Gewicht der Stroma berücksichtigt. Man findet dann, nach Messungen und Rechnungen von Dr. Burger, eine Glykolyse, die von der Grössenordnung der embryonalen Glykolyse ist. Dabei ist die Atmung der kernlosen Erythrozyten klein und nicht imstande, die Glykolyse zum Verschwinden zu bringen. In den kernhaltigen Erythrozyten jedoch, zum Beispiel der Vögel, ist die Atmung gross und reicht zur Hemmung der Glykolyse aus. Wenn also die Erythrozyten unter Verlust ihres Kerns als Zellen zugrunde gehen, so verschwindet die Atmung schneller, als die Glykolyse und man hat als Übergangsstoffwechsel aerobe Glykolyse.

Aus allen diesen Beispielen, die zum Teil den ersten Dahlauer Arbeiten entnommen sind, sieht man, dass der sogenannte Karzinomstoffwechsel — der Karzinomstoffwechsel „an sich“ — nicht spezifisch für das Karzinom ist. Zu dem Karzinom gehört nicht nur ein bestimmter Stoffwechsel, sondern eine lebendige teilungsfähige Zelle.

Hier kann man fragen, ob es denn sicher ist, dass der Stoffwechsel, den wir in den Karzinomen messen, wirklich zu den wachsenden Karzinomzellen gehört und nicht zu den nekrotischen Zellen oder Zellen, die auf dem Weg zur Nekrose sind. Unter den vielen Einwänden, die gemacht worden sind, habe ich merkwürdigerweise diesen — der einzige, der eine gewisse Berechtigung gehabt hätte — nicht gesehen. Es ist auf ihn zu antworten 1. dass der Stoffwechsel nekrotischer Karzinomzellen Null ist und 2. dass es Impfserien guter Tumorstämme gibt, die nicht nekrotisieren. Untersucht man in solchen Serien die kleinsten eben sichtbaren Knötchen und daneben Schnitte aus grossen Tumoren, so findet man keinen Unterschied im Stoffwechsel. Der Stoffwechsel, den man misst, kann also nur der Stoffwechsel der intakten Tumorzellen sein, da Zellen, die auf dem Weg zur Nekrose sind, in zu kleiner Menge vorkommen, um bei der Messung des Stoffwechsels ins Gewicht zu fallen.

## VI.

Zum Schluss warne ich Sie, an das, was ich vorgetragen habe, Hoffnungen in bezug auf die Heilung des Karzinoms zu knüpfen.

Die Aufgabe, das Karzinom zu heilen, klingt jetzt einfach, da man sie physikalisch-chemisch formulieren kann, gibt es kein Karzinom, dessen Atmung nicht gestört ist, so könnte man das Karzinom heilen, wenn man die Störung der Atmung rückgängig machen könnte. Nun wissen wir zwar, was das Atmungsferment ist, wir wissen

aber nicht, was das Gärungsferment ist und wir kennen nicht den Mechanismus, nach dem die Atmung die Gärung hemmt. Es fehlen also noch notwendige Vorkenntnisse, und ich würde es für einen Kunstfehler halten, schon heute die Arbeitsrichtung nach praktischen Zielen zu orientieren.

## II.

### **Klinische Beobachtungen über den Einfluss des Krebses auf den Stoffwechsel.**

Von

Prof. E. Grafe (Würzburg).

(Referat.)

Die morphologische Sonderstellung der malignen Tumoren mit ihrer Tendenz zum schrankenlosen Wachstum und zur Metastasierung ist dem Pathologen schon lange bekannt. Bezüglich der chemischen Eigenart der Geschwülste darf ich auf die Ausführungen meines Vorredners verweisen, der an der Hand ganz neuartiger und prinzipiell sehr bedeutungsvoller Befunde des Karzinomproblems pathogenetisch als ein reines Stoffwechselproblem aufgefasst hat. Blumenthal u. a. haben früher schon ähnliche Anschauungen hypothetisch geäußert.

Angesichts dieser Tatsache drängt sich die Frage auf, ob und in welcher Weise diese pathologischen und chemischen Gewebeeigentlichkeiten im Stoffwechsel des erkrankten Organismus sich auswirken. Gibt es eine spezifische Reaktion bei Kranken mit malignen Tumoren? Diese Frage ist nicht nur theoretisch, sondern vor allem praktisch von grösster Bedeutung, denn mit ihrer Beantwortung steht oder fällt die so ausserordentlich wichtige spezifische Karzinomdiagnose, deren wir so dringend bedürfen. Mein Referat wird sich mit diesen Dingen nur hinsichtlich des Stoffwechsels im gewöhnlichen Sinne wie des Gesamtstoffwechsels mit seinen einzelnen Komponenten befassen, während Herr Kollege Sachs die feineren serologischen Reaktionen, die im Grunde natürlich auch nur Stoffwechselvorgänge darstellen, behandeln wird.

Der intuitiv, um nicht zu sagen primitiv urteilende Arzt, der sich lediglich auf seine klinischen Beobachtungen an Kranken mit malignen Tumoren stützt, hat von jeher den Standpunkt eingenommen, dass von dem Geschwulstgewebe ganz besondere Einwirkungen auf den Gesamtorganismus ausgehen müssen. Er spricht im fortgeschrittenen Stadium dieser Erkrankung von einer Kachexie. Das Wort, das schlechten Zustand, körperliche Zerrüttung, bedeutet, findet sich schon in den Aphorismen des Hippokrates. Platon stellt ihm die Euexia gegenüber. Auch die mittelalterlichen Ärzte brauchten es durchaus im

antiken Sinne. Es hat aber im Laufe der Zeit eine prägnantere Bedeutung angenommen, die sich nicht scharf definieren lässt. Grawitz möchte die Kachexie als Siechtum dem Marasmus, der Abzehrung, gegenüberstellen. Es ist ein Stempel, den vor allem maligne Tumoren, daneben aber auch sonst zehrende chronische Krankheiten wie Tuberkulose, Avitaminosen, innersekretorische und Blutkrankheiten dem Gesamtorganismus aufprägen, wobei neben einer mehr oder weniger starken Abmagerung ein eigentümlich blasses Hautkolorit, herabgesetzter Gewebsturgor, Schlawheit der Züge, Haltung und Bewegung, Energielosigkeit, gedrückte Stimmung usw. im Vordergrund stehen. Nicht alle malignen Tumoren zeigen eine Kachexie in gleicher Weise, Art, Stadium und Sitz der Tumoren sowie ihr Zerfall und ihre Metastasierung ist dafür von Bedeutung.

Wodurch kommt diese bei malignen Tumoren oft ganz besonders geartete, wenn auch nicht im einzelnen näher definierbare Kachexie zustande? Was ist ihr Wesen? Warum sterben diese Kranken, auch ohne dass lebenswichtige Organe anatomisch weitgehend zerstört werden oder das Herz primär versagt? Die Unterernährung allein kann vielfach nicht das Entscheidende sein, denn die Gewebsdefizite betragen beim Tode manchmal nur wenige Prozente des Normalgewichtes oder können vereinzelt bei hohem Ausgangsgewicht sogar ganz fehlen.

Man kann sich vielfach dem Eindrücke nicht entziehen, dass hier ein gewisses deletäres Agens mit im Spiele ist, das tiefer in die Funktionen des Körpers als in seine Stoffbestände und seine Morphologie eingreift. Diese Überzeugung hat trotz aller bisherigen Misserfolge immer wieder dem Studium des Stoffwechsels des Karzinomgewebes und der Karzinomträger neuen Impuls gegeben.

Versuchen wir den gegenwärtigen Stand der Forschung in den wichtigsten Punkten zu skizzieren zugleich mit den Perspektiven, die sich in praktisch diagnostischer Hinsicht daraus ableiten lassen.

Überall da, wo Körpersubstanz und Körperkraft rasch dahinsiechen, muss in der Stoffwechselbilanz ein Missverhältnis zwischen Einnahmen und Ausgaben bestehen. Die Verminderung der Nahrungszufuhr liegt bei den meisten Karzinomatösen klar zutage, zumal, wenn die Verdauungsorgane Sitz der Erkrankungen sind. Doch wäre es durchaus falsch und oberflächlich geurteilt, mit dieser Feststellung die Frage der Abmagerung als im Prinzip gelöst zu betrachten, denn das Missverhältnis zwischen Nahrungsbedarf und Nahrungsaufnahme könnte sehr wohl auch durch eine Erhöhung des Bedarfs bedingt sein. Auch klinisch deutet mancherlei darauf hin. Erhöhte Anforderungen könnten sowohl in quantitativer, d. h. energetischer Richtung hinsichtlich des Nahrungsbedarfs wie hinsichtlich der qualitativen Zusammensetzung der Nahrung entstehen. Wir kommen somit zur Frage des Verhaltens des Gesamtstoffwechsels. Obwohl sie wegen ihrer allgemeinen und überragenden Bedeutung m. E. an die erste Stelle gehört, ist sie aus methodischen Gründen merkwürdigerweise erst zuletzt in Angriff genommen.

Das Karzinomgewebe selbst zeigt nach Warburg, der mit seiner Schnittmethode bei maximaler Sauerstoffversorgung arbeitete, keine sicheren Abweichungen von der Norm, während Ryssel und seine Mitarbeiter, sowie Watermann und Dirken, und Ahlgren, die sämtlich andere, meist wohl weniger zuverlässige Methoden anwendeten, übereinstimmend Erhöhungen fanden. Auch die Untersuchungen bei Mäusen und Ratten mit experimentell erzeugten malignen Tumoren fielen wechselnd aus. Chisholms normalen Werten stehen Erhöhungen bei Cohnheim und v. Dungern, Erniedrigungen bei Händel und Tadenuma, sowie Remond, Sendrail und Lasalle gegenüber.

Beim Menschen untersuchte zuerst Kraus 1891 vier Karzinomkranke, die zwar fieberfrei, aber beträchtlich anämisch waren. Er betrachtete seine Zahlen, die bis 5,94 ccm O<sub>2</sub> pro kg und 1' anstiegen, noch als normal, während nach unseren heutigen Vorstellungen einmal eine sichere, zweimal eine wahrscheinliche Steigerung vorlag. Svensons Beobachtungen bei einem Kardiakarzinom ergaben zu wechselnde Werte, um verwertbar zu sein, Magnus-Levy sah unter drei Fällen einmal eine geringe Erhöhung.

Die ersten systematischen und zwar langfristigen Respirationsversuche stellte ich 1914 gemeinsam mit Fräulein Wallersteiner an. Unter den 34 Fällen, die weder mit Fieber, noch mit stärkerer Anämie, noch sonst einer stoffwechselsteigernden Komplikation einhergingen, waren viermal starke bis 50% betragende Steigerungen da, 15mal geringe Erhöhungen, die z. T. nach Operationen wieder verschwanden. In dem grossen Material von Boothby und Sandiford war der Gesamtumsatz in 65% der Fälle normal ( $\pm 15\%$ ), in 30% gingen die Zahlen über 16—20% hinaus. In den 18 Fällen von Geldrich und Heksch lassen sich die Zahlen wegen ungenügender Angaben über Gewicht und Länge der Kranken nicht beurteilen. Über 48 Fälle berichteten kürzlich aus der Eiselsberger Klinik Heindl und Trauner mit der Kroghschen Methodik. In 70% fanden sich Erhöhungen über 10%, in 56% über 15% bis maximal 47%. Der Vergleich mit dem klinischen Bilde ergab Steigerungen vor allem bei progredientem Wachstum und grossen Geschwulsten zumal des Intestinaltraktus und der Gallenblase, während Epitheliome und Mammatumoren meist normalen Grundumsatz zeigten. Fast alle Fälle mit normalem Stoffwechsel waren noch operabel, einige schwer operable zeigten mäßige Erhöhungen.

Diese Feststellungen haben, wenn sie auch an einem noch grösseren Materiale wiederkehren, natürlich auch für die Beurteilung des Zustandes, sowie die Frage der Operabilität grosse praktische Bedeutung. Eigene Beobachtungen aus älterer und jüngerer Zeit zeigen, dass auch maligne Tumoren anderer Genese, Lymphosarkome, Lymphdrüsen-sarkome, Hypernephrome und unklare Mediastinaltumoren sehr oft mit Umsatzerhöhungen einhergehen. Unser neues eigenes Material umfasst bisher ca. 40 Fälle, davon lagen in 75% sichere Steigerungen vor, in

25 % normale Werte. Die Steigerungen sind im allgemeinen, wenn auch keineswegs immer, um so grösser, je ausgesprochener die Kachexie ist.

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass der Nahrungsbedarf Karzinomatöser recht beträchtlich gesteigert sein kann, so dass ähnlich wie beim Fieber vermehrter Umsatz und verminderter Appetit in unseliger Weise zusammentreffen. Den Parallelismus zwischen Schwere des klinischen Bildes und Erhöhung des Grundumsatzes konnten auch wir feststellen. Die praktisch-diagnostische Bedeutung solcher Grundumsatzuntersuchungen bei Karzinomatösen oder Karzinomverdächtigen ergibt sich nach dem Gesagten von selbst. Fehlen von Steigerungen spricht nicht gegen ein Karzinom, Erhöhungen jedoch dafür, sofern andere stoffwechselsteigernde Erkrankungen sich ausschliessen lassen. Zumal in der Abgrenzung gegenüber dem Ulcus ventriculi oder duodeni leistet die Grundumsatzbestimmung manchmal recht Gutes.

Wie kommen die Stoffwechselsteigerungen in schweren Fällen zustande? Das ist die Frage, die theoretisch am meisten interessiert. Dass sie vom Tumor ausgelöst werden, kann keinem Zweifel unterliegen, denn nach operativer Entfernung oder erfolgreicher Bestrahlung verschwinden sie, sofern man genügend lange wartet, bis die Primärwirkung der Eingriffe vorüber ist. Das zeigte schon Frl. Wallersteiner, auch aus den Beobachtungen von Heindl und Trauner geht das in einzelnen Fällen klar hervor. Zur Entscheidung der Frage, ob das Karzinom als solches oder seine Komplikationen wie starke Anämie, Fieber, Verjauchungen usw. als auslösendes Moment anzusehen sind, kommen natürlich nur solche Fälle in Betracht, in denen die genannten, an und für sich schon Stoffwechsel steigernden Begleiterscheinungen fehlen. Meine eigenen Beobachtungen beziehen sich meist auf afebrile, nicht hochgradig anämische Fälle, so dass zweifellos auch das unkomplizierte Karzinom Steigerungen des Gesamtstoffwechsels in fast der Hälfte der Fälle auslösen kann. Das Karzinomgewebe muss also Stoffe enthalten, die in dieser Richtung wirken. Ihre Natur ist vorläufig durchaus noch unklar, doch soll auf diese Frage erst später eingegangen werden. Die zweite Frage betrifft den Mechanismus dieser Stoffwechselsteigerung. Kommt sie peripher oder auf dem Umwege über die zentralnervösen Regulationsapparate zustande? Wir suchten diese Frage zu entscheiden durch die Beeinflussung der Umsatzsteigerungen mittels antipyretischer Mittel. Wie Gessler zeigte, lassen sich die afebrilen Stoffwechselsteigerungen durch Pyramidon bei der Sepsis, Basedow usw. herabsetzen. Bei Karzinomatösen ist uns das bisher nie sicher gelungen. Es würde das für einen peripheren Angriff sprechen. Dann aber müsste Chinin wirksam sein, aber auch das war nie der Fall. Das gleiche refraktäre Verhalten gegenüber allen Antipyretica zeigt nach Untersuchungen von Dr. Strieck auch die Leukämie. Wir wissen also vorläufig noch nichts über den Mechanismus der karzinomatösen Oxydationssteigerung. Um eine rein sekundäre Infektwirkung scheint es sich aber anscheinend nicht zu handeln.

Der Frage der dynamischen Wirkung der Nahrungszufuhr bei den Karzinomatösen ist bisher, so viel ich sehe, kaum Interesse entgegengebracht worden und doch liegt hier ein allgemein biologisches Problem vor, nämlich die Frage, ob hier bei Kranken mit Stoffwechselsteigerungen die dynamische Wirkung der Nahrung in den Dienst der Umsatzerhöhungen gestellt wird, wie Rubner es für die chemische Wärmeregulation gezeigt hat. Das scheint ebenso wie auch im Fieber und nach Striecks Untersuchungen bei der Leukämie auch bei Karzinomatösen der Fall zu sein. Die dynamische Wirkung des Eiweisses fällt meist sehr gering aus.

Ein Teilproblem des Gesamtstoffwechsels ist auch die Frage nach der Art der Zersetzungen, vor allem ihre Vollständigkeit. Störungen in grösserem Umfange müssten sich im Respirationsversuch fassen lassen. Das ist aber nicht der Fall, denn die respiratorischen Quotienten zeigen keine sicheren Abweichungen von der Norm. Feinere Anomalien lassen sich durch Untersuchungen des Harns erkennen. Summarische Anhaltspunkte dafür ergeben zwei Quotienten,  $\frac{C}{N}$  und neuerdings der Oxydationsquotient,  $\frac{N}{\text{Vakat-O}}$ . Das Bestreben durch Bestimmung des Quotienten  $\frac{C}{N}$  Einblick in den intermediären Stoffwechsel zu bekommen, ist sehr alt. Es geht bis auf Voit zurück. Neuerdings hat vor allem Bickel und seine Schule diesem Faktor umfassende Studien gewidmet und in Anlehnung an Spiro bei einer abnormen Erhöhung von einer dysoxydativen Karbonurie gesprochen, da der Quotient ein Maß ist für die unvollständige, nicht bis zu gasförmigem  $\text{CO}_2$  führende Oxydation des Kohlenstoffs. Bei Karzinomkranken wurde schon früher von Bouchard häufig eine Steigerung des Quotienten über 0,7 gefunden. Bickel und seine Mitarbeiter konnten das kürzlich mit wesentlich verbesserter Methodik bestätigen. Bei 17 Tumorkranken waren 12mal beträchtliche Erhöhungen da. Ein sicherer Parallelismus zur Kachexie bestand dabei nicht (Medwedewa), eher, wenn auch keineswegs immer, eine Beziehung zu den absoluten Werten der N-Ausscheidung.

Karzinomspezifische Erscheinungen liegen hier nicht vor, da die gleichen Quotienterhöhungen auch im Fieber, bei Avitaminosen, im Diabetes und bei anderen Prozessen vorkommen.

Neuerdings hat H. Müller-Königsberg einen in mehrfacher Beziehung zweckmäßigeren und vor allem direkteren Weg zur Ermittlung der ungenügend oxydierten Substanzen im Harne eingeschlagen, indem er nach der Methode von Strebinger den Vakatsauerstoff, d. h. die Menge  $\text{O}_2$ , die zur vollständigen Oxydierung der Harnbestandteile noch nötig ist, in Beziehung zum N-Gehalt setzt und so den Oxydationsquotienten  $\frac{N}{\text{Vakat-O}}$  bildet.

Systematische klinische Untersuchungen sind mit dieser neuen Methode bisher noch nicht angestellt, nur von Büttner liegt eine Mitteilung vor, die sich hauptsächlich auf Diabetiker bezieht.

An der Würzburger Klinik hat Herr Reinwein eingehende Untersuchungen bei Karzinomatösen und Kachexien anderer Genese angestellt.

Bei Karzinomen mit ausgesprochener Kachexie findet man fast immer abnorm niedrige Quotienten, d. h. Werte unter 0,8, während in den Anfangsstadien, besonders beim Rektumkarzinom die Werte meist noch normal sind.

Bei Kachexien wie Blutkrankheiten, chronische Magendarmkatarrhe, Ulzera anderer Genesen waren nur selten Erniedrigungen da, insbesondere fehlen sie so gut wie immer bei schweren chronischen Infekten. So liegt hier eine Reaktion vor, die zweifellos neben ihrem theoretischen Interesse eine gewisse diagnostische Bedeutung hat. Um zuverlässige Resultate zu erhalten, sind gewisse Ernährungsbedingungen einzuhalten. Ein strenger Parallelismus zwischen dysoxydativen Karbonurie und Steigerung des Vakatsauerstoffs liegt sicher nicht vor. Das geht schon allein aus der Tatsache hervor, dass reichliche Zucker

zufuhr den Quotienten  $\frac{C}{N}$  pathologisch erhöht, den Oxydationsquotienten aber in der Richtung der Norm beeinflusst. Biologisch interessant ist das Zusammentreffen von Steigerung des Gesamtstoffwechsels und unvollständiger Oxydation. Der Vakatsauerstoff im Harn ist aber selbst bei abnorm niedrigen Oxydationsquotienten nur ein kleiner Bruchteil, maximal ca. 10 % des durch die Lungen aufgenommenen Sauerstoffs. Wie er sich auf die einzelnen Stoffe verteilt, lässt sich durch fraktionierte Untersuchung leicht entscheiden. Aromatische Stoffe scheinen nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Unter den einzelnen Nährstoffen steht auch für den uns interessierenden Problemenkreis das Eiweiss durchaus an erster Stelle. Auf diesem Gebiete des Stoffwechsels setzten die ersten epochemachenden Versuche zur Ergründung der Ursachen der Karzinomkachexie von F. Müller und von Klemperer ein.

F. Müller fand bei fünf seiner Kranken auffallend hohe N-Abgaben in Harn und Kot und schloss aus dem Vergleich mit den entsprechenden Werten bei gesunden Hungernden, dass der starke Eiweisszerfall nicht durch Appetitlosigkeit und Inanition, sondern durch ein besonderes Zellgift, das aus dem Krebsgewebe ins Blut übertritt, hervorgerufen sei. Dem von Naunyn angenommenen toxogenen Eiweisszerfall beim Fieber stellte er den toxogenen Eiweisszerfall beim Karzinom an die Seite und erblickte hierin eine wesentliche Ursache für das Zustandekommen der Krebskachexie. Zu dem gleichen Ergebnisse kam G. Klemperer, an kalorienreich, aber N-arm ernährten Kranken.

Diese Arbeiten riefen eine grosse Literatur ins Leben. Teils waren es Bestätigungen, teils Ablehnungen, teils wechselten die Resultate beim gleichen Autor. Zieht man den Querschnitt, so zeigt sich, dass sehr hohe N-Verluste nur in höchstens  $\frac{1}{3}$  der Fälle verzeichnet wurden. Es fehlte daher auch nicht an Kritikern, unter denen von Leyden, Blumenthal, und vor allem Aronsohn erwähnt seien.

Heute stellen sich alle diese Untersuchungen in einem ganz anderen Lichte dar, seit wir wissen, dass ein grosser Teil der Karzinomatösen, und zwar gerade die Kachektischen, Steigerungen des Gesamtstoffwechsels aufweisen, die früher ganz unbekannt waren. Damit entfällt die Vergleichsberechtigung mit nichtkranken Unterernährten oder Hungernden.

Eine Beurteilung des Eiweissumsatzes ist, wie vor allem Rubner klar betont, nur möglich, wenn dem Gesamtkalorienbedürfnis vollauf Rechnung getragen wird. Da der N-Verlust in der Regel der feinste Indikator für das Vorhandensein einer Unterernährung ist, kann von einem abnormen Eiweisszerfall nur gesprochen werden, wenn die N-Verluste trotz ausreichender Ernährung eintreten. Das ist aber, wie Wallersteiner an 18 Fällen zeigen konnte, nicht der Fall. Stets konnte ein N-Gleichgewicht erzielt werden, auch N-Ansätze sind bei Überernährung häufig beobachtet.

Will man den Eiweissumsatz vor allem in seinen einzelnen endogen bestimmten Komponenten isoliert verfolgen, so muss man ihm seine Hauptaufgabe, als Kalorienspender zu dienen, ganz abnehmen und das sogenannte N-Minimum untersuchen.

Lauter und Jenke haben an der Müllerschen Klinik diesen ebenso zweckmäßigen, wie mühsamen Weg in drei Fällen beschritten. Bei einem rezidierten Mammakarzinom waren die Werte normal, bei einem primären Leberkarzinom waren sie fast verdoppelt, doch bestanden hier erhöhte Temperaturen und es war das Hauptorgan des Eiweissumsatzes vor allem krank, so dass hier keine Schlüsse über die Genese der erhöhten Werte gezogen werden können. Der dritte Fall mit erhöhtem Werte betraf ein grosses Magenkarzinom mit beträchtlicher Kachexie und sekundärer Anämie. Die zur Erreichung des N-Minimums nötige Kalorienzufuhr war hier vielleicht zu gering. In dem Anteil der einzelnen Komponenten des endogenen N-Umsatzes zeigten sich keine sicheren Verschiebungen.

Auch wir haben uns in einem Fall von grossem ulzeriertem Magenkarzinom davon überzeugen können, dass das N-Minimum stark erhöht war und selbst auf weitere Steigerung der Kalorienzufuhr nicht absank. In zwei anderen klinisch ganz gleich gelagerten Fällen waren die Werte normal.

Ein zwingender Beweis dafür, dass auch das unkomplizierte Karzinom an sich auf eine besondere deletäre Weise den Eiweisshaushalt des erkrankten Gesamtorganismus beeinflusst, scheint bisher noch nicht erbracht. Fiebermachende oder afebrile, jauchende, sekundär infizierte Tumoren, wie es die meisten Karzinome des Magendarmkanals sind, sind nicht beweiskräftig, denn das N-Minimum kann nach Lauter und Kraus sowohl beim Fieber wie nach unseren und anderen Beobachtungen auch beim afebrilen Infekt erhöht sein. So ergebnislos, oder zum mindestens vieldeutig die bisherigen Untersuchungen über den N-Umsatz Karzinomatöser ohne Zerfallerscheinungen bisher auch ausgefallen sind, so ist damit m. E. die Frage nach einer Sondereinwirkung des

Karzinoms auf den Eiweißumsatz noch keineswegs endgültig im negativen Sinne erledigt. Es fehlen noch systematische N-Minimumversuche bei nicht ulzerierten, nicht sekundär infizierten Tumoren.

Das, was uns immer wieder zu neuen Untersuchungen hier veranlasst, ist der auffallende Reichtum des Karzinomgewebes an destruktiven Fermenten. Wie Petry, Neuberg, Blumenthal u. a. fanden, geht die Autolyse von Karzinomgewebe viel rascher vor sich, wie von normalen Körperorganen. Vielleicht hängt das mit der Ansäuerung durch die massenhaft gebildete Milchsäure zusammen. Die Autolysebeschleunigung gilt aber auch für andere ebenso zahlreiche Gewebe (Hess und Saxl) und für das fötale Gewebe (Rosenthal). Auch die Autolyse anderer Gewebe kann beschleunigt werden (herolytische Wirkung von Blumenthal und Neuberg), allerdings gilt das nur für bestimmte Tumoren, vor allem noch nicht zerfallene (Hess und Saxl und Kepinow u. a.). Polypeptidasen sind von Friedrich Müller und Emerson schon vermutet, von Neubauer und Fischer sowie Abderhalden und seinen Mitarbeitern als Bi- bzw. Tripeptidasen im Karzinomextrakt nachgewiesen und z. T. diagnostisch verwertet worden. Dazu kommt neuerdings nach Edlbachers Arbeiten ein erhöhter Arginasegehalt, der in der Retina fehlt.

Für das Problem der Karzinomkachexie interessieren hier vor allem zwei Fragen. Erstens sind die gefundenen Polypeptidasen oder Proteasen karzinomspezifisch und zweitens hat ihr Auftreten für die Körperorgane überhaupt eine Bedeutung. Hinsichtlich des ersten Punktes ist festzustellen, dass die ganz überwiegende Mehrzahl der im Blute auftretenden Polypeptidasen sicher unspezifisch ist. Die besonders wichtige Frage, ob es daneben auch diagnostisch verwertbare proteolytische Prozesse gibt, wird nachher Herr Sachs bei Besprechung der Abderhaldenschen Reaktion erörtern.

Im übrigen wissen wir, dass nahezu alle Körperorgane, wenn auch in sehr wechselndem Maße, Peptidasen enthalten, dass diese aber, wie vor allen Dingen die Arbeiten von Pfeiffer und seinen Schülern gezeigt haben, nur dann im Blute und Harne erscheinen, wenn Körpergewebe zerfällt, wozu schon Überhitzungen und photodynamische Wirkungen führen können.

Für den Eiweißumsatz des Gesamtorganismus können sie aber nur — und damit kommen wir zur zweiten Frage — dann von Bedeutung sein, wenn das lebende Eiweiß tatsächlich von den Proteasen angegriffen wird. Dafür fehlt aber vorläufig jeder Beweis. Vielmehr spricht bis jetzt alles dagegen. Bei Beobachtungen von heterolytischer Wirksamkeit von Blumenthal und Neuberg war das geprüfte Gewebe abgestorben, zum mindesten in seiner Vitalität schwerst geschädigt. Selbst die genuinen Eiweißkörper des Serums und der Exsudate sind gegenüber Proteasen ausserordentlich resistent (vgl. z. B. Schierge und Köster). Es hängt das wohl mit ihrer besonderen physikalisch-chemischen Struktur zusammen, die erst geschädigt werden muss, ehe Proteolyse eintritt.

Tatsächlich kommen Polypeptidasen auch im Serum vor, ohne dass eine Erhöhung des Eiweissumsatzes nachweisbar ist (Abderhalden und Rosa).

Es ist daher m. E. auch nicht richtig, wie z. B. Pfeiffer es tut, einen vermehrten Eiweissumsatz bei Nachweis von Peptidasen ohne weiteres auf diesen zurückzuführen.

Möglich sind natürlich solche Zusammenhänge, vor allem da, wo ein schon vorher geschädigtes Gewebe getroffen wird, aber bewiesen sind sie bisher noch nicht.

Um uns ein Urteil darüber zu verschaffen, ob und in welchem Umfange Polypeptidasen aus dem Tumor ins Blut gelangen, haben wir bei einer grösseren Anzahl von Karzinomen nach der Methode von Pfeiffer, die im wesentlichen eine Modifikation des Neubauer-Fischerschen Verfahrens darstellt und wie dieses das Glyzyltryptophan als Testobjekt benutzt, den peptolytischen Titer des Serums festgestellt. Es eignet sich dies Ferment ganz besonders gut zum Studium, weil nach den Untersuchungen von Standenath hier keine Hemmung durch Antifermentbildung oder normale Antiprotease vorliegt. Systematische Untersuchungen darüber bei Karzinomen liegen bisher noch nicht vor. Wir waren erstaunt, unter bisher 60 Untersuchungen bei Karzinomatösen und differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Kranken eine Erhöhung des peptolytischen Titers bei Karzinomatösen, vor allem im fortgeschrittenen Stadium mit so grosser Regelmäßigkeit zu finden, dass ein positiver Ausfall diagnostisch für ein Karzinom verwendet werden kann, zumal chronische Ulzera und Blutkrankheiten normale Werte ergaben. Für die Anfangsstadien versagt allerdings auch hier häufig die Reaktion.

Theoretisch undurchsichtiger und in diagnostischer Richtung unsicherer sind die sogenannten Antitrypsinbestimmungen im Serum. Brieger mit seinen Schülern war es vor allem, der 1908 eine Erhöhung des antitryptischen Titers als eine Kachexiereaktion betrachtete. Auch hier entstand rasch eine grosse Literatur mit mehreren Dutzenden von Arbeiten, aber das Interesse erlahmte bald, als sich herausstellte, dass die diagnostische Brauchbarkeit dieser Reaktion doch nur eine sehr beschränkte ist. Als sicheres Ergebnis lässt sich heute feststellen, dass die Erhöhung des antitryptischen Titers zwar in einem sehr hohen Prozentsatze (80—95 %) Karzinomatöser sich findet, dass aber fast alle schweren Erkrankungen, vor allem auch manche differentialdiagnostisch in Betracht kommenden, ja auch die normale Schwangerschaft und Gesunde nach aseptischen Operationen sehr oft ähnlich reagieren. Unter diesen Umständen ist höchstens ein negativer Ausfall der Reaktion verwertbar, aber auch das nur in beschränktem Sinne, da gerade die Anfangsstadien des Karzinoms oft eine Erhöhung des antitryptischen Titers vermissen lassen.

Theoretisch steht die Reaktion erst recht auf schwankenden Füßen. Die keineswegs glückliche Prägung des Wortes Antitrypsin sollte andeuten, dass hier ein Antiferment gegen das Freiwerden proteolytischer

Karzinomfermente bestimmt würde. Zum Teil mag es sich auch um echte Antifermente handeln, wie man sie z. B. nach Vorbehandlung mit Trypsininjektionen erzielen kann (Achalme, von Bergmann, Fischler u. a.), zum grossen Teil sind aber nach Epstein, Hedin, Schwarz, Reimann u. a. (Lit. bei Oppenheim) auch unspezifische Hemmungen durch Adsorptionen, Schutzkolloide, Lipide usw. dabei beteiligt. Die anti-tryptische Wirkung geht nach den Untersuchungen von Purjecs und Weis nach längerer Inaktivierung des Serums bei 55° verloren.

Der Nachweis von Proteasen im Tumor und im Blut hat Veranlassung gegeben, auf Eiweissabbauprodukte im Blut und Harn bei Karzinomatösen zu fahnden. Nach Ramond und Hahn sollen bei zerfallenden Tumoren die Polypeptide vermehrt sein, vielfach auch die nicht kolablen Gesamtkolloide des Serums (Kahn und Potthof), doch gilt das auch für zahlreiche andere Krankheiten nicht zehrender Art. Ebenso verhält sich der kolloidale N im Harn, dessen Zunahme zuerst Salkowski fand. Salomon und Saxl konnten dann nachweisen, dass es sich vor allem um eine Zunahme der Polypeptide und Oxyproteinsäuren handele. Fieberhafte Krankheiten und Leberaffektionen wirken aber genau so.

Auch die Produkte der Eiweissfäulnis sind bei fortgeschrittenen Karzinomen manchmal vermehrt, hohe Werte kommen aber anscheinend nur bei ulzerierten Tumoren vor, so dass es sich wahrscheinlich meist um die Resorption von Zersetzungsprodukten handelt, doch sind auch ähnlich wie beim Hunger und im Fieber Beziehungen zum Untergang von Körpergewebe möglich (Levin, Rosenfeld, Blumenthal). Keinesfalls liegt ein Charakteristikum des Karzinomstoffwechsels vor.

In Zusammenhang mit dem Eiweissstoffwechsel sei schliesslich wegen ihrer diagnostischen Bedeutung noch die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, die Fahraeus wieder neu entdeckte, kurz gestreift. Sie ist an Einfachheit und Feinheit der sogenannten Antitrypsinbestimmung weit überlegen und leistet nach unseren Erfahrungen an fast 200 Fällen sicherer Karzinome auch diagnostisch mehr. Da auch hier zweifellos eine ganz unspezifische Reaktion auf toxische oder destruktive Prozesse vorliegt, so kommt auch hier nur dem negativen Ausfall Bedeutung zu. Sichere Karzinome auf internistischem Gebiete lassen eine Steigerung aber nur in 10% vermissen, und zwar meist nur in den Anfangsstadien und wenn noch keine Metastasen da sind.

So sehen wir auf dem Gebiete des Eiweissstoffwechsels eine Fülle von Einwirkungen der malignen Tumoren auf den Gesamtorganismus des Kranken, aber bisher nirgends etwas Spezifisches. Zum Teil sind es Reaktionen, wie sie auch das embryonale Gewebe auslöst, z. T. solche, die auch andere, nicht zur Kachexie führende Krankheiten zeigen. Vor allem drängt sich die Analogie zu den fieberhaften Infektionen auf.

Deutliche Abweichungen treten im allgemeinen nur bei zerfallenden Tumoren auf.

Das Studium des Kohlehydratstoffwechsels bei Krebskranken hat durch die Entdeckung Warburgs von der gewaltig gesteigerten Glykolyse des Tumorgewebes einen neuen Impuls erhalten, aber einige sehr wichtige Beobachtungen, an die neuerdings von ganz anderen Erwägungen heraus angeknüpft worden ist, waren schon früher bekannt.

Das gilt zunächst für die fast in Vergessenheit geratene von Winkler und Matrai bestätigte Angabe Freunds (1885), dass bei Karzinomatösen sehr häufig Hyperglykämien vorkommen. In den letzten Jahren haben in Frankreich Bierry, Rathery und Leoina, sowie in Amerika vor allem Friedenwald und Grove solche Untersuchungen mit verbesserter Methodik wieder aufgenommen und diagnostisch zu verwerthen gesucht, indem sie behaupteten, dass nach Einnahme von 100 g Traubenzucker eine stärkere und länger dauernde Hyperglykämie für Abdominalkarzinom spezifisch sei. Biermer hat damals in Rostock an meiner Poliklinik wohl als erster diese Angaben nachgeprüft und sich nicht von der diagnostischen Brauchbarkeit dieser Probe überzeugen können, vor allem wegen der unkontrollierbaren Einwirkungen der Resorption.

Die meisten, in grosser Menge sich einstellenden Nachprüfer kamen gleichfalls zu einem mehr oder weniger ablehnenden Standpunkte, einige wollen einen normalen Ausfall der Blutzuckerkurve gegen das Vorliegen eines malignen Tumors verwenden.

Wenn somit auch der praktische Wert von Blutzuckerbestimmungen bei Karzinomatösen gering zu sein scheint, so liegt doch hier zweifellos eine theoretisch interessante Frage vor. Wie und wodurch kommt die Hyperglykämie zustande? Die Analogie zum fieberhaften Infekt drängt sich sofort auf. Wie systematische Untersuchungen vor allem von Freund, Rolly und ihren Mitarbeitern zeigten, ist hier die Blutzuckersteigerung um so stärker, je höher die Temperatur und je stärker der Infekt ist. Ein strenger Parallelismus zur Temperatur liegt nicht vor. Wenn auch zweifellos Überhitzungshyperthermien schon allein Hyperglykämien auslösen, so spielt doch auch der Infekt als solcher eine erhebliche Rolle. Systematische Untersuchungen über den Blutzucker bei afebrilen Infektionen an unserer Klinik ergaben tatsächlich vereinzelt deutlich erhöhte Werte. Die Ähnlichkeit mit dem Karzinom wird also noch grösser. In beiden Fällen liegt ganz allgemein gesprochen eine Alteration des Kohlehydrathaushaltes vor. An welchem Punkte dieses komplizierten Mechanismus die Störung einsetzt, lässt sich vorläufig gar nicht sagen. Denkbar ist sowohl ein zentralnervöser Angriff wie eine primär periphere Wirkung an Inselapparat, Nebennieren, Leber oder Schilddrüse. Bei der afebrilen Infektion ist die auslösende Ursache der Infektionserreger oder seine Stoffwechselprodukte. Beim Karzinom muss der wirksame Stoff aus dem Tumorgewebe stammen, wobei vorläufig noch nicht entschieden ist, ob letzteres an sich oder seine sekundäre Einschmelzung das maßgebende Moment ist. Sicher ist nur, dass die grossen ulzerierenden Tumoren besonders häufig mit Hyperglykämie einhergehen. Im allgemeinen sind die malignen Tumoren glykogenreich. Von pathologisch-anatomischer Seite liegt darüber ein grosses Material

mit färberischen Methoden vor (vgl. vor allem die Arbeiten von Lubarsch), während chemische Analysen so gut wie ganz fehlen. Das Studium der Karzinomamylase in Gewebe, Blut und Harn führt auch nicht weiter, zumal die Angaben wechseln, z. T. in der Hand des gleichen Autors. Exakte quantitative Vergleichsuntersuchungen bieten hier auch erhebliche Schwierigkeiten.

Der Nachweis einer gewaltigen, bis 100fach gesteigerten Milchsäurebildung des Tumorgewebes durch Warburg hat diesem Stoff wieder erhöhtes Interesse zugeführt. von Noorden hatte ihn zuerst im Harn bei einem Leberkarzinom gefunden, Blumenthal ihm besondere Bedeutung zugeschrieben.

Warburgs Befunde erweckten, von ihm selbst nicht beabsichtigt, grosse diagnostische Hoffnungen, leider haben sie sich höchstens zu einem kleinen Teil erfüllt. Glaessner behauptete, dass nicht nur bei tumorkranken Mäusen, sondern auch bei karzinomatösen Menschen intravenöse Zuckereinjektionen mit erhöhter Milchsäureausscheidung im Harn beantwortet würden, aber Bauer, Nyiri u. a. konnten das nicht bestätigen. Die Geschwister Cori fanden im abführenden Venenblut eines Unterarmtumors erhöhte Milchsäurewerte, Valentin auch häufiger Erhöhungen in der Armvene bei anderem Sitze, aber die systematischen Untersuchungen von Fräulein Schumacher machen es doch sehr wahrscheinlich, dass ganz im Sinne von v. Noorden sichere Erhöhungen nur bei Leberschädigungen vorkommen, bei denen sie gerade in letzter Zeit wieder nach Adler und Lange auch ohne karzinomatöse Basis gefunden werden. Als Ursache kommt ausserdem die meist gleichzeitig bestehende Anämie in Betracht, bei der schon Hoppe-Seyler erhöhte Milchsäurewerte fand. Höchstens da, wo die Tumorbestandteile oder Fermente direkt der Untersuchung zugänglich sind wie im Mageninhalt, beim ulzerierten Magenkarzinom, kann nach den Untersuchungen von Mendel und Engel eine erhöhte Milchsäurebildung im keimfreien Filtrat von diagnostischer Bedeutung sein, aber auch das scheint nur für grosse ulzerierte Tumoren zu gelten. In diesen Fällen aber ist es sehr wohl möglich, dass die im Mageninhalt gefundene Milchsäure nicht nur auf Konto der Boas-Opperschen Bazillen zu setzen ist.

Die Anomalien des Kohlehydratstoffwechsels im Tumorgewebe haben schliesslich auch nach der therapeutischen Seite hin den Gedanken nahegelegt, das Insulin heranzuziehen, zumal dieses sich ja nach Falta u. a. sehr gut zur Hebung des Appetits und des allgemeinen Ernährungszustandes eignet. Bei Karzinommäusen scheint tatsächlich nach den Untersuchungen von Silberstein, Freud, Revecs u. a. in manchen Fällen bei Insulinbehandlung ein Stillstand des Wachstums einzutreten, bei krebsskranken Menschen zeigt sich aber höchstens ganz vereinzelt bei Hautkrebs (Stühler) eine günstige Einwirkung. Einzelne Autoren wie Bauer und Nyiri warnen sogar vor der Anwendung des Insulins bei der Karzinomkachexie. Es scheint, dass wir auf diesem Gebiete vom Insulin

keine grosse Hilfe erwarten dürfen, eine Kontraindikation für die Anwendung sehe ich allerdings auch nicht.

Der Fettumsatz bei Karzinomatösen bietet nur relativ geringes Interesse. Bei Unterernährung und Gesamtstoffwechselsteigerung mit oder ohne Fieber ist er natürlich gesteigert, ebenso wie bei den gleichen Vorgängen ohne Karzinom.

Auch der qualitative Abbau zeigt keine Besonderheiten. Wohl sind von einzelnen Autoren wie Klemperer, von Jaksch u. a. Azetonkörper im Harn Karzinomatöser gefunden, aber anscheinend nur bei starker Unterernährung und lediglich als Folge dieses Zustandes, insbesondere des Kohlehydratmangels. Die Azidose kann sich in sehr seltenen Fällen prä mortal nach Senator, Klemperer u. a. zu komaartigen Zuständen steigern. Zuckerzufuhr beseitigt ausser bei Moribunden stets die Azidose, auch spricht nichts dafür, dass die dazu notwendigen Mengen bei Karzinomatösen grösser sind, wie bei gleichartigen, nicht krebskranken Unterernährten. Darum kommt wohl der Verminderung der Lipasen, die von den verschiedensten Autoren in Tumorgewebe, Blut und Harn häufiger gefunden sind, keine besondere Bedeutung zu.

Die Angaben über Besonderheiten der Zusammensetzung des Fettes im Karzinomgewebe oder sonst im Körper von Krebskranken sind so wechselnd und umstritten, dass ich sie übergehen kann. Die lipolytische Fähigkeit von Tumoren scheint vermindert (Falk, Noyes und Sagaira, Rona und Lasnitzki). Vielleicht sind die ungesättigten Fettsäuren vermehrt. Bei ulzerierten Tumoren treten sie in die Umgebung über und lassen sich hier durch ihre hämolytische Fähigkeit oder jodmetrisch nachweisen. Vor 20 Jahren versuchte ich zusammen mit Röhrmer diese Tatsache in den Dienst der Diagnose des Magenkarzinoms zu stellen, aber der Rückfluss von Ölsäure aus dem Duodenum kann so unkontrollierbar stören, dass die praktische Brauchbarkeit der Probe darunter leiden kann. Ihr negativer Ausfall spricht sehr gegen einen ulzerierten Tumor. Wegen des geringen diagnostischen Gewinnes und der dazu zu grossen Kompliziertheit habe ich die Reaktion seit Jahren selbst wieder verlassen.

Auch die Lipotide sind in den Kreis der Untersuchungen einbezogen, ohne dass dabei Interessantes zutage gekommen wäre. Abgesehen vom Leberkarzinom scheint der Cholesteringehalt im Serum Karzinomatöser vermindert, im Gewebe, zumal im Fettgewebe, eher vermehrt zu sein, ganz ähnlich wie bei chronischen Infektionskrankheiten und im Diabetes.

Die Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel Karzinomatöser lassen dieselbe unerfreuliche Wirrnis erkennen, die wir so oft bei Krankheiten auf diesem Partialgebiete des Stoffwechsels finden. Es fehlt nicht an Beobachtungen aus älterer und jüngerer Zeit, aber ihr Wert wird durch unzureichende Versuchsbedingungen und unzureichende Methode oft sehr erheblich beeinträchtigt, daher die Fülle von Widersprüchen. Deshalb seien nur kurz die wichtigeren Tatsachen genannt, die ich für einigermaßen bewiesen halte. Was zunächst den Wasserhaushalt betrifft, so ist festzustellen, dass das Tumorgewebe selbst ebenso wie embryonales Gewebe wasserreicher ist, wie das übrige Körpergewebe des Kranken.

Aber auch letzteres kann ebenso wie das Blut nach Untersuchungen von Robin einen erhöhten Wassergehalt aufweisen. Doch scheint das erst der Fall zu sein, wenn eine mehr oder weniger ausgesprochene Kachexie besteht, am stärksten in den Endstadien der Krankheit. Sofern nicht kardiale oder renale Momente mitspielen, liegt hier eine typische Unterernährungserscheinung vor, die wir in ganz gleicher Weise auch bei chronischen Infekten finden. Sie fehlt natürlich da, wo gehäufte Durchfälle dem Körper abnorm Wasser entziehen.

Sicher gestellt scheint in sehr vielen, vor allem fortgeschrittenen Fällen ohne Azidose eine geringe Verschiebung von pH nach der alkalischen Seite (bis 7,52), wie sie Chambers und Watermann mit exakten, modernen Methoden übereinstimmend fanden, während man früher nach v. Jacksch u. a. eher eine Abnahme der Alkaleszenz annahm. Dieser Widerspruch erklärt z. T. wohl die Methodik, z. T. aber wohl auch die ähnlich wie im Fieber auch beim Karzinom früher sehr unzweckmäßige, einer Azidose Vorschub leistende Ernährung. Die Angaben über die einzelnen Aschebestandteile, Na, K, Ca, Li, P, Mg, Cl, Si sind voller Widersprüche, die wohl nicht nur auf den Differenzen der angewandten Methoden beruhen. Es ist bestenfalls ein statistisches Material. Gesetzmäßigkeiten sind bisher noch nirgends zu erkennen, ausser einer Demineralisation bei unzureichender Nahrungsaufnahme. Insbesondere spricht nichts für eine Sonderstellung des Karzinoms gegenüber anderen Krankheiten. Das gleiche Durcheinander der Angaben kehrt auch bei vielen chronischen Infektionskrankheiten mit Unterernährung wieder.

Nach diesem kurzen, notwendigerweise recht summarischen Exkurs in die wichtigsten Regionen des Stoffwechsels bei Kranken mit malignen Tumoren kehren wir wieder zu dem Ausgangspunkte unserer Betrachtungen zurück, zu der Frage nach den Ursachen der Karzinomkachexie. Wir fanden bei Karzinomatösen und Kranken mit malignen Tumoren sonst Anomalien auf fast allen Stoffwechselgebieten. Die wichtigsten seien noch einmal aufgezählt, die Gewichtsabnahme, die Steigerung des Gesamtstoffwechsels, oft verbunden mit unvollständiger Verbrennung, die Erhöhung des Eiweissumsatzes im Zusammenhange damit, z. T. aber auch unabhängig davon, das Auftreten von Peptidasen und Proteasen, sowie von Autointoxikationsprodukten in Blut und Harn, die Neigung zu Hyperglykämie und Wasserretention. Alle diese Erscheinungen aber von grosser Inkonstanz, regelmäßig nur in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung und daher diagnostisch oft von zweifelhaftem Werte.

Aber auch die Kachexie entwickelt sich gewöhnlich erst im späteren Verlaufe der Erkrankung. Das Zusammentreffen so schwerer Störungen machen uns den Kräfteverfall solcher Kranken weitgehend, wenn auch keineswegs restlos verständlich. Das Rätsel scheint mir aber nicht grösser zu sein wie bei allen anderen konsumierenden Erkrankungen. Die Vorgänge, die letzten Endes hier zum Tode führen, sind überall in tiefes Dunkel gehüllt, das auch der Begriff der toxischen Schädigung und der irreversiblen Hemmung vitaler chemischer Reaktionen nicht

aufzuhellen vermag. Sehr schwierig zu beantworten ist die Frage, wie viel von den geschilderten, in ihrer Gesamtheit schliesslich zur Kachexie führenden Stoffwechselanomalien dem Karzinom als solchen primär zur Last gelegt werden darf.

Gibt es karzinomspezifische Veränderungen? Sehen wir die Befunde daraufhin durch, so finden wir keinen, der nur beim Karzinom vorkommt. Überall bestehen nächste Analogien und Parallelen zu Inanitionszuständen, febrilen und afebrilen Infekten, sowie embryonalen Vorgängen. Es ist daher verständlich, wenn heute die ganz überwiegende Mehrzahl der Forscher auf dem Standpunkte steht, das nicht das intakte Karzinom, sondern erst sein Zerfall, der da, wo es sich um günstige Resorptionsmöglichkeiten handelt, wohl meist mit Sekundärinfekten einhergeht, die Ursache der Kachexie ist. Die extreme „Ansicht Lewins“, die Existenz einer spezifischen Krebskachexie steht fest, dürfte heute kaum noch viele Anhänger zählen.

Welcher Art sind aber die Stoffe, die beim Zerfall des Karzinomgewebes den Organismus des Kranken so schwer schädigen? Sind es die Produkte einer gewöhnlichen bakteriellen Zersetzung oder besondere Substanzen aus dem Karzinomgewebe. Dass dabei wirksame Peptidasen und Proteasen in die Zirkulation kommen, ist nach dem vorher Ausgeführten sicher, aber unklar und unbewiesen bleibt bisher, ob sie das lebendige Protoplasma deletär beeinflussen können.

So spitzt sich schliesslich das Problem auf die Frage nach der Existenz oder Nichtexistenz eines spezifischen Krebsgiftes zu. Eine ausserordentliche Fülle von Untersuchungen namhafter Forscher ist dieser Kardinalfrage gewidmet worden. Ich kann hier nicht darauf eingehen. Ein Krebstoxin ist bisher nicht gefunden worden. Ob Seydewitz und Lampe oder Mertens darin erfolgreicher sein werden, muss die Zukunft lehren.

Es hiesse dieser vorgreifen, wenn man nach all den vielen Misserfolgen behaupten wollte, alles weitere Suchen wäre vergebene Liebesmühe, weil es kein spezifisches Krebsgift gibt.

Bei dem gegenwärtigen Stande der Forschung, die der parasitären Theorie des Karzinoms immer mehr den Boden entzieht, Parasiten oder Bakterien höchstens eine mitwirkende Rolle zuschreibt — ich verweise auf die übereinstimmenden Referate auf dem letzten Pathologenkongress — scheinen die Aussichten nicht gerade gross, aber das darf von weiteren Versuchen nicht zurückhalten. Gerade die Aufsehen erregenden Mitteilungen von Heidenhain und Hanser auf dem diesjährigen Chirurgenkongress über ein *Ens malignitatis*, das sich auch bei Hitze und Gefrierautolysaten von menschlichen Tumoren auf weisse Mäuse übertragen lässt, geben hier wieder neuen Impuls.

Sollten auch weiter alle Bemühungen fruchtlos bleiben, so bleibt nur die eine Erklärung, dass uncharakteristische Zerfallsprodukte wie bei jedem anderen intensiven Gewebszerfall die Ursache der Karzinomkachexie sind. Ob man es wie Caspari Eiweissvergiftung nennt oder ein

anderes Wort wählt, ist dabei zunächst von untergeordneter Bedeutung. An und für sich könnten solche Stoffe genügen, aber auch hier fehlt es noch durchaus an genügenden Untersuchungen über Art, Menge und Toxizität solcher Substanzen.

Diese Fülle von ungelösten, aber durchaus lösbaren Fragen ist es, welche den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnis vom Einfluss des Karzinoms auf den Stoffwechsel beim Menschen charakterisiert und damit den Bericht über diese Dinge notwendigerweise unbefriedigt macht, da er so wenig gesicherte Ergebnisse zu bieten vermag.

Literatur.

Neuere zusammenfassende Darstellungen zum Teil mit reichlichen Literaturangaben.

- Blumenthal, F., Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. *Ergebn. d. exp. Pathol. u. Ther.* Bd. 1, I. Abt., S. 65, Bergmann, Wiesbad. 1907.
- Schmidt, A., Krebskrankheiten in C. v. Noordens *Handb. d. Pathol. des Stoffwechsels*, 2. Aufl. Bd. 2, S. 355, 1907.
- Wolff, I., Die Lehre von der Krebskrankheit Bd. 4, Jena, G. Fischer, 1907 bis 1928.
- Werner, K., Kraus-Brugsch, *Spez. Pathol. u. Ther. inn. Erkrankungen*, Bd. L, 1. Teil, S. 699, 1919.
- Umber, F., Die Kachexie, ebenda S. 138.
- Lewin, C., Das Krebsproblem, *Ergebn. d. ges. Med.* Bd. IV. Urban und Schwarzenberg, 1923.
- Kahn, H., Die Chemie der malignen Tumoren und die chemischen Veränderungen im krebskranken Organismus, *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.* Bd. 27, S. 365, 1925.
- Fischer-Wasels, B., *Allgemeine Geschwulstlehre*, *Handb. d. norm. u. pathol. Phys.* Bd. 14, 2. Hälfte, S. 1341, 1927.
- Blumenthal, F., *Deutsch. med. Wochenschr.* Nr. 10, 11, 31, 1926 u. *Zeitschr. f. med. Chem.* Nr. 7, 1926.
- Hippocrates, *Aphorism.* III, 31.
- Platon, *Georgias*, Bip., S. 480, A.
- Grawitz, E., *Organ. Marasmus*, Stuttgart, Enke 1910.
- Warburg, O., *Über den Stoffwechsel der Tumoren*, Berlin, Springer, 1926.
- Boothby und Sandyford, zit. bei Du Bois, *Basal metabolism in health and disease.* II. Aufl., S. 295, Lea und Febiger, Philadelphia 1927.
- Geldrich und Heksch, *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 104, S. 620, 1926.
- Heindel und Trauner, *Mitteil. aus den Grenzgeb.* Bd. 40, S. 416, 1927.
- Bickel, A. und Kauffmann-Cosla, O., *Virch. Arch.* Bd. 259, S. 186, 1926.
- Medwedewa, N., *Deutsch. med. Wochenschr.* Nr. 41, 1927.
- Müller, H., *Biochem. Zeitschr.* Bd. 186, S. 451, 1927.
- Büttner, H. E., *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 57, S. 721, 1927.
- Lauter und Jenke, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* S. 323, 1925.
- Oppenheimer, C., *Die Fermente und ihre Wirkungen*, 5. Aufl., Verlag Thieme, Leipzig, 1925 bis 1926.
- Edelbacher, S. und Merz, K. W., *Zeitschr. f. physiol. Chem.* Bd. 171, S. 252, 1927.
- Pfeiffer, H. und Standenath, F., *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* Bd. 51, S. 234, 1926.
- Standenath, F., *Fermentforsch.* Bd. 9, S. 9 u. S. 18, 1926.
- Schierge, M. und Köster, O., *Zeitschr. f. exp. Med.* Bd. 34, S. 442, 1923.
- Purjesz, B. u. Weis, S., *Wien. Arch.* Bd. 10, S. 377, 1925.
- Freund und Marchand, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 110, S. 120, 1913.

- Rolly, F. und Oppermann, Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 200 u. 259, 1913.  
Glaessner, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 15, 1924.  
Silberstein, Freud und Révész, ebenda Nr. 13, 1925.  
Bauer K. und Nyiri, W., ebenda Nr. 31 u. 32, 1925.  
Mendel und Engel, Klin. Wochenschr., 4. Jahrg., Nr. 3, 1925.  
Seyderhelm und Lampe, Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 31, 1050, 1924.  
Mertens, Münch. med. Wochenschr. Nr. 33, 1924.

### III.

## Immunbiologische Betrachtungen zum Krebsproblem.

Von

H. Sachs (Heidelberg).

(Referat.)

Als an mich die ehrenvolle Aufforderung erging, an dieser den Stoffwechselforgängen bei Krebs gewidmeten Besprechung mit einem Referat über immunbiologische Betrachtungen zum Krebsproblem teilzunehmen, konnte ich mich nur recht zögernd zur Gefolgschaft entschliessen. Es sind zweierlei Gesichtspunkte, die die Behandlung in diesem Rahmen spröde und undankbar erscheinen lassen. Man hat zwar früher versucht — und derartige Bestrebungen sind gerade von hervorragender Seite, wie Paul Ehrlich und Elias Metschnikow, ausgegangen —, Immunitätsvorgänge auf Fragen des Stoffwechsels und der Verdauung zurückzuführen. Es handelt sich jedoch hier mehr um interessante Gedankengänge als um Theorien, die durch einen heuristischen Wert, wenigstens bisher, den Anspruch auf Fruchtbarkeit erheben konnten. Man muss in der Tat die Immunbiologie sowohl auf Grund ihrer historischen Entwicklung als auch in bezug auf die Ausblicke, die sie z. Z. gestattet, als ein besonderes Gebiet betrachten. Streng genommen, handelt es sich bei ihr um diejenigen biologischen Vorgänge, die die Reaktionsfähigkeit des lebenden Organismus beherrschen, wenn artfremde oder wenigstens körperfremde Materie in ihn hineingelangt und so das auf die Körpereigenheit eingestellte Gleichgewicht zu erschüttern droht. Das ist unter den Bedingungen natürlichen Geschehens der Fall bei den Infektionskrankheiten und bei jenen Erkrankungsformen, die mit ihnen den körperfremden Stoff als pathogenes Agens gemeinsam haben; ich meine die Idiosynkrasieen.

Solange man also die bösartigen Geschwülste insofern als Infektionskrankheiten auffassen konnte, als man Mikroorganismen und sonstige Parasiten ursächlich für sie verantwortlich zu machen geneigt war, war die immunbiologische Analyse der Geschwulstkrankheiten gedanklich ebenso berechtigt wie bei den bekannten Infektionen. Seitdem aber die Reiztheorie die Ätiologie der Geschwülste wohl unwider-

rufflich beherrscht, ist der immunbiologischen Betrachtung eine derartige Grundlage entzogen. Denn wenn auch in einzelnen Fällen Parasiten die primär auslösende Ursache sein mögen, so nehmen sie doch unter den Reizmomenten, die zur Krebsentstehung führen können, nur einen bescheidenen Platz ein. Jedenfalls spielen sie nicht die Rolle der eigentlichen Infektionserreger. Sie können, ebenso wie Reize rein chemischer oder physikalischer Natur, nur als zelluläre Transformatoren gelten. Ist aber die Transformation der normalen Zelle zur Geschwulstzelle erfolgt, so sind sie gleichgültig, d. h. der Krankheitsprozess verläuft unabhängig von ihrer Gegenwart oder von ihren Einflüssen weiter. Die umgewandelte Zelle ist jetzt der eigentliche Parasit geworden, eine Betrachtungsweise, die schon Paul Ehrlich scharf formuliert hat: das Krebsproblem ist ein Zellproblem.

Die Immunbiologie im engeren Sinne ist derart ihres Anspruchs, die Geschehnisse bei Krebskrankheiten von ihrem eigentlichen Standpunkt aus deuten zu können, von vornherein entthront. Dass sie trotzdem nicht ganz aus der Betrachtung auszuschneiden braucht, liegt mehr in Möglichkeiten als in Tatsachen begründet. Es ist denkbar, dass die Geschwulstzellen neue Eigenschaften auch in immunbiologischer Hinsicht angenommen haben, die sie durch andersartige Antigenfunktionen von der ursprünglichen Körperzelle unterscheiden. An diese Möglichkeit hat man seit Beginn der vertieften serologischen Forschung immer wieder gedacht. Die Natur hat die Richtung für derartige Überlegungen gewiesen. Schon seit den alten Untersuchungen Uhlenhuths ist bekannt, dass die Augenlinse eine besondere Antigenstruktur besitzt, die ganz unabhängig von der Tierart lediglich das Organ in spezifischer Weise kennzeichnet. Die neueren Forschungen über die Antigenfunktion von Lipoiden haben weitere Beispiele dieser Art kennen gelehrt. Wir wissen, dass das Gehirn eine besonders markante Sonderstellung in diesem Sinne ebenso wie die Augenlinse einnimmt und durch den besonderen Charakter seiner Antigenfunktion gekennzeichnet ist. Warum sollten unter der Wucht des pathologischen Eingriffs, wie ihn die Verwandlung der Körperzelle zur Geschwulstzelle darstellt, nicht neue Antigenfunktionen auftreten, die dem Krebsgewebe eine immunbiologische Sonderstellung im Gesamtorganismus einräumen würden?

Die Frage ist keineswegs grundsätzlich abzulehnen. Wenn man aber das vorliegende Tatsachenmaterial überblickt, so ergeben sich trotz zahlreichen Bemühungen in dieser Hinsicht bisher keine zwingenden Anhaltspunkte für die Berechtigung einer solchen Annahme. Wären sie vorhanden, so wäre in der Tat eine Basis geschaffen für eine immunbiologische spezifische Serodiagnostik und Serumtherapie der Geschwulstkrankheiten.

Und trotzdem nehmen, wie Sie wissen, in der Literatur der letzten 25 Jahre Angaben über Immunitätsverhältnisse und serodiagnostische Bestrebungen bei den bösartigen Geschwülsten einen so breiten Raum ein, dass man nicht achtlos an ihnen vorübergehen kann. Eine kritische Analyse, und damit erklärt sich wieder das Undankbare eines solchen

Referats, führt allerdings häufig zu einem negativen Ergebnis oder wenigstens zu einem nicht geringen Grade von Skeptizismus. Es sind zwar manche interessante Einblicke in die pathologisch-physiologischen Vorgänge bei derartigen Studien gewonnen worden, und ich darf hierin etwas durchaus positives in der Erkenntnis erblicken. Aber die eigentliche immunbiologische Bedeutung tritt dabei meist zurück, und man gerät nicht selten in eine unerfreuliche Verwirrung der Gefühle, wenn man zwischen dem Enthusiasmus des Wollens und der Resignation des Könnens zu trennen sucht. Unerfreulich ist der Eindruck allerdings vor allem dann, wenn man die praktische Konsequenz für eine differenzierende Diagnostik und Therapie in den Vordergrund stellt. Dagegen bleibt genug des Bemerkenswerten, wenn man vom Standpunkt der pathologischen Physiologie aus das Erreichte überschaut.

Es ist in der historischen Entwicklung der Geschwulstforschung begründet, dass der überwiegende Teil experimenteller Erfahrung über die Geschwulstimmunität sich auf die transplantablen Tumoren bezieht. Zwischen transplantierten Geschwülsten und Spontantumoren bestehen zweifellos wesentliche Unterschiede. Aber gerade in bezug auf Immunitätsvorgänge dürften Tatsachen, die sich bei der Transplantation von Geschwülsten ergeben, auch von unmittelbarer Bedeutung für das Problem der Geschwulstimmunität sein. Erblickt man nämlich in der Wachstumsintensität der Geschwulst einen wesentlichen Faktor, so hat man es zweifellos bei den transplantierten Geschwülsten mit Zellen von ausserordentlicher Vermehrungsenergie zu tun. In diesem Sinne wird man aus hemmenden oder begünstigenden Einflüssen gegenüber einem derartigen Zellparasitismus gewisse Schlussfolgerungen auch in bezug auf die Klinik der bösartigen Geschwülste ziehen dürfen.

Der Begriff der Immunität erscheint allerdings bei den Geschwulstkrankheiten in wesentlich anderem Lichte wie bei den Infektionsprozessen. Die immunbiologische Betrachtung kann von ihrem eigentlichen Rüstzeug, das sich auf die Analyse der spezifischen allergischen Reaktionsfähigkeit des Organismus gegenüber einem exogenen Moment erstreckt, keinen Gebrauch machen und scheidet, streng genommen, aus. Immunitätsstudien bei Geschwülsten gehören daher mehr in den Bereich der allgemeinen Krankheitsforschung. Es handelt sich hier mehr um die Begriffe der Disposition und der Widerstandskraft im allgemeinen, als um das Fehlen oder Vorhandensein von Immunität im besonderen Sinne. Engere Berührungspunkte bestehen zwischen der experimentellen Geschwulstforschung und der Lehre von der Transplantation. Hier wie dort erscheint die Übertragbarkeit von bestimmten Grenzen abhängig, die durch die Artverschiedenheit der Lebewesen gezogen sind. Man könnte also von einer weit verbreiteten natürlichen Immunität gegenüber der Transplantation artfremden Tumormaterials sprechen. Ich darf daran erinnern, dass diese natürliche Immunität, wie schon ältere Erfahrungen der experimentellen Ge-

schwulstforschung gezeigt haben, auch in Unterschieden der Rasse und der Individualität zum Ausdruck kommt. Bei der Übertragung der sog. Spontantumoren dokumentieren sie sich drastisch. Der Erfolg erweist sich also bereits auf dieser Grundlage als die Resultante zweier Faktoren. Eines exogenen, in der Wachstumsenergie der Geschwulstzellen gelegenen, und eines endogenen Moments, das durch die Beschaffenheit des Organismus bedingt ist.

In bezug auf den endogenen Teil sind unsere Kenntnisse recht mangelhaft. Das kann nicht überraschen, wenn man bedenkt, dass man auch beim Verständnis der natürlichen Immunität gegenüber Infektionskrankheiten mehr auf Vermutungen und Hypothesen als auf fundierte Tatsachen angewiesen ist. Man muss sich also wohl begnügen, von der Variabilität der Konstitution und der Disposition zu sprechen, die für die Tumorentstehung und für das Tumorwachstum maßgebend ist. Freilich wissen wir durch ausgedehnte Untersuchungen, dass eine Reihe von Momenten die Bereitschaft des Organismus zum Tumorwachstum beeinflussen können. Ich brauche auf Einzelheiten nicht einzugehen und erinnere nur an die Studien von Maud Slye, von Wells u. a. über die Bedeutung des Vererbungsmoments, an den Einfluss der Ernährung und die Bedeutung der inneren Sekretion für die Geschwulstbildung und Empfänglichkeit.

Man muss freilich in Rechnung ziehen, dass die Bedingungen für die Prüfung der Resistenz bei transplantierten Geschwülsten in einer Hinsicht verhältnismäßig ungünstig liegen. Bei der Übertragung von Geschwulstmaterial werden bereits Zellen von besonderer Vitalität dem Organismus einverleibt. Natürliche Abwehrvorrichtungen, über die der Organismus verfügt, werden daher in diesem Falle nicht in dem Maße zur Geltung kommen können, wie bei der natürlichen Geschwulstentstehung, also bei der Umwandlung der Körperzellen in Geschwulstzellen. Dass es in der Tat eines langen Kampfes bedarf, um der Zellvirulenz jenen Machtbereich zu verleihen, der zur Tumorentwicklung erforderlich ist, zeigt schon die alte Empirie. Trotz frühzeitiger Exposition gegenüber der schädlichen Noxe kann ein erhebliches Zeitintervall bis zur Geschwulstbildung verstreichen. Die experimentellen Erfahrungen über die künstliche Geschwulsterzeugung durch Reizwirkung sprechen in dem gleichen Sinne.

Man kann sich vorstellen, dass in diesem langen Inkubationsstadium ein ständiger Wettstreit zwischen Geschwulstzellen und Organismus stattfindet. Die entstehenden Geschwulstzellen würden dann unmittelbar zu antagonistischen Abwehrreaktionen Anlass geben. Die Krebszelle könnte schliesslich auf zweierlei Art als Sieger hervorgehen. Entweder dann, wenn die Abwehrkraft des Organismus, z. B. auch durch das Alter, abgeschwächt ist, oder aber, wenn der chronische Reiz so intensiv wird, dass der widerstrebende Antagonismus des Organismus zum Widerstand nicht mehr ausreicht. Für die Auffassung der Geschwulstgenese würde diese Vorstellung nicht einen kontinuierlichen Aufstieg ergeben, vielmehr das Obwalten eines wechsel-

vollen Spiels, bis sich die Wage zugunsten der Vitalität der Geschwulstzellen neigt. Im Laufe des Lebens würden Abortivformen von Geschwulstbildungen anzunehmen sein, die sich klinisch nicht bemerkbar machen, aber die Abwehr des Organismus zu mobilisieren geeignet sind.

Ich habe vor einigen Jahren in Gemeinschaft mit Takenomata versucht, einen experimentellen Beleg für diese Anschauung dadurch zu erbringen, dass ich das Verhalten von Mäusen bei der Teerpinselung in der Latenzzeit gegenüber der Transplantation von Tumoren prüfte. Es ergab sich dabei eine durchaus bemerkenswerte Resistenzsteigerung gegenüber den Impftumoren. Andere Autoren (z. B. Murphy und Maisin) haben diese Resistenzsteigerung nicht feststellen können, teilweise sogar nach der Teerpinselung ein leichteres Angehen transplanteder Geschwülste beobachtet. Die Widersprüche könnten sich durch die wechselnden Bedingungen der Versuchsanordnung, der zeitlichen Intervalle und der Individualität erklären.

Dass jedenfalls eine derartige Immunität gegenüber der Transplantation durch Teerung nachweisbar sein kann, daran ist nach unseren Erfahrungen nicht zu zweifeln. Man muss es freilich, wie das auch Woglom zum Ausdruck bringt, offen lassen, ob die Resistenzsteigerung eine Folge der Schädigung bzw. des unspezifischen Reizes ist, den die Teerpinselung als solche darstellt, oder ob die durch den Teer veranlasste Umwandlung in Geschwulstzellen die reaktiven Vorgänge des Organismus auslöst. In beiden Fällen würde aber dasselbe exogene Moment einerseits Geschwulstzellen entstehen lassen, andererseits direkt oder indirekt zu einer Hemmung ihres Wachstums führen. Dass die in der Latenzzeit entstehenden subvisiblen Geschwulstformen nur zu einem geringen Grade der Resistenzsteigerung Anlass geben können, ist von vornherein zu erwarten.

Die Variabilität der Versuchsergebnisse beherrscht vielfach auch das Gebiet der erworbenen Immunität gegenüber transplantablen Geschwülsten. Trotzdem müssen Grundtatsachen anerkannt werden, die ausserhalb des Bereichs des Zweifels fallen. Schon durch Jensen und die umfassenden Untersuchungen von Ehrlich und Apolant ist erkannt worden, dass die Vorimpfung mit wenig virulentem Geschwulstmaterial gegen die Nachimpfung mit virulentem Tumor schützt. In formaler Hinsicht besteht also eine Analogie zur aktiven Immunisierung gegenüber Infektionskrankheiten. Das Wesen der Erscheinung imponiert aber als ein grundsätzlich andersartiger Vorgang. Die erworbene Geschwulstimmunität richtet sich sowohl gegen Karzinom wie gegen Sarkom und Chondrom. Schon Ehrlich hat daher in Würdigung dieses nicht spezifischen Charakters von einer Panimmunität gesprochen. Ausserdem aber ist zur Erzeugung der Immunität nicht die Vorimpfung mit Tumormaterial erforderlich. Die Immunität entsteht vielmehr auch nach der Vorbehandlung mit normalem Gewebe, vor allem dann, wenn es von einer

besonderen Vitalität ist, wie das für Embryonalzellen zutrifft. Es ist nicht ohne Interesse, dass nach neueren Versuchen von Fibiger und Moeller die Teerkrebsentwicklung bei Behandlung mit embryonalem Gewebe zwar nicht verhindert wird, aber die Metastasenbildung eine deutliche Hemmung erfährt.

Nur in zweierlei Hinsicht bestehen Meinungsverschiedenheiten zwischen den Autoren. Die eine betrifft die Frage, ob zur Geschwulstimmunisierung nur arteigenes Zellmaterial führt, oder ob auch artfremde Zellen eine Geschwulstimmunität bewirken. Der Streit erscheint insofern nicht von wesentlicher Bedeutung, als im allgemeinen die Ansicht vertreten wird, dass zum mindesten in quantitativer Hinsicht arteigenes Gewebe geeigneter ist. Wenn man zudem den Standpunkt teilt, dass die Vitalität bzw. die Virulenz der Zellen von Bedeutung ist, so wird man natürlich bei der Einverleibung artfremden Zellmaterials einen geringeren Immunisierungseffekt erwarten müssen, weil die artfremden Zellen von vornherein ungünstigere Bedingungen vorfinden als die arteigenen.

Bei dem zweiten Punkt, der Gegenstand eines Widerstreits der Meinungen ist, handelt es sich darum, ob zur Erzeugung einer Geschwulstimmunität lebende Zellen erforderlich sind, oder ob auch abgetötete Zellen oder autolysiertes Zellmaterial zur Immunitäts-erzeugung hinreichen. Die Versuche, die dieser Frage dienen, betreffen hauptsächlich das Verhalten von Tumorzellen. Tumorzellen sind aber unter Umständen besonders widerstandsfähig, und man kann daher den insbesondere von Uhlenhuth und Seiffert geltend gemachten Einwand, dass auch nekrotisches Zellmaterial noch lebende Zellen enthalten könnte, nicht immer ausschliessen. Andererseits deuten Befunde von Levin, Königsfeld, Caspari, Kepinow u. a. immerhin auf die Möglichkeit der Immunisierung mit rein nekrotischem Gewebe hin.

Aber auch hier handelt es sich um Widersprüche, die vielleicht nicht so unvereinbar sind, wie es zunächst erscheinen könnte. Denn darin stimmen die Ansichten wiederum überein, dass die Immunisierung mit lebenden Zellen und besonders mit solchen besonderer Vitalität oder Virulenz am erfolgreichsten ist. Manche Autoren, z. B. Rondoni, konnten mit erhitztem Tumormaterial eine Immunität überhaupt nicht mehr erzeugen, obwohl nach Caspari auch erhebliche thermische Einwirkungen nicht ohne weiteres die Transplantationsfähigkeit von Geschwulstzellen vernichten. In ähnlichem Sinne sprechen Erfahrungen über künstliche Beeinflussung von Tumorzellen im Reagenzglas, so durch Röntgen- oder Radiumbestrahlung. Wenn auch graduierte Einwirkungen dieser Art die immunisierende Kraft nur vermindern und nicht aufheben mögen, so liegen doch eine Reihe von Angaben vor, nach denen es bei hinreichender Röntgenbestrahlung oder Radium-einwirkung nicht mehr gelingt, mit dem vorbehandelten Geschwulstgewebe eine Immunität zu erzeugen. Versuche in dieser Art sind auch deswegen von Bedeutung, weil bei positivem Ergebnis immerhin

die Möglichkeit bestünde, zu einer Schutzimpfung mit derart abgeschwächtem Geschwulstmaterial zu gelangen. Bei der Ergebnislosigkeit zahlreicher experimenteller Bemühungen müssen allerdings Versuche an Menschen ziemlich aussichtslos erscheinen.

Andererseits darf nicht übersehen werden, dass im Tierversuch eine Reihe von Eingriffen ohne jegliche Einführung von Zellmaterial zu einer Resistenzsteigerung führen können. Ich erwähne nur kurz Berichte über Immunisierungsversuche durch Vorbehandlung mit Olivenöl, Fettsäuren, Fettsäureverbindungen, Kaseosan, Yatren, nukleinsaurem Natrium u. a., Versuche, die auch von Carl Lewin mit positivem Ergebnis ausgeführt wurden.

Überblickt man die verschiedenartigen derart immunisierungsfähigen Substanzen, so erinnert bereits die Vielheit der Faktoren, die zu dem gleichen Ergebnis einer Resistenzsteigerung führen, an ein Gebiet, das seit Jahren im Mittelpunkt des klinischen Interesses steht, und das mit der experimentellen Geschwulstforschung zunächst nur einen negativen Faktor gemeinsam hat, die schwere Durchsichtigkeit und den Wechsel des Erfolges. Ich meine die Proteinkörpertherapie oder Reiztherapie. Hier wie dort liegt die Vermutung nahe, dass es sich um indirekte Mechanismen handeln könnte.

Es kommt hinzu, dass, wie Murphy und seine Mitarbeiter in Amerika, in Deutschland vor allem Caspari, Kok und Vorländer gezeigt haben, auch aktinische und thermische Einflüsse resistenzsteigernd gegenüber der Geschwulsttransplantation wirken können. Dazu gehören Röntgenbehandlung, Radiumbestrahlung und Hitzeeinwirkung. Sucht man nach der gemeinsamen Brücke des Verständnisses, so kann man sie eigentlich wiederum nur in indirekten und unspezifischen Vorgängen finden.

Caspari hat in einer derart sich ergebenden Gedankenrichtung von Nekrohormonen gesprochen, die sich beim Zellzerfall bilden und ihrerseits den zum Abwehrvorgang führenden Reiz darstellen. Es ist nicht von wesentlich differenzierender Bedeutung, ob man in dem Einfluss auf das lymphoide Gewebe, in der Leukozytose, in einer Einwirkung auf das retikulo-endotheliale System oder in den Bindegewebsreaktionen den wichtigsten Faktor sieht. Einen Überblick kann man jedenfalls erreichen, wenn man den Zellzerfall und die Bildung von Zellzerfallsprodukten als gemeinsames Agens verantwortlich macht. Die Zellzerfallsprodukte können dann einerseits bei der Einführung von Zellen unmittelbar aus dem Impfmateriale entstehen, andererseits bei einer immunisierenden Beeinflussung durch chemische, physikalische oder aktinische Einflüsse mittelbar aus den Körperzellen frei werden.

Wenn trotzdem lebende Zellen, wie schon erwähnt, augenscheinlich am wirksamsten bei der Immunisierung sind, so könnte man auch das begreifen. Die Wirkung der Zellzerfallsstoffe kann eng an einen bestimmten Zustand gebunden sein. Bei unmittelbarem Freiwerden könnten sie die intensivste Reizwirkung ausüben, in der Folge aber Veränderungen erleiden, die ihren biologischen Effekt abschwächen.

Es würde dann eine optimale Wirkung der Nekrohormone gewissermaßen in statu nascendi entfaltet werden. Die bessere Eignung lebenden Zellmaterials, auch des besonders virulenten, wäre so verständlich, ohne dass man den Zellzerfallsstoffen ihre Bedeutung bei den Immunisierungsvorgängen absprechen müsste.

Folgt man dieser Betrachtung, so wird man freilich auf ein letztes Verständnis der immunisierenden oder, besser, resistenzsteigernden Einflüsse auf das Geschwulstwachstum vorläufig ebenso verzichten müssen, wie auf eine präzise Definition der bei der Reiztherapie wirksamen Faktoren. Man muss sich bewusst sein, dass es sich bei den zu beobachtenden Wirkungen um Teilkomponenten des unspezifischen Reizerfolges handeln kann, ohne dass die einzelnen Erscheinungsformen in einem gemeinsamen Kausalitätsverhältnis zu der in bezug auf die Geschwülste hervorgerufenen Resistenzsteigerung stehen müssen.

Der Betrachtung wert ist vielleicht der Umstand, dass es vielfach die gleichen Einflüsse sind, die einerseits zur Geschwulstimmunität, andererseits zur Geschwulstbildung führen können. Dosierung und Reizempfindlichkeit des einzelnen Organismus bestimmen augenscheinlich das Ergebnis. Man gelangt dabei leicht zu der Auffassung, dass die vielfältigen Reize, denen das einzelne Individuum während des Lebens ausgesetzt ist, einen doppelten und entgegengesetzten Erfolg haben und ebenso eine Prophylaxe wie eine Pathogenese der Geschwulstbildung bedeuten können.

Auf die Frage, ob neben einer derart unspezifischen Immunität noch andere Formen der Abwehr bei den Geschwulstprozessen eine Rolle spielen, möchte ich nicht näher eingehen. Bei den oft mangelhaften Kenntnissen, die noch immer unser Wissen über Immunitäterscheinungen im allgemeinen beengen, wird man gerade bei den Geschwülsten der Betrachtung einen weiteren Spielraum lassen müssen. So möchte ich dem von Ehrlich für manche Immunitätsformen in den Vordergrund gestellten Prinzip der atreptischen Immunität schon unter Berücksichtigung seiner allgemeinen physiologischen Bedeutung die Berechtigung keineswegs absprechen. Die Beziehungen zwischen Ernährung und Tumorwachstum sind häufig zu drastisch, als dass man sie übersehen könnte. Aber ich glaube, dass es sich dabei nur um einen Teilfaktor für das Verständnis handeln kann. Zumal bei der erworbenen Immunität scheidet die Erklärung auf Grund des Athrepsiebegriffes aus. Hier handelt es sich zweifellos um eine aktive Abwehr und, wenn man der immunbiologischen Terminologie folgen will, um eine aktive Immunisierung. Allerdings um eine aktive Immunisierung, die, wie ich erörtert habe, einer andersartigen Deutung bedarf wie die spezifischen Immunisierungsprozesse gegenüber Infektionskrankheiten.

Ob daneben noch spezifische Reaktionen in Betracht zu ziehen sind, lasse ich dahingestellt. Bei den Roustumoren können natürlich zweierlei Immunitätsformen in Frage kommen, eine gegen das filtrierbare Agens und eine gegen das Geschwulstwachstum ge-

richtete. Nach den Untersuchungen von Albert Fischer, Rous, Carrel dürfte in der Tat bei den Hühnersarkomen ein derart ätiologisch spezifisches Immunisationsprinzip abtrennbar sein. Im übrigen aber dürfte ein wirklicher Beweis für ein spezifisches Gepräge bzw. für die Interferenz spezifischer Immunitätsstoffe kaum zu finden sein. Und ich bin der Ansicht, dass wir von spezifischer Immunität und von Immunitätsstoffen erst dann zu sprechen berechtigt sind, wenn sie wirklich experimentell fassbar oder bei gedanklicher Durchdringung nicht mehr auszuschließen sind. Sonst verliert der Begriff der spezifischen Immunität und der Immunitätsstoffe, wie das leider schon jetzt vorkommt, jegliche experimentelle wissenschaftliche Grundlage. Die Geschichte der Immunitätswissenschaft, zumal in übereilten Versuchen die Ergebnisse der Laboratoriumsforschung auf die klinische Medizin zu übertragen, mahnt dazu, dass es zuweilen besser ist, einzugestehen, nichts zu wissen, als durch vermeintliches Wissen unberechtigte Hoffnungen zu erwecken.

Ich gestehe also ein, dass man bei immunbiologischen Betrachtungen über das Krebsproblem auf Grund des heutigen Standes sich mit einem nicht geringen Maß von Resignation bescheiden muss. Um diese Resignation ist auch das Endergebnis eines Überblicks über die bisherigen Bestrebungen, zu einer Serodiagnostik der Geschwulstkrankheiten zu gelangen. Ich möchte damit keineswegs die zahlreichen Arbeiten, die dieser praktisch bedeutsamen Frage gewidmet wurden, als überflüssig und ergebnislos bezeichnen. Sie haben sehr wesentlich zur Kenntnis pathologisch-physiologischer Bedingungen bei Geschwulstkrankheiten und zur Aufdeckung von Stoffwechselvorgängen, wie sie sich im Verhalten des Blutes widerspiegeln, beigetragen. Sie haben zudem gezeigt, und auch das ist zweifellos ein Verdienst, warum zahlreiche Methoden, die unter der Flagge des Enthusiasmus als serologische Krebsreaktionen vom Stapel liefen, Schiffbruch erlitten haben.

Wir wissen heute — und das ist ein gesichertes Ergebnis —, dass die Blutflüssigkeit unter dem Einfluss von Geschwulstbildungen Veränderungen erfährt, die weder ätiologisch noch in bezug auf die Krebszellen charakteristisch sind. Charakteristisch für sie ist vielmehr die unspezifische Natur. Sie finden sich — ähnlich wie die Veränderungen des Eiweißstoffwechsels — auch bei fieberhaften Prozessen, bei Infektionskrankheiten und mehr oder weniger häufig bei anderen pathologischen Zuständen, vor allem aber auch in der Gravidität. Es handelt sich also um eine Folge übermäßigen Wachstums bzw. des damit verbundenen Gewebszerfalls. Die Blutveränderung, die derart entsteht, trägt den Stempel der gesteigerten Kolloidlabilität.

Es ist dabei nicht von unterscheidender Bedeutung, ob man von einem erhöhten Fibrinogengehalt, einer Hyperinose, von einer Verschiebung des Albumin-Globulinquotienten zugunsten der Globulinquote oder von einer Verminderung des Albumingehaltes spricht. Das

Übereinstimmende ist, dass eine Zunahme bzw. eine Veränderung der Eiweissfraktionen des Blutplasmas nach der grob dispersen Seite hin stattfindet. Aus dieser bei Geschwulstprozessen erfolgenden, aber keineswegs für sie charakteristischen Blutalteration erklären sich bereits unmittelbar eine Reihe von serologischen Reaktionen, die man vielfach zunächst im Sinne einer Serodiagnostik des Krebses verwerten zu können glaubte.

Das einfachste aller dieser Verfahren ist bekanntlich die Blutkörperchensenkungsprobe, die, wie schon mein Vorredner erwähnt hat, lediglich eine Reaktion auf toxische oder destruktive Prozesse darstellt und durch die erhöhte Kolloidlabilität der Bluteiweissstoffe bedingt wird. Aber auch bei einer Reihe von anderen Krebsreaktionen ist es mehr oder weniger unmittelbar ersichtlich, dass sie auf dem gleichen Prinzip beruhen. Entweder hat die experimentelle Analyse in diesem Sinne entschieden, oder die Kasuistik lässt einen Zweifel an einen derartigen Zusammenhang nicht übrig. Ich erwähne in dieser Hinsicht das alte von Brieger und Trebing eingeführte Verfahren der Bestimmung des Antitrypsingehaltes. Ich erwähne ferner die Methoden, die eine leichtere Flockbarkeit des Blutplasmas als Indikator benutzen, und die Verfahren, die, wie z. B. das von Bothelo und Darányi angegebene, durch verschiedene Fällungsmittel physikalischer oder chemischer Art eine leichtere Flockbarkeit des Serums feststellen. Die Ascolische Meiostragminreaktion gehört augenscheinlich in die gleiche Gruppe. Immer zeitigten derartige Bemühungen das gleiche Ergebnis. Die Sera vom Geschwulstkranken werden getroffen, zugleich mit ihnen aber diejenigen bei Schwangerschaft, bei Tuberkulose und anderen infektiösen Krankheiten.

Dass man auch den umgekehrten Weg gehen kann und statt einer Steigerung der grobdispersen Eiweissfraktion im Blute eine Verminderung der feindispersen Quote nachweisen kann, ist begreiflich. Kahn ist derart, zum Teil in Verfolg der Arbeiten früherer Autoren, zu seiner Krebsreaktion gelangt. Es handelt sich entweder um die verminderte Hemmung der Seifen- oder Ölsäurehämolyse, bedingt durch den verminderten Albumingehalt, oder um den direkten Nachweis einer Albuminverminderung, wie ihn Kahn in seiner Albumin-A-Reaktion führt.

Man darf nicht übersehen, dass die erhöhte Kolloidlabilität des Blutes sich auch indirekt im biologischen Verhalten des Serums dokumentieren kann. Zytolytische und andere Funktionen der Blutflüssigkeit erfahren durch die gesteigerte Kolloidlabilität häufig eine unspezifische Steigerung. Ich zweifle nicht daran, dass die älteren Angaben von Kelling über den Nachweis von Hämolysinen für tierische Blutkörperchen im Serum von Geschwulstkranken und die von Crile beschriebene Erhöhung des isolytischen Vermögens des Blutserums dieselbe Ursache haben. Auch hier begegnen wir derselben Trias von Zuständen, Gravidität, Tuberkulose und Karzinom, die zu

den gleichen Veränderungen führt. So ist es auch kein Zufall, dass die von Calmette zuerst bei Tuberkulose aufgefundene aktivierende Fähigkeit des Blutserums gegenüber der Schlangengift-hämolyse auch in der Schwangerschaft und bei Geschwülsten anzutreffen ist.

Einer besonderen Erwähnung bedarf vielleicht die von Freund und Kaminer angegebene Methode. Sie nimmt dadurch eine eigenartige Stellung ein, dass Freund und Kaminer selbst aus ihrer Reaktion weitgehende Schlüsse auf die Frage der biochemischen Disposition gegenüber Geschwulstkrankheiten ziehen. Ich glaube, über das Freund-Kaminersche Verfahren um so mehr einige Worte sagen zu dürfen, als sich in letzter Zeit in meinem Institut die Herren Klopstock und Lehmann-Facijs mit dieser an und für sich äusserst interessanten Reaktion näher beschäftigt haben und dabei zu Ergebnissen gelangt sind, die zu einer Klärung des Mechanismus beizutragen geeignet sein dürften. Ich erinnere daran, dass es sich bei der Freund-Kaminerschen Reaktion im wesentlichen darum handelt, dass Normalserum Krebszellen im Gegensatz zu Karzinomserum zur Auflösung bringt. Der Tatbestand besteht zweifellos zu Recht. Auch hier aber kennzeichnet der Mangel des Auflösungsvermögens nicht nur das Karzinomserum, sondern auch andere labile Sera, so bei Gravidität und Tuberkulose.

Ein anderes Moment liess jedoch bisher die Einreihung der Freund-Kaminerschen Reaktion unter die Labilitätsreaktionen nicht ohne weiteres zu. Nach den Angaben der Autoren verhält sich nämlich Nabelschnurblut genau so wie Karzinomserum, d. h. es ist nicht befähigt, Karzinomzellen aufzulösen. Das ist deswegen merkwürdig, weil das Nabelschnurblutserum in bezug auf seine Kolloidstruktur das entgegengesetzte Extrem darstellt wie das Karzinomserum und andere labile Sera. Nun haben wir zwar bestätigen können, dass in der Tat Nabelschnurblutserum bei der Freund-Kaminerschen Reaktion zu gleichen Ergebnissen führt wie das Karzinomserum. Wir konnten aber zugleich zeigen, dass die Ursache dieses gleichsinnigen Verhaltens eine grundsätzlich andersartige ist. Man kann nämlich die Freund-Kaminersche Reaktion auch mit inaktiviertem menschlichem Serum ausführen, wenn man für eine Aktivierung durch Zugabe eines frischen, in geeigneter Menge bei der Freund-Kaminerschen Reaktion indifferenten Serums (z. B. Meerschweinchenserum) sorgt. Die Verhältnisse liegen also in formaler Hinsicht ganz ähnlich wie bei der bekannten hämolytischen Serumwirkung, d. h. wenn man der hierbei üblichen Terminologie folgt — ich bin deshalb noch nicht ohne weiteres geneigt, das Wesen der Vorgänge zu identifizieren —, so handelt es sich bei der Auflösung der Karzinomzellen durch normales menschliches Blutserum um das Zusammenwirken von Ambozeptor und Komplement.

Warum löst dann aber Karzinomserum nicht Karzinomzellen auf? Die Antwort darauf lautet, dass das Karzinomserum den lytischen Ambozeptor genau so enthält wie das Normalserum,

dass nur die Komplementwirkung gehemmt ist. Der Beweis hierfür ist leicht zu erbringen. Behandelt man nämlich die Karzinomzellen mit inaktiviertem Karzinomserum vor und zentrifugiert dann ab, so werden die derart beladenen Karzinomzellen durch Meerschweinchen-serum aufgelöst. Das Karzinomserum hat mithin die Eigenschaft, die lytische Komplementwirkung zu verhindern. Es ist also nicht so, dass dem Karzinomserum die lytische Substanz fehlt, sie wird vielmehr durch die antagonistische Wirkung des Serums nur larviert. Diesen Antagonismus kann man aber ohne weiteres auf die gesteigerte Kolloidlabilität beziehen.

Dass andererseits das Nabelschnurblutserum ebenso wie das Karzinomserum die lytische Wirkung entbehrt, erklärt sich in ganz andersartiger Weise. Dem Nabelschnurserum fehlen bekanntlich die normalen Antikörperwirkungen. So lässt sich auch die ambozeptorartige Substanz, die im Serum Erwachsener gegenüber Karzinomzellen vorhanden ist, im Nabelschnurblutserum durch den Bindungsversuch nicht nachweisen. Nur im Nabelschnurblutserum fehlt also die eigentliche lytische Substanz. Im Karzinomserum ist sie im Gegensatz zu der Annahme von Freund und Kaminer vorhanden.

Ich kann auf den Widerspruch, der sich damit zu der Auffassung von Freund und Kaminer ergibt, im Rahmen dieses Referats nicht näher eingehen. Freund und Kaminer haben bekanntlich für die zellauflösende Wirkung des Normalserums das Vorhandensein einer ätherlöslichen gesättigten Fettsäure (Dikarbonsäureverbindung) verantwortlich gemacht, während im Karzinomserum gleichzeitig ein zellschützender, aus der Euglobulinfraktion isolierbarer Stoff das negative Ergebnis gewährleisten soll. Es entzieht sich zunächst der Beurteilung, ob ausser der von uns erkannten Wirkungsart ein derartiger Mechanismus, wie ihn Freund und Kaminer annehmen, doch in Betracht kommt. Die Isolierung von fettsäureartigen Stoffen könnte sich auch durch die differente Kolloidstruktur der einzelnen Sera erklären.

Jedenfalls haben wir keinen Anlass, an der Richtigkeit der von uns erhobenen Befunde zu zweifeln. Die so charakterisierte Serumwirkung ist bereits an und für sich von einem nicht zu verkennenden biologischen Interesse. Denn sollte sich die stabile, im Normalserum vorhandene Komponente tatsächlich, wie es den Anschein hat, als Ambozeptor erweisen, so würde es sich hier um einen normalen Antikörper gegen arteigenes Gewebe handeln. Allerdings richtet sich dieser zytolytische Stoff beim Menschen, soweit wir bisher die Bedingungen übersehen können, nur gegen Geschwulstzellen, nicht gegen normale Körperzellen. Die derart gekennzeichnete elektive Empfindlichkeit der Karzinomzellen könnte unter Umständen dazu dienen, um Tumorzellen bei der Gewebdiagnostik an ihrer Zytolysierbarkeit zu erkennen; es würde sich dann gewissermaßen um eine biologische Malignitätsprobe im Reagenzglas handeln. Im übrigen begegnen wir bemerkenswerterweise, wie schon Kraus und Ishiwara gezeigt haben, auch

hier dem gleichen Parallelismus zwischen Geschwulstgewebe und Embryonalgewebe, den wir auch sonst zu sehen gewohnt sind.

Das differente Verhalten von Normalserum und Karzinomserum in bezug auf die Lösung von Karzinomzellen, wie es in der Freund-Kaminerschen Reaktion zum Ausdruck kommt, leitet unmittelbar über zu der Frage der Abderhaldenschen Reaktion bzw. zu deren theoretischen Grundlagen. Auf den ersten Blick überrascht hier ein schroffer Gegensatz. Während unter den Bedingungen der Freund-Kaminerschen Versuchsanordnung nur Normalserum, nicht Karzinomserum die Zellen löst, liegt der Abderhaldenschen Reaktion der entgegengesetzte Erscheinungstyp zugrunde: Karzinomserum soll hier im Gegensatz zu Normalserum Karzinomgewebe abbauen. Der Gegensatz ist freilich nur ein scheinbarer. Wir wissen schon aus den Untersuchungen von Freund und Kaminer, dass sich auch bei ihrer Methodik das Ergebnis umkehrt, wenn die Zellsuspension durch erhebliche thermische Eingriffe eine Denaturierung erfahren hat, wie es ja den Bedingungen bei der Abderhaldenschen Reaktion entspricht. Das ist merkwürdig und zunächst nicht ohne weiteres verständlich. Es zeigt aber, dass der formale Gegensatz nur bei rein äusserlicher Betrachtung vorhanden ist und nicht das Wesen trifft.

Über die Bedeutung der Abderhaldenschen Reaktion und ihre Wesensart ist es freilich noch immer schwer, ein entscheidendes Urteil zu fällen. Ich habe schon früher wiederholt betont, dass mir ein strikter Beweis für den Abbau des Substrats bei der Abderhaldenschen Reaktion bisher nicht erbracht zu sein scheint. Das bisherige Material liess einer Betrachtung Spielraum, nach der es sich bei dem pathologischen Eiweissabbau um eine unspezifische Proteolyse handeln könnte, bedingt durch eine Mobilisierung proteolytischer Blutfermente.

Derartige aktionsfähig gewordene Proteasen könnten sowohl das Substrat als auch Serumeiweiss angreifen. Ich erblicke daher auch in neueren Beobachtungen von Abderhalden, nach denen bei positivem Ausfall seiner Reaktion eine Zunahme des Stickstoffgehalts des Serums nachzuweisen ist, keine zwingende Widerlegung dieses Einwandes. Diese Zunahme wäre auch verständlich, wenn es sich um einen unspezifischen Abbauprozess handeln würde. Man könnte es nun verstehen, dass eine in diesem Sinne unspezifische Proteasenwirkung gerade in labilen Seris am leichtesten manifest wird. Die physikochemische Bereitschaft der labilsten Eiweissstoffe zu verschiedenartigen Alterationen kann dem Einblick wenigstens eine Tür öffnen.

Versucht man, in dem erörterten Sinne die von Abderhalden eingeführten Methoden und ihre Modifikationen und Varianten gleichfalls unter dem Gesichtspunkt der gesteigerten Kolloidlabilität zu betrachten, so würde es verständlich erscheinen, wenn sie keineswegs krankheitsspezifisch umrissen sind. Ob trotzdem eine differentialdiagnostische Bedeutung der Verfahren besteht, darüber kann nur die praktische Empirie entscheiden. In dieser Hinsicht aber kann ich mich sowohl auf Grund eigener Erfahrung als auch bei einem Überblick

über die vorhandene Literatur keineswegs zu einem optimistischen Standpunkt bekennen. Die zahlreichen Veränderungen von Technik und Methodik, denen man bei historischem Rückblick bis in die neueste Zeit begegnet, mahnen bereits zur Vorsicht. Ich möchte meinen und glaube mich darin auch in Übereinstimmung mit neueren Äusserungen Abderhaldens zu befinden, dass ein zuverlässiger Einblick erst dann ermöglicht sein wird, wenn die theoretischen Grundlagen besser als bisher dem Verständnis zugänglich geworden sind.

Ich erwähne schliesslich noch die sich zum Teil an das Abderhaldensche Verfahren anschliessenden Substrat- und Extraktreaktionen von Lüttge und v. Mertz, die Präzipitinreaktion von Löschcke und Lehmann-Facijs, sowie das neuerdings von Fuchs angegebene Verfahren, das sich des Fibrinabbaues bedient. Inwieweit sie der praktischen Serodiagnostik des Krebses nutzbar gemacht werden können, muss ich dahingestellt lassen.

Fasse ich meine Betrachtungen zur Serodiagnostik der Geschwulstkrankheiten zusammen, so lautet das Ergebnis wenig günstig. Die Erwartungen erscheinen noch eingeschränkter, wenn man das wichtigste Problem, die frühzeitige Erkennung der Geschwulstbildung, in den Vordergrund stellt. Die Geschichte und der praktische Erfolg der Serodiagnostik der Syphilis hat zu einer Zeit, zu der das Wesen der syphilitischen Blutveränderung in unspezifischen kolloidchemischen Verschiebungen zu liegen schien, Hoffnungen erweckt, in ähnlicher Weise auch zur Feststellung charakteristischer Serumveränderungen bei Geschwulstkrankheiten gelangen zu können. Dass es sich hierbei um unberechtigte Erwartungen gehandelt hat, zeigt das neueste Stadium der Serodiagnostik der Syphilis. Es hat uns gelehrt, dass die serologischen Syphilisreaktionen durch eine echte Antikörperbildung, eine Lipoidantikörperbildung zustande kommen.

Es ist zweifellos, dass zwischen der Beschaffenheit des Blutes von Geschwulstkranken und Gesunden markante Unterschiede bestehen. Sie sind aber zum mindesten vielfach auf die gesteigerte Kolloidlabilität der Körpersäfte zurückzuführen. Die Gesamtheit derjenigen Verfahren, die in diesem Sinne direkte oder indirekte Labilitätsreaktionen sind, kann daher keine diagnostische, sondern höchstens eine symptomatische Bedeutung beanspruchen. Das könnte mehr erscheinen, weil eine symptomatische Blutveränderung unter Umständen unmittelbar auf eine aktuelle Krankheit zu schliessen erlaubt, während spezifische serologische Reaktionen, streng genommen, nur retrospektiv verwertbar sind. Aber leider ist eben das Symptom der gesteigerten Kolloidlabilität keineswegs krankheitsspezifisch, so dass das negative Ergebnis im Sinne eines Krankheitsausschlusses von grösserem Wert sein kann als das positive. Immerhin möchte ich glauben, dass in pathologisch-physiologischer Hinsicht die unspezifischen Blutveränderungen auch an und für sich Interesse und Beachtung verdienen. Derart schwere Alterationen der Säfte und Gewebe können für das

biologische Geschehen kaum gleichgültig sein. Die Zustandsfremdheit — um ein von Abderhalden geprägtes Wort zu benutzen — dürfte für die Funktion des Organismus immerhin einen krankhaften Reiz bedeuten. Für die serodiagnostischen Bestrebungen ist sie allerdings eher von störender Interferenz.

Trotz alledem möchte ich aber der zukünftigen Forschung die Möglichkeit grösseren Erfolges nicht absprechen. Es ist denkbar — und ich komme damit auf den Anfang meiner Ausführungen zurück —, dass sich besondere serologische Funktionen der Geschwulstzellen ergeben. Neuere Erfahrungen von Witebsky über das Anhaften von Blutgruppenmerkmalen am Geschwulstgewebe geben derartigen Betrachtungen eine bestimmtere Grundlage. Sie wird vielleicht dadurch tragfähiger, dass nach Beobachtungen von Lehmann-Facijs, mit denen sich gestern auf der Krebskonferenz mitgeteilte Erfahrungen von Rondoni begegnen, sog. heterogenetische Antigenfunktionen in Geschwülsten zu dominieren scheinen. Die Bahn zu dem erstrebenswerten Ziel ist bisher allerdings nicht frei. Die Übersicht über Möglichkeiten und Fehlerquellen ist aber eine grössere geworden.

Ich bin mir bewusst, dass das, was ich innerhalb der beschränkten Zeit behandelt habe, nur ein Bruchstück sein konnte. Dazu ein Bruchstück aus einem grossen, nicht selten widerspruchsvollen, Tatsachenmaterial. Jedoch glaube ich der Linie, die sich in bezug auf immunbiologische Betrachtung aus den Problemen der Krebsforschung ergibt, im wesentlichen gefolgt zu sein. Wenn sie bisher vielfach zu kritischer Skepsis mahnt, so berührt sie doch, wie ich glauben möchte, Stützpunkte, teils negativer, teils positiver Art, auf denen die vorurteilslose Forschung weiter bauen muss. Glücklichen Optimismus wird die zukünftige Experimentalanalyse nicht entbehren können, aber ebenso wird sie sich vor dogmatischen Schranken hüten müssen auf dem Wege zur Erkenntnis der Wahrheit.

#### IV.

### **Krebsentstehung und Ernährung.**

Von

**Rhoda Erdmann und E. Haagen.**

Mit 6 Tabellen.

Durch die Untersuchungen von Erdmann und Haagen 1928<sup>1)</sup> ist bekannt, dass Tumoren bei Ratten durch Veränderungen der Ernährungsform allein erzeugt werden können. Die Ratten erhalten für eine bestimmte Zeitperiode so lange, wie sie es ertragen können, eine Nahrung

---

<sup>1)</sup> Rh. Erdmann und E. Haagen: Der Einfluss von Vitaminschäden auf die Entstehung bösartiger Neubildungen, Zeitschr. f. Krebsforsch. 26, 333—347, 1928.

gereicht, in welcher die Vitamine A, C nur schwach oder gar nicht vorhanden sind, dagegen das Vitamin B und damit auch allerdings das Vitamin D durch Hinzufügung von Hefe quantitativ reichlich enthalten ist. Nach dieser Vitamin-B-betonten Nahrung folgt eine Ernährungsform, in welcher reichlich Proteine und Fette enthalten sind. Diese beiden Ernährungsformen wechseln nun mindestens 120 bis 150 Tage, bis sich die ersten Tumoren zeigen. In 7% der gefütterten Tiere konnte dies histologisch einwandfrei nachgewiesen werden. Ich werde jetzt nur die theoretischen Unterlagen, welche meinen Experimenten mit Haagen zugrunde liegen, auseinandersetzen. Ich gehe, da dies schon geschehen ist, nicht auf ähnliche Resultate, die mit den unseren verwandten oder verschiedenen Methoden erzielt sein sollen, ein. Wir schreiben, das ist das Neue, unsere Erfolge nur dem planmäßigen Wechsel zwischen der überreichen und der einseitig vitaminbetonten Nahrung zu.

Ähnliches war früher an Hühnern ausprobiert worden. Ich stand damals noch unter dem Bann der Cohnheimschen Lehre und pflanzte seit 1914 in Hühnerbrüste lebende gezüchtete Zellen ein. Diese normal gezüchteten Zellen erzeugten niemals Tumoren. Sie wurden stets resorbiert. Wurden aber diese Eingriffe an fehlerhaft ernährten Hühnern gemacht, so entstanden in manchen Fällen dem Rous-Tumor gleichende Tumoren, die in einem Fall weiter verpflanzt werden konnten. Im Laufe der nächsten zehn Jahre wurde es klar, dass weder Parasiten noch andere äussere Agentien allein das tumoreregende Prinzip sein können. Erfahrungsproblem der Gewebezüchter sprechen dagegen.

Das Krebsproblem ist ein reines Zellproblem. Es gilt experimentell die normale Zelle in eine Krebszelle umzuwandeln. Diese Umwandlung muss in der normalen Zelle die physiologischen und morphologischen Eigenschaften der Krebszelle erzeugen. Sie muss also den Gärungsstoffwechsel hervorbringen und wahrscheinlich als Folge von ihm das Vermögen, Fibrin stark zu lösen und selbst isoliert zu wachsen. Die starke Hinfälligkeit der Krebszelle ist eine Folge dieser letzten Erscheinung. Gelingt es, all diese Erscheinungen in vivo an Körperzellen zu erzeugen, so muss ein Krebs entstehen. Um diese Bedingungen im Tierkörper nachzuahmen, ist es nötig, das Retikulo-Endothelial-System, welches die Verteilung der Nährstoffe bis zu einem gewissen Grade reguliert, zu schädigen. Durch diese Schädigung werden Zellen, seien es Mesenchymalgewebe oder -Zellen endothelialer Natur, aus dem Gewebezusammenhang gedrängt. Sie geraten mit Blutzellen, welche durch die Schädigungen des Retikulo-Endothelialsystems überall vom Kreislauf abgeschnitten werden können, zusammen an Orte der Stagnation. Hier können nun die Zellen manche Tätigkeit entfalten, welche sie nicht zeigen können, wenn sie in einem abgestimmten, wohl funktionierenden Gewebe verbunden sind. Die Blutzellen wandeln sich in die Formen um, welche wir seit den denkwürdigen Entdeckungen von Awrorow und Timofejewski kennen, in bindegewebsähnliche, langgestreckte Zellen, die zu Makrophagen, zu Riesenzellen werden können. Diese Zellen finden wir in einer Periode des

Entstehens des Tumors und öfter auch später in den Tumoren. Sie sind die Zellen des Körpers, welche schon a priori einen dem Gärungsstoffwechsel genäherten Stoffwechsel haben. Es können nun Tumoren allein aus diesen Zellen entstehen, wie wir durch die Untersuchung von W. Lewis wissen. (Dies werden all die Tumoren sein, welche als Endotheliome oder Angiome oder mit ähnlichen Namen bezeichnet, vorkommen.) Sind in diesem funktionell gestörten Bezirk Bindegewebszellen oder Epithelzellen miteingesprengt, so werden diese hier sich reichlich vermehren, denn die wachstumfördernden Substanzen, welche jede normale Zelle ausscheidet und um sich herum sammelt, werden durch den Kreislauf ihr dann nicht wieder entzogen und drängen zur schleunigen Vermehrung. Es entstehen ein oder mehrere Wucherungszentren, die ja nun nach den Bedingungen des umgebenden Körpers zu einem Krebs auswachsen können oder nicht. Auch diese Zellen werden durch die mangelnde Versorgung an Nährstoffen gezwungen, den Gärungsstoffwechsel, so weit sie es können, anzunehmen.

Dass es möglich ist, einer normalen Zelle einen veränderten Stoffwechsel aufzuzwingen, habe ich dadurch gezeigt, dass normal gezüchtete Zellen des Herzens der eben geborenen Ratte eine andere Atmungsgröße zeigen (Tabellen Ia, Ib u. II), wenn sie in einem veränderten

Tabelle Ia<sup>1)</sup>.

Medium: Normalplasma ohne Extrakt oder Heparinzusatz.

Gezüchtet in	Tage gez.	Q <sub>02</sub>
Normalplasma . . . . .	1	— 9,26
desgl. . . . .	1	— 7,43
desgl. . . . .	1	— 5,71
desgl. . . . .	1	— 9,13
desgl. . . . .	1	— 7,31
desgl. . . . .	1	— 4,60
ebenso gleicher Versuch . . .	2	— 9,35
ebenso gleicher Versuch, nicht umgebettet . . . . .	3	— 10,19
Normalplasma . . . . .	1	— 7,08
ebenso gleicher Versuch . . .	2	— 15,06
ebenso gleicher Versuch, nicht umgebettet . . . . .	3	— 16,94

Medium aufgezogen werden. Ich wählte zwei verschiedene Medien; das Plasma von Tumorträgern und das Blutplasma von Tieren, welche einer einseitig betonten Vitamindiät unterworfen waren. Es stellte sich heraus, dass ganz besonders bei der einseitig vitaminbetonten Diät, bei der die Vitamine B und D fehlen, die Atmungsgrößen erheblich sinken. Bei

<sup>1)</sup> Die angeführten Tabellen stammen aus der Arbeit R.h. Erdmann: Zur Physiologie der in Tumorphlasma gezüchteten Zellen, Arch. f. exp. Zellforsch., Verhandlungen der Abtlg. f. exp. Zellforsch. des X. Internat. Zoologenkongresses in Budapest v. 3.—12. Sept. 1927, 6, 113—137, 1928.

Ratten mit einer Fütterung, bei der das Vitamin B und mit ihm auch das Vitamin D vorhanden ist, ist die Untersuchung der Atmungsgrößen nicht oft genug gemacht. Es ist aber aus der Literatur bekannt, dass selbst bei überreichlich grossem Angebot von Vitamin B sich die Atmungsgröße nicht über ein bestimmtes Maß hebt. Bei der „Heymann“-Fütterung, bei der also das Vitamin B und mit ihm auch das Vitamin D fehlt, und

Tabelle Ib.

Medium: Normalplasma mit Heparinzusatz ohne Extrakt.

Gezüchtet in	Tage gez.	Q <sub>02</sub>
Normalplasma mit Heparin-		
zusatz . . . . .	1	— 4,97
desgl.	1	— 4,36
desgl.	1	— 4,07
desgl.	2	— 10,39
desgl.	1	— 5,27
desgl.	2	— 8,19
desgl.	3	— 10,69

Tabelle II.

Medium: Normalplasma und Embryonalextrakte.

Gezüchtet in	Tage gez.	Q <sub>02</sub>
Normalplasma und Ratten-		
embryonalextrakte . . . . .	3	— 26,43
Normalplasma und Embryo-		
nalextrakte zweimal umge-		
bettet, zwei Tage nach Um-	(9) 2	— 26,00
bettung gemessen . . . . .		
Normalplasma und Hühner-		
embryonalextrakte . . . . .	2	— 12,95
desgl.	1	— 10,33
desgl.	1	— 13,26
desgl.	1	— 11,93
Normalplasma und Ratten-		
milzextrakte . . . . .	1	— 5,93
desgl.	2	— 24,68

wo die Vitamine A und C in geringem Maße vorhanden sind, ist die Atmungsgröße minus 4. Das gleiche zeigt sich bei Geweben, welche in dem Blutplasma von Tumorträgern gezüchtet sind. Hier kann die Atmungsgröße sogar bis minus 3 fallen. Wohl verstanden, dasselbe Gewebe zeigt im normalen Plasma gezüchtet (minus 7 bis minus 9), also in dem Plasma eines gesunden Tieres höhere Atmungsgrößen. Wegen der Schwierigkeiten der Glykolysebestimmung an gezüchtetem Gewebe, das unter diesen Bedingungen gewachsen, sind hier Standardwerte noch

nicht gezeitigt. Es lässt sich vorsichtig sagen, dass nach kurzer Züchtung nur hier und da positive Gärungsüberschüsse auftreten in dem Gewebe, welches in dem Flexner-Jobling-Karzinom gezüchtet worden ist. Bei dem Jensenplasma ist ein positiver Gärungsüberschuss noch nicht nachzuweisen gewesen. Dagegen ist es leichter bei dem Gewebe, das in dem Plasma eines Vitamin A betonten Tieres gezüchtet ist. Die Durchschnittszahlen sind hier klein. Es war ja auch nicht anders zu erwarten. Sie decken sich ungefähr mit denen, welche Pentimalli 1927 für regenerierendes ungezüchtetes Gewebe in ein bis zwei Messungen angegeben hat. Längere Züchtungsdauer wird wahrscheinlich höhere Glykolysewerte zeigen.

Diese Untersuchungen sind notwendig, damit wir einen Einblick gewinnen, was in vivo vorgeht. Sowohl die Ernährungsform, welche bei Ratten gebraucht worden ist, die Tumoren erzeugt (Saiki-Nahrung, Vitamin B und D betont) als auch die zweite Ernährungsform (Heymann-Nahrung, Vitamin B und D unbetont) erzeugen bei Tieren eine Herabsetzung des Stoffwechsels. Es ist ja bei Stoffwechselversuchen bei ganzen Tieren, die mit einer einseitig vitaminbetonten Diät ernährt worden sind, aus der Literatur bekannt, dass sich Veränderungen der Atmungsgrösse finden, ebenso bei an Tumoren erkrankten Tieren. Doch wird neuerdings behauptet, dass menschliche Krebskranke eine Erhöhung des Grundumsatzes haben. Bei solchen Versuchen bleibt es strittig, ob der schlechte Ernährungszustand oder die Kachexie diesen Fall der Atmungsgrösse bedingt.

Dies trifft nun für die in vitro gezüchteten Zellen nicht zu. Sie waren bis zum Moment der Züchtung mit einer hohen Atmungsgrösse begabt, die durch ihr Verweilen in einem bestimmt gewählten Medium sich senkte. So muss es auch im Tier- oder Menschenkörper bei einseitig betonter Ernährung sein. Es wird sich wahrscheinlich nicht nur um die einseitig vitaminbetonte Ernährung handeln, welche die harmonische Zusammensetzung der Körpersäfte stört und es ermöglicht, dass sich hier und da Senkungen der Atmungsgrösse einstellen.

Die Zellen, die schon von Natur aus bei einer solchen veränderten Atmungsgrösse am besten leben können, die Abkömmlinge des Retikulo-Endothelialsystems, werden sich einseitig vermehren und so zu Umordnungen im Körper beitragen, die dann, wie vorher geschildert, zur Tumorentstehung führen können. Dieses verwickelte Getriebe im Körper kann natürlich im Experiment nur teilweise nachgeahmt werden. Es muss als einer der grössten Erfolge der Biologie im Anfang des 20. Jahrhunderts aufgefasst werden, dass die Aufmerksamkeit aller Forscher auf diese Dinge durch die hier aufgezählten Tatsachen, die zum Teil mit Hilfe der Gewebezüchtung gewonnen sind, gelenkt worden ist.

Die hier vorgeführten Tabellen zeigen ein solches experimentelles Eindringen in die Möglichkeit, wie normale Zellen in Tumorzellen vielleicht umgewandelt werden können. Die normale Atmungsgrösse beträgt, wenn Zellen in das Medium eingesetzt werden, am Anfang der Züchtung

gewöhnlich minus 4 bis minus 5. Die gleiche Atmungsgrösse ist auch bei normalem, ungezüchtetem Gewebe, das in Serum oder Ringer gemessen wird, während sich nun das Gewebe an das ihm zusagende Medium gewöhnt, steigt die Atmungsgrösse bis minus 9, sicher aber am zweiten Tage der Züchtung, wenn als Medium nur allein Plasma gebraucht wird, und fällt dann wieder, wenn die Ernährungsstoffe des Mediums verbraucht sind. Setzen wir nun Embryonalextrakte, die reich an Fetten und Proteinen sind, dazu, so steigt die Atmungsgrösse je nach der Art des gebrauchten Plasma. Bei normalem Plasma als Medium scheint die Anwendung von homologen oder heterologen Extrakten keinen grossen Unterschied auszumachen. Nehmen wir aber das Plasma von Tumorenträgern oder das Plasma von Tieren, welche mit „Saiki“- oder „Heymann“-Nahrung gefüttert wurden, so stellen sich Unterschiede ein.

Die nächste Tabelle zeigt Ihnen die Veränderungen der Atmungsgrösse bei Tieren, welche mit der „Heymann“-Fütterung längere Zeit ernährt waren. Setzen wir nun zum Beispiel dem Plasma der Heymann-Tiere Embryonalextrakt hinzu, so steigert sich die

Tabelle III.

Medium: Plasma von Ratten, die in Vitaminen unbalanzierter Nahrung gehalten wurden, sogenanntes „Vitaminplasma“ nach 14 tägiger Fütterung.

Gezüchtet in	Tage gez.	Q <sub>02</sub>
Vitaminplasma mit Ringer . .	1	— 4,08
Vitaminplasma . . . . .	1	— 3,06
desgl. . . . .	1	— 4,79
desgl. . . . .	1	— 3,30
desgl. . . . .	1	— 4,21
desgl. . . . .	1	— 4,02
desgl. . . . .	1	— 3,48
desgl. . . . .	1	— 5,33

Medium: Vitaminplasma und Gewebeextrakte.

Vitaminplasma und Ratten- embryonalextrakte . . . . .	2	— 9,85
desgl. . . . .	2	— 5,92
Vitaminplasma und Hühner- embryonalextrakte . . . . .	2	— 32,14
desgl. . . . .	2	— 32,62
Vitaminplasma und Ratten- milzextrakte . . . . .	2	— 21,18

Atmungsgrösse. Sie erreicht aber hier eine grössere Höhe, wenn wir heterologe Extrakte gebrauchen. Die Tabellen der Atmungsgrössen von „Saiki“-Tieren sind noch nicht standardisiert, doch ist in gewissen Fällen eine Erniedrigung nachzuweisen.

Die nächsten beiden Tabellen zeigen die Einwirkung der Extrakte auf das Plasma von Tumorträgern als Medium. Hier ist es nicht möglich

bei Medien, die aus Jensen-Sarkomplasma und Extrakten bestehen, die Höhe der Atmungsgrösse zu erreichen, die dem normalen Medium eigen ist. Es werden also die Zellen von Tieren, welche fehlerhaft ernährt worden sind, dauernd eine erniedrigte Atmungsgrösse haben.

Tabelle IV.

Medium: Plasma von Jensen-Sarkomträgern

Gezüchtet in	Tage gez.	Q <sub>02</sub>
Jensenplasma . . . . .	1	— 5,95
desgl. . . . .	1	— 2,52
desgl. . . . .	1	— 3,14
Jensenplasma mit Heparin .	1	— 8,58
desgl. . . . .	2	— 16,01
Jensenplasma und Ratten- embryonalextrakte . . . . .	2	— 9,28
desgl. . . . .	18 (2)	— 15,53
Jensenplasma und Ratten- milzextrakte . . . . .	1	— 8,08
desgl. . . . .	2	— 21,39
desgl. . . . .	1	— 11,12
Jensenplasma und Huhn- embryonalextrakte . . . . .	1	— 5,09
desgl. . . . .	2	— 15,35

Tabelle V.

Medium: Plasma von Flexnerkarzinomträgern.

Gezüchtet in	Tage gez.	Q <sub>02</sub>
Flexnerplasma . . . . .	1	— 4,51
desgl. . . . .	1	— 5,46
desgl. . . . .	2	— 3,74
desgl. . . . .	1	— 3,08
desgl. . . . .	1	— 3,15
Flexnerplasma mit Heparin .	2	— 6,14
desgl. . . . .	2	— 6,64
Flexnerplasma mit Ratten- embryonalextrakte . . . . .	1	— 8,99
Flexnerplasma mit Ratten- embryonalextrakte, gleicher Versuch . . . . .	2	— 10,99
Flexnerplasma und Huhn- embryonalextrakte . . . . .	1	— 3,15
gleicher Versuch . . . . .	2	— 6,51
gleicher Versuch . . . . .	3	— 10,29
Flexnernullerplasma . . . . .	2	— 1,07
desgl. . . . .	1	— 1,35
Flexnernullerplasma u. Huhn- embryonalextrakte . . . . .	1	— 14,31
desgl. . . . .	2	— 26,75

Es geht aus den Tabellen hervor, dass in bezug auf ihre Atmungsgrösse eine grosse Variationsbreite der Zellen vorhanden ist. Es muss natürlich einen Unterschied ausmachen, ob Zellen wochenlang mit einer Atmungsgrösse minus 4 oder minus 20 arbeiten. Es muss weiter einen Unterschied ausmachen, ob Zellen kürzere Zeit die Atmungsgrösse minus 4 haben, dann wieder die Atmungsgrösse minus 20. Welche Folgen das bei lang andauerndem Wechsel in der Zellenstruktur sind, wissen wir nicht.

Kommt nun noch eine Hypertrophie<sup>1)</sup> des retikulären Systems hinzu, das ja bei erniedrigtem Stoffwechsel eher wachstumfähig ist als Epithel und Bindegewebe, so kann die Abdrängung von Körperzellen, die für die Bildung des Tumors nötig ist, die dann isoliert vom Kreislauf weiter wachsen, geschehen. Es bilden sich also Wucherzentren, die sich verbreitern können, wenn nach der mangelhaften Zusammensetzung der umgebenden Nährflüssigkeiten Perioden überreicher Nahrung folgen. Es ist also erklärlich, warum nicht jeder Mensch Tumoren bildet; es ist aber hier glaublich gemacht, dass sich bei jedem Menschen kleine Wucherzentren bilden können, die bei gesundem Stoffwechsel nicht weiter wachsen können, wohl aber bei einem an Wuchsstoffen überreichen. Es sind also zur Erklärung der Tumorenentstehung nur in den Zellen liegende Fähigkeiten benutzt.

Wir könnten diese Fähigkeit durch unsere Experimente einseitig betonen:

1. Wir haben Körperflüssigkeiten verändert, die zur Senkung der Atmungsgrösse der Zellen führt, die Änderung der Körperflüssigkeit dauernd aufrecht erhalten und so Gelegenheit zur Neubildung von Wucherungen gegeben.

2. Wir haben durch Zufuhr von überreicher Nahrung in kurzen Perioden, den Wucherungszentren, Möglichkeit zu exzessivem Wachstum gegeben. Tumoren können entstehen.

Die Folgerung, die sich aus unseren Versuchen ergibt, ist die, nicht alle Ratten entwickeln mit unserer Fütterung Tumoren. Die Konstitution muss der Bildung entgegenkommen und durch die dargereichte Fütterung wird das Spiel der verschiedenen, im Innern des Körpers befindlichen Prinzipien eingeleitet, deren Anregung zur Entstehung eines Tumors führt.

Für die Vorbeugung der Krebskrankheit, die schliesslich das wichtigste Problem unseres Jahrhunderts sein wird, ist folgendes zu beachten:

---

<sup>1)</sup> Die von Erdmann in mehreren Schriften seit dem Jahre 1924 niedergelegte Arbeitshypothese über die Entstehung der Tumoren findet sich zusammengefasst in den Verhandlungen der Deutschen Mikrobiologischen Gesellschaft, Wien 1927, Zentrbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Abt. Originale 1927 und auch schon früher Arch. f. exp. Zellforsch. 4, 368—388, 1926.

Stammbäume von Krebsfamilien müssen aufgestellt werden; die Angehörigen dieser Familien müssen sich in den Jahren, in denen die Krebskrankheit gewöhnlich entsteht — oder Leute, die nicht aus Krebsfamilien stammen, zu bestimmten Perioden des Lebens, welche besonders zur Krebsentstehung neigen, müssen auf bestimmte Weise ernährt und behandelt werden, um die Atmungsgrösse der Zellen, welche für eine längere Periode erniedrigt war, wieder zu heben. Plötzlicher Wechsel von Lebens- und Ernährungsform muss vermieden werden. Dies scheint mir der Weg zu sein, den die Therapie später gehen und deren Ausgestaltung den Händen des Physiologen und inneren Mediziners überlassen werden muss.

## V.

**Zur Gasbehandlung bösartiger Geschwülste.**

Von

**Bernh. Fischer - Wasels (Frankfurt a. M.).**

Zunächst bitte ich dem Herrn Vorsitzenden meinen ergebenden Dank für die ehrenvolle Aufforderung, hier über unsere Arbeiten kurz zu berichten, aussprechen zu dürfen. Der Kürze der Zeit wegen muß ich die Kenntnis des bereits von uns Veröffentlichten voraussetzen<sup>1)</sup>. Die besten Heilresultate hatten wir im Tierversuch auch bei sehr bösartigen Geschwülsten und mit voller Regelmäßigkeit durch eine Kombination unserer O-Co<sub>2</sub>-Atmung mit Injektion von Eisenpräparaten und Eisenfarbstoffen. Die Übertragung dieser Methode auf den Menschen erwies sich aber gerade wegen der Farbstoffe als schwierig, wenn nicht unmöglich. Wir haben daher nach weiteren Verbesserungen des Verfahrens, wenn irgend möglich unter Verzicht auf alle Farbstoffe, gesucht. Zur Lösung dieser Aufgabe war es zunächst wichtig, die Bedeutung und die Wirkungsart der einzelnen Faktoren, die in unserer Kombinationsbehandlung zur Anwendung kamen, so genau als irgend möglich aufzuklären.

Das galt zunächst von der Bedeutung unserer Gasatmung. Es ist nicht möglich hier im einzelnen auf die theoretischen und physiologischen Grundlagen der Wirkung unseres Gasgemisches genauer einzugehen.

Aber die theoretische Erklärung ist zunächst weniger wichtig wie der einwandfreie Nachweis der tatsächlichen Schädigung der Geschwulstzelle durch unser Gasgemisch. Wir haben früher schon mitgeteilt, dass man durch unsere Gasbehandlung bösartige Geschwülste wenigstens von der Grösse, wie wir sie in den Versuch nehmen, nicht sicher beeinflussen, geschweige denn zum Verschwinden bringen könne. Trotzdem

---

<sup>1)</sup> Vergl. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 2—4.

konnten wir immer wieder feststellen, dass unsere Gasatmung auch in der Kombinationsbehandlung von der allergrössten Bedeutung ist. Die Beweise für diese Wirkung konnten wir inzwischen erweitern. Ich habe bereits früher mitgeteilt, dass das maligne Chondrom der Maus, das auch bei uns immer 100% positive Impfresultate gibt, nur mehr 45% positive Impfungen zeigt, wenn man die Tiere vom Tage der Impfung an täglich drei Stunden unser Gas atmen lässt. Ich glaubte nun, dass die 45% in denen der Tumor trotz der Gasbehandlung zur Entwicklung und zum fortschreitenden Wachstum gekommen war, besonders bösartige Tumoren aufweisen müssten, da ja diese Geschwulstzellen sich trotz der Gaseinwirkung entwickelt hatten. Die Weiterimpfung dieser Tumoren auf 150 Tiere ergab nun aber — obwohl hier keinerlei Gasbehandlung mehr angewandt wurde — zu unserer grossen Überraschung, dass bei keinem einzigen Tiere eine Geschwulst zur Entwicklung kam. Schon die Zahl dieser Impfungen liess einen Zufall ausschliessen, zumal spätere Impfungen mit nichtvorbehandeltem Chondrom bei allen diesen Tieren positive Resultate ergaben. Der Versuch schien uns so wichtig, dass wir ihn auch bei unseren Karzinomstämmen durchführten. Wir erhielten hier grundsätzlich das gleiche Ergebnis: Die Zahl der angehenden Tumoren ging bei zwei verschiedenen Karzinomen von 90% normal auf 29 bzw. 20% zurück und die Weiterimpfung ergibt nur noch 10 bzw. 11% positive Impferfolge. Erwähnenswert ist auch ein Versuch, in dem fünf Tumoren von Mäusen, die zehn Tage lang täglich drei Stunden mit Gas behandelt waren und ausserdem noch ein bis zwei Injektionen von Eisenzucker erhalten hatten, auf 75 normale Mäuse übertragen wurden, ohne dass sich eine einzige Geschwulst entwickelte (solides Karzinom mit 90% normaler Impfausbeute). Die Gesetzmässigkeit dieser Ergebnisse beweist einwandfrei, dass durch unsere Gasbehandlung die Transplantationsfähigkeit der verschiedenen Formen bösartiger Mäusegeschwülste ganz oder fast völlig zerstört wird, dass die Tumorzelle selbst schwer geschädigt wird und ihre Malignität, wenn man die Transplantationsfähigkeit als einen gewissen Maßstab des Bösartigkeitsgrades betrachtet, durch das Gas vermindert wird.

Die Arbeitshypothese, die uns zu den berichteten Erfolgen geführt hat, ging darauf aus, die Oxydationsprozesse in der Geschwulstzelle zu steigern. Theoretisch konnte dies auch durch Zufuhr von Atmungskatalysatoren erhofft werden. Versuche verschiedener Art in dieser Richtung hatten bisher ein negatives Ergebnis und unter den angewandten Eisenpräparaten fiel uns bald auf, dass das Ferr. oxydat. saccharat. eine besonders günstige Wirkung entfaltete. Das konnte an der besonderen Art der Eisenverbindung liegen, aber gerade mit Rücksicht auf die Warburgschen Arbeiten und die besondere Bedeutung des Zuckerverstoffwechsels der Geschwulstzelle konnte auch der Zuckergehalt dieses Eisenpräparates von Bedeutung für seine Wirksamkeit sein. Systematische Untersuchungen in dieser Richtung ergaben nun das Zutreffende der letzten Annahme und unsere Versuche zeigen,

dass wir auch mit hochkonzentrierten Zuckereinjektionen in Verbindung mit unserer Gasatmung gute Beeinflussungen der Mäusegeschwülste erzielen konnten und zwar ohne jede Zuhilfenahme von tumoraffinen Metallen oder Farbstoffen. Wir wissen, dass derartige Zuckerezufuhr den Grundumsatz durch Verbrennung der Kohlehydrate erhöht (Bestimmung des Gasstoffwechsels, Gautier, Wolff und Dreyfuss). Eine solche Steigerung der Oxydationen werden wir also besonders bei gleichzeitiger Einwirkung unseres Gasgemisches erwarten dürfen.

Über die Wirkung von Zuckereinjektionen auf Tumoren liegen gerade aus der letzten Zeit einige Mitteilungen vor. E. G. Mayer hat zuerst mitgeteilt, dass es beim Menschen gelinge, den Tumor durch eine intravenöse Injektion von Glykose zu sensibilisieren und dadurch die Wirkung der Röntgenbestrahlung zu verstärken. Gute Ergebnisse mit dieser Methode sahen Holz knecht und Gurniak. Kahn und Wirth berichten über günstige Erfolge beim Menschen durch Anwendung von kolloidalem Wismuth in 50%iger Zuckerlösung. Im Tierversuch haben Händel und Tadenuma sowie Rondoni dagegen eine Beschleunigung des Krebswachstums nach parenteraler Zuckerezufuhr, Cori eine erhöhte Glykolyse im Tumor nach Zuckereinjektionen festgestellt. Nach Rondoni, v. Witzleben, Münzer und Rupp wird die Teerkrebsbildung bei der Maus durch Zuckerezufuhr gefördert. Unsere eigenen Versuche ergaben bei den verschiedensten Arten der Zuckerezufuhr keinen deutlichen Einfluss auf das Wachstum der Mäusetumoren, auf keinen Fall eine Wachstumssteigerung. Bei subkutaner Zuckereinjektion war das Wachstum besser als bei intravenöser. Kombinierten wie jedoch besonders die intravenösen Zuckerezufuhren mit unserer Gasatmung, so liessen sich deutliche Wachstumshemmungen der Geschwülste feststellen. Ferner fanden wir bei der intravenösen Zuckerezufuhr einen deutlichen Unterschied zwischen normalen und Geschwulsttieren. Bei letzteren stieg der Blutzucker gehalt nach der Injektion niemals so hoch an wie beim Normaltier und ging viel schneller wieder zur Norm zurück. Ob beim Geschwulsttier die Leber oder der Tumor selbst den Zucker rascher an sich reissen, wird von uns zur Zeit geprüft. Es erscheint sehr wohl möglich, dass die von Ehrlich gesuchte Leitschiene, um Substanzen an die Tumorzelle heranzubringen, im Zucker gefunden ist.

Wir prüften ferner die Wirkung der verschiedenen Zuckerarten. Auch mit Polysacchariden, besonders Raffinose hatten wir zum Teil gute Ergebnisse, wenn auch keine wesentlich besseren als mit Traubenzucker allein. Für den Menschen sind andere Zucker kaum zu empfehlen, da wir bei ihnen stärkere Reaktionen insbesondere Schüttelfröste und Fieber sahen, während das Ferr. oxydat. saccharat. nur ungefährlich ist, wenn die Lösung ganz frisch ist. Kraft berichtet auch über zwei Todesfälle durch intravenöse Injektion getrüübter Lösungen des Ferr. oxydat. saccharat. beim Menschen.

Wenn aber in unseren Versuchen auch solche Zucker, die im Körper sicher nicht gespalten werden, wie Rohrzucker z. B., eine

Wirkung auf die Tumorzelle entfalten, so muss wohl als Erklärung dieser Wirkung eine Änderung der Zellpermeabilität oder der Plasmakolloide im Sinne von Erich Meyer herangezogen werden. All das legt den Gedanken nahe, durch gleichzeitige Insulineinwirkung die Resultate noch zu verbessern. Wir wissen, dass das Insulin die Glykogenbildung und -Anreicherung in den Zellen erhöht, dass vor allem aber bei Zufuhr von Kohlehydraten der Sauerstoffverbrauch durch Insulinwirkung gesteigert wird (Sachs, Vas und Widrich, H. I. Wolf).

Auch über die Insulinwirkung auf Tumoren liegen schon Mitteilungen vor. Rondoni, Silberstein, Freud und Revesz haben durch Insulinbehandlung starke Hemmung der Teerkrebsbildung, sogar Rückbildung von Tumoren gesehen. Silberstein betont besonders, dass Tiere mit vollentwickelten Tumoren 30 mal so viel Insulin und mehr vertragen als normale.

Piccaluga und Cioffari haben ferner mitgeteilt, dass es durch Behandlung von Mäusen mit Traubenzucker + Insulin vor der Impfung gelingt, eine deutliche Entwicklungshemmung der Geschwülste mit Verlängerung des Lebens zu erzielen.

Unsere eigenen Versuche ergaben nun bei Anwendung hochkonzentrierter Traubenzuckerlösung mit Insulin und Gasbehandlung bei allen uns zur Verfügung stehenden bösartigen Geschwülsten der Maus eine ausgezeichnete Heilwirkung, die den Erfolgen unserer früheren Kombinationsmethode nicht wesentlich nachstand.

Diese Methode der Geschwulstbehandlung durch unsere Gasatmung mit gleichzeitiger Insulin-Zuckerzufuhr war nun auch leicht und ohne jede Gefahr auf den Menschen zu übertragen. Das haben wir seit wenigen Wochen getan und es ist daher selbstverständlich, dass wir irgend etwas Abschliessendes heute noch nicht sagen können. Immerhin konnten wir bereits eine Reihe von Feststellungen machen, die auch für die Klinik interessant sein dürften und die vor allem zu einer intensiven Verfolgung und Bearbeitung des neuen Weges auffordern.

Bei unserer Gasatmung kommt sowohl die Wirkung des Sauerstoffs wie der Kohlensäure zur vollen Geltung. Gerade hier im Kreise der Kliniker möchte ich die grossen Vorteile unseres Gasgemisches für die Beeinflussung einer ganzen Reihe von krankhaften Zuständen betonen. Wenn in letzter Zeit wieder von amerikanischer Seite die Zufuhr von reinem Sauerstoff in der pneumatischen Kammer als geradezu lebensrettend bei Zuständen von Sauerstoffmangel im Blut, Zyanose, Lungenhyperämie und -Ödem, Tracheal- und Larynxstenose und selbst bei kruppöser Pneumonie bezeichnet wird (Boothby und Haines), so dürfte die Zufuhr unseres Gasgemisches noch grössere Vorteile bieten. Besonders überall da, wo neben der Sauerstoffzufuhr noch die Wirkung der  $\text{CO}_2$ , die Steigerung der äusseren und inneren Atmung erwünscht ist, wirkt unsere Gasatmung ausgezeichnet, also bei flacher Atmung, bei Narkose-Asphyxien und in allen Fällen, wo eine postoperative oder Aspirationspneumonie zu befürchten ist, also besonders nach abdominalen Operationen, bei längerer Bewusstlosigkeit, bei Schädel-

basisfrakturen usw. Man kann hier ähnliche Wirkungen natürlich auch mit reiner  $\text{CO}_2$  erzielen, aber hierbei ist die genaue Dosierung unmöglich und die Wirkung immer nur auf kurze Zeit beschränkt. Unser Gasgemisch dagegen kann stundenlang mit gleichmäßiger und starker Vertiefung der Atmung und gleichzeitig der wertvollen überreichen O-Zufuhr ohne jede Gefahr einer Schädigung geatmet werden. Ich kann das mit voller Sicherheit nicht nur aus einer grossen Zahl klinischer Beobachtungen, sondern auch aus einer Reihe von Sektionsbefunden behaupten. Wir konnten mehrere Fälle sezieren, die viele Wochen lang täglich drei bis vier Stunden und länger unser Gasgemisch geatmet hatten und auch nicht die Spur irgendeiner Lungenschädigung oder Sauerstoffpneumonie aufwiesen. Auch bei Pneumonie ist die Wirkung günstig und Herr Dr. Westhus an der Schmiédenschen Klinik konnte eine schon in der Entwicklung begriffene, mit Fieber und leichter Dämpfung einsetzende postoperative Aspirationspneumonie durch energische Behandlung mit unserem Gas rasch zur Rückbildung bringen. Dazu kommt, dass die Kranken unser Gas sehr gern atmen im Gegensatz zu reiner O-Atmung und viele immer wieder um die Gasatmung bitten, weil sie sie wohltuend empfinden.

Nun zur Wirkung auf menschliche maligne Tumoren. Über die günstige Beeinflussung des Allgemeinzustandes selbst bei kachektischen Kranken habe ich früher schon berichtet, wir konnten sie wieder bestätigen. Bei unseren weiteren Versuchen am Menschen trat aber eine Erscheinung immer deutlicher hervor, die wir jetzt wohl als gesetzmäßig betrachten dürfen, das ist nämlich die lokale Reaktion der Geschwulst auf die Gasatmung. Als Beispiel sei ein Fall herausgegriffen, den wir vor wenigen Wochen behandeln konnten, ein Fall von inoperablem Gesichtskarzinom, das bereits weit auf den Hals ausgebreitet war. Der Kranke gibt ausdrücklich an, dass er in seinem karzinomatösen Geschwür niemals Schmerzen gehabt habe. Nachdem er eine halbe Stunde in einer kleinen Gaskammer unser Gas geatmet hat, treten — ohne irgendwelche andere Beschwerden — ziemlich starke Schmerzen im Karzinom auf, die auch noch nach Abschluss der Gasatmung mehrere Stunden anhalten und sich auch später bei der weiteren Gasbehandlung immer wiederholen. Bei einem Fall von Osteosarkom des Beins wurden diese Schmerzen im Tumor so heftig, dass wir grosse Pausen in der Gasbehandlung einschieben mussten. Diese lokale Schmerzreaktion auf unsere Gasbehandlung haben wir bei allen äusseren Karzinomen, bei Knochensarkomen (Periost) und auch bei Mammakarzinomen gesehen. Sie sind so heftig, dass sie von den Kranken immer von selbst und ungefragt angegeben werden. Nicht bemerkt dagegen wurde diese Schmerzreaktion bei Eingeweidegeschwülsten, es hängt dies vielleicht mit den besonderen Sensibilitätsverhältnissen der Eingeweide zusammen.

Diese lokale Reaktion im Tumor wird auch nicht herabgesetzt durch die gleichzeitige Zufuhr von Zucker und Insulin. Wir haben hier, um einigermaßen an die beim Tier angewandten Dosen heranzukommen, grosse Mengen von Traubenzucker intravenös injiziert,

und zwar in letzter Zeit Dauerinfusionen oder regelmäßig alle acht Tage 200 ccm einer 40% Glukoselösung und vorher 10 bis 20 Insulineinheiten. Irgendeine Schädigung oder auch nur Belästigung des Kranken haben wir bisher hierdurch nicht gesehen. Nur bei einem Fall von grossen Metastasen eines zellreichen Hodensarkoms in der Lunge sahen wir nach diesen Injektionen eine Verschlechterung des Allgemeinbefindens, die vielleicht durch zu starke Schädigung der Tumorzellen entstanden ist. Wir waren dadurch gezwungen, hier mit der Injektion auszusetzen.

Über eine weitere Beeinflussung menschlicher Geschwülste können wir bis heute noch nichts sicheres aussagen. Ich betone ausdrücklich, dass sich gerade die Versuche an Menschen in den ersten Anfängen befinden und noch niemand wissen kann, ob und was endgültig dabei herauskommt. Wir haben auch noch zahlreiche technische Schwierigkeiten zu überwinden. Es steht noch nicht fest, ob unser Gasgemisch dauernd fertig in Stahlflaschen geliefert werden kann, da die Ungefährlichkeit des Gasgemisches für die Stahlflaschen noch nicht sicher erwiesen und bei dem Druck von 150 Atmosphären besondere Vorsicht hier notwendig ist. Wir sind zur Zeit an der Arbeit, diese technische Sicherheit zu erreichen. Ferner haben die Drägerwerke auf meine Veranlassung in den letzten Wochen einen Mischapparat konstruiert, der es gestattet, die beiden Gase erst im Augenblick des Verbrauchs im richtigen Verhältnis miteinander zu mischen. Dazu kommt der Nachteil der Maskenatmung. Obwohl wir Masken mit besonderen leichtgehenden Ventilen konstruiert haben, empfinden die Kranken doch die Belästigung durch die Maskenatmung oft unangenehm und die Atmung in der Gaskammer wäre durchaus vorzuziehen. Bisher fehlten uns leider die Mittel eine solche zu bauen und wir haben uns mit einer alten Telephonzelle beholfen. Die Drägerwerke wollen aber auch hier ein passendes und nicht zu kostspieliges Modell bauen, das zugleich in Betrieb und Gasverbrauch billiger sein dürfte.

Wir hoffen, dass diese Schwierigkeiten bald überwunden sein werden und dass dann vor allem die Kliniker in grösserem Umfange sich am Ausbau der neuen Methode beteiligen werden. Insbesondere sind ja gerade beim Menschen die Fragen der Dosierung sowohl des Gases wie des Zuckers und des Insulins noch keineswegs beantwortet. Auf Grund der ausgezeichneten Ergebnisse unserer Tierversuche dürfen wir aber wohl dazu auffordern, diese absolut gefahrlose Methode der Krebsbehandlung auch beim Menschen einer gründlichen Prüfung zu unterziehen. Die nachgewiesene heftige lokale Reaktion der Geschwulst — wie sie ja auch für erfolgreiche Röntgenbestrahlungen von Geschwülsten bekannt ist — fordert ebenfalls entschieden zu einer Prüfung auf. Es wäre nach den bisherigen Ergebnissen sehr wohl denkbar, dass die Methode als unterstützend für andere wirksame Methoden der Krebsbehandlung (Operation, Röntgen) gutes leisten könnte, dass sie insbesondere in der Nachbehandlung nach Operationen zur Verhütung von Rezidiven und zur Unterdrückung von Metastasenbildungen an-

gewandt werden könnte. Bei der völligen Ungefährlichkeit der Methode geht niemand bei einem Versuch ein Risiko ein.

Ob diese und andere Hoffnungen sich aber erfüllen werden, ist heute noch ganz ungewiss. Das kann erst sehr intensive weitere Arbeit klarstellen und wenn ich auch glaube, mit Recht um die Mitarbeit der Kliniker auf diesem neuen Wege bitten zu dürfen, so möchte ich doch von vornherein nicht übertriebene Hoffnungen erwecken und nicht falsche Auffassungen fördern, wie sie leider durch manche irreführende Zeitungsartikel sehr gegen meinen Wunsch begünstigt worden sind. Das transplantierte Mäusekarzinom ist etwas ganz anderes, als der Spontankrebs des Menschen und der Tierversuch kann uns daher nur Fingerzeige geben, deren Wert erst durch die klinische Prüfung erwiesen werden kann. Aber ein neuer Weg liegt vor und er muss verfolgt werden. Sollte er auch nur einen kleinen Fortschritt ergeben, so dürfte auch ein solcher auf dem schwierigen Gebiete der Krebsbehandlung schon als wertvoll begrüsst werden.

## VI.

### Über Beziehungen zwischen Krebs und Lipoidstoffwechsel.

Von

Dr. F. Burgheim (Berlin), Rudolf Virchow-Krankenhaus.

Bereits in früheren Arbeiten glaube ich zu dem Thema „Beziehungen zwischen Krebs und Lipoidstoffwechsel“ einen Beitrag geliefert zu haben. Es handelte sich damals um Untersuchungen über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf den Cholesteringehalt des Blutes. Der Bestrahlungseffekt auf den Lipoidstoffwechsel — soweit dieser bisher chemisch-quantitativ genau zu erfassen ist — zeigte dabei einen prinzipiellen Unterschied, der einen gewissen diagnostischen Wert besitzt, und lediglich dieser wurde damals betont. Es trat nämlich auf: Cholesterinzunahme bei Karzinomen und Sarkomen, Cholesterinabnahme bei allen übrigen Erkrankungen (Demonstration von zwei Kurven).

Während sich die Cholesterinabnahme bei nichtkarzinomatösen Erkrankungen als eine direkte Zerstörung des strahlenempfindlichen Cholesterinmoleküls erklären lässt, entsteht die Frage, wodurch denn die Cholesterinzunahme beim Krebs bedingt sei? Ein Anstieg des Cholesterinspiegels beim nahrungsfreien Individuum kann verschiedene Ursachen haben. Von diesen erschien mir diejenige, welche durch Zellschädigung und eine damit verbundene Ausschüttung von Cholesterin ins Blut den Anstieg erklärt, die zwangloseste. Es muss dann aber besonders cholesterinreiches Gewebe zerstört oder zumindest geschädigt werden; denn sonst wäre ja auch nach Bestrahlung anderer Krankheiten

— man denke vor allem an die Leukämien! — eine solche Cholesterinausschwemmung mit folgender Hypercholesterinämie zu erwarten. Gerade bei den Blutkrankheiten habe ich aber sehr starke Cholesterinabnahme im Blut gesehen.

So stellte ich denn folgende Arbeitshypothese auf: das Karzinom ist besonders cholesterinreich; es ist der Cholesterinspender, dessen Zerstörung den Cholesterinanstieg im Blut nach Bestrahlung bedingt.

Diese Funktion des Tumors musste sich relativ leicht feststellen lassen durch seine Ausschaltung, d. h. durch Beobachtung der Cholesterinkurve bei postoperativer Bestrahlung. Natürlich musste eine Gewähr dafür vorhanden sein, dass die Geschwulst radikal entfernt werden konnte. In der Tat zeigte sich bei Fällen, die in dieser Weise vor und nach der Operation untersucht wurden, ein entgegengesetzter Verlauf der beiden erhaltenen Kurven: zuerst die charakteristische Tumorkurve mit ihrem anfänglichen Cholesterinanstieg, dann aber nach der Operation der Cholesterinsturz, wie wir ihn vom karzinomfreien Individuum her kennen. Ergänzend dazu sei bemerkt, dass, unseren Erwartungen entsprechend, bei Patienten, deren Tumor nicht vollständig hatte entfernt werden können, die Cholesterinkurve vor und nach der Operation den gleichen Anstieg zeigte: der cholesterinspendende Tumor war eben noch vorhanden! Und dass schliesslich bei Auftreten eines Rezidivs bzw. einer Metastase nach vorheriger Radikaloperation sich auch wieder die charakteristische Tumorkurve einstellte, braucht kaum noch hinzugefügt zu werden. Ich glaube, dass danach die Rolle des malignen Tumors als cholesterinspendendes Organ zumindest schon sehr wahrscheinlich geworden ist (Demonstration von zwei Kurven).

Es lag daraufhin nahe, Geschwülste auf ihren Cholesteringehalt hin zu untersuchen und zwar gutartige wie bösartige Geschwülste. Sollte dabei der Cholesteringehalt der malignen Tumoren ein bedeutend grösserer sein als der der benignen — und nur ein derartig auffallender Unterschied erschien mir im Sinne unserer Arbeitshypothese auswertbar — so musste sich die Differenz schon allein histologisch-färberisch darstellen lassen und bedurfte nicht komplizierter chemisch-quantitativer Verfahren. Während für Bestimmungen im Blut die Autenrieth-Funksche Methode benutzt wurde, wandte ich für die Darstellung im Gewebsschnitt die von A. Schultz angegebene Methode an. Es wurden stets eine grössere Anzahl von Schnitten, die wiederum von mehreren Stellen des Tumors herrührten, untersucht. Das Ergebnis war folgendes: In allen malignen Tumoren fand sich reichlich Cholesterin, in den benignen dagegen überhaupt keins oder gelegentlich einmal eine Spur davon. Der Unterschied war so auffallend, dass der histologisch Ungeschulte geradezu aus dem Vorhandensein bzw. Fehlen des Lipoids die Diagnose Krebs oder Nichtkrebs stellen könnte.

Nach diesen Ergebnissen und zumal nach diesen merkwürdigen histologischen Befunden glaube ich annehmen zu dürfen, dass besondere Beziehungen zwischen Krebs und Lipidstoffwechsel bestehen, Beziehungen, die in Anbetracht der wachstumsfördernden Bedeutung

des Cholesterins meines Erachtens ganz besonders unterstrichen werden müssen. Dabei kann der Zustand der Kachexie, was noch ergänzend hinzugefügt werden muss, in dem Krankheitsbild des Krebses seine Sonderstellung auch in unserer Betrachtung dokumentieren. Die Cholesterinkurve weicht nämlich hierbei mitunter von der typischen Karzinomkurve ab, worauf auch Jacobs und Motojima vor kurzem in einer Nachprüfung einer früheren Arbeit hingewiesen haben, und der Cholesteringehalt von Rezidiven und Metastasen ist histochemisch mitunter geringer als er bei Primärtumoren zu sein pflegt. Dieses Verhalten bedarf noch der weiteren Klärung.

Was die wachstumsfördernde Bedeutung des Cholesterins, seine Einschätzung als Nährstoff anbetrifft, seine Beziehungen zum Vitamin A und dessen Hormonverwandtschaft, so besteht da, wie ich glaube, eine Kette, deren Anfangsglied wir nicht kennen, deren jeder einzelne Teil bereits in einer umfangreichen Literatur behandelt worden ist, von der das Cholesterin jedenfalls mir in seiner wesentlichen Bedeutung für das Karzinom begründet zu sein scheint. Ich kann hier nicht auf all diese Veröffentlichungen eingehen, ich möchte lediglich auf die Publikationen von Roffo und seinen Mitarbeitern hinweisen, der, soweit ich die Literatur übersehe, als einziger diese wesentliche Bedeutung des Cholesterins für das Karzinom, ja, seine ätiologische Bedeutung klar ausgesprochen hat, wenn er auch auf andere Weise als ich zu dieser Auffassung gekommen ist. Und ich möchte noch auf zwei Vorgänge aufmerksam machen, die gleichfalls ein Hinweis auf das eben gesagte sind. Es sind dies die Hypercholesterinämie im Alter und in der Gravidität. Beide Zustände spielen aber als Entstehungszeit für den Krebs eine Rolle. Vielleicht steht das Cholesterin auch in naher Beziehung zu jener hypothetischen chemischen Substanz, die Albert Fischer als treibende Kraft für das Wachstum der Geschwülste annimmt. Weiterhin ist auch an die, allerdings noch nicht endgültig geklärten, gegenseitigen Beziehungen zwischen Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel im allgemeinen zu denken. Vielleicht lässt sich hier ein Bindeglied zu den Ergebnissen O. Warburgs finden. Auch an den erregenden Einfluss des Cholesterins auf den Sympathikus und dessen vermutliche Zusammenhänge mit dem Geschwulstwachstum ist zu denken sowie die grosse Bedeutung der Lipoide für die Serologie. Leider können hier diese Gedankengänge, die mir das Cholesterinproblem als ein fruchtbares erscheinen lassen, nur angedeutet werden.

Zusammenfassend möchte ich sagen, dass eine der Besonderheiten des Karzinomgewebes mein Cholesterinreichtum ist, dass der Krebs auf Röntgenstrahlenwirkung, allgemeiner ausgedrückt auf eine Schädigung hin dieses an die Umgebung abgibt und so selbst geschädigt wird, dass wir danach diesem wachstumsfördernden Lipoid künftig in ätiologischer wie in therapeutischer Hinsicht besonderes Interesse zuwenden sollten.

## Aussprache.

Herr Friedrich Müller (München):

Carl Gerhardt pflegte in seinen klinischen Vorlesungen darauf hinzuweisen, dass eine unaufhaltsam fortschreitende Körpergewichtsabnahme charakteristisch sei für die Krebskrankheit. Es lag deshalb für seinen Assistenten nahe zu untersuchen, wie diese Körpergewichtsabnahme bei den malignen Neubildungen zustande kommt.

Man bedenke, dass zu jener Zeit, also vor mehr als 40 Jahren, noch der von Bischoff und Voit geprägte Ausdruck galt: „Der Harnstoff ein Maßstab des Stoffwechsels“ und dass man unter „Stoffwechsel“ im Liebig'schen Sinne vor allem den Eiweißstoffwechsel verstand. Bei einer Reihe von kachektischen Krebskranken und namentlich bei solchen mit Metastasenbildung (nicht aber bei sehr langsam wachsenden Karzinomen relativ benignen Charakters) konnte ich nachweisen, dass die Stickstoffausscheidung durch den Harn entschieden grösser war, als bei gesunden Individuen ähnlichen Gewichts und bei gleicher Nahrungszufuhr. Ferner liess sich erkennen, dass es bei der Krebskachexie unter steigender Ernährung viel schwerer war das Stickstoffgleichgewicht zu erreichen, als bei Gesunden. Ich schloss aus diesen Beobachtungen, dass bei der Krebskachexie der Eiweißstoffwechsel krankhaft gesteigert sei.

Unter meinen Fällen mit erhöhter Stickstoffausscheidung befanden sich einige, bei welchen die Körpertemperatur erhöht war und ich trug ernste Bedenken, diese in die Betrachtung mit einzubeziehen, weil das Fieber an sich mit einer Steigerung der Stickstoffausscheidung einherzugehen pflegt. Ich glaubte damals diese Temperatursteigerung auf Ulzeration und sekundäre Infektion der Krebsgeschwülste zurückführen zu sollen, musste mich aber bald davon überzeugen, dass die Körpertemperatur auch bei nicht ulzerierten und nicht infizierten Krebsen sehr häufig höher ist als bei Gesunden. Die Temperatursteigerungen gehören bei manchen rasch fortschreitenden Karzinomen zum Symptomenbild, wie man dies u. a. bei Lebermetastasen und vor allem bei den Lungenkarzinomen häufig beobachten kann. Die Temperatursteigerung bei Krebskranken ist in Vergleich zu setzen mit derjenigen bei Leukämie und anderen schweren Blutkrankheiten, wo sie ja auch nicht durch Sekundärinfektionen, sondern vielmehr durch das Zugrundegehen von Organewebe zu erklären ist. Es lag also nahe anzunehmen, dass die bei Krebskachexie beobachteten Temperatursteigerungen, sowie auch die hohen Werte der Stickstoffausscheidung entweder durch einen (autolytischen) Gewebszerfall in den Krebsknoten oder durch eine von den Krebsen ausgehende Giftwirkung auf den gesamten Körper zustande kommen. Diese beiden Möglichkeiten fallen mehr oder weniger zusammen, weil bei beiden eine schädliche Wirkung des Krebses auf den Gesamtorganismus angenommen werden muss.

Seit jenen vergangenen Tagen hat sich eine bedeutsame Wandlung in den Anschauungen über den Eiweißstoffwechsel und über die Bedeutung der Stickstoffausscheidung vollzogen: Landergren und besonders Rubner haben den Nachweis geführt, dass es gelingt bei einer aufs äusserste reduzierten Eiweissdarreichung durch reichliche oder überreiche Kohlehydratzufuhr die Stickstoffausscheidung durch den Harn auf 2–3 g im Tage oder bis auf 0,04 g pro Kilo Körpergewicht herabzudrücken. Sobald die Darreichung von Fett und namentlich von Kohlehydraten nicht ausreicht um das Kalorienbedürfnis des Körpers zu decken, so steigt alsbald die Stickstoffausscheidung im Harn erheblich an, als Zeichen dessen, dass der Organismus zur Deckung seines Energieverbrauches sein eignes Eiweiss heranzieht und verbrennt. Aus diesem Grunde ist die Stickstoffausscheidung im Hunger bedeutend höher (8–13 g), als bei abundanter Kohlehydratnahrung, und namentlich ist sie gesteigert in allen jenen Zuständen, wo ein krankhaft

erhöhter Kalorienumsatz stattfindet. Im Fieber, bei Leukämie sowie bei den Hyperthyreosen pflegt die Stickstoffausscheidung sehr hoch zu sein. Bei durchschnittlicher Kost oder gar bei Appetitlosigkeit reichen eben die in der Nahrung aufgenommenen Fette und Kohlehydrate nicht mehr hin, um das krankhaft gesteigerte Kalorienbedürfnis des Körpers zu decken, das Körper-eiweiss wird dazu herangezogen und es treten Stoffwechselverhältnisse ein, welche dem Hungerzustand ähnlich sind und diesen weit übertreffen. Gelingt es jedoch in solchen Fällen eine abundante Kohlehydratnahrung bei minimaler Eiweisszufuhr durchzusetzen, so kann man, wie Lauter, Krauss und neuerdings Schmidt-Ott an meiner Klinik gezeigt haben, die Stickstoffausscheidung auf ein sehr geringes Maß herabdrücken. Bei Basedowscher Krankheit und selbst bei der Leukämie mit ihren Steigerungen der Oxydationsprozesse um 50 bis 80% der Norm konnte dasselbe oder nahezu dasselbe Stickstoffminimum erzielt werden als wie bei Gesunden, und nur bei hohen Fieberzuständen fanden amerikanische Autoren, wie auch wir und Krauss, dass auch bei reichlicher Kohlehydratzufuhr die Stickstoffausscheidung noch das doppelte und mehr gegenüber der Norm beträgt. — Aus allen Beobachtungen ergibt sich auch der Schluss, dass es bei den erwähnten Krankheitszuständen sehr viel schwerer oder überhaupt nicht gelingt durch reichliche Kohlehydratzufuhr ein Stickstoffgleichgewicht herbeizuführen. Diese Tatsache bestätigt also meine früheren Beobachtungen bei der Krebskachexie.

Freilich bin ich bei meinen alten Untersuchungen in unrichtiger Weise vorgegangen, indem ich die Sparwirkung der Kohlehydrate vernachlässigte und den Gesamtstoffwechsel, also den Kalorienverbrauch nicht in Rechnung zog. Man bedenke, dass damals Respirationsversuche am Menschen nur in wenigen Instituten durchführbar waren und erst durch N. Zuntz für klinischen Gebrauch vereinfacht worden sind. Meine Beobachtungen waren zwar richtig, aber jene Erhöhung der Stickstoffausscheidung im Harn, welche ich im Fieber, bei der Basedowschen Krankheit und bei der Krebskachexie gefunden habe, durfte nicht ohne weiteres als Zeichen eines toxischen Eiweisszerfalles aufgefasst werden, sie war vielmehr in der Hauptsache durch die Steigerung des Kalorienbedarfes also durch die Erhöhung des Gesamtstoffwechsels zu erklären. In diesem Sinne ist auch heute noch die Erhöhung der Stickstoffausscheidung durch den Harn im Vergleich zum Gesunden (bei gleicher Ernährung oder im Hungerzustand) als ein Zeichen einer Steigerung des Gesamtstoffwechsels, also des Energieumsatzes anzusehen. — Durch Friedrich Kraus und zahlreiche andere Autoren, vor allem durch Grafe ist in der Tat nachgewiesen worden, dass bei kachektischen Karzinomen der Gesamtstoffwechsel, also der Ruhennüchternwert der Sauerstoffaufnahme gegenüber der Norm nicht unwesentlich gesteigert ist. Ein Parallelismus, d. h. ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Höhe des Grundumsatzes und derjenigen des Stickstoffumsatzes bzw. des Stickstoffminimum kann jedoch auf Grund der vorliegenden Tatsachen nicht angenommen werden.

Rubner hat jenes Minimum der Stickstoffausscheidung, welches bei ausreichender oder abundanter Kohlehydratzufuhr erreicht wird, als Abnutzungsquote bezeichnet und sie als einen Maßstab der Zellmauserung, also des Zugrundegehens abgenützter Zellen und Gewebe aufgefasst. Überhaupt galt und gilt vielfach noch heute die Stickstoffausscheidung durch den Harn als ein brauchbarer Maßstab des Eiweissumsatzes. Ich bin an dieser Auffassung irre geworden und zwar durch folgende Beobachtung: Im Lösungsstadium einer krupösen Pneumonie wird binnen wenigen Tagen ein entzündliches Exsudat von einem halben bis ganzen Kilo verflüssigt und resorbiert und ich konnte zeigen, dass die darin enthaltenen Eiweisskörper durch Autolyse einem tiefgehenden Abbau bis auf die Stufe der Aminosäuren verfallen. Man sollte nun denken, dass dementsprechend in den Tagen nach der Krise eine gewaltige Steigerung der Stickstoffausscheidung zustande kommen müsste; das ist jedoch in merkwürdig geringem Umfang der Fall.

Dagegen steigt die Ausscheidung der Harnsäure sehr bedeutend an. Ähnlich verhält es sich bei der Leukämie, bei welcher bekanntlich die höchsten Harnsäureausscheidungen beobachtet werden, während sich Harnstoff und andere stickstoffhaltige Stoffe in mäßigen Grenzen halten und keineswegs der Harnsäureausscheidung proportional gehen. Am deutlichsten wird diese Diskrepanz zwischen der Harnsäure- und der Gesamtstickstoffausscheidung nach der Röntgenbestrahlung einer leukämischen Milz. Durch die Bestattung können wir dabei in wenigen Tagen eine bedeutende Verkleinerung der Milz, also eine umfangreiche Einschmelzung dieses Organs feststellen. Harnsäurezahlen von 3—5 g sind darnach nichts ganz ungewöhnliches, und da beim Menschen ein weiterer Abbau der Harnsäure zu Allantoin nicht in Frage kommt, so dürfen wir in der Tat die Harnsäureausscheidung (bei intakten Nieren) als einen Maßstab für den Untergang der Zellkerne betrachten. Da aber die Zellkerne nicht nur aus Purinkörpern und Phosphorsäure, sondern auch aus Proteinen bestehen und da jede Zelle in ihrem Protoplasma eine beträchtliche Menge von Eiweisskörpern besitzt, so müsste man erwarten, dass bei der Einschmelzung von Körpergewebe, entzündlichen Exsudaten und überhaupt von Zellen ein bestimmtes ungefähr gleichbleibendes Verhältnis zwischen der Ausscheidung des Stickstoffs und der Harnsäure zu beobachten sei. Das ist jedoch nicht der Fall. Aus den Untersuchungen, welche Lauter, Brogsitter und neuerdings Schmidt-Ott an unserer Klinik ausgeführt haben, beträgt der Harnsäurestickstoff unter normalen Verhältnissen 2,5 bis 5 % des Gesamtstickstoffs im Harn. Bei der Leukämie dagegen und namentlich nach der Milzbestrahlung konnte Lauter Werte bis zu 6 und 9 ja selbst 12 und 15 %, und Schmidt-Ott bis zu 7 und 8,4 % des Gesamtstickstoffs als Harnsäurestickstoff nachweisen. Bei der Lösung einer Pneumonie fand Lauter Prozentzahlen von 3 bis 12 %. Bei Karzinomen gleichfalls eine leichte Erhöhung bis zu 6 %. Andererseits konnten in unserem Laboratorium durch Poczka in der menschlichen Milz 8 %, im Muskel 5 % und in der Leber 7 % des Gesamtstickstoffs als Purinstickstoff nachgewiesen werden. Im Gesamtblut bei der Leukämie wurden nur 2 % des Gesamtstickstoffs in der Form von Purinkörpern aufgefunden.

Diese Zahlen lassen sich wohl nur in der Weise deuten, dass beim Zugrundegehen von Zellmaterial im Organismus zwar die Harnsäure als wirkliches Endprodukt mehr oder weniger vollständig zur Ausscheidung gelangt und als brauchbarer Maßstab für den Zelluntergang angesehen werden kann. Dass aber die beim autolytischen Verdauungsvorgang sich bildenden Abbauprodukte des Eiweisses, nämlich die Aminosäure nicht etwa vollständig desamidiert und verbrannt werden, sondern zu einem recht beträchtlichen Teil im Stoffhaushalt wieder zur Verwendung kommen und zum Aufbau dienen, dass es sich also ähnlich verhalte, wie bei der Zufuhr von eiweisshaltigem Nahrungsmaterial. Wir können somit die Stickstoffausscheidung im Harn nicht mehr wie früher als einen zuverlässigen Maßstab des wirklichen Eiweissumsatzes auffassen und ich habe dieser Anschauung schon in meiner Leydenvorlesung (Deutsche med. Wochenschrift 1922, Nr. 16 und 17) Ausdruck gegeben. Auch Lauter hat diese Verhältnisse klar auseinander gesetzt.

Jene Veränderungen des Stoffwechsels, welche heute von Herrn Grafe beschrieben worden sind, können gewissermaßen die Mechanik des Stoffwechsels bei den kachektischen Krankheiten erkennen lassen, sie klären aber das Gesamtbild dessen, was wir als Kachexie zu bezeichnen pflegen nicht vollständig auf. Die Kachexie, welche wir z. B. bei den Tieren nach wiederholten Einspritzungen artfremder Eiweißsubstanzen beobachten, sowie auch diejenige der bösartigen Tumoren des Menschen setzt sich noch aus manchen anderen Zügen zusammen. Von besonderer Bedeutung bei der Krebskachexie ist das gelbfahle Aussehen und der Gesichtsausdruck der Kranken, ihre trübe Stimmung, ihre Müdigkeit und Kraftlosigkeit und vor allem jene schwere Appetitlosigkeit, welche an dem Körpergewichtsverlust in viel höherem

Grade die Schuld trägt, als wie die relativ geringfügige Steigerung des Gesamtstoffwechsels, kurz gesagt: die Kachexie zeichnet sich durch ein Darniederliegen jener Lebenstrieb aus, deren Bedeutung namentlich von meinem Bruder hervorgehoben ist, und diese Abnahme der Lebenstrieb wird durch die beobachteten Änderungen des Stoffwechsels in keiner Weise erklärt. Von ihrer Deutung und damit von einer wirklichen Erkenntnis des Kachexie-begriffes sind wir aber noch weit entfernt.

Herr Lubarsch (Berlin):

Es entspricht wohl einem herrschenden Zuge der Zeit, dass die morphologische Seite bei der Erörterung des Einflusses des Krebses auf den Gesamtstoffwechsel des Körpers wenig berührt worden ist. Es ist ja auch durchaus zuzugeben, dass diese Frage in erster Linie durch die Untersuchungen am lebenden Kranken geprüft werden muss. Aber es scheint mir doch, als ob auch von morphologischer Seite, namentlich für die Fragestellung wichtige Beiträge gegeben werden können. Wichtig und bemerkenswert ist schon, dass wir vom morphologischen Standpunkt aus schon seit langer Zeit im wesentlichen zu dem gleichen Ergebnis gekommen sind, wie die klinischen und serologischen Berichterstatter, dass nämlich eine Besonderheit (Spezifität) der Krebskachexie nicht erkennbar ist. Wenn wir Anatomen auch meist nur die Endstadien zu sehen bekommen, so haben wir doch gerade die Möglichkeit die verschiedenen Arten von Kachexie an grossem Material miteinander zu vergleichen. Als Hauptkennzeichen der Kachexie überhaupt können wir ja in der Hauptsache drei Veränderungen hinstellen:

1. Den Schwund der Fette und Lipoiden (Störungen des Lipidstoffwechsels).

2. Die Atrophien der grossen parenchymatösen Organe, oft verbunden mit Ablagerungen proteinogener Pigmente (Störungen des Eiweissstoffwechsels).

3. Die Zerstörung der roten Blutkörperchen und Schädigung der blutbildenden Organe mit nachfolgenden mehr oder weniger ausgedehnten grossartigen Ablagerungen eisenhaltiger Pigmente in Milz, Leber, Knochenmark und anderen Organen, teils in den sogenannten Uferzellen des Blutes, teils in den Epithelien.

Alles dies finden wir sowohl bei Krebskachexie, wie bei den mannigfachsten Unterernährungszuständen in freilich wechselnder, aber hauptsächlich nur dem Grade nach unterschiedener Weise.

Bei den Gewächsen ist nun allerdings zu beachten, dass die Veränderungen in der Hauptsache mitbedingt sind durch folgende Umstände:

1. Den Sitz der Gewächse, vor allem ihr Verhältnis zum Verdauungsschlauch und den Verdauungsdrüsen.

2. Den bakteriellen und nicht bakteriellen Zerfall der Gewächse.

3. Ausdehnung und Mächtigkeit der Metastasen.

Gerade nach diesen Richtungen hin müssten auch die Stoffwechseluntersuchungen systematisch vorgenommen werden, denn anatomisch sehen wir hier doch manches Missverhältnis, Fälle mit ausgedehnter Metastasenbildung und Zerfall und verhältnismässig geringfügiger Kachexie und verhältnismässig geringfügigen anatomischen Anzeichen einer Kachexie und auf der anderen Seite solche mit stärksten Anzeichen der Kachexie und geringer Ausbreitung und Grösse der Krebse. Es kann wohl auch keinem Zweifel unterliegen, dass die Lokalisation, sowohl der Ursprungsgewächse, wie der Metastasen bedeutungsvoll für die Stoffwechselstörungen sind und dass namentlich auch die Beteiligung der innersekretorischen Organe bei der Metastasenbildung im Verhältnis zu den Stoffwechselstörungen besonderer Beachtung bedarf. Auch die örtliche Entwicklung und Ausdehnung der Krebse muss in Betracht gezogen werden. Wenn von Herrn Kollegen Sachs die Frage der atreptischen Immunität Ehrlichs gestreift wurde, so möchte

ich hervorheben, dass die Erfahrungen der pathologischen Anatomen dafür sprechen, dass der Ehrlichsche Gedanke nicht fallen gelassen werden sollte. Es ist eine Regel, wenn auch kein Gesetz, dass im allgemeinen ein gegensätzliches Verhältnis besteht zwischen der Grösse des Ursprungskrebses und der Zahl, Ausbreitung und Grösse der Metastasen. Gerade bei den kleinsten Ursprungsgewächsen haben wir oft die zahlreichsten und grössten Metastasen, während bei den grössten Gewächsen Metastasen vollkommen fehlen können. Das liesse sich schon im Sinne Ehrlichs deuten, dass das rasch und mächtig wachsende Ursprungsgewächs alle Nährstoffe derartig an sich reisst, dass für die verschleppten Zellen nichts oder nur wenig übrig bleibt und sie deswegen nur zu kümmerlicher oder gar keiner Entwicklung kommen.

Jedenfalls scheint es mir wünschenswert, dass die ganze Frage der Krebskachexie noch systematisch Hand in Hand mit der pathologischen Morphologie durch den Stoffwechselfathologen bearbeitet wird.

Herr H. Fischer (Köln):

M. H.! Ich möchte mir erlauben, ganz kurz über Versuchsergebnisse zu berichten, die zu dem Thema: Krebs und Stoffwechsel von Interesse sein dürften. Es ist mir gelungen, sowohl durch Verfütterung von Teer, wie durch Teerklystiere bei weissen Mäusen echte multiple Karzinome der Haut hervorzurufen, ohne dass es an der Stelle der Applikation selbst (bei den Teerklystieren) zu Veränderungen kam. Die Erscheinungen, die hierbei an der Haut auftreten, sind im Prinzip genau dieselben wie bei der Teerpinselung: Haarausfall, der periodisch auftritt, benigne Follikuloepitheliome in verschiedener Anzahl und weiter Umwandlung einer Anzahl hiervon — nicht aller — in Karzinome. Diese gesamten Veränderungen sind gebunden an das Follikel-epithel. Zugleich treten Veränderungen auf an Lunge und Magen und zwar gleichgültig, ob die Tiere mit Teer gepinselt, ob sie gefüttert werden, ob sie Teer als Klyasma oder subkutan bekommen, die an den genannten Organen auftretenden Veränderungen sind im Prinzip die gleichen: im Magen Papillombildung und Hyperkeratose, wie sie Buschke und Langer bei Teerklysmen und bei Thalliumzufuhr oval und subkutan erzielt haben, an den Lungen peribronchiale Infiltrate mit sekundären Veränderungen am Bronchialepithel: Hypertrophie mit starker entzündlicher Exsudation in die Bronchien und eventuell Atrophie des Epithels und schliesslich atrophische Zustände der ganzen Bronchialwand mit Ausbuchtungen und Sekretansammlung im Sinne der Bronchiektasenbildung. Ferner fanden sich primäre epitheliale Tumoren in der Lunge in grösserer Zahl. Die Veränderungen an den drei genannten Organen: Magen, Lunge und Haut sehe ich als koordinierte Erscheinungen an, hervorgerufen unter dem Einfluss des vom Darm aus resorbierten Teers. Stoffe dieses resorbierten Teers werden, wie wir dies von einer Anzahl von Medikamenten und Stoffwechselprodukten wissen, unter anderem in den Magen (subkutan oder rektal verabreicht) durch die Bronchien und das Lungengewebe und durch die Haut ausgeschieden, bei letzterem mit dem Sekret der Talg- bzw. Schweissdrüsen. Hier am Ort der Ausscheidung kommt es — je nach Mittel und der Disposition verschieden — früher oder später zu Reaktionen der verschiedensten Art, Reaktionen zwischen dem betreffenden Organ und den ausgeschiedenen Mitteln. Als eine solche Gewebsreaktion sehe ich auch das durch Resorption vom Darm aus in der Haut entstehende Karzinom an, das wegen der Ausscheidung von Teerbestandteilen durch die Hautdrüsen seinen Ursprung von den Follikel-epithelien nimmt.

Nach diesen Versuchsergebnissen dürfte es wohl berechtigt erscheinen, die Frage zu stellen, inwieweit ein abnormer Stoffwechsel und hierbei Resorption von bestimmten Stoffwechselprodukten vom Darm aus Karzinom hervorrufen kann. Ich glaube dabei auf Grund der Versuche von Stöber und Wacker von 1910 in erster Linie an Abbauprodukte des Eiweiss denken

zu sollen. Stöber und Wacker ist es bekanntlich gelungen, durch Injektion von Indol und Skatol am Kaninchenohr Epithelwucherungen zu erzielen, die nach ihrer Angabe vom Kankroid nicht zu unterscheiden waren. Ferner ist es Carrel gelungen, in der Kultur embryonale Zellen durch geringen Zusatz von Indol zum Kulturmedium in Geschwulstzellen zu verwandeln. Ich habe Indol und Skatol als Klysma bei weissen Mäusen gegeben; die Versuche sind noch nicht abgeschlossen. Ich habe aber bereits in der Lunge die gleichen Veränderungen in Form von peribronchitischen Infiltraten, Exsudation ins Lumen und in einem Falle einen epithelialen Lungentumor erzielt; einen gleichen bei einer Maus, die  $\frac{5}{4}$  Jahr mit Scharlachrot gefüttert war neben Follikuloepitheliomen der Haut, die sich in Hautkörner umwandeln. Das Prinzip ist hierbei Entstehung einer Gewebsreaktion am Organ der Ausscheidung, wobei die Art des ausgeschiedenen Stoffes und Reaktionsfähigkeit des betreffenden Gewebes von ausschlaggebender Bedeutung sind.

Herr König (Erlangen):

Den Gesamtstoffwechsel der Krebskranken fanden auch wir durchweg gesteigert (um 10–30%) und zwar bei sehr verschiedenem Ernährungszustande der Kranken, am stärksten allerdings im kachektischen Zustande.

Wir haben nun weiterhin auch die Reaktivität des Stoffwechsels der Kranken gegenüber verschiedenen Reizen geprüft und dabei folgendes gefunden. Gegenüber parenteraler Zufuhr von artfremdem Eiweiss reagiert der Krebskranke nicht wesentlich anders als der Gesunde. Auf intramuskuläre Injektion von Eigenblut (in Mengen von 30–50 ccm) reagiert der Krebskranke dagegen mit einer Steigerung (um 15–20%), während das Eigenblut nach unseren früheren Untersuchungen bei anderen Kranken und bei Gesunden sonst nicht nur nicht steigend, sondern sogar in den nachfolgenden Tagen hemmend wirkt. Die besondere Wirkung des Eigenblutes bei Krebskranken beruht nun aber nicht etwa auf einem Gehalt an besonderen Giftstoffen, denn gesundes Menschenblut ruft bei Krebskranken dieselbe Stoffwechselwirkung hervor. Man muss daraus also auf eine gewisse Schutzlosigkeit der Krebskranken gegenüber dem parenteralen Zerfall auch von normalen Eigenstoffen schliessen.

Herr R. Bierich (Hamburg):

Man wird den Ausführungen des Herrn Warburg darin zustimmen, dass keine Hoffnung besteht, aus dem, was er hier vorgetragen hat, eine Methode der Krebsheilung abzuleiten.

Man wird anderen Punkten seiner Ausführungen aber nicht zustimmen können und zwar

1. der Behauptung, dass alle wichtigen neueren zellphysiologischen Befunde bisher mit der manometrischen Methode (Barcroft) gemacht sind. Ich möchte in diesem Zusammenhang daran erinnern, dass z. B. die spektroskopische Methode, die Keilin bei seinen Untersuchungen über das Zytochrom angewandt hat, trotz der wenigen Jahre, in denen sie angewandt wird, bereits zu ausserordentlich wichtigen Einblicken in die Zellatmung geführt hat.

2. Die Vorschrift, dass zum Vergleich des Stoffwechsels der Krebszelle nicht Muskel-, sondern embryonale Zellen gewählt werden sollten, erklärt sich daraus, dass Herr Warburg die Krebszellen aus embryonalen Zellen ableitet. In der Tat können zum Vergleich beliebige epitheliale Zellen benutzt werden, wenn man nur beide Zellarten unter gleichen experimentellen Bedingungen beobachtet. Von diesen Bedingungen sind u. a. wichtig der Zuckergehalt des Gewebes bzw. des Mediums und der Zeitfaktor. Da Zucker die Glykolyse steigert und Herr Warburg seinem Medium 4mal mehr Zucker zugesetzt hat als nach Cori im Krebsgewebe enthalten ist, hat er durch den Zuckerzusatz eine unphysiologisch hohe Glykolyse erhalten. Weil

in dem isolierten Gewebe die Zuckerspaltung zu Milchsäure weitergeht, die Rückverwandlung der gebildeten Milchsäure in Zucker aber bei der aufgehobenen Zirkulation und Atmung nicht erfolgt, reichert sich in ihm mit der Zeit — bis zum Verbrauch seiner Kohlehydratreserven — Milchsäure an. Dies besagt, dass das isolierte Gewebe mit der Zeit geschädigt wird und solche Schädigungen können die Befunde des Vortragenden wesentlich beeinflussen haben.

3. Die Energie, aus der die arbeitliefernden Reaktionen bestritten werden, stammt nicht nur in den Krebszellen, sondern in allen normalen epithelialen Zellen aus Oxydations- und Spaltungsvorgängen. Dafür, dass Spaltungsvorgänge in normalen epithelialen Zellen regelmäßig stattfinden, spricht, dass epitheliale Gewebe, die unmittelbar nach Entnahme aus dem lebendigen Zusammenhang fixiert sind, Milchsäure enthalten.

Herr Carl Lewin (Berlin):

Ich habe die spezifische Krebskachexie nur dahin interpretiert, dass durch den Krebs selbst unabhängig von allen sekundären Zerfallserscheinungen, Erschwerung der Nahrungsaufnahme usw., eine Kachexie zustande kommt. Aber das Bild dieser Kachexie unterscheidet sich in nichts von anderen Kachexien, soweit die Veränderungen des Stoffwechsels sie widerspiegeln. Das habe ich ausgeführt. Die atreptische Immunität Ehrlichs hat sich bei einem Mäusetumor als bedeutsam erwiesen. So lange der Tumor langsam wuchs und der primäre Tumor klein blieb, wuchsen Metastasen in den inneren Organen. Wenn der Tumor sehr rasch wuchs, blieben die Metastasen aus.

Herr Stepp (Breslau)

richtet an Herrn Grafe die Anfrage, ob die von ihm in einem Bruchteil seiner Fälle gefundene Steigerung der N-Ausscheidung auf eine Steigerung der normalen Blutmauserung zurückzuführen sei; nach Rubner entfällt ja der grösste Teil der Abnutzungsquote auf die Blutmauserung.

Weiter wird Fr. Rhoda-Erdmann gefragt, welche Tiere zu ihren Versuchen genommen und welcher Art die vitaminarme Nahrung war, welche die Tumorentstehung begünstigte.

Herr Tinozzi (Neapel):

M. D. u. H.! Ich möchte nur wenige Worte über diese wichtige Frage hinzufügen, besonders was die Erfolge meiner zwei Untersuchungsreihen anbelangt. Die erste Reihe habe ich mit Hans Auler begonnen und in Neapel (1. Chir. Klinik) fortgesetzt. In Tumorratten verschiedener Stämme (Tumor Flexner Jobling, 1, 4, Jensensarkom) habe ich die Unterbindung der Vena splenica durchgeführt. Ich habe dabei beobachtet, dass diese Operation von den Ratten ziemlich gut vertragen wird, und der Operation folgt sehr oft ein kompletter Zerfall und rasche Verflüssigung der Tumoren. Die Reaktion ist aber nicht so stürmisch, dass die Ratten daran sterben, wie es bei vielen anderen Methoden der Fall ist.

Wenn aber der Tumor nicht zu gross ist, erfolgt ein Schwund der Tumoren per Resorptionem nach zwei bis drei Wochen. Ich habe nach zwei bis drei Monaten die gesund gewordene Ratte getötet und habe nur eine Narbe in situ der Geschwülste und niemals eine Metastase beobachtet.

Ich denke, dass diese Ergebnisse in Beziehung mit einer Vermehrung der Antikörper in der Milz zu bringen sind durch die erhöhte Stase in der Milz.

In einer anderen Versuchsreihe, mit Heim durchgeführt, hatte ich die Gelegenheit, die Einwirkung der Sympathikusresektion und der Ganglii sympathici cervicalis superioris Exstirpation zu beobachten.

Auch in diesen Ratten habe ich sehr oft schnelle Erweichung der Geschwülste, die Ausscheidung der nekrotischen Gewebe und die Heilung mit einer ~~glatten~~ Narbe ohne ~~makro-~~ und mikroskopische Metastase in Lymphdrüsen und in inneren Organen gesehen.

Diese Veränderungen zeigen sich nicht nur, wenn die Geschwülste distal von der Sympathektomie lokalisiert sind, sondern auch wenn der Tumor proximal oder an der nicht resektierten Seite liegt. Man kann sich vorstellen, dass diese Phänomene abhängig sind von den Veränderungen, die den ganzen Organismus anbetreffen mit Verminderung des Sympathikus Tonus, Veränderungen der Blutgefäße und des Gesamtstoffwechsels, insbesondere der Kohlehydraten.

Herr Horsters (Halle):

M. H.! In gemeinsamer Arbeit haben Prof. Brugsch, Dr. Rothmann und Horsters, autorisiert durch Herrn Warburg, die Warburgschen Versuche vor nunmehr 2 Jahren in der Klinik auf den kranken Menschen übertragen. Wir stützten uns dabei zunächst auf die Angaben M. Rubners (Lehrbuch der Hygiene, 8. Auflage 1907), dass bei Verminderung des  $O_2$ -Gehaltes der Luft gefährdende Erscheinungen für den Menschen erst bei einer Reduktion des  $O_2$ -Partialdruckes auf 11–12% der Tod bei etwa 7,2% einträte. Diese Verhältnisse haben, um es vorweg zu nehmen, sich in unseren Versuchen nicht ganz bestätigen lassen. In der Tat haben wir selbst sowie auch einige Patienten längere Zeit (bis zu 30 Minuten) bei  $O_2$ -Partialdrucken bis zu 10% ohne Schaden atmen können, wenn auch die subjektiven Empfindungen bei derartiger Sauerstoffdrosselung im Selbstversuch nicht gerade angenehm waren. Wir empfanden des öfteren, meist nach etwa 10 Minuten, bei 11,7 bis 13,3%  $O_2$  (Vol. %) Kopfschmerz und Übelkeit. Deshalb haben wir in einigen Patientenversuchen vorher 0,02 g Morphinum gegeben.

Nachdem wir uns in Versuchen an Hunden über die biologischen und apparativen Grundlagen der Atmungsversuche eingehend unterrichtet hatten, haben wir uns in der Hauptsache auf zwei Systemtypen beschränkt, einmal auf die Atmung bei Zufuhr eines Gasgemisches bekannter und konstanter Zusammensetzung aus der Bombe. Wir verwandten 95%  $N_2$  + 5%  $O_2$ . Im zweiten System schlossen wir den Patienten mittels einer modernen Trägermaske an einen Gaskreis an, dessen Gasgemisch von uns beliebig variiert und durch Haldane-Analyse kontrolliert werden konnte. Ich zeige Ihnen hier im Lichtbild die Apparatur, die in der Hauptsache aus einer Kreiselpumpe, den Absorptionsgefäßen für  $CO_2$  und einem Druckausgleicher besteht. Mit Hilfe des letzteren ist es möglich, aus einer Bombe mittels Gasuhr und Voitventil bekannte Mengen Gas z. B. Sauerstoff in den Gaskreis zu blasen und so einen ziemlich konstanten Sauerstoffpartialdruck zu erzeugen. Der Apparat eignet sich ebenfalls dazu, auch andere Gasgemische beliebiger Zusammensetzung atmen zu lassen, und die Zusammensetzung des im Gaskreis kreisenden Gemisches dauernd durch Analyse zu kontrollieren. Wir denken hierbei z. B. an Radiumemanation oder andere wertvolle Gase.

Die Verwendung der Gasmaske als Anschlussglied für den Patienten an den Gaskreis ermöglicht es, jederzeit Lungen und Kreislauf während des Versuches zu kontrollieren. Das ist ein bedeutender Vorteil.

Wir haben mit dieser letzten Apparatur Versuche an uns selbst und an vier Patienten mit malignen Tumoren vorgenommen. Die Versuche erstreckten sich bei den einzelnen Patienten über längere Zeiträume (14 Tage bis 4 Wochen) und umfassten durchweg vier bis sechs Sitzungen zu  $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde. Erreicht wurden Sauerstoffpartialdrucke bis herunter zu 7,2%. Wir haben bei diesen niedrigen  $O_2$ -Partialdrucken aber kaum mehr als 10 Minuten ohne Gefährdung für den Patienten atmen lassen können. In einem Falle (71jähriger Patient) stieg die Pulsfrequenz mit der Abnahme

des Sauerstoffdruckes. Der Puls erreichte Zahlen bis 120 und mehr. Manchmal nahm aber auch die Pulsfrequenz bei demselben Patienten mit dem Absinken des Sauerstoffes ab (72—60—78—68). Sehr oft trat bei niedrigerem O<sub>2</sub>-Druck zunächst Schläfrigkeit, dann Kopfschmerz und Übelkeit auf.

Bei unseren Fällen handelte es sich dreimal um Mediastinal- bzw. Lungentumoren, einmal um eine allgemeine Bauchfellkarzinose als Metastase eines Ukteruskarzinoms.

Die Erfolge der Gasbehandlung an unseren Patienten waren gute. Meist spürten die Patienten nach der jeweiligen Sitzung deutliche Erleichterung. Zunächst zeigten sie ein vermehrtes Schlafbedürfnis, und am nächsten Tage erhöhte subjektives Wohlbefinden. Direkt schlechter als vor der Behandlung hat sich keiner gefühlt. Vielmehr konnten wir unsere Patienten nach einer mehrwöchentlichen Behandlung nach Hause entlassen.

Dennoch waren die Erfolge, wenn man auf Grund von vier Fällen überhaupt Schlüsse ziehen darf, nicht von Dauer. Bis auf einen Patienten, den wir neuerdings in Behandlung genommen haben, sind alle zu Hause nach Monaten ad exitum gekommen. Durch diesen Umstand ist leider die Sektion unterblieben, bzw. von uns nicht erreicht worden.

Aber einen gewissen Erfolg unserer Behandlung nach dem Warburg-Prinzip mögen Sie aus den Röntgenbildern ersehen; sie wurden vor und nach der Gasbehandlung angefertigt. Gewisse Verkleinerungen bzw. Einschmelzungen des Tumors sind auf den Bildern zu erkennen.

Herr Pelczar (Krakau):

Zu dem Vortrag von Herrn Sachs möchte ich mir gestatten einige Bemerkungen zu machen.

Auler und ich haben festgestellt, dass sowohl durch unspezifische Eiweissreiztherapie als auch in viel stärkerem Grade durch intravenöse Eiweiss-Phosphatid- oder Fermenttherapie, die nicht als Antigene wirken, Rückbildung der Tumoren bei geeigneten Versuchstieren zu erzielen ist.

Da aber die von uns durchgeführte Lipoidtherapie zeigte, dass sie präventiv das Angehen von später transplantierten Tumoren nicht hinderte, während die gleiche Lipoidtherapie den bereits vorhandenen Tumor zur Zerstörung und Rückbildung brachte, kann es bei der Lipoidtherapie wie bei der Eiweisstherapie sich nicht nur um unspezifische Reiztherapie handeln. Zur Aufklärung weiter ausgeführte Versuche haben gezeigt, dass bei Lipoidbehandlung in Anwesenheit des absterbenden Tumors Antikörper entstehen, die die Rückbildung und Resorption der Tumoren wesentlich beeinflussen, und der Kachexie entgegenwirken.

Herr G. Holler und J. Blöch (Wien):

Es hat Balint darauf aufmerksam gemacht, dass im Tierexperiment Tumoren sich rascher entwickeln, wenn die Tiere alkalisch ernährt werden, als wenn sie saures Futter bekommen. Ich möchte zu dieser tierexperimentellen Beobachtung Balints kurz eine klinische Beobachtung beim Karzinom des Menschen anfügen. Ich habe zu diesem Zwecke die Resultate der mit Kollegen Blöch im Verlaufe des letzten Jahres durchgeführten Wasserstoffkonzentrationsbestimmungen bei den verschiedenartigsten Krankheitsprozessen in einer Tabelle zusammengestellt. Die Werte wurden im Nüchternzustand unter Anwendung des Titrationsverfahrens von Holló und Weiss ermittelt. Ich habe die Fälle in der Tabelle in vier Gruppen getrennt. Die letzte Gruppe enthält die Werte von Fällen mit verschiedenen Krankheitsprozessen, ausgenommen sind aber solche, welche die Blutreaktion in bekannter Weise verschieben: So das Ulcus ventriculi und duodeni, dessen Blutreaktion nach Balint sehr häufig nach der sauren Seite zu eingestellt ist, der Morbus Basedow, der gerade entgegengesetzt

eine mehr nach der alkalischen Seite gerichtete Einstellung seiner Blutreaktion aufweist, weiter aus dem nämlichen Grunde Krampfstände, Diabetes und Nephritis mit Azidose, Stauungszustände von seiten des Herzens usw. und schliesslich sind von dieser Gruppe auch ausgenommen die malignen Tumoren.

Tabelle.

$p_H$	1. Gruppe Ulkus	2. Gruppe Ca ventriculi	3. Gruppe Ca anderer Lokalisation	4. Gruppe übrige Fälle
7,49—7,51	—	—	—	1,5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
7,52—7,54	38,9 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	—	—	16,7 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
7,55—7,57	33,3 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	—	5,9 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	18,1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
7,58—7,60	16,7 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	40,0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	64,7 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	37,8 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
7,61—7,63	11,1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	60,0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	17,6 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	24,4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
7,64—7,66	—	—	11,8 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	1,5 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Mittelwert	7,56	7,61	7,61	7,58

Bei den Fällen der Gruppe 4 fällt die Hauptmenge auf die Werte des Wasserstoffexponenten  $p_H$  7,58—7,60. Hier finden sich 37,8% der Fälle dieser Gruppe. Aber auch die grösste Zahl der übrigen Werte hier liegt innerhalb physiologischer Grenzen, die von Balint mit  $p_H$  7,54—7,64 angegeben wurden. Nur eine sehr geringe Anzahl überschreitet ein wenig diese physiologischen Werte sowohl auf der alkalischen wie auch auf der sauren Seite. Betrachten wir jetzt dagegen das Resultat in Gruppe 1, so sehen wir, dass beim Ulcus ventriculi und duodeni das zutrifft, was Balint schon angegeben hat, nämlich, dass die meisten Fälle eine ausgesprochen sauer gerichtete Blutreaktion haben. Ich habe mit Blöch nachweisen können, dass diese Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite beim Ulcus ventriculi und duodeni in weitgehendem Ausmass von dem Funktionszustand des Magendrüsensapparates abhängig ist, in der Weise, dass bei Hyperazidität des Magens diese Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite vor allem anzutreffen ist, während wir bei Achylie z. B. viel häufiger eine auf der alkalischen Seite stehende Blutreaktion nachweisen können. Einen gerade entgegengesetzten Befund haben wir bei Gruppe 2, wo das Ca ventriculi behandelt ist. Hier haben alle Fälle eine ausgesprochen alkalisch eingestellte Blutreaktion. Man könnte daran denken, dass für diese auf die alkalische Seite verschobene Reaktion des Blutes beim Ca ventriculi die fast stets begleitende Achylia gastrica verantwortlich zu machen ist. Das ist aber nicht so. Zunächst zeigt nicht jede Achylie diese Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite. Die einfache Achylia gastrica hat dies ja gewöhnlich, dagegen konnten wir bei der perniziösen Anämie trotz kompletter Achylie diese Verschiebung ins Alkalische niemals nachweisen; im Gegenteil sehr häufig auf recht sauer gerichtete Werte stossen. Das Ca ventriculi gehört danach also zu denjenigen Erkrankungsprozessen, welche die bei Achylie mehr alkalisch verschobene Blutreaktion nicht im entgegengesetzten Sinne beeinflussen. Vergleichen wir mit dem Resultat in Gruppe 2 das Resultat in Gruppe 3, wo Fälle mit Karzinom verschiedener anderer Lokalisation (aber ausserhalb des Magens) behandelt sind, so stossen wir auf ein ganz analoges Verhalten. Auch hier fallen die ausgesprochen auf die alkalische Seite zu verschobenen Blutreaktionswerte auf.

Noch deutlicher tritt dieses Verhalten der Blutreaktion beim Karzinom in Erscheinung, wenn wir die in der letzten Zeile verzeichneten Mittelwerte für den Wasserstoffexponenten des Blutes bei den Fällen der verschiedenen Gruppen uns ansehen. Wir konstatieren, dass bei den Fällen der Gruppe 4

ein Mittelwert besteht, der (wir errechneten genau  $p_H$  7,584) mit dem Mittelwert für die von Balint angegebenen physiologischen Grenzen zusammenfällt. Beim Ulkus steht dieser Mittelwert mehr nach der sauren Seite zu, beim Ca (in beiden Gruppen gleich) ausgesprochen nach der alkalischen Seite.

Ich muss noch eine Beobachtung kurz erwähnen, die wir uns aus den Resultaten unserer Massenuntersuchungen errechnen konnten, nämlich, dass die Blutreaktion im Alter durchschnittlich an und für sich eine geringe Verschiebung nach der alkalischen Seite erfährt. Es liesse sich daran denken, dass diese alkalische Verschiebung im Alter für die Einstellung der Blutreaktion auf die alkalische Seite beim Karzinom verantwortlich zu machen ist. Unsere Erfahrung lehrt uns aber diesbezüglich, dass diese Altersalkalose, wenn ich mich so ausdrücken darf, viel zu geringgradig ist, um den viel intensiveren Befund beim Karzinom allein erklären zu können.

Alles in allem gehört also zum Karzinom an und für sich eine auf die alkalische Seite verschobene Blutreaktion. Ich habe immer nur vom Karzinom gesprochen. Der Grund hierzu ist, dass die Fälle, die mit anderen malignen Tumoren von uns untersucht wurden, an Zahl noch viel zu gering sind, so dass wir uns auch hierüber ein abschliessendes Urteil hätten bilden können. Der Befund der Verschiebung der Blutreaktion beim Karzinom des Menschen ergänzt sehr geeignet das tierexperimentelle Ergebnis Balints. Der Befund ist für das Karzinom sicher nicht spezifisch, dürfte vielleicht mit der Steigerung des Stoffwechsels zusammenfallen, es gebührt ihm aber einigermaßen ein diagnostischer Wert in dem Sinne, dass bei fraglicher Diagnose eine auf die alkalische Seite verschobene Blutreaktion für das Karzinom mitentscheidet. Aus diesem Grunde vor allem habe ich mir erlaubt, den von uns an einem Massenmaterial erhobenen Befund hier vorzubringen.

Herr Allard (Hamburg):

Auf Grund der Warburgschen Untersuchungen ist die Meinung aufgekommen, dass die Milchsäurebildung im karzinomatösen Stauungsmagen durch den Krebs und nicht durch die langen Bazillen erzeugt würde. Wenn man aber einen Stauungsmagen hat, hervorgerufen durch ein nicht ulzeriertes Karzinom mit Salzsäuremangel, der Milchsäuregärung zeigt, so gelingt es ohne weiteres durch reichliche Salzsäurezufuhr eine Sarcinegärung zu erzeugen und nun beides willkürlich wechseln zu lassen. Der andere Versuch, nämlich einen salzsäurehaltigen Sarcinestauungsmagen in einen Milchsäuremagen zu verwandeln, gelingt nicht, weil es unmöglich ist, einen derartigen Magen alkalisch zu machen. Hat man aber einen karzinomatösen Stauungsmagen mit reichlicher Salzsäure, der öfter zu beobachten ist, so zeigt derselbe Sarcinegärung, die sich, wie ich in einem Falle beobachten konnte, bei allmählich eintretendem Salzsäuremangel in Milchsäuregärung verwandelt. Zu diesem Zeitpunkte war bei dem Patienten, der die Operation verweigert hatte, das Karzinom ulzerös geworden.

Wenn man bei einem gutartigen Stauungsmagen mit Sarcinegärung den Inhalt vorsichtig alkalisiert, so sieht man im Brutschrank allmählich eine Milchsäuregärung mit langen Bazillen entstehen, ein Vorgang, den man durch Zusatz von Traubenzucker und vor allem auch von Blut sehr beschleunigen und verstärken kann. Es ist also die Flora des Stauungsmagens eine Funktion der Stauung und der Salzsäuresekretion, unabhängig von der Ursache der Stenose.

Herr W. Caspari (Frankfurt a. M.):

Über den Einfluss der Kost auf das Wachstum von Impfgeschwülsten.

1. Es wird darauf hingewiesen, dass nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse der Genuss von vegetabilischer sowohl wie animalischer Rohkost

als ätiologisches Moment der Krebsentstehung nicht mehr übersehen werden darf.

2. Es werden Belege beigebracht, die es wahrscheinlich machen, dass in der Tat gewohnheitsmäßige Aufnahme übermäßig heisser Nahrung als ätiologisches Moment für die Entstehung von Magenkarzinom in Betracht kommen kann.

3. Es wird von neuem die Bedeutung der Kost für das Wachstum von Impftumoren gezeigt. Dabei ergibt sich in Übereinstimmung mit den Versuchen älterer Autoren, dass die Einwirkung am deutlichsten ist, wenn eine Vorfütterung mit der betreffenden Diät stattgefunden hat. Bei ungenügender Kost kann man wiederholt bemerken, dass der Effekt um so stärker ist, je länger diese Vorperiode dauert, je mehr also der Körper an Substanzen verarmt ist, die als Wuchsstoffe dienen können.

4. Man erhält vielfach auch dann einen deutlichen, wenn auch abgeschwächten Effekt, wenn mit Darreichung der Versuchskost erst am Tage der Impfung oder selbst mehrere Tage nach derselben begonnen wird.

5. Über die Ursachen der Herabsetzung des Tumorstwachstums durch verschiedene Kostformen gestatten die Versuche keinen eindeutigen Schluss. Es scheint sich vielmehr zu ergeben, dass es sich um komplexe Vorgänge handelt.

6. Zulage von Vitaminträgern zu vitaminfreier Kost zeigt sich erst dann effektiv auf das Geschwulstwachstum, wenn die Vitaminzufuhr eine gewisse Höhe erreicht hat. Dabei erweist sich das Vitamin B als erheblich energischerer Wuchsstoff als das Vitamin A.

7. Reichliche Vitamin-A-Zufuhr bei Vitamin-B-Mangel vermag nicht, ein normales Geschwulstwachstum zu gewährleisten. Dies findet sich erst, wenn bei maximaler Vitamin-A-Zufuhr Vitamin B in einem Quantum geboten wird, das zur Erhaltung des Organismus genügt.

8. Reichliche Vitamin-B-Zufuhr genügt auch bei völligem Fehlen von Vitamin A zum regulären Wachstum des Tumors und setzt in manchen Versuchen einen enormen Wachstumsreiz.

9. Ein Antagonismus zwischen Vitamin A und B in ihrer Wirkung auf das Geschwulstwachstum wurde nicht gefunden.

10. Als praktische Konsequenz dürfte sich ergeben, dass man in der Diät von Krebskranken, besonders nach Operation oder Bestrahlung, stark vitaminhaltige Kost möglichst zu vermeiden hat. Vitamin-A-Zufuhr in mäßigen Grenzen dürfte ohne Wirkung sein, dagegen erscheint eine möglichste Einschränkung der Zufuhr an Vitamin B geraten. Dass dabei die Grenze der Schädigung des Gesamtorganismus durch Vitamin-B-Mangel vermieden wird, ist Sache ärztlicher Beobachtung und ärztlicher Kunst.

Herr Laßlo (Freiburg):

Beim Krebswachstum sollen die Kohlehydrate die energieliefernde Reaktion bilden, die Milchsäure bilde das Endprodukt. Bei stärkster Muskelkontraktion findet man kaum eine M.-zunahme in vivo, ein Beweis dafür, dass für die Energetik das Endprodukt nicht das ausschlaggebendste ist, Tumorstwachstum, Malignität und hohe Gärung nicht zusammenhängen müssen. Die Glykolyse des K. ist gesteigert, doch findet man, wie hervorgehoben, normale nicht wachsende Zellen, wie auch angeführt, die hohe Glykolyse zeigen. Auch findet man bei normalen ausgewachsenen Geweben Ca-kranker Tiere ebenfalls hohe Glykolyse, Befunde, die ebenfalls im Sinne einer Allgemeinbeeinflussung durch das Ca sprechen. Vielleicht spricht auch der erhöhte Sauerstoffverbrauch hierfür.

Die Natur des Atmungsfermentes ist wohl bekannt. Meyerhoff konnte in zellfreien Filtraten eine hohe Muskelglykolyse nachweisen, uns ist es gelungen, in zellfreien Krebsfiltraten eine deutliche Zuckerspaltung nachzuweisen.

Störungen der Atmung sind *in vitro* und auch *in vivo* nicht nur beim Krebs gefunden, Störungen der Resynthese der Kohlehydrate werden weiter unten erörtert.

Herr Richard Bauer (Wien):

W. Nyiri und ich haben die Beobachtung von O. Warburg über vermehrte Milchsäurebildung bei der Atmung des Mäusekarzinoms bestätigen können, dagegen diesen Befund beim menschlichen Karzinom gegenüber Normalgewebe unter sieben Fällen nur einmal erheben können.

O. Warburg schreibt diesen Misserfolg zwei technischen Mängeln zu. Den ersten Einwand, dass unsere Karzinome nicht genug zellreich waren, haben wir schon an der Hand von Abbildungen und mikroskopischen Untersuchungen, die wir der Liebenswürdigkeit von Carl Sternberg, Wien, verdanken, widerlegt. Wir erwähnen noch, dass auch Rona und Deutsch bei einem ganz zellarmen Karzinom den höchsten Milchsäurewert fanden.

Bezüglich des zweiten Einwandes der ungenügenden Alkalisierung sei folgendes gesagt: Er kann nicht entscheidend sein, da wir unter völlig gleichen Bedingungen beim Mäusekarzinom die vermehrte Milchsäure gefunden haben. Auch haben wir stets die H-Ionen bestimmt und überdies nachträglich Warburgs Forderung der vermehrten Alkalisierung erfüllt, ohne — bis auf einen Fall — andere Resultate zu erzielen. Nach den vorliegenden Mitteilungen können wir daher die vermehrte Milchsäurebildung des menschlichen Karzinoms gegenüber Normalgewebe nicht als genügend regelmäßig und charakteristisch ansehen, um ausschliessen zu können, dass andere Faktoren, z. B. die regressiven Veränderungen, im Spiele sind.

Herr P. Zadik (Hamburg):

Zu der retikuloendothelialen resp. mononukleären Beziehung der Tumorzellen möchte ich auf Grund von chemotherapeutischen Versuchen im Hamburger Tropeninstitut an Jensen-Sarkomratten einige Bemerkungen machen. Ich habe mit dem Isaminblau 6 B von Roosen und dem mir von Herrn Prof. B. Fischer gütigst überlassenen, gleichen, an Eisen gekuppelten Farbstoff gearbeitet.

Die nach intravenöser Zufuhr beobachtete vitale Färbung des ganzen Körpers, die beim Menschen sehr störend wirkt, und die Gefahr von Thrombosen gelang es mir dadurch zu vermeiden, dass ich den Farbstoff rektal als Klysma gab. Es gelingt auf diesem Wege, recht grosse Dosen hochkonzentrierter Lösungen zu geben, ohne dass irgendwelche Störungen auftreten. Die Wirkung ist anscheinend eine gleiche wie bei der intravenösen Applikation. Es färbt sich jedoch nur der Tumor, und zwar schon nach kurzer Zeit (in einem Falle schon nach 20 Minuten). Die Farbstoffablagerung ist im Zentrum der Geschwulst am schwächsten und nimmt zur Peripherie hin zu, gerade dort, wo man das kräftigste Wachstum annehmen muss. Ausserdem speichern die R.-E.-Zellen der Milz und Leber stärker. Ich möchte daraus folgern, dass die Tumorzellen sich noch eine weitgehende Verwandtschaft mit dem R.-E.-System resp. den mononukleären Leukozyten bewahrt haben. Im übrigen habe ich mit beiden Farbstoffen in ziemlich übereinstimmender Weise einen deutlichen Einfluss auf das Rattensarkom erzielt. Es ist aber zu bemerken, dass dieser Einfluss ein anderer ist als der von B. Fischer bei den Mäusetumoren erzielte. Bei den Ratten kommt es nämlich nicht zu einem stürmischen Zerfall des Tumors, sondern zu einem deutlichen Wachstumsstillstand, vermutlich an der wachsenden Peripherie. Diese Wachstumshemmung ist dadurch ganz besonders interessant, dass sie stufenweise verläuft. Etwa fünf Tage nach Aufhören der Behandlung fängt die Geschwulst wieder an zu wachsen, um nach erneuter Zufuhr der Farbstoffe wieder stehen zu bleiben. Schliesslich, etwa nach drei- bis viermaliger Applikation, geht der Tumor ohne weiter zu

wachsen einer allmählichen, in etwa zwei bis drei Wochen beendeten Resorption entgegen. Dieser Heilungsprozess liess sich beschleunigen, wenn man die Farblösungen intrakardial, natürlich in viel kleineren Dosen, spritzte. Noch prompter liess sich das Rattensarkom heilen, wenn ich die von mir bereits im Hamburger ärztlichen Verein und im Februarheft der Th. d. Gegenwart beschriebenen, wasserlöslichen Bi-Präparate, nämlich das Bi-Yatren-A und das Pallizid, gleichfalls intrakardial, gab. Diese Verbindungen scheinen sich weniger gegen das Wachstum als gegen die ausgereifte Zelle zu wenden, die sie wie manche anderen Schwermetalle mehr oder weniger zu zerstören vermögen, wenn man ihnen nicht lieber eine Schädigung der zarten Tumorkapillare zuschreiben will. Über die Wirkung der genannten Kombination auf den menschlichen Tumor kann ich heute noch nichts sagen, nur das wiederholen, dass die Isaminblaupräparate und anscheinend auch das Fischersche Trypanblau mit Eisen bei rektaler Verabreichung gut in den Kreislauf gelangen, den Tumor intensiv mit Farbstoff anfüllen, und zwar so stark elektiv, dass nur der Tumor gefärbt wird. In den Harn geht die Farbe nicht über, ohne dass man in den Nieren Ablagerungen von Farbe findet. Das Jensensarkom der Ratte lässt sich durch die Wismut-Isaminblau-Kombinationsbehandlung mit grosser Sicherheit zum Verschwinden bringen, wenn es die Grösse einer Haselnuss noch nicht überschritten hat.

Herr F. Blumenthal (Berlin):

Es ist für mich kein Zweifel, dass die Forschungen von Otto Warburg und seiner Schüler den grössten Fortschritt darstellen, den wir in bezug auf die Kenntnis der Biologie der wachsenden Zellen im allgemeinen und der Krebszellen im besonderen während der letzten Jahre gemacht haben. In meinem Institut haben Rosenthal und Lasnitzki diese Ergebnisse bestätigt, sowohl an unseren Tiertumoren, wie auch an menschlichen Krebsen, allerdings unter Innehaltung der von Warburg angegebenen Versuchsbedingungen. Sie haben ferner gezeigt, dass solche Stellen des Organismus, welche wir als Prädilektionsstellen für die Krebsbildung kennen, insbesondere Magen- und Darmschleimhaut, einen anaeroben Gärungsstoffwechsel aufweisen, der dem der Krebszellen nahesteht, während er unter aeroben Bedingungen im Gegensatz zur Tumorgärung nahezu aufgehoben ist. — Herr Grafe hat dann die Freundlichkeit gehabt, die Arbeit von Neuberg und mir über die proteolytischen Fermente zu zitieren, und er hat dabei mit Recht darauf hingewiesen, dass wir nur in vorgeschrittenen Fällen eine solche Proteolyse nachweisen konnten. Diese über 20 Jahre zurückliegenden Versuche halten, was ihre Methodik anbelangt, heute der Kritik nicht mehr stand. Sie müssten unter Berücksichtigung der modernen Gesichtspunkte wiederholt werden. Aber das ist nicht mehr nötig, denn die in vitro Forschung hat gezeigt, dass tatsächlich von der Krebszelle stark vermehrte proteolytische Wirkungen ausgehen. Bei der Züchtung derselben im Plasma verflüssigen sie dasselbe weit stärker als normale wachsende Zellen, was im höchsten Maße störend bei der Weiterzüchtung einwirkt, da die Kulturen sehr schnell immer wieder erneuert werden müssen. — Herr Fischer (Köln) hat dann von seinen und Carrels Indolversuchen gesprochen. Die Dosen, welche Carrel anwendete, um aus embryonalen Milzzellen Tumorzellen zu machen, waren ganz minimale, fast homöopathische Dosen. Im Hinblick hierauf möchte ich an eine Arbeit von Jaffe erinnern, in der er nachwies, dass in vielen Fällen beim Menschen das Blut und der Harn minimale Spuren von Indol enthält, das also nicht zu Indoxyl entgiftet wurde. Ich habe diese Tatsache nachgeprüft und sie öfters bestätigen können, wenn auch nicht charakteristisch für irgendeine Krankheit gefunden. Trotzdem scheint mir diese Tatsache, die anscheinend in der Literatur vollkommen übersehen wurde, für das Krebsproblem im Hinblick auf die Carrel'schen und Fischerschen Versuche beachtenswert zu sein.

Herr Volhard:

Die Frage ob dabei die Zerfallsprodukte oder die freiwerdenden Zellfermente die Träger der Giftwirkung sind, kann ich hier beiseite lassen. Ich möchte nur das Gemeinsame hervorheben, das allen Eiweisszerfallstoxikosen eigentümlich ist. Den genannten Serumreaktionen und der Peptidasevermehrung im Blute wäre noch hinzuzufügen die Zunahme des RN im Blute und das Auftreten aromatischer Eiweisspaltprodukte wie sie durch die Bechersche Xanthoproteinreaktion nachzuweisen sind.

Von den Krankheitsbildern, bei denen uns das Bild der Pfeifferschen Eiweisszerfallstoxikose entgegentritt, Verbrennung, Röntgenkaten, Parabiosevergiftung, postoperative Zustände (Bürger), möchte ich nur zwei herausgreifen, in denen wir den toxischen Eiweisszerfall durch den Nachweis der Peptidasenvermehrung im Serum beweisen können.

Es ist bekannt, dass der Ikterus simplex oft mit einer erheblichen Abmagerung einhergeht und in schweren Fällen sogar bei Übergang in Hepatargie das Bild einer tödlichen Eiweisszerfallstoxikose mit Azidose und Koma bieten kann.

Meine Mitarbeiterin Frl. Stern hat nun gefunden, dass sich der Ikterus simplex von dem mechanischen Stauungsikterus dadurch wesentlich unterscheidet, dass bei jenem von Anfang an sehr hohe Peptidasenwerte auftreten, was übrigens in überzeugender Weise für Eppingers Auffassung spricht, dass wir es bei Ikt. simplex oder catarrh. nicht mit einem mechanischen Ikterus, sondern mit einer schweren Leberzellenschädigung zu tun haben.

Noch ein Wort über den unspezifischen Charakter der Krebskachexie. Dass für die Entstehung des Krebses ein spezifisches Krebsgift gefunden wird, erscheint nach den merkwürdigen Ergebnissen von Heidenhain und Hanser nicht ausgeschlossen, wenn man hört, dass sie bei Tieren noch Jahre nach der Einspritzung von Karzinomautolysaten Karzinom oder Sarkom an irgendeiner beliebigen Stelle des Körpers auftreten sahen.

Für die Krebskachexie dagegen haben wir ein spezifisches Krebsgift nicht nötig. Die Tatsache, dass Gewebzellen zugrunde gehen, und dass der Körper mit den Zellzerfallsstoffen und den dadurch freiwerdenden Zellfermenten überschwemmt wird, genügt, wie es scheint, das Bild in allen seinen Einzelheiten zu verstehen. Wenigstens insofern, als wir die gleichen Erscheinungen — Labilität der Plasmakolloide, vermehrte Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und Auftreten von peptidspaltenden Fermenten bei allen möglichen anderen Krankheiten auftreten sehen, denen das eine gemeinsam ist, dass Körperzellen zugrunde gehen, Eiweiss parenteral abgebaut wird.

Das zweite Krankheitsbild, das ich zur Karzinomkachexie in Parallele stellen möchte, ist — erschrecken Sie nicht — die echte Urämie.

Schon die Tatsache, dass ich manchen Fall von Niereninsuffizienz gesehen habe, der für eine Karzinomkachexie gehalten worden ist, ist bezeichnend. Wir haben es auch hier im Endstadium der Niereninsuffizienz mit einer erschreckenden Abmagerung, einem wahren Muskelschwund, zu tun, mit einer Anämie und entsprechender Siderose in zahlreichen Organen, auf die Lubarsch heute hingewiesen hat.

Das Tertium comperationis ist auch hier ein toxischer Eiweisszerfall, der sich nicht nur durch ein Anwachsen der RN-Werte zugunsten des Nicht-harnstoffanteils, durch eine starke Xanthoproteinreaktion, eine aromatische Azidose, sondern auch durch das Auftreten einer Peptidasenüberschwemmung des Blutes nachweisen lässt.

Hier ist die Retention die Ursache des toxischen Eiweisszerfalles, bei der Hepatargie die Schädigung der Leberzellen, beim Karzinom der Zerfall absterbenden Krebsgewebes.

Das Krankheitsbild des toxischen Eiweisszerfalles bleibt sich gleich, wenn man versteht es hinter den Erscheinungen der Grundkrankheit zu sehen.

Und was die Kachexie selbst betrifft, so entspricht sie, glaube ich, dem Krankheitsbilde, das die Immunbiologen Proteinkachexie nennen und durch wiederholte Einbringung von artfremden Eiweiss hervorrufen konnten.

Herr O. Warburg (Schlusswort):

1. Herr Bauer-Wien steht heute mit seiner Behauptung hinsichtlich der menschlichen Karzinomzellen allein, und es bleibt mir nichts übrig, als ihn bei seiner Meinung zu lassen. Mein Angebot, ihm in Dahlem die bestrittenen Versuche zu demonstrieren, hat er abgelehnt.

2. Herr Bierich übersieht, dass die Glykolyse der Tumoren nicht nur in vitro, sondern auch in vivo gemessen worden ist, durch Analyse des zu- und abfließenden Bluts. Seine Einwände wären vor 4 Jahren diskutabel gewesen, sind es aber heute nicht mehr.

Herr Grafe (Würzburg) Schlusswort:

M. D. u. H.! Ich kann mich sehr kurz fassen. Herrn Lewin danke ich sehr für den Kommentar zu dem von mir angeführten Satze einer seiner Arbeiten und freue mich, mit ihm in Übereinstimmung zu sein. Herr Stepp denkt daran, dass das gesteigerte N-Minimum in jenen seltenen Fällen von Karzinom mit erhöhtem N-Minimum auf einen besonders erhöhten Blutuntergang zurückzuführen sei. Untersuchungen über die Blutmauserung haben wir nicht angestellt, sondern nur die Urobilinogenreaktion gemacht, die in dem erwähnten Falle negativ ausfiel. An und für sich ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass starker Blutzerfall von Einfluss auf das N-Minimum des Harnes ist, da bei den hämolytischen Anämien, vor allem der Biermerschen Anämie mit Ausnahme der Bothriozephalusanämie, bei der das Bothriozephalusgift die entscheidende Rolle spielt, Erhöhungen des Eiweissumsatzes bisher nicht gefunden sind. Vielleicht werden die Zerfallsprodukte der Blutkörperchen ganz oder zum Teil vom Körper wieder synthetisch verwendet.

Herr H. Sachs (Schlusswort):

In bezug auf die Frage der atreptischen Immunität weiss ich, wie ich schon in meinem Referat ausführte, den Nährstoffmangel in seiner Bedeutung für die Geschwulstentwicklung und für die Metastasenbildung durchaus zu würdigen. Der Atrepsiebegriff ist aber kaum geeignet, um als Pfadfinder auf dem Gesamtgebiet der Geschwulstimmunität, zumal der erworbenen Resistenzsteigerung, zu dienen.

Wenn ich noch kurz auf die Frage der Krebskachexie eingehen darf, so scheint mir die Annahme eines spezifischen Krebstoxins, soweit ich die Dinge vom immunbiologischen und serologischen Standpunkt aus übersehen kann, keineswegs notwendig. Ich teile im allgemeinen die von Herrn Volhard angeführten Gesichtspunkte. Die experimentelle Forschung kennt das Bild einer chronischen Kachexie auch von der Analyse der Organextraktwirkung aus. Während intravenöse Injektionen grösserer Mengen von arteigenen Organextrakten die Tiere akut töten, in einer Weise, die dem anaphylaktischen Schock ähnelt, bewirkt die Zufuhr kleinerer Dosen von arteigenen Organextrakten ein Krankheitsbild, das einer chronischen Kachexie entspricht. Man könnte also annehmen, dass die Resorption von Krebszellmaterial ausreicht, um eine Kachexie hervorzurufen. Wenn die Krebskachexie klinisch trotzdem als etwas besonderes imponiert, so würde zum Verständnis immerhin die Überlegung ausreichen, dass mit der Geschwulstbildung ein stärkerer nekrotischer Zellzerfall vergesellschaftet ist als bei anderen Bedingungen des Wachstums und Zell-

zerfalls. Ausserdem aber ist zu berücksichtigen, dass die Geschwulstkrankheit eben ein ständig fortschreitender Prozess ist, und dass dadurch bereits Verhältnisse entstehen, die bei anderen Vorgängen des Gewebszerfalls einen zeitlich begrenzten Abschluss finden. Und schliesslich möchte ich noch ein Moment der Betrachtung hervorheben. Bei der giftigen Wirkung der Organextraktbestandteile spielen sicherlich auch Seifen, Fettsäuren und lipidartige Stoffe eine Rolle. Wenn man nun berücksichtigt, dass die Organextraktwirkung durch Serum gehemmt wird, und bedenkt, dass bei der gesteigerten Kolloidlabilität in den Körpersäften des Krebskranken gerade die Albuminquote vermindert ist, so ergibt sich eine weitere Ursache für eine verstärkte Funktion der resorbierten Zellzerfallsstoffe. Gerade die Albumine hemmen nämlich die Fettsäuren- und Seifenwirkungen, und so wäre es verständlich, dass durch die Kombination von Gewebszerfall und gesteigerter Kolloidlabilität der Körpersäfte ein Circulus vitiosus entsteht, der die Kachexie zu begünstigen geeignet wäre. So möchte ich glauben, dass die Krebskachexie durch zusammenfassende Berücksichtigung der angeführten Gesichtspunkte eine hinreichende Erklärung findet, ohne dass es notwendig ist, spezifische Stoffe oder gar Toxine zur Deutung der Erscheinung heranzuziehen.

Herr Haagen (Schlusswort):

Antwort auf die Fragen von Stepp: 1. Für die Versuche werden Ratten verwendet. 2. Das Futter besteht aus Kasein, Dextrin, Olivenöl, Hefe und einer Salzmischung. Bei 83 Ratten sind bisher sechs Tumoren entstanden. Es handelt sich dabei um vier subkutan gelegene anscheinend von den Brustdrüsen weiblicher Tiere ausgegangener Geschwülste, von denen drei Karzinome und eins ein Angiom war. Die beiden anderen Tumoren waren Papillome des Magens, von denen das eine starke Epithelhyperplasie und mächtige Verhornung aufwies.

Bei der starken Häufung von Tumoren (über 7% gegen  $\frac{1}{2}$ —1% sonst spontan entstandenen Rattengeschwülste) ist mit Sicherheit anzunehmen, dass die Art der gewählten Ernährung die Entstehung von Tumoren bei Ratten begünstigt.

Herr Richard Bauer (Wien) zu einer persönlichen Bemerkung:

Auch wir haben Herrn Warburg zu gemeinsamer Arbeit nach Wien geladen, in der Meinung, dass ihm als Theoretiker dies leichter fallen werde als uns Praktikern, für längere Zeit nach Berlin zu kommen.

Ich hoffe übrigens, dass die nur quantitativen Widersprüche sich bald lösen mögen.

## VII.

### Über Frühsymptome bei Krebskranken.

Von

G. Ganter (Rostock).

Wenn auch die exakte Diagnose einer Erkrankung schliesslich nur auf Grund einer Reihe, durch die Untersuchung aufgefundenener Symptome, gestellt wird, so lenkt doch in vielen Fällen schon der Gesamteindruck, den wir vor der eigentlichen Untersuchung von einem Kranken gewinnen, den Verdacht in eine bestimmte Richtung.

Dadurch wird die Stellung der Diagnose oft wesentlich erleichtert.

Wohl jeder Arzt ist mehr oder weniger bewusst bestrebt, diesen „ärztlichen Blick“ bei sich täglich zu schärfen.

Gewisse Leiden sind dem Kranken ohne weiteres anzusehen.

Ich erinnere unter anderem an den charakteristischen Gang bei bestimmten Nervenkrankheiten,

an die subikterische Blässe bei perniziöser Anämie,  
an die Röte bei Diabetes.

Ebenso ist das vorgeschrittene Karzinom dem Kranken sozusagen vom Gesicht abzulesen.

Ich glaube nun beobachtet zu haben, dass auch bei beginnendem Karzinom die Kranken ein charakteristisches Aussehen aufweisen.

Die oft ausgesprochene Röte des Gesichtes weist auf eine besondere gute Durchblutung der Haut hin.

Der Turgor erscheint gegenüber demjenigen Gleichaltriger erhöht.

Die Faltenbildung der Haut fehlt oder ist nur wenig ausgesprochen.

Die Pupillen sind relativ weit.

Nicht selten haben — worauf schon Strümpell hinweist — die Kopfhare ihre ursprüngliche Farbe erhalten oder sind nur wenig ergraut.

Die Gesamtheit dieser Symptome gibt den Kranken häufig ein auffällig jugendliches Aussehen, so dass man ihr Alter leicht um 10 bis 15 Jahre unterschätzt.

Dazu kommt, dass der Blutdruck im allgemeinen niedrig ist.

Dass bei diesen Kranken der Körper tatsächlich jünger ist als seinem Alter entspricht, geht aus den Angaben der Literatur (Heine) hervor, wonach bei den Krebsleichen Altersveränderungen resp. Abnutzungserscheinungen wie Arteriosklerose und Arthropathien verhältnismäßig seltener und geringer anzutreffen sind, als bei krebsfreien Leichen.

Andererseits wird das Karzinom bei frühzeitigem Auftreten von Abnutzungserscheinungen vermisst und auch das Zusammentreffen von Krebs mit chronischer Nephritis dürfte eine äusserst seltene Erscheinung sein.

Dem geschilderten besonderen Aussehen der Kranken mit beginnendem Krebs liegt wahrscheinlich eine Herabsetzung des Tonus der gesamten glatten Muskulatur zugrunde, wie wir sie auch unter anderem beim Tuberkulösen, beim jugendlichen Diabetiker, bei akuten fieberhaften Erkrankungen, bei Sarkom und Hypernephrom finden.

Bei Kranken mit beginnendem Karzinom fällt das Aussehen deswegen besonders auf, weil der Krebs gewöhnlich in einem Alter auftritt, in dem sonst schon ausgesprochene Alterserscheinungen für das Auge wahrnehmbar sind.

Es erhebt sich nun die praktisch wichtige Frage, ob der Krebs dieses Aussehen erst hervorruft, oder ob der Krebs bei Menschen entsteht, die den geschilderten Typus aufweisen. In letzteren Falle könnte man von „Krebsanwärtern“ sprechen.

Die Erhaltung der ursprünglichen Haarfarbe, die Seltenheit ausgesprochener arteriosklerotischer und arthritischer Altersveränderungen

weisen schon darauf hin, dass das jugendliche Aussehen das Primäre ist, denn eine Rückbildung solcher Altersveränderungen, wenn sie einmal vorhanden sind, ist nicht anzunehmen.

In derselben Richtung möchte ich auch ein Symptom, das mir bei meinem Rostocker Krankenmaterial aufgefallen ist, deuten. Wir finden nämlich gerade bei unserer Krebskranken relativ häufig Erfrierungsnarben, besonders oft an den Ohren, aber auch an der Nase und an den Händen.

Wir beobachten dieses Symptom vorwiegend bei Männern, die durch ihre Tätigkeit und entsprechend ihrer anderen Kopfbedeckung der Kälte mehr ausgesetzt sind als das weibliche Geschlecht.

Die Anamnese ergibt, dass die Erfrierung meistens vor Auftreten des Krebses erfolgt ist.

Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass die gute Hautdurchblutung, die zu Erfrierungen besonders disponiert, bei solchen Kranken schon vorher bestanden hat.

Meine Beobachtungen weisen darauf hin, dass es einen Typus des beginnenden Karzinoms gibt, der mit dem des „Krebsanwärters“ übereinstimmt.

Damit soll natürlich nicht gesagt sein, dass jeder Krebsanwärter tatsächlich ein Karzinom bekommt.

Bei Berücksichtigung des Gesagten wird zuweilen die Diagnose früher zu stellen sein und damit manchem Krebskranken Hilfe gebracht werden können.

## VIII.

### Neue Beobachtungen zur Diagnostik maligner Tumoren.

Von

H. J. Fuchs (Berlin-Charlottenburg).

M. D. u. H.! Die chemische Methode, mit deren Hilfe es möglich ist, nicht nur maligne Tumoren oder akute Infektionskrankheiten qualitativ und quantitativ spezifisch auszudifferenzieren, sondern auch Immunität der erwähnten Krankheiten festzustellen, ist zwar verhältnismäßig einfach, erfordert aber exaktestes Arbeiten, da Differenzen von einigen hunderstel Milligramm Stickstoff das Ergebnis der Untersuchung entscheiden.

Bevor ich auf die speziellen Ergebnisse von Blutuntersuchungen eingehe, die bei Patienten mit malignem Tumor nach Bestrahlung oder Operation angestellt wurden, gestatte ich mir, der klaren Übersicht halber in kurzen Umrissen ein Schema der bisher mittels dieser Methode gefundenen Ergebnisse zu geben:

1. Jedes Serum baut artfremdes Fibrin ab. Das Abbauvermögen erlischt beim Inaktivieren  $\frac{1}{2}$  Std.  $56^{\circ}\text{C}$ , arteigenes Fibrin bleibt unverändert,

2. normales Serum baut artgleiches pathologisches Fibrin ab (Lues-, Ca-, Tbc- und Scharlach-Fibrin usw.), während artgleiches normales Fibrin unverändert bleibt, somit ist schon normales Serum von infektiösem oder karzinomatösem zu unterscheiden,
3. pathologisches Serum baut artgleiches normales Fibrin, ebenso sämtliche artgleichen anderspathologischen Fibrine ab,
4. pathologisches Serum lässt artgleiches gleichpathologisches Fibrin unverändert.

An Hand dieser Tatsachen wird mit folgender Technik eine akute Krankheit ermittelt. Besteht beispielsweise bei einem Patienten Verdacht auf Lues oder malignen Tumor, so werden vier peinlichst saubere Röhrrchen aufgestellt. In das erste kommt kein Fibrin, in das zweite eine Spur normales Menschenfibrin, in das dritte eine Spur Karzinom-Menschenfibrin und in das vierte eine Spur Lues-Menschenfibrin. Von dem inzwischen abzentrifugierten Patientenserum wird in jedes Gläschen mittels Präzisionspipette genau 1 ccm einpipettiert und alle vier Röhrrchen mindestens 6 Std. bei 39 bis 40°C unter Chloroformdampf gehalten, danach in jedes Röhrrchen genau 11 ccm 2,5%ige Trichloressigsäure gebracht, aufgeschüttelt und der Inhalt der einzelnen Röhrrchen durch Filter vollständig klarfiltriert. Von den Filtraten werden je 8 ccm mittels Präzisionspipette in Mikro-Kjeldahlkolben überführt und der darin enthaltene Stickstoff bestimmt.

Man vergleicht also dabei den Reststickstoff von 1 ccm Serum allein mit den Reststickstoffwerten von je 1 ccm Serum mit normalem, karzinomatösem undluetischem artgleichem Fibrin.

Ist der Patient normal, so ist der Reststickstoffwert von Serum + Normalfibrin gleich dem von Serum allein, während die von Serum mit Karzinomfibrin und Luesfibrin vermehrt sind. Hat der Patient Lues, so ist der Reststickstoffwert von Serum + Normalfibrin und Serum + Karzinomfibrin höher als der von Serum allein, der von Serum + Luesfibrin gleich dem von Serum allein. Hat der Patient einen malignen Tumor, so sind die Reststickstoffwerte von Serum + Normalfibrin und Serum + Luesfibrin höher, als der von Serum allein, während der von Serum + Karzinomfibrin gleich dem von Serum allein ist. Ein entsprechendes Verhalten ist bei Scharlach, Tuberkulose und bei Gonorrhoe, bei der die Kokken bereits in den Kreislauf eingedrungen sind, festzustellen.

Dabei sind noch folgende Einzelheiten von Interesse:

1. Fibrin von karzinomatösen Patienten verhält sich allen Seren von Patienten mit irgendeinem malignem Tumor — gleichgültig ob Karzinom, Sarkom, Chondrom, Osteom u. a. — gegenüber gleichmäßig und umgekehrt.
2. Als Tuberkulosesubstrat dient ein mit 2,5%iger Trichloressigsäure im Verhältnis 1:12 aus Alttuberkulin Koch erzeugter Niederschlag. Dieser ist pathologisch-spezifisch, besitzt aber keine Art-spezifität: er ist also gleichartig zur Untersuchung von Menschen- wie Tierseren verwendbar.

In eben Dargelegtem wurde nur Abbau, d. h. Reststickstoffvermehrung erwähnt. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass auch Reststickstoffverminderungen (Reststickstoffschwund) in bestimmten Fällen zu finden ist.

Dieser tritt bei Immunität auf, d. h. bringt man das Serum von einem Patienten, der — um ein Beispiel wie vorher anzuführen — luesimmun ist, mit artgleichem Normalfibrin und Luesfibrin zusammen, so sind die Reststickstoffwerte geringer als der im Serum allein, wobei der Reststickstoffschwund von Serum + Luesfibrin weitaus am stärksten ist.

Zwischen Reststickstoffvermehrung infolge Fibrinabbau und eben erwähntem Reststickstoffschwund finden sich bei reihenmäßigen Blutuntersuchungen von Patienten während der Therapie in zahlreichen Fällen fließende Übergänge bzw. Schwankungen zwischen Reststickstoffzunahme und Reststickstoffschwund, d. h. zwischen infektiösem und immunem Zustand.

Letzteres konnte bei zahlreichen Fällen von karzinomatösen Patienten, die bestrahlt wurden, beobachtet werden. Während vor der Bestrahlung Normalfibrin abgebaut, Karzinomfibrin unberührt gelassen wurde, sank bei mehreren Patienten bereits 5 Std. nach der ersten Bestrahlung das Abbauvermögen des Serums gegenüber Normalfibrin, ohne dass sein Verhalten gegenüber Karzinomfibrin sich geändert hätte: es war also nur eine quantitative Verbesserung festzustellen. Bei mehreren Fällen kehrte bereits 24 Std. nach der Bestrahlung das Abbauvermögen des Serums gegenüber Normalfibrin teilweise zur alten Stärke zurück, schritt manchmal noch darüber hinaus, bei anderen zeigte dagegen die Untersuchung, dass der Zustand, der vor der Bestrahlung einer akuten Infektion entsprach, nach der Bestrahlung gesetzmäßig in Immunität überging: zuerst Abnahme der Normalfibrinabbauwerte, während Karzinomfibrin intakt blieb, dann Beginn von Reststickstoffschwund bei Serum + Karzinomfibrin, wobei Serum + Normalfibrin ebenfalls in geringerem Maße Reststickstoffschwund aufweist. Auch hier kehrte bei einzelnen Patienten der Immunitätszustand wieder zum Infektionszustand zurück.

Bei Patienten, deren maligner Tumor operativ entfernt worden war, war ein rasches Übergehen des vorherigen Infektionszustandes in Immunität und allmähliches quantitatives Abklingen dieser Immunität bei zwei Fällen, die ich noch weiter verfolgen konnte, bis zum Normalzustande im Verlaufe von ca.  $\frac{1}{2}$  Jahr festzustellen.

Ich möchte mir noch einige kurze Bemerkungen dazu gestatten. Trotzdem die Untersuchungsergebnisse bei malignem Tumor in jeder Beziehung denen bei Infektionskrankheiten entsprechen, ist damit noch kein Beweis erbracht, dass maligne Tumoren auf infektiöser Basis entstehen: eine vor kurzem mit den Herren von Falkenhausen und Schubert durchgeführte Untersuchung von Frosch- und Kaulquappenseren während der Mutation ergab Resultate, die in jeder Beziehung denen bei malignen Tumoren bzw. Infektionskrankheiten entsprach.

Auf die dabei erhaltenen Einzelheiten näher einzugehen, würde zu weit führen.

Untersuchungen zur Aufklärung des spezifischen Verhaltens der pathologischen Fibrine sind zur Zeit im Gange, einzelne orientierende Tatsachen sind bereits ermittelt worden: mit aller Vorsicht gesagt, scheint das Fibrin bei der Gerinnung pathologische Stoffe aus dem Blut elektiv in sich aufzunehmen. Zum Schluss möchte ich noch bemerken, dass die Methodik grösste Genauigkeit erfordert, um fehlerfrei zu sein: die Herstellung des Substrates ist schwierig (sie wird zur Zeit verbessert), die Ausführung der Reststickstoffbestimmung erfordert gute Apparatur, beste Reagentien und grösste Präzision, wobei trotzdem Fehlermöglichkeiten bei einzelnen Fällen möglich sind. Die langjährige Erfahrung, die ich bei den vielen tausend Reststickstoffbestimmungen gesammelt habe, zeigen aber immer wieder, dass die Fehlresultate weniger von der noch nicht genügenden Präzision der Methodik als von noch nicht ganz klar erfassten Einzelheiten herrühren, die weitere Untersuchungen noch aufklären werden. So werden beispielsweise vor der hier dargelegten Erkenntnis, dass bei Tumoren infolge der Behandlung zeitweise Immunitätsverhältnisse auftreten können, manche Untersuchungsfälle von früher erklärt, bei der die klinische Diagnose einen malignen Tumor sicherstellte, die serochemische Untersuchung aber — in einzelnen Fällen selbst trotz Wiederholung — Ergebnisse gab, die dem damals bekannten Bilde einer positiven Ca-Reaktion nicht entsprachen. Die Ansammlung derartiger Resultate führte dann zum Ausbau der vorgetragenen Ergebnisse, die nun Aufklärung für diese scheinbaren Fehlresultate brachten. Durch die erzielte Genauigkeit, die alle bisherigen Methoden schon übertrifft, ist eine bis jetzt unbeachtet gebliebene Forschungsmöglichkeit erschlossen worden: es werden damit Werte chemisch erfasst, die bisher teilweise nur mit viel empfindlicheren serologischen Methoden erkannt werden konnten. Ich hoffe aber, durch weitere Verbesserungen die Fehlergrenze zugunsten grösserer Sicherheit der Methodik noch weiter herabdrücken zu können.

## IX.

### **Kombinierte Behandlung maligner Tumoren mit Wismut und Röntgenstrahlen.**

Von

**Herbert Kahn (Karlsruhe).**

Mit 3 Tabellen.

Der therapeutische Effekt der Röntgenbestrahlung wird auf die Erzeugung von Elektronen zurückgeführt. Man hat schon lange versucht, diese durch Hineinbringen von Substanzen verschiedener Art in die Tumoren zu steigern. Man weiss ferner, dass Schwermetalle in relativ

reichlichen Mengen im Tumor abgelagert werden. Da die Schwermetalle starke Zellgifte sind, ist es von vornherein wahrscheinlich, dass sie auf die Zellen maligner Tumoren, die ja überhaupt gegenüber den verschiedensten Eingriffen besonders empfindlich sind, in gewissem Umfang einen zerstörenden Einfluss ausüben. Da ein Teil der Schwermetalle Isotopen der radioaktiven Zerfallsprodukte des Radiums sind, kann man auch erwarten, dass man diese in therapeutisch wirksamer Menge in die Geschwulst bringen kann, wenn man in Vorversuchen für die radioinaktiven Isotopen eine Form findet, die es erlaubt, sie weitgehend elektiv im Tumor abzulagern. — Von diesen Überlegungen ausgehend begann ich meine Versuche zunächst gemeinsam mit Dr. Wirth und setzte sie nach dessen Tode mit Dr. Weiss fort. — Da der Tierversuch bei malignen Tumoren ein recht unzuverlässiger Wegweiser ist, beschlossen wir, unsere Versuche gleich bei menschlichen Tumoren anzustellen, und zwar wurden diese ambulant durchgeführt. Als Schwermetall wählten wir zunächst das Wismut, da dessen Toxikologie infolge seiner ausgiebigen Verwendung in der Luestherapie genau bekannt ist. Da man weiss, dass maligne Tumoren Traubenzucker besonders leicht aufnehmen, erschien uns ein Präparat, das Wismut in Kombination mit Traubenzucker enthält, besonders aussichtsreich. Ein derartiges Präparat, das das Chemische Werk Dr. Klopfer in Dresden-Leubnitz herstellt, war nun unter dem Namen Wismut-Diasporal schon längere Zeit im Handel. Nach einigen Verbesserungen eignete es sich für unsere Zwecke und erhielt die Bezeichnung: Wismut-Diasporal 360.

Wir führten die Behandlung so durch, dass wir in Abständen von drei bis vier Tagen je 10 ccm d. i. 50 mg Bi intravenös injizierten. In besonderen Fällen machten wir auch intramuskuläre und intratumorale Injektionen. Nach Verabreichung von etwa 250 mg Bi begannen wir die Bestrahlungen, die, wenn möglich, fraktioniert durchgeführt wurden. Unmittelbar vor jeder Bestrahlung wurde eine intravenöse Injektion gegeben. Neuerdings habe ich neben Wismut auch Thorium injiziert. Ich habe den Eindruck, dass der rein chemo-therapeutische Effekt des Thoriums noch besser ist. Bei Magen-Darmkarzinomen gebe ich neben der intravenösen Behandlung noch Wismut-Silikat-Tabletten. Das Bi wird in dieser Form erheblich resorbiert; ich konnte 10% der peroral zugeführten Menge Bi (40 bis 60 mg täglich) im Urin nachweisen. Diese gute Resorption des peroral zugeführten Wismuts legt übrigens den Gedanken nahe, es auch bei der Luesbehandlung zu erproben.

Von den Nebenwirkungen ist am unangenehmsten der unmittelbar nach der Injektion auftretende Zahnschmerz. Bei den verbesserten Präparaten liess sich dieser erheblich verringern. Einige Male trat Poly- und Pollakisurie auf, sonst habe ich keine erhebliche Nierenreizungen gesehen. Häufig gaben die Patienten einige Stunden nach der Injektion unangenehme Sensationen im Tumorgebiet an. Gelegentlich, vor allem bei Bauchtumoren, traten nach der Injektion Leibscherzen auf, in Einzelfällen Diarrhoe. Erhebliche Leberschädigungen oder Blutveränderungen habe ich nicht beobachtet.

Über einen Teil der Ergebnisse habe ich schon in der Kl. W. 1927, H. 49 berichtet. Bei der geringen mir zur Verfügung stehenden Zeit kann ich natürlich hier keine Einzelheiten schildern. Bei vier Fällen von Tumorrezidiven nach Mammaamputation wegen Ca traten erhebliche Besserung, z. T. klinische Heilung ein. Ebenso bei zwei inoperablen Fällen, mit Metastasen in beiden Mammae. (Diapositiv): Über diesen Fall habe ich schon in der Arbeit berichtet. Es handelte sich um ein grosses, jauchendes, ulzeriertes Mammakarzinom mit zahlreichen Metastasen. Zuerst erfolglos mit Enzytol und Röntgenstrahlen behandelt. Beginn der Behandlung vor  $1\frac{1}{4}$  Jahr. Subjektiv völliges Wohlbefinden. Behandlung wird noch fortgeführt. Zwei Rezidive nach Rektumamputation: in einem Fall besteht nur noch unsicherer klinischer Befund, auch im zweiten sind die Tumoren erheblich zurückgegangen. In beiden Fällen bei subjektivem Wohlbefinden Gewichtszunahme. Bei sieben Fällen von Karzinomen des Magen-Darmkanals gelang es gleichfalls weitgehende subjektive Besserung und Gewichtszunahme zu erzielen. Über Einzelheiten werde ich nach längerer Beobachtungszeit berichten. Bei einem Karzinom des r. Stimmbandes gelang es, seit ca. 1 Jahr die Behandlung ohne Berufsstörung durchzuführen, z. Z. besteht nur noch umschriebene Rötung. Schliesslich haben wir noch einige Knochenmetastasen mit Erfolg behandelt. Die zuerst behandelten Fälle waren schon vorher vom selben Röntgenologen mit derselben Technik, z. T. auch gleichzeitig mit Traubenzuckerinjektionen behandelt worden. Um uns infolge zu starker Belastung der Haut nicht die Bestahlungsmöglichkeiten zu verderben, konnten wir natürlich nicht in jedem Einzelfall zuerst den Nachweis erbringen, dass die Tumoren auf Röntgenbestrahlung allein nicht reagierten. Es handelt sich bei den geschilderten Fällen, deren Diagnose übrigens meist histologisch gestellt, in den übrigen Fällen klinisch völlig sicher war, nicht um eine Auswahl aus grossem Material. Nur in einzelnen sehr weit fortgeschrittenen Fällen oder wenn sich die Behandlung aus äusseren Gründen nicht in der gewünschten Weise durchführen liess, hatten wir keinen — wenigstens vorübergehenden — Erfolg.

Ich möchte Ihnen nun noch einige Versuche schildern, die wir anstellten, um die Richtigkeit der zu Beginn meines Vortrages angeführten Voraussetzungen nachzuweisen: Die rein chemotherapeutische Wirkung des Bi und Th liess sich wiederholt dadurch am Menschen nachweisen, dass auch ohne Bestrahlung ein Rückgang von Metastasen zu beobachten war. (Diapositiv). Dr. Kessler in Lwow hat mir mitgeteilt, dass er nach 1000 mg Bi eine fast völlige klinische Heilung eines Mammakarzinoms mit Drüsenmetastasen ohne Bestrahlung beobachtet hat. — Bei Versuchen an Impfkarzinomen der Mäuse, die ich im Institut von Prof. v. Gierke ausführte, erzielte ich mit den verschiedenen Bi-Präparaten im Durchschnitt etwa 30% Heilung, mit Thorium etwa 40%. Die Versuche werden z. Zt. noch fortgesetzt. Nun noch einige Tabellen über die Ablagerung des Bi in den Tumoren und Organen. Die Analysen wurden zuerst gewichtsanalytisch, später nach der von Glassmann angegebenen

kolorimetrischen Methode durch Herrn Dipl.-Ing. Strauss im Chem. Institut von Prof. Goldschmidt in der Techn. Hochschule Karlsruhe ausgeführt. Wir fanden folgendes:

Tabelle I.

Organ	Gesamtdosis pro Maus:	
	4,5 mg Bi in der frischen Substanz mg % Bi	3,5 mg Bi in der frischen Substanz mg % Bi
Karzinom . . . . .	1,62	1,5
Milz . . . . .	Spuren	0
Leber . . . . .	0,61	0,42
Niere . . . . .	1,5	1
Darm . . . . .	1,3	nicht bestimmt
Lunge . . . . .	Spuren	nicht bestimmt
Muskel . . . . .	0	0

7 Wochen nach Abschluss der Injektionen war in den Mäuseorganen kein Bi mehr nachweisbar.

An menschlichen Organen fand ich bei einem in der oben erwähnten Arbeit beschriebenen Fall von Lungensarkom, der im ganzen etwa 800 mg Bi erhalten hatte und bei dem die letzten Injektionen fünf Monate vor dem an Pneumonie erfolgten Tode vorgenommen worden waren, folgendes:

Tabelle II.

Organ	mg % Bi
Sarkom . . . . .	6,5
Leber . . . . .	0,06
Lungen (früher Metastasen!) . . . . .	1,6
Milz . . . . .	0
Nieren . . . . .	0

Ich hatte bisher keine Gelegenheit, auch an anderen Sektionsfällen Bi-Bestimmungen in dieser Form durchzuführen. Es scheint jedoch nach diesem einen Fall und den Tierversuchen, als ob das Bi im Tumor haften bleibt, während es aus den Ausscheidungsorganen (Leber, Nieren) allmählich verschwindet. Im folgenden bringe ich Ihnen nun noch Bi-Analysen von zwei Uteruskarzinomen, die mit Bi-Diasporal vorbehandelt waren, und die mir Herr Prof. Linzenmeier nach der Operation zur Verfügung stellte.

Tabelle III.

Organ	Fall I nach 250 mg Bi	Fall II nach 200 mg Bi
Portiokarzinom . . . . .	4,1	4,0
Uterus . . . . .	1,1	0

Der histochemische Nachweis des Wismuts ist mir bisher nur unvollkommen gelungen. Im eigentlichen Tumorgewebe ist der Bi-Gehalt wahrscheinlich noch höher als in den Tabellen angegeben, da ja auch anderes Gewebe in den zur Analyse benutzten Tumoren enthalten war. In den nekrotischen Partien der Tumoren ist, wie ich feststellen konnte, der Bi-Gehalt gering. Es werden noch weitere Untersuchungen, vor allem bei operativ gewonnenem Material, notwendig sein.

Modellversuche mit *Bakterium coli* ergaben, dass Konzentrationen von etwa 30 mg% Bi die Gährung völlig aufheben. Während aber ihre Lebensfähigkeit dabei erhalten bleibt, genügt eine Bestrahlung von  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  HED, um die vorbehandelten Bakterien abzutoteten. Bestrahlung allein dagegen beeinflusst auch bei Dosen von 5 HED die Kolibakterien nicht wesentlich. Die bakterizide Eigenschaft der Sekundärstrahlung des Bi konnten wir ferner in Anlehnung an die Versuche von Holthusen nachweisen. Durch Röntgenbestrahlung mit  $\frac{3}{4}$  HED wurden *Bakterium coli* und *Prodigiosus* in 1 mm Abstand unter einer Bi-Gelatineplatte abgetötet. Versuche über die physikalische Messung dieser Zusatzstrahlung sind noch im Gang.

M. D. u. H.! Die geschilderten Versuche stellen nur einen kleinen Ausschnitt aus einem grossen Programm dar. Die Richtigkeit der Arbeitshypothesen wird im einzelnen erst noch durch zahlreiche Versuche nachzuweisen sein. Es spielen dabei noch zahlreiche Probleme hinein, auf die ich in der kurzen Zeit nicht eingehen konnte, z. B. die Beeinflussung des retikulo-endothelialen Systems. Für die erforderlichen Messungen und Bestimmungen müssen die Methoden z. T. erst noch ausgearbeitet werden. Trotzdem habe ich schon jetzt gewagt, Sie um Ihre Mitarbeit in dieser Richtung zu bitten, da ich auch bei kritischster Beurteilung meiner bisherigen klinischen Erfahrungen zu dem Ergebnis komme, dass die Röntgenbestrahlung in Kombination mit der Zufuhr von Schwermetall bei malignen Tumoren erheblich bessere Resultate erzielt als ohne diese und auch noch die Behandlung von Fällen ermöglicht, die bisher als völlig desolat angesehen wurden. Ich glaube dies um so mehr verantworten zu können, als die Injektion der Schwermetallsuspensionen in der von mir angegebenen Form ohne bedenkliche Nebenerscheinungen möglich ist.

## X.

Aus der II. med. Universitätsklinik Berlin, Charité,  
(Direktor: Prof. Dr. G. von Bergmann).

## Das Verhalten der Gewebspufferung beim Menschen.

Von

Privatdozent Dr. Chr. Kroetz.

Mit 1 Abbildung.

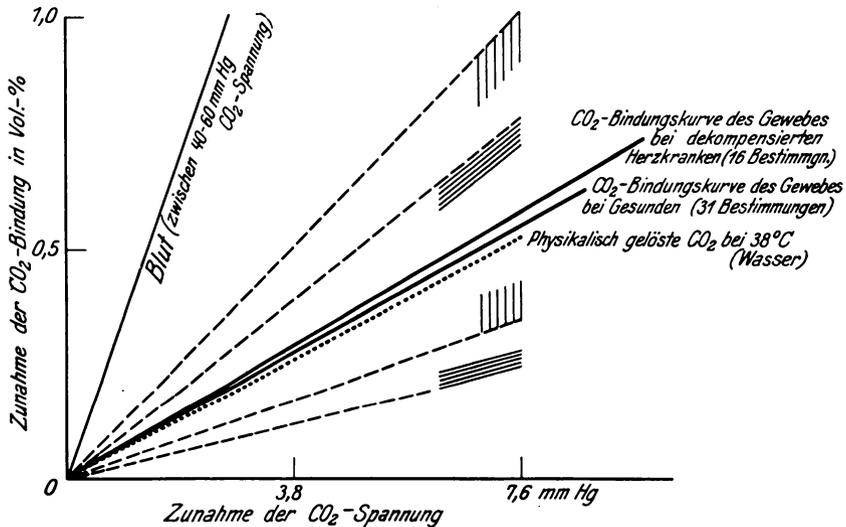
Als Maß der Pufferung einer Flüssigkeit betrachtet man die Grösse der Reaktionsänderung, die auftritt auf die Zugabe einer Einheitsmenge von Säure oder Lauge zu der Flüssigkeit. Für das Blut ist in der durch Straub und Meier eingeführten Titration mit Kohlensäure die empfindlichste Methode geschaffen. Aus der so ermittelten Kohlensäurebindungskurve eines Blutes ergibt sich in zwei Merkmalen, in ihrer Höhenlage und in ihrem Anstieg, der Grad der Pufferung. Sowohl Senkung als Abflachung der Kurve bedingen eine Verminderung der Pufferung. Von den üblichen Vertretern der Gewebsflüssigkeit, Kammerwasser und Rückenmarksflüssigkeit, wissen wir, dass ihre geringe Pufferung durch die Flachheit des Kurvenverlaufs im Bereich der normalen Kohlensäuredrucke bedingt ist.

Ein Licht auf die Pufferungsleistung des Gesamtgewebes (worunter im folgenden verstanden ist Körpergewicht minus Blutmenge) warfen vor kurzer Zeit die Untersuchungen von Eppinger und dem Amerikaner Shaw. Beide fanden, dass mehrstündige Einatmung kohlenstoffreicher Gasgemische bei Tieren zu erheblichen Kohlensäureretentionen im Körper führte und dass von dieser Retention je nach der Versuchsanordnung 88 bis 99,3% auf das Gewebe kamen. Septisch infizierte Tiere retinierten beträchtlich weniger Kohlensäure (Eppinger).

Die Übertragung solcher Versuche auf den Menschen schien mir auf physiologischem und pathologischem Gebiet wichtig. Es kamen zunächst *kurzdauernde Versuche* in Betracht. Ein von Henderson angegebene Annäherungsverfahren erwies sich in Vorversuchen als unzureichend. Ich ging daher in Anlehnung an die Tierversuche so vor: Die Versuchsperson atmete aus gasdichten Douglassäcken ein und aus in ein Gasgemisch von 7% Kohlensäure und 93% Sauerstoff. Der Sackinhalt wurde vor und nach der Atmung gemessen, sein Kohlensäure- und Sauerstoffprozentgehalt analysiert. Die Residualluft wurde mit 1,5 Litern angenommen und ihr Gasgehalt der venösen Alveolarluft gleichgesetzt. Diese selbst wurde nach einem neuen Verfahren Hendersons als virtuelle Venenluft, d. h. als venöse Alveolarluft bei Sauerstoffsättigung, im Anfange und am Ende jedes Versuchs gemessen. Durch Eintragung ihrer Werte in die Kohlensäurebindungskurve wurden die

zugehörigen Änderungen der Kohlensäurebindung im Blut gewonnen. Zu Beginn waren ausserdem die Ruhewerte der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung gemessen. Eine Rechnung ergab dann die Kohlensäureretention für je 100 g Blut bzw. Gewebe, berechnet auf 7,6 mm Quecksilber Druckänderung sowie auf eine Minute. Die Blutmengen wurden zum grösseren Teil nach Bestimmungen mit der Farbstoffmethode eingesetzt, die ich Herrn Wollheim verdanke.

Eine Vorfrage war, ob sich im Kurzversuch Sättigungsbedingungen erreichen lassen. Sie ist zu bejahen; nach 2 bis 3, selten 3½ Minuten ergibt der Minutenwert der Zunahme der Kohlensäurebindung eine konstante Grösse. Nur solche, wie ich sie heissen möchte, „Endwerte des Kurzversuchs“, die bei einer oder mehreren Wiederholungen des Versuchs



am gleichen Tage sich um nicht mehr als 10% unterscheiden, sind wertbar.

Die Grösse der Zunahme der Kohlensäurekapazität des Gewebes sehen Sie im Bild vor sich. Auf der Ordinate ist aufgetragen die Zunahme der im Gewebe retinierten Kohlensäure für die jeweilige Spannungsänderung, welche auf der Abszisse abzulesen ist. Diese Linie hier gibt den Mittelwert von 31 Bestimmungen an Normalen. Die Einzelwerte sind gestreut in dem Bereich, der durch die wagrechte Schraffierung umfasst ist. Die Abweichung von dem Blutwert für gleiche Kohlensäurespannung ist recht gross, der letztere ist 5,4mal höher. Aber der Gewebswert fällt fast zusammen mit dem punktiert eingetragenen Wert der physikalischen Kohlensäureabsorption im Wasser bei Körperwärme. Die Streuung der beobachteten Werte um den Mittelwert möchte ich beziehen auf die Fehlerquellen bei der Messung der virtuellen Venenluft und auf die individuell verschiedenen Änderungen des Minutenvolums

des Blutumlaufs und der Atmung sowie der Änderungen der Residualluftmenge während der Kohlensäureeinatmung. Bestimmungen der Zirkulationsgrösse und der Ventilationssteigerung brachten mir bisher keine völlige Aufklärung der Schwankungen.

Eine ganze Reihe von *Eingriffen, welche die Höhenlage der CO<sub>2</sub>-Bindungskurve des Blutes ändern*, wie Nahrungsaufnahme, Zufuhr von Natrium bicarbonicum bzw. Kalzium chloratum, erwies sich in besonderen Versuchsreihen als *wirkungslos auf die hier ermittelte Grösse des Zuwachses der Kohlensäurebindung des Gewebes bei steigender Kohlensäurespannung*. Das ist nicht, wie geäussert wurde anlässlich von Salzsäureinfusionen anderer Autoren, der Ausdruck einer besonderen Resistenz der Gewebe gegen Säuren oder Basen, sondern auch beim Blut stellt der Anstieg seiner Kohlensäurebindungskurve innerhalb nicht zu grosser Spannungsbereiche *fast unabhängig von der Höhenlage der Kurven* eine konstante Grösse dar, wie es die eingezeichnete Gerade des Blutwertes der Kohlensäurebindung zeigt, welche für den ganzen Normalbereich der Höhenlage gilt.

Von den beiden Grössen, welche die Pufferung des Gewebes kennzeichnen, besitzen wir nunmehr die eine, den *Neigungswinkel seiner Bindungskurve*, nicht aber die andere, die *Höhenlage dieser Kurve*. Die letztere ist jedoch nicht direkt zu ermitteln. *Könnten wir aber die Reaktionsänderung bestimmen, die dem Körpergewebe minus Blut bei der vorgetragenen Messung der Zunahme der Kohlensäurespannung entspricht, dann wäre doch die Aufgabe gelöst, die Gewebspufferung zu messen*. Das Problem ist somit nicht allgemein, sondern allenfalls für bestimmte Gewebe und Organe zu lösen, wobei freilich die Ungewissheit darüber, was wir als Gewebreaktion messen, nicht verschwiegen sei. Eindeutig ist freilich, dass eine relativ stärkere Änderung der *Blutreaktion* bei Kohlensäureatmung einfach einer darniederliegenden Blutpufferung zugehören kann, ohne irgend etwas über die Gewebspufferung auszusagen. Wir kennen ja nicht den Niveaunterschied zwischen der Kohlensäurespannung im Blut und Gewebe.

*Der Anteil des Gewebes an der Gesamtretention von Kohlensäure liefert uns kein absolutes Maß seiner Pufferungsgrösse*. Wird sein Wert doch nur aus der besprochenen Grösse des *Zuwachses* der Kohlensäurebindung von Blut und Gewebe abgeleitet. Aber in dynamischer Hinsicht sind die an Menschen gewonnenen Werte des Gewebsanteils am Pufferungsverlauf von sicherer Bedeutung. Es ergibt sich aus meinen Beobachtungen, dass schon die im Kurzversuch nach zwei bis drei Minuten erreichten Endwerte des Gewebsanteils an der Gesamtpufferung sich auf 62 bis 80% der Gesamtretention von Kohlensäure beim Normalen belaufen. In den ersten Minuten, bis zur Einstellung des Gleichgewichts, beobachtet man bei 7% Anfangskonzentration der Kohlensäure sogar Werte bis 91,7%.

Unter *pathologischen Verhältnissen des Säurebasenhaushaltes*, wie wir sie bei Diabetes, Urämie und mit Eppinger bei Herzinsuffizienz finden, habe ich in bisher 25 Bestimmungen *keine Abweichungen, weder des Anstiegs der Kohlensäurebindung mit zunehmender Kohlensäure-*

*spannung noch der Prozentwerte des Gewebsanteils, feststellen können. Das geht auch aus dem hier eingetragenen Mittelwert der Kohlensäurebindung des Gewebes bei 16 Untersuchungen an Herzinsuffizienten hervor. Der senkrecht schraffierte Streuungsbereich der Einzelwerte dieser Gruppe liegt ebenfalls nicht tiefer, sondern eher etwas höher als der Streuungsbereich der Normalwerte. Wir werden uns über dieses negative Resultat nicht wundern, wenn wir dessen gedenken, was wir messen, den Zuwachs nur, nicht die absolute Grösse der Kohlensäurebindung. Nähmen wir an, dass bei Azidosen die Höhenlage der Kohlensäurebindungskurve des Gewebes erniedrigt ist, so müsste freilich — trotz Fehlens einer Verflachung der Bindungskurve bei diesen Krankheitszuständen — jeder Zunahme der Kohlensäurespannung eine grössere Reaktionsänderung entsprechen. Das würde dann doch eine verminderte Pufferung des Gewebes bei diesen Zuständen bedeuten.*

*Ich fasse zusammen: Das Kohlensäurebindungsvermögen des Gewebes entspricht im Bereich der biologisch wichtigen Kohlensäurespannungen sowohl unter physiologischen als unter pathologischen Bedingungen fast restlos der physikalischen Kohlensäureabsorption in seiner wässerigen Phase. Ein maßgeblicher Anteil kolloidaler Puffersysteme im Gewebe ist demnach nicht gefunden. Der relativ grosse Anteil des Gewebes an der Bewältigung einer grossen Säuremenge beruht wohl auf dem hohen Volumanteil des Gewebswassers am Gesamtkörper.*

#### Literatur.

- Brocklehurst und Henderson, Journ. of biolog. chemistry 72, 665, 1927.  
 Brocklehurst, Haggard und Henderson, The amer. Journ. of physiol. 82, 504, 1927.  
 Eppinger, Kisch und Schwarz, Das Versagen des Kreislaufs, Berlin 1927, Seite 188 ff.  
 Straub und Meier, Biochem. Zeitschr. 89, 156, 1918.  
 Shaw, L. A., The amer. Journ. of physiol. 72, 79, 1926.

## XI.

### **Klinische Befunde zur Deutung der Stoffwechselercheinungen bei mit Lungentuberkulose kompliziertem Diabetes (im Zusammenhang mit den Stoffwechselstörungen beim Krebs).**

Von

**Erich Lundberg (Stockholm).**

Als ich im Jahre 1923 begann, mich mit der Krankheitskombination Diabetes—Tuberkulose zu beschäftigen, war man sich ziemlich einig darüber, dass Diabetes prädisponierend für Entstehung und Entwicklung einer Tuberkulose wirkt. Andererseits hatte man in einer Anzahl solcher kombinierten Krankheitsfälle eine Besserung der diabetischen Stoffwechselstörung im Zusammenhang mit der Entwicklung der Tuberkulose beachten können.

In einer Mitteilung, die ich im selben Jahre publizierte, war ich zu folgenden Schlußsätzen gekommen: 1. dass es der Diabetiker ist, der tuberkulös wird und nicht umgekehrt, und 2. dass ein Individuum keineswegs an schwerem Diabetes zu leiden braucht, um von Tuberkulose befallen zu werden; hat aber ein Diabetiker Tuberkulose bekommen, so wird daraus so gut wie immer ein schwerer Tuberkulosefall, und der Verlauf führt gewöhnlich äusserst schnell zum tödlichen Ausgang.

Ich habe dabei auch die im Zusammenhang mit der Progression der Tuberkulose erhöhte Kohlehydrattoleranz beobachtet, dieses Moment aber in Übereinstimmung mit Allens Theorie gedeutet, nach der die Patienten ihren Zucker sozusagen fortfasten, derart, dass sich die Masse ihres Organismus zu einer Grösse herabmindern, die besser mit der Funktionsfähigkeit ihres Pankreas übereinstimmt.

Seitdem ich Gelegenheit hatte, derartige Fälle näher zu beobachten, wurde es mir indes klar, dass diese Erklärung nicht ausreichend sei. Viele Male lag nämlich überhaupt keine Verminderung des Körpergewichtes vor. Ausserdem traten manchmal unter Insulinbehandlung hypoglykämische Beschwerden auf, die in Anbetracht der früheren Toleranz und des Allgemeinzustandes vollkommen unerklärlich waren.

Dieser Umstand gab mir bei einem Vortrage im April 1924 Veranlassung, die Hypothese aufzustellen, dass ein zellenreicher Prozess im Organismus, wie z. B. eine Tbc-Affektion in grossen Teilen der Lunge, ein insulinähnliches Produkt ins Blut absonderte.

Dieses Moment würde nicht nur das Verschwinden von Zucker und Azeton im Harn erklären können, sondern auch die mit dem Fortschreiten des tuberkulösen Prozesses wachsende Überempfindlichkeit dieser Patienten gegen Insulin.

Ausser dem oben über die Besserung der diabetischen Stoffwechselstörung durch gleichzeitige Tuberkulose Gesagten verdient Erwähnung, dass Naunyn in erster Linie Lungentuberkulose, danach Tabes und Karzinom als chronische Krankheiten nennt, die die Toleranz bei einem Diabetiker günstig beeinflussen können, und er hebt gerade das hervor, was ich oben bei Erörterung der Tatsache gesagt habe, dass eine eintretende Kachexie und somit eine Analogie zur Allenschen Hungertheorie nicht in allen Fällen zur Erklärung herangezogen werden konnten.

Er schreibt: „Sicher kann man darauf, dass unter dem Einflusse der komplizierenden Krankheit die Zuckerausscheidung nachlasse, dann rechnen, wenn der Kranke kachektisch zu werden beginnt, wie denn das Gleiche sich mit eintretender Kachexie auch bei unkompliziertem Diabetes ereignen kann; doch kann die Glykosurie unter dem Einflusse der komplizierenden Krankheit auch schon verschwinden, während der Kranke sich noch in bester Ernährung befindet.“

Im Januar 1925 publizierte Rosenberg vier Fälle von schwerem Diabetes, darunter „drei Diabetiker der allerschwersten Form

mit hochgradigster Hyperglykämie, Glykosurie und Azidose.“ Er sah bei diesen, wie „die Stoffwechselverhältnisse sich mit Auftreten oder Ausbreitung einer Lungentuberkulose von Grund auf ändern.

Um diese Fälle zu erklären, hebt er hervor, dass hier Allens Theorie nicht als befriedigende Erklärung dienen konnte, denn die schlagartig einsetzende Toleranzerhöhung war keineswegs mit Abnahme des Körpergewichts einhergegangen. Es müssten vielmehr noch andere, bisher unbekannte Momente die starke Steigerung der Kohlenhydratverwertung bewirken. Hierzu möchte ich schon jetzt hervorheben, dass dieser Aufsatz Rosenbergs zu einer Zeit publiziert wurde, als meine Untersuchung allerdings schon in Schweden, aber nicht im Auslande veröffentlicht war.

Wenn die Tuberkulose auf den diabetischen Stoffwechsel irgendwie einen günstigen Einfluss ausübte, wäre der beste Beweis für das Vorhandensein eines solchen natürlich, wenn es gelänge, aus dem tuberkulösen Gewebe eine insulinwirkende Substanz herzustellen.

Untersuchungen dieser Art wurden von mir derart ausgeführt, dass ich aus tuberkulösem Drüsen- oder Lungengewebe frischgeschlachteter Rinder Extrakt auf dieselbe Weise herstellte, in der Collip verfuhr, als er Insulin aus dem Pankreas extrahierte. Mit dem so erhaltenen Extrakt gelang es mir, an weissen Mäusen eine vollkommen typische Insulinreaktion hervorzurufen, d. h. die Mäuse reagierten genau so wie nach Injektion von Insulin.

Die zum Erhalten einer „Mäuseinheit“ erforderlichen Mengen von Granulationsgewebe variierten zwischen 1 und 40 g.

Als sichere Insulinwirkung betrachtete ich Konvulsionen oder Kollaps, die durch Injektion von Glykose unmittelbar behoben wurden. Da es äusserst schwierig ist, an so kleinen Tieren Blutzuckerbestimmungen zu machen, gelang mir dies nur bei zwei Tieren. Beide hatten aber unter ähnlichen Konvulsionen, wie sie bei einer Menge von Kontrolltieren nach Glykoseinjektion aufhörten, Blutzuckerwerte von 0,030 resp. 0,026%.

Die grobe Extraktionsmethodik hatte insofern ihr Gutes, als durch sie im gesunden Gewebe normalerweise vorhandenes Insulin oder insulinähnliche Substanzen, auf die viele Verfasser hingewiesen haben, nicht nachgewiesen werden konnten.

Es war mir also gelungen, aus tuberkulösem Gewebe eine Substanz mit insulinartiger Wirkung zu extrahieren, die mit der verwendeten Methodik in normalem Gewebe nicht nachweisbar war. Da eine Aufspeicherung von normal zirkulierendem Insulin in nicht präformierten Zellen äusserst unwahrscheinlich ist, glaube ich eine Erklärung der früher genannten so oft vorkommenden klinischen Phänomenen gefunden zu haben.

Aus Tuberkulosebazillen oder Tuberkulin dargestellte Extrakte gaben nicht die geringste Insulinreaktion. Die Substanz, die einen erhöhten Kohlehydratumsatz verursachte und aus dem tuberkulösen Granulationsgewebe stammen musste, nannte ich Parainsulin. Ich

dachte an die Möglichkeit, dass entweder die Tuberkelbazillen resp. das Tuberkulin diese Produktion anrege, oder dass ein zellreiches tuberkulöses Granulationsgewebe an und für sich eine solche hervorrufen könne. Obengenannte Experimente veranlassten verschiedene Seiten zu näheren Forschungen über die Krankheitskombination. Was ich im allgemeinen gegen diese letzteren Publikationen einwenden möchte, ist der Umstand, dass die betreffenden Verfasser die Sache allzu schematisch betrachten und nicht genug die grossen Variationen berücksichtigen, mit deren Möglichkeit man rechnen muss, wenn zwei soweit verschiedene Krankheiten, und die so verschieden verlaufen können, wie Diabetes und Tuberkulose, bei ein und demselben Individuum vorliegen.

So sagt zum Beispiel Rosenberg, dass „die Lungentuberkulose des genügend insuliniierten Diabetikers verläuft wie bei Stoffwechsellgesunden.“

Ich möchte hier darauf hinweisen, dass dieser Schlußsatz, obgleich er einem Aufsatz angehört, der zum grossen Teil meine Resultate widerlegen will, sie im Gegenteile bekräftigt.

Es unterliegt keinem Zweifel, dass man, um ein gutes Heilungsergebnis zu erzielen, bei Behandlung dieser Patienten viel mehr Insulin geben muss, als man es nach den bei der Diabetesbehandlung gewöhnlichen Verhältnissen zu erwarten hätte. Hierzu kommt die schon hervorgehobene, durch die sogenannte Parainsulinbildung notwendige Kohlehydraternährung.

Diese beiden Tatsachen zusammen erschienen mir anfangs fast unbegreiflich. Um das zu verstehen, braucht man aber nur folgendes zu bedenken: Wenn ich von Parainsulinbildung durch tuberkulöses Granulationsgewebe oder z. B. durch Kanzergegewebe spreche, so ist dies ja im Grunde genommen dasselbe, wie wenn man sagt, dass ein gewisses Gewebe für seinen Bestand und seine Entwicklung Kohlehydrat umsetzt. Für den Organismus als Ganzes muss das Resultat dasselbe werden, weil in beiden Fällen ein erhöhter Kohlehydratumsatz stattfindet oder stattfinden kann.

Beim Diabetiker zeigt sich dies in einer erhöhten Toleranz für zugeführte Kohlehydrate und macht deshalb den Eindruck einer Besserung des Zustandes.

Von experimentellen Untersuchungen in vivo zum Zwecke der Untersuchung des Kohlehydratumsatzes der Tumorzellen will ich die von Tadenuma, Hotta und Homma erwähnen, die derart ausgeführt sind, dass ein Spindelzellensarkom auf einen Flügel eines Huhnes verpflanzt wurde und das Blut beider Seiten nach Freipräparieren der Venen verschiedenartigen Untersuchungen unterworfen wurden.

Die Resultate ergaben, dass

1. der Blutzucker der tumortragenden Seite erheblich niedriger war als der der gesunden,
2. dieser Unterschied prägte sich bei künstlich hervorgerufenen Hyperglykämien noch stärker aus.

Andere Versuche, die im Original nicht wiedergegeben sind, haben gezeigt, dass der Blutzucker auf der gesunden Seite des Sarkomtieres höhere Glykolyse zeigt als bei gesunden Tieren (ohne Sarkom).

„Diese Resultate erweisen, dass der Zuckerverbrauch des Tumorgewebes nicht bloss durch die Annahme der gesteigerten Verwertung des Zuckers durch die Tumorzellen allein erklärt werden kann.“

Die Verfasser meinen, man könne mit der grössten Wahrscheinlichkeit annehmen, dass das vom Tumor fliessende Blut Stoffe enthält, die die Glykolyse bzw. Milchsäurebildung anfordern, und ihrer Ansicht nach liege die Vermutung nahe, dass entweder insulinartige oder die Insulinwirkung steigernde Substanzen vom Sarkom in die Blutbahn gelangen.

Diese Substanzen, deren Wirkung auf die Tumorzellen sie selbst im Blute nachgewiesen haben, wären nach den Verfassern wahrscheinlich, dieselben die Warburg *in vitro* gefunden hat.

Bakker fand im Jahre 1927, dass Exsudatzellen imstande seien, Traubenzucker zu Milchsäure zu spalten.

Von besonderem Interesse sind in diesem Zusammenhange die Untersuchungen von Keller über Gewebstoffwechsel am tuberkuloseinfizierten Organismus. Diese Untersuchungen sind nach Warburgs Anweisungen gemacht und hat er dabei dreierlei Organe, betreffs Tuberkuloseinfektion, von verschiedenem Typus verwendet, nämlich Leber, Niere und Milz.

Er hat dabei gefunden, dass 1. die Atmung der Gewebeschnitte tuberkuloseinfizierter Meerschweinchen ohne spezifische zelluläre Veränderungen nicht gegenüber der Atmung normalen Gewebes erhöht ist; aber dass 2. die Atmung des tuberkulösen Herdgewebes um rund 50% höher liegt als diejenige des nicht veränderten Gewebes. Eine Reaktion auf Tuberkulin oder Tuberkelbazillenextrakt war in keiner Weise festzustellen.

Hierzu möchte ich bemerken, dass ich bei meinen Versuchen die insulinähnliche Substanz gerade aus tuberkulösem Granulationsgewebe, dagegen nicht aus Tuberkulin oder Tuberkulosebazillen gewinnen konnte.

Um zu untersuchen, ob die Tbc.-Patienten Vago- oder Sympathikotoniker sind, haben mehrere Forscher Adrenalin in der Dosis von 1 mg injiziert. Sie sind dabei aber zu sehr verschiedenen Resultaten und Schlüssen gelangt. So meinten Eppinger und Hess, die Tuberkulösen zu den Vagotonikern rechnen zu sollen, wofür die bei ihnen oft beobachtete lymphatische Konstitution und das Vorkommen vieler vagotoner Symptome (wie Schwitzen, Husten, rascher Wechsel der Gesichtsfarbe usw.) spräche.

Deutsch und Hoffmann halten die Patienten im Turbanstadium I und im Beginn des Stadiums II für sympathikoton, weil sie lebhaft auf Adrenalin reagieren. Die Fälle in einem vorgeschrittenen Stadium II und im III. Stadium seien gewöhnlich vagoton, selten zeigen sie gemischte, niemals aber sympathikotone Reaktion. Verschlechtert sich

der Zustand eines Patienten, so sehe man die starke Adrenalinreaktion allmählich in eine schwächere übergehen, während gleichzeitig eine immer stärkere Pilokarpinreaktion auftritt, d. h., der Kranke wird vagoton.

Kern und Kunze stellten sich die Frage: 1. welche ist die normale Adrenalinempfindlichkeit des Lungentuberkulösen und 2. welche Bedeutung hat die Adrenalineinwirkung für die Prognose. Von insgesamt 120 Fällen zeigten die prod. Fälle (d. h. leichtere Fälle) zu 73% normale, zu 27% niedrige Adrenalinempfindlichkeit, exs. Fälle (d. h. schwerere Fälle) zu 48% normale, zu 52% niedrige Adrenalinempfindlichkeit.

Sie halten deshalb herabgesetzte Adrenalinempfindlichkeit für ein prognostisch schlechtes Zeichen.

Wenn ich nun das Gesagte zusammenfasse, will ich zuerst die von einer Menge von Klinikern gemachte Beobachtung konstatieren, dass die Kohlehydrattoleranz des Diabetikers mit Fortschreiten einer gleichzeitigen Tuberkulose sich oft bessert und dies in vielen Fällen, wo die Toleranzbesserung nicht durch eine zunehmende Kachexie und deswegen verminderte Forderungen an die Funktion des Pankreas erklärt werden kann. Um eine Erklärung für ähnliche auch von mir gemachte Beobachtungen, die besonders in Zusammenhang mit Insulinbehandlung auffallend geworden sind, zu finden, habe ich Versuche angestellt, und konnte aus tuberkulösem Granulationsgewebe einen Extrakt mit insulinähnlicher — kohlehydratumsetzender — Wirkung herstellen. Eine Anzahl späterer klinischer Erfahrungen, bei welchen es sich zeigte, dass diese Patienten zur Besserung ihres Gesundheitszustandes eher mehr Insulin brauchten als unkomplizierte Diabetesfälle, schienen mir anfangs gegen meine Resultate zu sprechen.

Die umfassenden und vielseitigen Forschungen, die Warburg über die Geschwulstzellen angestellt und angeregt hat, und die zu ähnlichen auf anderen Gebieten den Anstoß gegeben haben, lieferten nicht nur eine kräftige Stütze für die Richtigkeit meiner eigenen Experimente und die sich daraus ergebenden Schlüsse, sondern erklärten auch die Phänomene, von denen man gemeint hatte, dass sie ihnen widersprächen. Wenn man ferner weit frühere wie spätere Untersuchungen über das Vorkommen von Symptomen seitens des vegetativen Nervensystems bei Tuberkulose in Betracht zieht, so findet man — und zwar natürlicherweise vor allem bei Tuberkulose von hinreichend vorgeschrittenen Stadien, in welchen die Möglichkeit zur Parainsulinbildung vorliegt — dass diese Symptome vom vegetativen Nervensystem vollkommen mit denen übereinstimmen, die wir für einen Hyperinsulinismus als typisch betrachten.

## XII.

Aus der medizinischen Klinik Breslau (Direktor: Professor Stepp).

## Gaswechseluntersuchungen beim Menschen über die Beteiligung der Niere am Gesamtumsatz.

Von

Privatdozent Dr. Alfred Lublin (Breslau).

Der Kraftwechsel der Niere beträgt nach älteren Untersuchungen von Barcroft und Brodie und Barcroft und Straub etwa 7 bis 8% des gesamten Kraftwechsels des ruhenden Organismus; er übertrifft demnach noch den Kraftwechsel der Muskeln und sogar den des Herzens. Die Befunde von Barcroft und seinen Mitarbeitern, die den Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt des arteriellen und Nierenvenenblutes vergleichend maßen, wurden in jüngster Zeit von Janssen und Rein bestätigt, die die Temperaturdifferenz zwischen dem arteriellen und Nierenvenenblut thermoelektrisch ermittelten.

Da der auf die Nierenarbeit entfallende Anteil des Energieumsatzes verhältnismäßig gross ist, lag die Vermutung nahe, dass die Arbeit der Nieren im Gaswechsel des betreffenden Individuums zum Ausdruck kommen müsste.

Die ersten von diesem Gesichtspunkte aus durchgeführten Gaswechseluntersuchungen verdanken wir Zuntz, Tangl und Grafe. Zuntz und auch Grafe beobachteten beim Menschen nach Harnstoffdarreichung einen mehr oder weniger deutlichen Anstieg des Sauerstoffverbrauches; während Zuntz diese Stoffwechselsteigerung teils auf die Resorption, teils auf die Sekretion durch die Nieren bezog, maß Grafe dem geringen Mehrverbrauch an Sauerstoff in seinen Versuchen keine besondere Bedeutung bei, zumal da einige Jahre vorher Tangl nachgewiesen zu haben glaubte, dass die Wärmeproduktion auch dann nach intravenöser Harnstoff- und Kochsalzdarreichung anstieg, wenn vorher die Nieren des Versuchstieres extirpiert worden waren. Wieviel Beweiskraft indessen den Versuchsergebnissen Tangls beizumessen ist, wird davon abhängen, wie hoch man die Tatsache bewertet, dass in vier Parallelversuchen nur ein einziges Mal eine Stoffwechselsteigerung auftrat, während eine solche in den drei übrigen Versuchen fehlte; und weiter wird man berücksichtigen müssen, dass in Versuchen von Tangl und Verzá eine Stoffwechselsteigerung beim nierenlosen Hunde nach intravenöser Infusion einer hochprozentigen Kochsalzlösung zweifellos durch einen gleichzeitig auftretenden erheblichen Temperaturanstieg hervorgerufen sein konnte.

Unter Berücksichtigung dieser Punkte habe ich deshalb auf Anregung von Herrn Professor Stepp zu ermitteln versucht, ob und in welchem Grade die Arbeit der Niere im Gaswechsel des Menschen zum Ausdruck gelangt.

Nach den vorliegenden Versuchen war dabei mit einer Stoffwechselsteigerung von höchstens 10% zu rechnen; es wäre deshalb verständlich, wenn gegen solche Versuche von vornherein der Einwand erhoben werden würde, dass doch bereits die physiologische Schwankungsbreite des Grundumsatzes auf etwa  $\pm 10\%$  veranschlagt werden muss, so dass Schwankungen des Grundumsatzes von 7 bis 10% in den Bereich der Fehlerbreite fallen müssten. Demgegenüber darf ich betonen, dass die physiologische Schwankungsbreite des Grundumsatzes nicht zu verwechseln ist mit der Fehlerbreite bei Respirationsversuchen, die 1 bis 2% nicht überschreiten darf. Für derartig subtile Untersuchungen muss man allerdings Versuchspersonen wählen, die sehr gleichmäßig atmen, und Menschen, deren Sauerstoffverbrauch pro Minute nur um wenige Kubikzentimeter schwankt, findet man doch nicht allzu selten. Die Respirationsversuche wurden mit dem Benedictschen Universalrespirationsapparat unter allen bekannten Kautelen ausgeführt.

Zur Anregung der Nierentätigkeit schien der Volhardsche Wasser- und Konzentrationsversuch geeignet zu sein. Vor Beginn des Versuches wurde der Grundumsatz so oft bestimmt, bis die Werte konstant blieben. Nach Darreichung des Wassers wurde der Grundumsatz in halb- bis einstündigen Abständen etwa sieben Stunden lang verfolgt.

Die ersten in dieser Weise ausgeführten Versuche ergaben insofern ein negatives Resultat, als eine nennenswerte Steigerung des Grundumsatzes weder während der Harnflut noch während der Konzentrationsarbeit der Nieren auftrat. Vergewärtigt man sich aber die einzelnen Phasen der Nierentätigkeit, so ist das nicht weiter verwunderlich, denn man muss berücksichtigen, dass der bei der Nierentätigkeit geleistete Energieumsatz sowohl auf die Wassersekretion als auch auf die Konzentrierarbeit zu beziehen ist. Nimmt nun im Verlaufe des Wasserstosses die Wassersekretion zu, während gleichzeitig die Konzentrierarbeit abnimmt, so wird die mit der erhöhten Wassersekretion einhergehende Wärmetönung dadurch kompensiert werden können, dass gleichzeitig die Konzentrierarbeit nachlässt. Der Gaswechsel der Versuchsperson wird sich also unter diesen Umständen nicht zu ändern brauchen. Und ebenso wird der Grundumsatz konstant bleiben, wenn sich weder die Harnmenge noch die Konzentration ändert. (Diabetes insipidus.)

Nimmt dagegen die Nierentätigkeit infolge der einsetzenden Harnflut in höherem Maße zu, als sie infolge des gleichzeitigen Sinkens der Konzentration abnimmt, wie das offenbar häufig der Fall ist, so wird sich das dabei entstehende Plus an Nierenarbeit im Gaswechsel der Versuchsperson markieren.

Ebenso, meine Herren, scheint es sich mit der Konzentrationsarbeit der Niere zu verhalten. Führe ich der Versuchsperson beispielsweise Kochsalz per os ohne eine genügende Wassermenge zu, so wird der Grundumsatz nur so lange ansteigen, als die Harnproduktion konstant bleibt; beginnt die Harnproduktion stark abzunehmen und schliesslich zu versiegen, so wird auch trotz eminenten Kochsalzkonzentration die Gesamtnierenarbeit abnehmen. Der Grundumsatz wird dann trotz deutlicher Konzentrierleistung der Niere sinken!

Rege ich dagegen die Niere durch stomachale Verabreichung von Kochsalz oder Harnstoff zur Konzentration an und erhalte ich durch gleichzeitige genügende Wasserzufuhr die Harnproduktion etwa konstant, so folgt die Kurve des Grundumsatzes annähernd der ansteigenden Kurve der Kochsalz- oder Harnstoffkonzentration des Harnes.

Besonders deutlich treten diese Verhältnisse, auf die W. H. Veil im Jahre 1925 in anderem Zusammenhange hingewiesen hat, beim Diabetes insipidus zutage, da beim Diabetes insipidus und auch beim sogenannten Pseudodiabetes insipidus die Harnproduktion ohne unser Zutun längere Zeit auf gleicher Höhe bleibt. In einem anderen Falle von Diabetes insipidus stieg und fiel der Grundumsatz nach Harnstoff- und Wasserzufuhr parallel der ansteigenden und sinkenden Harnstoffkonzentration im Harn. Da beim Diabetes insipidus die Harnsekretion stets intensiver ist als die Konzentration, so ist es erklärlich, dass der Grundumsatz eines Diabetes insipidus-Kranken, der nach Bedarf Wasser zu sich nimmt, erhöht sein kann.

Ich fasse zusammen: Unter geeigneten Versuchsbedingungen scheint der Einfluss der Nierenarbeit im Gaswechsel des Menschen zum Ausdruck zu kommen. Die Versuchsbedingungen bestehen darin, dass man während der Konzentrationsarbeit der Niere eine Einschränkung der Wasserbereitung zu verhindern versucht und umgekehrt. Absolute Werte für die Einzelleistungen der Niere wird man allerdings mit der indirekten Methode der Gaswechseluntersuchung kaum erhalten; schätzungsweise beträgt nach meinen Befunden sowohl die Arbeit der Wasserbereitung als auch die der Konzentration 8 bis 10% des Grundumsatzes.

#### Literatur.

- Barcroft u. Brodie, Journ. of physiol. 33, 52, 1905.  
Barcroft u. Straub, Ibid. 41, 145, 1910/11.  
Janssen u. Rein, Klin. W. 1927, 1826/7 u. Verh. d. d. pharm. Ges. 1927.  
Zuntz, Med. Klinik 309 u. 351, 1910.  
Tangl, Bioch. Zschr. 34, 1, 1911.  
Verzár, Ibid. 34, 41, 1911.  
Grafe, D. Arch. f. klin. Med. 118, 1, 1916.  
W. H. Veil, Ibid 149, 289, 1925.

XIII.

Untersuchungen über die Ursachen der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweiss<sup>1)</sup>.

Von

D. Jahn (München).

Mit 2 Abbildungen.

M. D. u. H.! Die stoffwechselsteigernden Vorgänge nach der Nahrungsaufnahme sind von Rubner unter dem Namen spezifisch-dynamische Wirkung zusammengefasst worden. Hierbei spielt das Fleisch eine so überwiegende Rolle, dass sich die Forschung fast ausschliesslich mit der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweisses beschäftigt hat. Der einfachste Ausdruck dieser Stoffwechselsteigerung liegt in den Veränderungen des Gasstoffwechsels. Studiert man sie in ihren Einzelheiten, so ergibt sich folgendes Bild:

Sp. d. W. auf 150 g Rindfleisch



Abb. 1.

Sie sehen auf der Kurve die in kurzfristigen Versuchen festgestellten Werte des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureabgabe nach Aufnahme von 150 g Rindfleisch. Der Kurvenablauf zeigt zwei Phasen. Die erste beginnt fast unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme. Der Mehrverbrauch an Sauerstoff ist von einer Zunahme der Kohlensäureabgabe begleitet, die respiratorischen Quotienten steigen und können den Wert für reine Kohlehydratverbrennung weit überschreiten. Die zweite Phase beginnt in der dritten bis vierten Stunde nach der Nahrungsaufnahme und zeigt ein Sinken der Kohlensäureabgabe, während der

<sup>1)</sup> Der Vortrag konnte wegen Überlastung der Tagesordnung nicht gehalten werden.

Sauerstoffverbrauch zunimmt und die respiratorischen Quotienten niedrige Werte ergeben. In der ersten Phase ist eine Verschiebung des Urin  $p_H$  nach der alkalischen in der zweiten nach der sauren Seite festzustellen.

Diese Stoffwechselsteigerung hat die verschiedensten Erklärungen gefunden. Ein Teil der Autoren deutet sie als den Ausdruck chemischer Arbeit bei der Verwendung der aufgenommenen Stoffe. Dagegen hat Herr Geheimrat von Müller als erster die Ansicht ausgesprochen, es handele sich um einen Reiz der aufgenommenen Nahrung auf die Zellen des Körpers.

Das Studium der spezifisch-dynamischen Wirkung begegnete aber grossen Schwierigkeiten. So teilten die Herren Gessler, Kraus und Rettig auf dem vorjährigen Kongress mit, dass die spezifisch-dynamische Wirkung bei demselben Menschen bei Verwendung derselben Probekost sehr verschieden ausfallen kann. Wie ich mit Herrn Dr. Strössenreuther bereits mitgeteilt habe, kommt dem Eiweissgehalt der Nahrung hierbei eine besondere Bedeutung zu. Beim Wechsel der täglichen Eiweisszufuhr in der Vorperiode ergeben sich Grössenunterschiede, die 50 bis 60% betragen können. Diese Veränderungen sind unabhängig von dem Schicksal der aufgenommenen Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel — also unabhängig von der Eiweissbilanz und den Desaminierungsvorgängen. Regulationen des chemischen Stoffwechsels können daher nicht als Ursache herangezogen werden. In Verfolgung dieser Tatsache hat sich gezeigt, dass ähnliche Beeinflussungen der spezifisch-dynamischen Wirkung durch K- und Ca-Zulagen in der Vorperiode und mit täglichen Atropingaben erzielt werden können. Wir schliessen deshalb mit Abelin wohl mit Recht, dass die Veränderlichkeit der spezifisch-dynamischen Wirkung durch den jeweiligen Zustand des vegetativen Systems im Sinne von Kraus und Zondek bedingt ist, dem neben dem vegetativen Nervensystem das hormonale und Elektrolytssystem angehören.

Welche Rolle spielt nun das vegetative System beim Ablauf der spezifisch-dynamischen Wirkung selbst? Es ist schon den ersten Untersuchern aufgefallen, dass die Steigerung des Gaswechsels bemerkenswert rasch nach der Nahrungsaufnahme einsetzt. Es erscheint also zweifelhaft, dass es sich hier bereits um die Folgen intermediärer Umsetzungen resorbierter Nahrungsstoffe handelt. Weiter lehrt die Erfahrung, dass hormonale Überfunktion und Unterfunktion sich gerade in der ersten Phase der spezifisch-dynamischen Wirkung äussern. Man könnte also an einen hier wirksamen hormonalen Vorgang denken. Dann müsste man ihn hormonal beeinflussen können. In der Tat ist es nun möglich die erste Phase durch Insulin erheblich abzuschwächen, durch Histamin sogar fast aufzuheben. Dass man andererseits dieselben Gasstoffwechseländerungen durch Hormone erzielen kann, ist bekannt. Wir bezeichnen deshalb den ersten Teil der spezifisch-dynamischen Wirkung als hormonale Phase, und sehen darin einen Vorgang, der der alimentären Glykämie parallel zu gehen scheint. Auch für sie ist die hormonale Entstehung in der letzten Zeit nachgewiesen worden.

Wenn wir beim Beginn der spezifisch-dynamischen Wirkung sofort nach der Nahrungsaufnahme daran zweifeln konnten, dass es sich bereits um den Ausdruck von Umsetzungen der aufgenommenen Nahrung handelt, so müssen wir in der zweiten Phase eine reichliche Aufnahme von Stoffen der aufgenommenen Nahrung voraussetzen. Die respiratorischen Quotienten liegen hier bei Werten, die eine Eiweissverbrennung, häufiger eine Fettverbrennung entsprechend der üblichen Bewertung anzeigen. Die Nieren scheiden vermehrt saure Salze aus. Diese Kennzeichen der zweiten Phase geben ein so wenig einheitliches Bild der rein chemischen Vorgänge, dass wir auch hier den anorganischen Bestandteilen der Nahrung unsere Aufmerksamkeit zugewandt haben. Wenn man die Mineralbestandteile der von uns zur Probemahlzeit benutzten

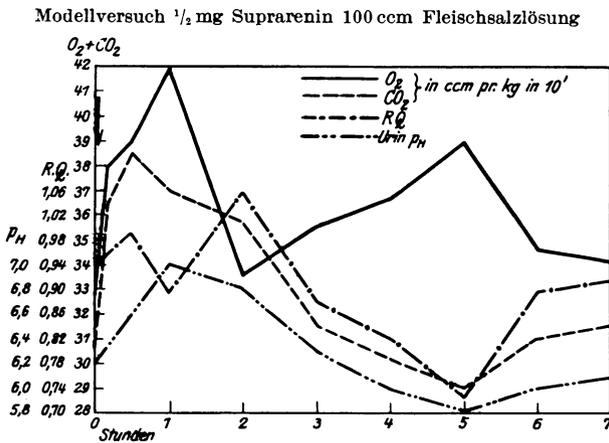


Abb. 2.

150 g Rindfleisch in Wasser löst und die entstehende saure Salzlösung trinken lässt, so beobachtet man in der dritten und vierten Stunde das Bild der zweiten Phase der spezifisch-dynamischen Wirkung. Sie ist also allein durch die Aufnahme der anorganischen Bestandteile der Probemahlzeit erklärt, und da es sich um die Wirkung saurer Salze handelt, nennen wir diesen zweiten Teil der spezifisch-dynamischen Wirkung Säurephase.

Ich habe bisher die beiden Phasen streng getrennt. In Wirklichkeit bestehen aber enge Zusammenhänge. Das geht schon daraus hervor, dass der hormonalen Ausschüttung von Kohlensäure an sich schon ein Rückgang der Kohlensäureabgabe folgen muss. Das Ausmaß der Säurephase ist also von Art und Stärke der hormonalen Phase abhängig.

Wenn diese Gedankengänge zu Recht bestehen, dann muss das anfangs entworfene Bild der spezifisch-dynamischen Wirkung durch einen Modellversuch aus einem stoffwechselsteigernden Hormon, etwa Suprarenin, und einer sauren Salzlösung gewonnen werden können. Einen derartigen Versuch sehen sie auf der Kurve.

Sie erkennen zwei Phasen mit den genannten Kennzeichen.

Die mitgeteilten Untersuchungen stellen bei dem Vorgang der spezifisch-dynamischen Wirkung das vegetative System in den Vordergrund. Der Reiz der aufgenommenen Nahrung löst in diesem System einen hormonalen Vorgang aus, dessen Rückgang durch die Resorption saurer Salze kompliziert wird. Der erste Teil ist ein Ausdruck der Ansprechbarkeit des hormonalen Systems, der zweite Teil ein Hinweis auf Vorgänge zur Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichtes.

Es ist damit nichts über das Brennmaterial ausgesagt, dessen sich der Körper in der Zeit des Sauerstoffmehrverbrauches bedient. Dass es sich zum Teil sicher nicht um die gerade aufgenommenen Nahrungsstoffe handeln kann, wurde gezeigt. Definiert man aber die spezifisch-dynamische Wirkung als einen im vegetativen System ablaufenden Vorgang, so ist damit die Bedeutung dieser Untersuchungsmethode für die Klinik erwiesen.

## XIV.

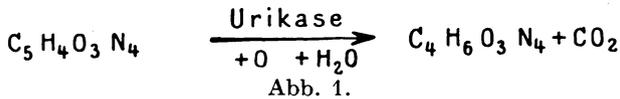
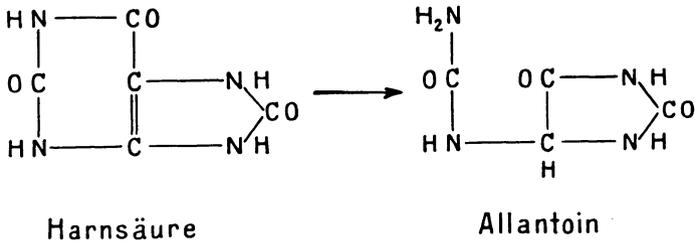
## Zur Kenntnis der Urikolyse.

Von

K. Felix und Fr. Scheel (München).

Mit 2 Abbildungen und 1 Tabelle.

Bei der Urikolyse entsteht aus der Harnsäure Allantoin und Kohlensäure.



Vergleichen wir Anfang und Ende der Reaktion quantitativ, so sehen wir, dass auf der rechten Seite 2 O und 2 H mehr sind. Dies Resultat kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass im Verlauf der Reaktion von der Harnsäure ein O und ein Molekül Wasser aufgenommen werden und dann die Kohlensäure abgespalten wird. In den Gesamtvorgang der Urikolyse sind also mehrere Teilvorgänge eingeschlossen: eine Oxydation, eine Aufnahme von Wasser und eine Abspaltung von Kohlensäure. Wir können noch nicht entscheiden, ob die Oxydation in Form einer echten Oxydation durch aktiven O oder einer primären Aufnahme von Wasser und sekundären

Dehydrierung verläuft. Ebenso wenig wissen wir etwas über die Natur der Zwischenstufen, die die Harnsäure bis zum Allantoin durchlaufen muss.

Aber eines können wir aus dieser Überlegung entnehmen, dass es von grosser Bedeutung wäre für die Klärung unserer Frage, wenn es gelänge, die einzelnen Teilreaktionen voneinander zu trennen oder wenigstens eine herauszuschälen, bzw. bei einer bestimmten Stufe die Reaktion abzubrechen.

Ich möchte hier nur über den Teil unserer Versuche berichten, der sich mit der eigentlichen enzymatischen Seite der Urikolyse befasst.

Von vornherein erscheint es fraglich, ob jene Teilreaktionen, die Oxydation, Wasseraufnahme und Dekarboxylierung, von ein und demselben Ferment der sogenannten Urikase besorgt werden. Denn im allgemeinen ist die Spezifität der Fermente ziemlich begrenzt. Die Urikase ist bei allen Säugetieren, mit Ausnahme der anthropoiden Affen und des Menschen nachgewiesen worden.

Wir bevorzugten für unsere Versuche in der Hauptsache Leberpulver aus Schweineleber als Fermentpräparate. Wir haben auch wirksame Extrakte aus der Leber bereitet, sie waren aber nicht haltbar.

Wir bestimmten in mehreren Versuchen die optimale Wasserstoffionenkonzentration für den Abbau der Harnsäure. Wir stellten die Harnsäurelösung in Lithiumkarbonat an der Gaskette auf die entsprechenden Wasserstoffionenkonzentrationen ein, gaben den dazugehörigen Boratpuffer und Leberpulver zu. Die Abnahme der Harnsäure wurde nach dem bekannten Verfahren von Folin kolorimetrisch bestimmt. Daneben bestimmten wir noch die Abspaltung der Kohlensäure, indem wir die vom Sauerstoffstrom ausgetriebene in Barytlaug aufgingen und titrierten und die zurückgebliebene nach van Slyke gasometrisch ermittelten.

Ein solcher Versuch sei hier projiziert.

#### Bestimmung des $p_H$ -Optimums.

Ansatz: 100 mg  $\bar{U}$  + 60 mg  $Li_2 CO_3$  in 50 ccm  $CO_2$ -freiem Wasser gelöst, dazu 10 ccm Boratpuffer + 1 gr Leberpulver + 5 Tr. Oktylalkohol.  
 $O_2$ -Durchleitung.

Verdauungszeit: 2 Stunden. Temperatur  $32^{\circ}$

$p_H$	Abbau der $\bar{U}$		$CO_2$ -Bindung	
	mg	%	mg	%
8,0	12,7	15,3	1,65	50
8,5	21,3	25,9	2,91	52
8,7	21,3	25,9	3,52	63
8,9	31,3	38	2,92	36
9,2	21,3	25,9	2,36	42
9,5	22,8	27,7	2,89	60
9,75	34,1	41,4	5,28	60
9,8	32,1	39	6,3	75
9,9	31,3	38	8,87	108
10,0	32,9	40	5,65	65
10,2	12,6	15,3	1,89	57

Gehen wir die Zahlenreihe durch, welche den Abbau der Harnsäure in mg anzeigt, so finden wir zwei Maxima, eins bei  $p_H$  8,9 und ein zweites bei  $p_H$  9,9—10,0. Das ist ein eigentümliches Verhalten für ein Ferment. Anders ist es bei der Abspaltung der Kohlensäure. Hier haben wir nur ein Optimum, das ziemlich eng begrenzt bei  $p_H$  9,9 liegt. Beim ersten Maximum des Harnsäureabbaus wird auch Kohlensäure gebildet, aber relativ viel weniger als aus der abgebauten Harnsäure zu erwarten ist, etwa nur die Hälfte. Beim zweiten dagegen die erwartete Menge.

Wir haben den Versuch auch zweizeitig durchgeführt, erst bei  $p_H$  8,9 abgebaut, bis die Reaktion auf Harnsäure mit dem Folinschen Reagenz negativ war. Dann das Ferment entfernt, bei einem Teil die

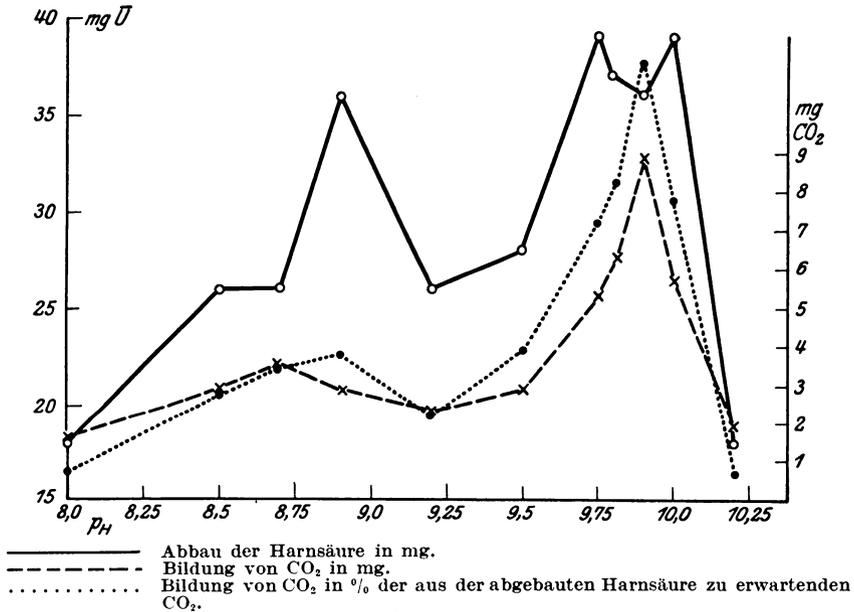


Abb. 2.

Reaktion auf  $p_H$  8,9 gelassen und einem andern auf 9,9 gebracht und beide mit neuem Ferment versehen. In der ersten Phase wurden nur 30% der Kohlensäure entwickelt. In der zweiten Phase konnte bei dem alkalischeren, die ganze bei dem andern nur ein Teil der Kohlensäure nachgewiesen werden. Es lässt sich also der Vorgang der Abspaltung der Kohlensäure von den beiden andern Teilreaktionen abtrennen. Noch übersichtlicher geht es aus der obigen Kurve hervor. Wahrscheinlich enthält das System der Urikase für die einzelnen Teilreaktionen besondere Fermente.

In der ersten Phase nimmt die Harnsäure Sauerstoff und wahrscheinlich auch Wasser auf. Denn wir haben die Verdauung so lange laufen lassen, bis die Reaktion auf Harnsäure mit dem Folinschen Reagens negativ war. Diese Farbenreaktion ist ihrem Wesen nach

eine Oxydation. In der ersten Phase entsteht aus der Harnsäure eine Substanz, die unter Abgabe von Kohlensäure in Allantoin übergeht. Man hat alle möglichen Vermutungen über das Oxydationsprodukt der Harnsäure geäußert, und verschiedene Derivate der Harnsäure geprüft, ob sie im Tierkörper in Allantoin übergehen, aber bisher ohne Erfolg.

Es gibt eine Substanz, die im Reagensglas sehr leicht in Allantoin unter Abspaltung von Kohlensäure übergeht, es ist die Uroxansäure. Wir haben sie dargestellt und bei  $p_H$  9,9 Leberpulver auf sie einwirken lassen. Es wurde keine Kohlensäure abgespalten auch bei sehr langer Einwirkung des Fermentes nicht. Also scheint die Uroxansäure, wenigstens nicht in der Form wie sie bei der Synthese erhalten wird, der Vorläufer des Allantoins zu sein.

Wir hoffen durch weitere Präzisierung der enzymatischen Teilvorgänge tiefer in die Frage der Urikolyse eindringen zu können.

## XV.

Aus dem Hygienischen Institut (Dir. Prof. Dr. Prausnitz) und dem Pharmakologischen Institut (Stellv. Dir. Priv.-Doz. Dr. Hesse) der Universität Breslau.

# Biologische Bedeutung „wasserlöslicher Phosphatide“ C r a n n e r.

Von

Werner Kollath und Gert Taubmann.

Der Influenzabazillus (Bazillus Pfeiffer) bedarf zu seinem Wachstum bekanntlich eines besonderen Zusatzes zum Nähragar, des Blutes. In diesem sind zwei verschiedene akzessorische, wachstumsfördernde Substanzen enthalten, die beide notwendig sind. Die eine ist der sogenannte X-Faktor, die mit dem roten Blutfarbstoff verwandt ist, die andere hat vitaminähnliche Eigenschaften und wird als V-Faktor bezeichnet. In früheren Arbeiten ist mitgeteilt, dass dieser Faktor isoliert aus Pflanzen gewonnen werden kann, wenn man frische oder kurz erhitzte Pflanzen bei Zimmertemperatur mit Wasser extrahiert. Die auf diese Weise erhaltenen Extrakte aus frischen Pflanzen werden durch Oxydation leicht unwirksam, aus erhitzten Pflanzen bleiben sie wirksam. Bei Versuchen, die in ihnen wirksamen Stoffe näher zu charakterisieren, stiessen wir auf die Arbeiten des Norwegers Hansteen Cranner, der nachgewiesen hat, dass bei wässriger Extraktion lebender Pflanzen aus den lebenden Geweben ohne Störung der Lebenstätigkeit massenhaft Stoffe austreten, in denen bei der chemischen Analyse alle

Bestandteile des Lezithins neben Salzen und Zuckern nachzuweisen waren. Das besondere Kennzeichen dieser Stoffe war, dass sie völlig klar wasserlöslich waren, so dass Cranner ihnen die Bezeichnung „wasserlösliche Phosphatide“ beilegte. Da diese Stoffe bei Zufügen der üblichen Lipoidlösungsmittel (Alkohol-Äther) ihre Wasserlöslichkeit verloren und ausfielen, bezeichnete er das Lezithin diesen natürlichen Stoffen gegenüber als denaturiert. Das Vorkommen wasserlöslicher Phosphatide im Muskel ist von Biedermann, im Zentralnervensystem von Winterstein und Hirschberg nachgewiesen. Da das von uns früher geübte Verfahren zur Gewinnung des V-Faktors fast genau dem Crannerschen entsprach, lag der Schluss nahe, dass auch bei uns entsprechende Körper in den Extrakten vorhanden seien. Dies hat sich bestätigt. Da ferner Cranner mit wenigen Milligrammen seiner Phosphatide deutliche Heilwirkungen auf die Beriberi der Tauben gesehen hat, war eine zweite Brücke zu einer möglichen Vitaminwirkung dieser Extrakte geschlagen. Es hatte sich in gemeinsamen Versuchen mit Magistris, der mit Grafe zusammen die Crannerschen Arbeiten auf chemischem Gebiete fortgesetzt hat, gezeigt, dass auch in den von ihm hergestellten Phosphatiden die gleiche influenzawachstumsfördernde Substanz vorkommt, wenn auch in besonders leicht zerstörbarer Form. Alle diese Gründe und Beobachtungen führten uns dazu, nach einer Methode zu suchen, mittels derer wir diese interessanten Stoffe in grösserer Menge und in haltbarerem Zustand gewinnen konnten. Es ist uns das vor etwa einem halben Jahr bezüglich der grösseren Menge gelungen, wenn auch betreffs der Haltbarkeit noch kein endgültiges Urteil gefällt werden kann. Bei diesen Versuchen wurden wir durch das Pharmazeutische Institut Ludwig Wilhelm Gans „Pharmagans“ in Oberursel unterstützt. Dem getrockneten rohen Pflanzenextrakt haben wir wegen einiger besonders markanten Eigenschaften den Namen „Phosphorescin“ gegeben.

Bevor ich auf unsere Versuche eingehe, sei bemerkt, dass die V-Substanz nicht nur in Blutkörperchen, sondern auch in allen tierischen und pflanzlichen Zellen vorzukommen scheint und von den meisten Bakterien im Überschuss produziert wird. Gerade diese allgemeine Verbreitung liess auf eine erhebliche biologische Bedeutung schliessen. Die Versuche selbst wurden durchgeführt an Bakterien, bei Beriberi-tauben und bei normalen, gut genährten, wachsenden weissen Mäusen. Im Vergleich zum Phosphorescin wurde geprüft Lezithin und Promonta als Lipoidpräparat.

Was die Bakterien betrifft, so sei erwähnt, dass Lezithin im Gegensatz zu Phosphorescin niemals in der Lage ist, das Wachstum der Influenzabazillen zu fördern, dass es also in dieser Beziehung sicher biologisch denaturiert ist. Beide Stoffe verstärken aber die V-Produktion der Bakterien.

Während Lezithin bekanntlich per os die Taubenberiberi weder verhüten noch heilen kann, sind die notwendigen Komponenten im Phosphorescin enthalten. Gibt man Tauben im Krampfstadium die

gelösten Stoffe (bei weitgehend gereinigten Präparaten genügten 0,5 mg, bei ungereinigten 50—100 mg), dann hörten die Krämpfe in kürzester Zeit auf. Gleichzeitig sinkt der hohe Blutzucker auf die Norm. Lässt man die Tauben dann hungern, dann steigt nach drei bis vier Tagen der Blutzucker spontan wieder und bald darauf treten wieder Krämpfe auf. Die Heilwirkung ist bei beiden Phänomenen rein symptomatisch. In einer Anzahl von Fällen gelingt es, durch wiederholte Gaben die Tiere zu retten. Gibt man die Zulage nach 14tägiger Reisernahrung, also schon bei eingetretener Abmagerung, dann gelingt es, den grössten Teil der Tiere vor der Erkrankung zu schützen. Unter diesen Umständen ist die Wirkung am besten. Gibt man die Stoffe von Anfang an, dann zeigen die Tauben einen weit geringeren Gewichtsverlust als die Kontrollen, aber nicht alle Tiere können geschützt werden, sondern eine grössere Zahl stirbt doch, aber unter einem völlig anderen Krankheitsbild, das weitgehend dem „malignen Syndrom“ der akuten menschlichen Beriberi mit dem Versagen der Herztätigkeit gleicht. Das Herz der Tauben ist dilatiert, der Stillstand erfolgt in Diastole und im Muskel sind gelegentlich kleine skorbutähnliche Blutungen nachzuweisen. Diese Ergebnisse und manche anderen Beobachtungen, auf die ich hier nicht eingehen kann, führen uns zu der Auffassung, dass die Beriberi der Tauben durch den Mangel von mindestens zwei verschiedenen wasserlöslichen Stoffen bedingt ist, einen die Krämpfe verhütenden und einen ansatzfördernden Faktor. Es müssen aber offenbar noch weitere, in der Zusammensetzung der Nahrung beruhende Schädigungen hinzukommen. Aus diesen Versuchen kann bezüglich der wasserlöslichen Phosphatide nur geschlossen werden, dass sie gemeinsam mit den B-Vitaminen vorkommen. Lezithin ist auch in diesen Versuchen denaturiert.

Die andern bekannten Vitamine A, C und D lassen sich in dem Phosphorescein nicht nachweisen.

War in den Beriberiversuchen scheinbar eine, den Gewichtsverlust verhütende, oder, positiv ausgedrückt, eine ansatzfördernde Komponente nachzuweisen, so interessierten nun besonders die Versuche an normal ernährten Tieren bezüglich der Wachstums- und Ansatzwirkung. Hier waren Berührungspunkte gegeben mit den Lipoidarbeiten von Stepp und den Arbeiten von Hesse, der gezeigt hat, dass Phosphatide, z. B. Ovolezithin, eine deutliche fettansatzfördernde Wirkung auf wachsende Mäuse haben, während kristallisiertes Lezithin und Pflanzenlezithin unwirksam waren. Wir bedienten uns seiner Technik: Gruppen von je zehn Mäusen mit möglichst gleichem Gesamtgewicht wurden mit Brot, Wasser und Hafer als Grundfutter ernährt und bekamen dazu die zu prüfenden Stoffe. Das Gewicht wurde über acht bis zehn Wochen verfolgt; dann wurden die Tiere mit Leuchtgas getötet, getrocknet und pulverisiert. Das Trockenpulver wurde auf seine Bestandteile analysiert. Es hat sich in mehreren Versuchsreihen ergeben, dass die Gewichtszunahme bei den Tieren, die das Phosphorescein bekamen, bei weitem am stärksten war. Weniger nahmen die Tiere zu, die die

gleiche Gewichtsmenge Promonta bekamen, dann folgten die Kontrollen, dann die Tiere, die einen Wassereextrakt aus Promonta erhielten und schliesslich die Lezithintiere. Aus dem Verhältnis von Trockenpulver zu Gesamtgewicht ergab sich zunächst ein sehr differenter Wassergehalt der Tiere. Am wenigsten enthielten die Lezithintiere, die im Gewicht hinter den Kontrollen zurückblieben, ohne ausgewachsen zu sein. Es folgten die Kontrollen, dann die Tiere mit Phosphorescein, dann die mit Promonta. Letztere zeigten den höchsten Wassergehalt. In völlig gleichartig gehaltenen Gruppen war aber der Wassergehalt so different — es gab Schwankungen von 5—10% — dass die Gewichtskurve allein und die Bestimmung des Wassergehaltes kein Urteil über die mögliche wachstumsfördernde oder ansatzfördernde Wirkung eines Präparates gestatten. Das sei besonders mit Rücksicht auf viele in letzter Zeit veröffentlichte Fütterungsversuche bemerkt. Die prozentuale und absolute Zusammensetzung des Trockenrückstandes an Asche, Eiweiss und Fett muss unbedingt zur Beurteilung herangezogen werden. Auch dann zeigt sich, dass nicht einzelne Versuche, sondern nur Durchschnittswerte aus grösseren Serien zur endgültigen Beurteilung gelangen dürfen. Es dürfte sich dabei empfehlen, nicht mit Serien unter zehn Tieren zu arbeiten. Verschiedene Ausgangsgewichte sind für das endgültige Resultat von Einfluss. Unter Berücksichtigung dieser Schwierigkeiten ergibt sich ungefähr folgendes Bild aus unsern Versuchsreihen: Die Lezithintiere sind fettreich und wasserarm; ihr Wachstum steht nach einigen Wochen, bei grossen Lezithingaben, still. Die Kontrollen sind fettarm und wasserarm und bleiben auch im Gewicht stehen. Promonta führt zu einem relativ hohen, aber absolut niedrigeren Fettgehalt als bei den Lezithintieren, sie sind sehr wasserreich; auch ihre Gewichtszunahme ist begrenzt. Bei Zulage von dem Wassereextrakt aus Promonta findet man neben einem relativ hohen Fettgehalt niedrige absolute Zahlen; das Wachstum — ausgedrückt durch die Gewichtskurve — bleibt zurück hinter den Kontrollen. Die höchsten absoluten Fettwerte fanden wir bei den Phosphoresceintieren, ebenso das höchste Gewicht, so dass diese Substanz den besten Einfluss zu haben scheint. Der Eiweissgehalt ist bei allen Tieren annähernd gleich. Der Aschengehalt ist bei allen Zulagetieren prozentual geringer als bei den Kontrollen. Erwähnt sei, dass wir bei den Phosphoresceintieren den höchsten Phosphorgehalt gefunden haben. Hier sind weitere Untersuchungen, vor allem Organuntersuchungen notwendig. Fasst man diese Ergebnisse zusammen, so können wir in dem Phosphorescein wohl eine besondere wachstumsfördernde und eine fettansatzfördernde Komponente unterscheiden, Eigenschaften, die den alkohollöslichen pflanzlichen Phosphatiden nicht zukommen, und von denen die wachstumsfördernde dem Lezithin fehlt, so dass auch bei Fütterungsversuchen normaler Tiere mit normaler Ernährung das Lezithin den wasserlöslichen Phosphatiden gegenüber unterlegen ist. Auch geht aus diesen Versuchen hervor, dass die Existenz besonderer wasserlöslicher Phosphatide einen neuen Gesichtspunkt in das Lipoidproblem bringt, zumal nach den

Angaben von Cranner die Zellgrenzen der Pflanzen vorzugsweise aus ihnen zusammengesetzt sein sollen. Es muss vorläufig unerörtert bleiben, ob die Wasserlöslichkeit eine originäre Eigenschaft dieser Stoffe ist, oder ob sie auf der gleichzeitigen Anwesenheit anderer Substanzen in den Extrakten beruhen mag.

## XVI.

### Studien zur Wirkungsweise chemotherapeutischer Mittel<sup>1)</sup>.

Von

Kurt Henius (Berlin).

Nachdem von sehr vielen Seiten anerkannt ist, dass die Sterilisatio magna im Organismus bei Wirkung chemotherapeutischer Mittel nicht die Rolle spielt, wie man annahm; dass selbst beim Salvarsan noch fraglich ist, dass bei der Wirkung im lebenden Organismus die spirozide Wirkung die Hauptsache ist, erscheint es dringend notwendig, unsere chemotherapeutischen Ansichten zu revidieren und zwar möglichst nicht in der Weise, dass man Hypothesen macht, sondern dass man zuerst Gesetzmäßigkeiten über die Wirkungsweise der Mittel sammelt. Es scheint mir hierzu folgender Arbeitsplan erforderlich:

Feststellung:

1. Wie passieren Chemotherapeutika den Organismus, d. h.:
  - a) wo werden sie abgelagert,
  - b) wie werden sie im weiteren Verlauf vom Organismus verschoben,
  - c) wie werden sie abgelagert.

Versuch dieser Feststellungen durch quantitativ chemische Analyse einerseits, durch histologische Untersuchung andererseits.

2. Sind makroskopisch und histologisch Änderungen von Gewebstrukturen erkennbar.

3. Treten im Verlauf der Behandlung biologische Zustandsänderungen auf, Änderungen der Senkungsgeschwindigkeit. Bei infektiöskranken Tieren. Änderungen des Immunitätszustandes, der Allergie usw.

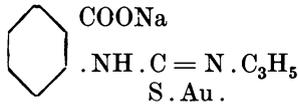
Diese Versuche werden am gesunden und infektiöskranken Tier gemacht.

Das Arbeitsprogramm zeigt, wie ausserordentlich ausgedehnt es ist und über wie viele Jahre diese Arbeit gehen muss.

Ich habe zuerst angefangen am gesunden Tier und zwar am Kaninchen diese Verhältnisse zu prüfen. Als chemotherapeutisches Mittel nahm ich das mir aus langer Erfahrung besonders gut bekannte

<sup>1)</sup> Der Vortrag konnte wegen Erkrankung nicht gehalten werden.

Präparat der J. G. Farbenindustrie Lopion, eine komplexe einwertige Goldverbindung von der Konstitution



mit einem 42%igen Goldgehalt. Dieses Präparat zeichnet sich beim gesunden und beim tuberkulosekranken Menschen durch seine besondere Ungiftigkeit aus — ich habe es in Vergleichsserien mit Sanokrysin und Solganol am tuberkulösen Menschen erprobt und ungleich ungiftiger wie die vorerwähnten gefunden.

Von diesem Präparat wurden vom gesunden Kaninchen 0,3 g pro Kilo intravenös gut vertragen. Es war sogar möglich, mit dieser Dosis Kaninchen einige Zeit so zu behandeln.

Es wurde mir seiner Zeit zur Prüfung von der J. G. Farbenindustrie gleichzeitig auch ein dreiwertiges 22%iges organisches Goldpräparat übergeben. Dieses Präparat ist von anderer Seite am Menschen erprobt worden. Von mir wurde die Giftigkeit am gesunden Tier festgestellt. Sie war am Tier erheblich grösser als die des oben erwähnten Präparates. Auch die Aufteilung im Organismus erscheint eine völlig andere. Wegen seiner höheren Giftigkeit erschien die Verwendung am Menschen, da wir das ungiftigere Präparat in der Hand hatten, überflüssig.

Im folgenden möchte ich zuerst über die Ergebnisse der chemischen Organanalyse bei den mit Lopion behandelten Kaninchen berichten. In zweiter Linie mögen dann die histologischen Befunde folgen.

### Goldanalysen.

Sanocrysin = 37,35% Au.

Kaninchen S I schwarz

erhielt vom 10. 10. bis 19. 10. jeden zweiten Tag 0,12 g Sanocrysin (und am 21. 10. 0,2 g, insgesamt 0,78 g = 0,291 g Au., gestorben am 22. 10.

Anfangsgewicht . . . 3200 g  
Endgewicht . . . . . 2450 g

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg%
Nieren . . . . .	20	30,38	151,90
Milz . . . . .	1	0,462	46,2
Herz . . . . .	5	1,36	27,2
Leber . . . . .	97	22,33	23,02
Darm . . . . .	184	22,04	12,0
Lunge . . . . .	23	1,84	8,07
Fell . . . . .	305	22,22	7,29
Magen . . . . .	46	2,19	4,76
Fleisch . . . . .	1267	29,3	2,46
Gehirn . . . . .	5,5	0,068	1,24
Knochen . . . . .	153	0,87	0,57

123,060 = 42,27% Au.

Kaninchen S II schwarz-weiß

erhielt vom 23. 1. bis 13. 2. jeden zweiten Tag 0,12 g Sanocrysin, am 15. 2. 0,15 g und vom 21. 2. bis 7. 3. jeden zweiten Tag 0,15 g, insgesamt 2,4 g = 0,896 g Au., am 17. 2. Wurf von 5 Jungen, getötet durch Entblutung am 9. 3.

Anfangsgewicht . . . 3700 g  
Endgewicht . . . . . 3400 g

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Nieren . . . . .	21,5	65,85	306,3
Leber . . . . .	83,0	33,7	40,6
Milz . . . . .	3,5	0,675	25,0
Lunge . . . . .	13	1,57	12,1
Uterus . . . . .	40	4,47	11,2
Darm . . . . .	270	26,74	9,9
Fell . . . . .	300	23,0	7,67
Ohren 2 . . . . .	63	3,76	5,97
Serum . . . . .	80	2,64	3,3
Magen . . . . .	59	1,18	2,0
Fleisch . . . . .	1576	6,62	0,6
Blutkuchen . . . . .	42	0,25	0,595
Knochen . . . . .	184	—	—
Gehirn . . . . .	9	—	—
Herz . . . . .	9,5	—	—
Galle . . . . .	5	—	—
Embryonen 8 . . . . .	87	0,58	in 1 0,072
1 Junges . . . . .	34	0,0019	0,0056
1 Junges . . . . .	90	—	—

Goldanalysen.

Präparat Lopion Goldgehalt 42<sup>o</sup>/<sub>o</sub>.

Kaninchen Nr. 6195

erhielt am 22. 1., 29. 1. und 5. 2. 0,6 g, insgesamt 1,8 g = 0,76 Au. Das Tier wird sofort nach der letzten Injektion getötet.

Anfangsgewicht . . . 2800 g  
Endgewicht . . . . . 2600 g

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Nieren . . . . .	15	35,51	237,0
Leber . . . . .	96	169,04	176,0
Milz . . . . .	1,8	2,20	122,0
Lunge . . . . .	23	13,42	58,3
Herz . . . . .	7,8	2,92	37,4
Magen . . . . .	29	8,41	29,0
Darm . . . . .	125	34,51	27,6
Knochen . . . . .	180	24,20	13,4
Fleisch . . . . .	945	85,44	9,04
Gehirn . . . . .	7	0,58	8,28
Fett . . . . .	126	6,76	5,36
Fell . . . . .	418	13,36	3,19
		396,35 = 52,15 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	

## Kaninchen Nr. 6199

erhielt am 22. 1., 29. 1., 5. 2. und 12. 2. je 0,6 g, im ganzen 2,4 g = 1,01 g Au.

Das Tier wird fünf Wochen nach der letzten Injektion getötet.

Anfangsgewicht . . . 2300 g      Endgewicht . . . . . 2500 g

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Milz . . . . .	2,1	6,78	323,0
Leber . . . . .	127	167,79	132,1
Nieren . . . . .	21	8,07	38,4
Knochen . . . . .	152	39,25	25,8
Darm . . . . .	211	29,96	14,2
Magen . . . . .	45	5,35	11,9
Lungen . . . . .	33	1,46	4,42
Herz . . . . .	13	0,48	3,77
Fleisch . . . . .	1360	344,68	3,18
		303,82 = 30,08 %	

## Goldanalysen.

Präparat 2950 = 21,9<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Au.

## Kaninchen 4 a

erhielt vom 25. 8. bis 7. 9. jeden zweiten Tag 0,25 g, insgesamt 1,73 g =

0,20 g Au., gestorben am 9. 9.      Gewicht . . . . . 1800 g

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Nieren . . . . .	14	42,52	241,3
Leber . . . . .	82	17,20	20,98
Darm . . . . .	112	17,51	15,6
Fell . . . . .	186	28,75	15,46
Magen . . . . .	23	1,75	7,61
Lunge . . . . .	8	0,27	3,38
Milz . . . . .	2,6	0,051	1,96
Gehirn . . . . .	9	0,166	1,84
		135,477 = 45,16 %	

## Kaninchen Nr. 3 a

erhielt vom 25. 8. bis 20. 9. jeden zweiten Tag 0,25 g, insgesamt 2,62 g =

0,57 g Au., gestorben am 20. 9.      Gewicht . . . . . 1600 g

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Nieren . . . . .	13	71,31	549,0
Milz . . . . .	1,1	1,40	127,0
Leber . . . . .	45	49,74	111,0
Darm . . . . .	96	36,37	37,9
Lunge . . . . .	8	0,21	26,2
Fell . . . . .	103	25,92	25,7
Herz . . . . .	7	0,09	1,29
Knochen . . . . .	55	4,95	9,0
Fleisch . . . . .	498	29,31	5,89
Magen . . . . .	22	0,96	4,36
		220,26 = 38,64 %	

Kaninchen scheckig  
erhielt am 2. 9. 0,4 g = 0,088 g Au., gestorben am 4. 8.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Nieren . . . . .	12	11,12	92,7
Milz . . . . .	0,7	0,144	20,6
Leber . . . . .	52	6,59	12,7
Fleisch . . . . .	560	9,24	1,65
Darm . . . . .	70	5,13	7,3
Fell . . . . .	197	7,36	3,74
Magen . . . . .	20	0,66	3,3
Herz . . . . .	6	0,195	3,25
Lunge . . . . .	10	0,28	2,8
		40,719 = 46,27 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	

Goldanalysen.

Präparat Lopion = 42<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Au.

Kaninchen Nr. 4  
erhielt am 12. 5. 0,65 g, am 14. 5. 0,8 g und am 16. 5. 0,6 g = 2,05 g =  
0,86 g Au., getötet am 18. 5.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Leber . . . . .	67	165,8	247,4
Nieren . . . . .	25	23,83	95,3
Knochen . . . . .	174	67,97	39,06
Blut . . . . .	60	16,15	26,9
Lunge . . . . .	31	5,03	16,2
Fell . . . . .	460	68,39	14,87
Darm . . . . .	131	20,43	13,58
Magen . . . . .	51	4,92	9,65
Fleisch . . . . .	1316	64,17	4,87
		436,69 = 50,78 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	

Präparat 2950 = 21,9<sup>0</sup>/<sub>0</sub> Au.

Kaninchen, braun  
erhielt am 2. 8. 0,35 g, am 5. 8. 0,45 g, insgesamt 0,8 g = 0,175 g Au.,  
gestorben am 6. 8.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Nieren . . . . .	17	44,53	260,2
Leber . . . . .	40	7,81	19,53
Lunge . . . . .	10,5	1,20	11,42
Darm . . . . .	66	4,21	6,38
Fell . . . . .	207	4,76	2,30
Milz . . . . .	0,9	0,017	1,89
Fleisch . . . . .	1007	11,9	1,18
Knochen . . . . .	88	0,92	1,84
Magen . . . . .	—	0,84	—
		76,187 = 43,54 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	

Kaninchen, grau  
erhielt 1 g = 0,219 g Au., nach 12 Stunden gestorben.  
Gewicht . . . . . 3000 g

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Nieren . . . . .	18	41,1	228,3
Lunge . . . . .	26	4,42	17,0
Leber . . . . .	93	11,26	12,11
Darm . . . . .	129	14,44	11,2
Magen . . . . .	28	1,55	5,53
Milz . . . . .	1,8	0,068	3,78
Fäces . . . . .	255	4,20	1,65
		77,038 = 33,59 %	

Goldanalysen.

Präparat Lopion Goldgehalt 42 %.

Kaninchen 29  
Gewicht (ohne Fell) 2800 g, erhalten 6,2 g = 2,6 g Au.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Leber . . . . .	126	678,2	538,1
Niere . . . . .	20	27,69	142,8
Knochen . . . . .	197	173,17	87,9
Lunge . . . . .	22	6,44	30,67
Milz . . . . .	1,8	4,41	29,4
Herz . . . . .	11	2,34	21,23
Magen . . . . .	36	4,76	13,22
Darm . . . . .	121	2,48	2,07
Fett . . . . .	140	2,84	2,03
Fleisch . . . . .	955	2,19?	0,229
Gehirn . . . . .	8	0,0074	0,092
		904,5274 = 34,79 %	

Kaninchen 30  
Gewicht 2600 g, erhalten 4,7 g = 1,97 g Au.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Leber . . . . .	146	523,1	358,2
Nieren . . . . .	15	25,44	169,6
Darm . . . . .	160	63,50	39,7
Knochen . . . . .	136	53,24	39,15
Milz . . . . .	1,4	3,97	33,1
Fleisch . . . . .	503	126,0	25,0
Lunge . . . . .	18	4,24	23,56
Herz . . . . .	9	1,49	16,56
Magen . . . . .	48	4,43	9,23
Fett . . . . .	95	1,8	1,90
Gehirn . . . . .	8	0,037	0,46
		807,247 = 40,98 %	

Kaninchen 8727

bereits früher mit Gold behandelt, erhielt dann nach einem Zwischenraum von 6 Wochen intravenös am 18. 7. 0,5 g, am 22. 7. 0,5 g und am 25. 7. 0,5 g, getötet am 28. 7., 1,6 g 2929 = 0,672 Au. Gewicht 2900 g.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Milz . . . . .	1,2	5,94	495,0!
Leber . . . . .	91	300,89	329,7
Nieren . . . . .	18	19,35	108,0
Knochen . . . . .	145	81,80	56,4
Darm . . . . .	159	55,37	34,8
Lunge . . . . .	14	4,55	32,5
Magen . . . . .	37	10,57	28,6
Fell . . . . .	200	35,38	17,69
Herz . . . . .	9	1,47	16,3
Fleisch . . . . .	945	64,45	6,82
		579,77	

Goldanalysen.

Präparat Lopion = 42% Au.

Kaninchen ohne Nr.

genau wie Nr. 8727 behandelt, erhalten 0,672 g Au. Gewicht 3400 g.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Milz . . . . .	1,6	3,99	249,0
Leber . . . . .	110	327,54	297,6
Nieren . . . . .	22	12,74	56,6
Darm . . . . .	175	46,41	26,5
Fell . . . . .	250	61,76	24,7
Lunge . . . . .	19	2,16	11,4
Magen . . . . .	42	3,68	8,76
Fleisch . . . . .	2016	58,0	2,88
		516,28	

Kaninchen Nr. 252

erhalten 3 $\frac{1}{2}$ g intravenös in der Zeit vom 15. 3.—9. 4. = 1,26 g Au, getötet am 12. 4. Gewicht 2900 g.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Leber . . . . .	99	415,37	419,6
Milz . . . . .	1,7	4,114	242,0
Nieren . . . . .	18	26,54	147,4
Knochen . . . . .	120	127,28	106,0
Lunge . . . . .	45	24,82	55,15
Darm . . . . .	183	54,23	29,6
Magen . . . . .	47	6,09	12,95
Fleisch . . . . .	840	76,24	9,08
Fell . . . . .	420	31,75	7,56
Herz . . . . .	18	0,048	0,27
		766,482 = 60,51 %.	

## Kaninchen Nr. 882

erhalten vom 15. 3.—9. 4. 27 1,5 g = 0,63 g Au, gestorben am 11. 4.  
Gewicht 3200 g.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Leber . . . . .	71	135,5	190,8
Nieren . . . . .	20,8	12,25	58,9
Knochen . . . . .	141	51,29	36,37
Lunge . . . . .	32	8,53	26,65
Fleisch . . . . .	874	155,72	17,81
Herz . . . . .	11	1,60	14,54
Darm . . . . .	191	24,43	12,8
Magen . . . . .	32	3,68	11,5
Fell . . . . .	352	29,03	8,25
		422,06 = 67,15 %.	

## Goldanalyse.

I. Hund: 1,0 g Lopion in die Vena portae. Tier stirbt an Verblutung am selben Tage.

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Leber . . . . .	197	64,0	32,5
Nieren . . . . .	74	7,29	9,85
Lunge . . . . .	108	4,64	4,30
Milz . . . . .	13	0,82	6,31
Gehirn . . . . .	73	0,0109	0,0149
Darm . . . . .	416	5,08	1,22
Blut . . . . .	120 ccm	15,47	12,2
		97,58	

II. Hund: 18. III. 1 g Lopion Gold in eine Darmvene. Hund wird 8 Tage später getötet.

Leber entnommen . . . . .	10 g	} zwecks mikroskopischer Untersuchung
Milz „ . . . . .	4,5 g	
Niere „ . . . . .	5 g	
Darm „ . . . . .	8 g	

Organ	Gewicht	Gefundene Goldmenge	
		in mg	in mg %
Leber . . . . .	262	102,6	39,2
Nieren . . . . .	71	29,6	41,6
Lunge . . . . .	155	1,28	0,826
Milz . . . . .	19	3,39	17,87
Magen und Darm . . . . .	395	20,73	5,13
Herz . . . . .	82	0,43	0,524
		158,03	

Aus den Tabellenversuchen an den Kaninchen ist deutlich ersichtlich die Reihenfolge, in welcher die Goldaufteilung im Organismus erfolgte. In erster Linie ist es beim Präparat Lopion die Leber und die Milz, die regelmäßig die grössten Mengen Goldes enthielten, während auffallenderweise bei dem 21,9%igen dreiwertigen, organischen Goldpräparat die grössten Mengen des Goldes in den Nieren gefunden wurden, ebenfalls beim Sanoorysin und wie jetzt auch festgestellt ist beim Solgernal. Um festzustellen, wie die Goldaufteilung im Organismus statthat, wenn man das Präparat direkt in die Leber durch die Vena portarum bringt, wurde einem Hund, wie die Versuchsprotokolle zeigen, 1 g des Präparates in die Vena portarum, einem anderen Hund in die Mesenterialvene injiziert. Das erste Tier stirbt am Tage der Injektion, das zweite Tier wird acht Tage nach der Injektion getötet. Aus den Versuchen an beiden Hunden geht deutlich hervor, dass von der Leber ihrerseits Gold an andere Organe, Niere, Lunge, Milz, Magen, Darm abgegeben wird, also dass auch ein Transport von der Leber aus in umgekehrter Richtung wie vorher bei der gewöhnlichen intravenösen Injektion stattfindet. Waren diese chemisch quantitativen Untersuchungen, die in Dr. Brahns Laboratorium im Friedrichshain-Krankenhaus gemacht worden sind, schon recht interessant in ihren Ergebnissen, so brachte die histologische Untersuchung manche gewünschte Aufklärung. Hier war ebenfalls die Frage vom pathologischen Anatomen — die Arbeiten wurden von Dr. Borchardt im Institut von Geheimrat Lubarsch ausgeführt, zu beantworten — wie wird das Präparat im Organismus aufgeteilt, sind histologische Veränderungen an den Organen erkennbar und welcher Art sind diese. Kann man über den Transport des Präparates im Körper etwas aussagen und wie erfolgt die Ausscheidung.

Im vorigen Jahr berichtete ich über histologischen Goldbefund in den Retikulumendothelzellen der Leber aber auch des Unterhautzellengewebes. Es waren in den Präparaten, wie damals berichtet, an den gequollenen Retikulumzellen der Leber und Milz reichliche feinkörnige, braungelbe Ablagerungen in Gefrierschnittpräparaten, Färbung Hämalauneosin, Hämalaunsudan, sichtbar. Auch in anderen Organen konnten dieselben Körnchen nur in viel geringerer Zahl nachgewiesen werden. Die Goldnatur dieser Körnchen wurde durch Kontrolltierversuche am nicht behandelten Kaninchen und mit subkutaner Injektion des Präparates Lopion und einer metallischen Goldemulsion behandelten Kaninchen wahrscheinlich gemacht. Es fanden sich die obenerwähnten feinkörnigen, braungelben Ablagerungen nur bei den mit dem Präparat behandelten Tieren. Dr. Borchardt gelang es nun durch Silbernitratlösung das Gold in den Schnitten auszufällen und damit den direkten Goldnachweis zu erbringen (Methodik publiziert). In den Präparaten sind die durch die Reduktionsmethode dargestellten Goldkörnchen in den Abbildungen verschiedener Organe ausgezeichnet sichtbar gemacht. Bei fast allen in den Protokollen angegebenen Tieren, aber auch bei manchen nur zu histologischen Untersuchungen vorbehandelten Tieren wurden nun systematisch alle Organe untersucht.

Als Resultat geht hervor, dass in erster Linie das Retikulumendothel die Hauptrolle der Goldablagerung übernimmt. An zweiter Stelle stehen die Epithelien der Leber und der Niere. In letzterem Falle fällt besonders auf, dass feinkörniges Gold ringförmig sich um die Kernmembranen verteilt. Es ist auch in dem Kern der Zelle selbst erkennbar. Beiläufig sei bemerkt, dass die Lungen relativ wenig Gold enthalten, nur bei den Tieren, die in kurzen Abständen hohe Dosen erhielten, ist der Goldgehalt der Lunge etwas reichlicher. Besonders zu betonen ist, dass trotz der recht hohen Gold Dosen in keinem Organ nennenswerte krankhafte mikroskopische Befunde gemacht werden konnten. In einem Versuch, in dem ein Tier dadurch goldvergiftet wurde, dass es in zwei Tagen Abstand 0,6 g des oben erwähnten Präparates, im ganzen 1,8 g erhielt — das Tier starb zwei Tage nach der letzten Injektion — zeigte sich folgender anatomischer Befund: Leber mächtige Stauungsblutüberfüllung, geringe, vorwiegend zentrale Läppchenverfettung, makroskopisch starke Stauungsüberfüllung aller Organe, besonders der Lunge, Leber und Milz und Niere. Starke Lungenwassersucht, geringer Hydrothorax beiderseits, trübe Schwellung von Leber und Nieren. Mikroskopisch untersucht wurden Leber, Niere, Milz, Lunge, Dünn- und Dickdarm, Nebenniere. Leber mächtige Stauungsblutüberfüllung, geringe, vorwiegend zentrale Läppchenverfettung, feintropfiges Lipoid auch in zahlreichen Kupferschen Sternzellen und Retikulumzellen des intralobulären Bindegewebes sowie in einigen adventitiellen Zellen der Vena portae und hepatica. Die Goldablagerung entspricht in ihrer Anordnung der der früheren Versuche, nur ist die Menge des abgelagerten Goldes eine viel grössere. Wichtig erscheint, dass in den sehr reichlichen Cruorgerinnseln in den Lichtungen der Venen, besonders Venae centrales und Venae hepaticae sehr viel mit Goldkörnchen beladene weisse Blutzellen angetroffen werden.

Die Niere zeigt ebenfalls starke Stauungsblutüberfüllung, geringgradig feintropfiges Lipoid in den Epithelien einiger Sammelröhrchen. Auch hier ist die Goldablagerung sehr viel stärker als in den früheren Versuchen, sowohl in den Retikulumzellen des Zwischenbindegewebes als auch in den Epithelien der gewundenen und graden Harnkanälchen, besonders auch in den Schenkeln der Henleschen Schleifen. Die Glomeruli sind auch hier wieder goldfrei.

Die Milz zeigt ebenfalls starke Stauungsblutüberfüllung. Die Lymphknötchen (sogenannte Keimzentren) enthalten grosse blasse Zellen, zum Teil feintropfiges Lipoid, mäßig starke Pulpahämösiderose. Die Lunge zeigt sehr geringe Goldablagerung in den Retikulumzellen und einigen adventitiellen Zellen der Blutgefässe. Reichlicher in den weissen Blutzellen der Blutgerinnsel. Das Serum scheint auch hier wieder goldfrei zu sein. Im Dick- und Dünndarm ist im Retikuloendothel Gold reichlich zu finden, die Epithelien sind vollkommen goldfrei. Die Nebenniere ist sehr lipoidreich, die Retikulumzellen sind dickschwarz von Goldkörnchen. Auch in den Epithelien der Zona globosa und fascicularis ist ziemlich reichlich feinkörniges Gold. Hervorzuheben ist

an diesem Versuch, dass die Retikuloendothelien und zentralen Läppchenzellen der Leber und der Epithelien einiger Harnkanälchen verfettet sind. Ferner ist auffallend das starke Lungenödem, letzteres beides sind als Vergiftungserscheinungen anzusprechen.

Bei dem oben erwähnten Hundeversuch fand sich makroskopisch, auch der hohen Dose entsprechend, eine geringe diffuse Verfettung der Leber und ein starkes Lungenödem. Mikroskopisch zeigte die Leber starke Stauungsblutüberfüllung, diffuse mittelgradige feintropfige Lipoidablagerung, ganz vereinzelt Rundzellansammlung im interlobulären Bindegewebe, feintropfiges Lipoid in reichlicher Menge in den Epithelien der Gallengänge sowie auch in einigen gequollenen Bindegewebszellen des interlobulären Bindegewebes, zum Teil auch in den Gefässadventitien. Mäßig starke Hämosiderose der Kupferschen Sternzellen und adventitiellen Zellen der interlobulären Blutgefässe. Die Form der Ablagerung in den Kupferschen Sternzellen, den Retikulumzellen und adventitiellen Zellen unterscheidet sich vom Kaninchen dadurch, dass das sehr reichlich vorhandene Gold in ziemlich grossen schwarzen Klumpen auftritt. In den Epithelien der Gallengänge findet sich ziemlich reichlich feinkörniges Gold. In den Nieren besteht Stauungsblutüberfüllung, reichlich interstitielle Rundzellenansammlung in der Rinde und im Mark, zum Teil auch periglomerulär. Feintropfiges Lipoid in den Epithelien vereinzelt gewundener Harnkanälchen. In der Rinde in einigen Retikulumzellen des Zwischenbindegewebes geringfügige Hämosiderinablagerungen. Gold war in reichlichen Mengen feinkörnig in den Epithelien zahlreich gewundener Harnkanälchen der Rinde sowie auch in den auf- und absteigenden Schenkeln der Henleschen Schleifen, dagegen nicht in den Sammelröhren. Die Glomeruli sind völlig goldfrei. Die Retikulumzellen sind nur in ganz geringfügigem Maße beteiligt. Nebenniere sehr lipoidreich, Stauungsblutüberfüllung, Gold sehr feinkörnig in fast allen Retikulumzellen in mässiger Menge. Ziemlich starke Pulpahämosiderose. Die Goldablagerung ist sehr reichlich und entspricht im grossen und ganzen der bei den Kaninchenversuchen.

Im Dick- und Dünndarm ist die Goldablagerung mässig reichlich und entspricht der bei den Kaninchen. In dem Leichengerinnel, in dem reichlich vorhandenen Serum keine Spur von Gold, ebensowenig in den roten Blutkörperchen, dagegen in den ziemlich zahlreichen weissen Blutkörperchen, im Zelleib reichlich feinkörniges Gold, deutlich feinkörnige Goldringe um die Kernmembranen, geringgradig auch Goldkörnerchen in den Kernen. Zwischen den goldhaltigen weissen Blutzellen finden sich auch solche, die keine Spur von Gold enthalten.

Der histologische Befund zeigt hier dasselbe wie die quantitative chemische Untersuchung. Vor allem zeigt dieser Versuch, dass das in den Pfortaderkreislauf gebrachte Gold nicht in der Leber gespeichert bleibt, sondern von dort aufgeteilt und in alle übrigen Organe abtransportiert wird. Bemerkenswert ist bei dem Versuch die Mit-

beteiligung der Gallengangsepithelien in der Leber, in der Niere, die geringe Beteiligung der Retikulumzellen.

Dr. Borchardt injizierte einem Kaninchen 1 g metallisches Gold, einem anderen je 1 g des Präparates Lopion unter die Rückenhaut. Es zeigte sich, dass in tierisches Gewebe eingebrachtes metallisches Gold unverändert an der Stelle, unter Hervorrufung starker Entzündung, liegen bleibt und sich im Präparat genau so darstellt wie das mit der Goldausfällungsmethode histologisch gewonnene. Das Präparat Lopion setzt an der Injektionsstelle keine Entzündung und wird allmählich im Organismus wie bei intravenöser Injektion aufgeteilt. Es stellte sich heraus, dass durch die subkutane Verabreichung des Präparates eine Vergiftung erzielt wurde, die starke histologische Veränderungen hervorrief, Verfettung und toxische Nekrosen in der Leber, Verfettungen und Hyperplasie der Milzpulpa, Verfettung der Nieren. Auch hier wurde wie bei den intravenös goldvergifteten Tieren eine relativ starke Goldablagerung in den Lungen gefunden. In einem weiteren Versuch, in dem ein Tier 2 g des Präparates Lopion in vier Dosen in zwei bis dreitägigen Abständen intravenös erhielt und es drei Tage nach der letzten Injektion getötet wurde, wurde noch ein interessanter Befund erhoben, sehr starke Goldablagerung in der Knorpelgrundsubstanz, der Knochenspangen der Luftröhre, die fast homogen dunkelbraun bis schwarz aussah.

Nach chemischer Analyse und histologischen Befunden kann man nun folgendes sagen:

Der grösste Teil des intravenös oder subkutan zugeführten Goldes bei dem Präparat Lopion erscheint in der Leber, in der Milz, dann in der Niere, ferner in den verschiedenen Organen nach verschiedener aus den Tabellen ersichtlicher Abstufung. Die Speicherung des Goldes scheint vor allem im Retikuloendothelapparat, in den Leberepithelien, in den zahlreichen Histiozyten und im Knorpel zu erfolgen. Die Hauptreguliertvorrichtung bei der Verteilung des Goldes im Organismus scheint die Leber zu spielen. Der Transport findet wohl besonders auf dem Blutwege statt, das Gold ist in den weissen Blutzellen nachgewiesen. Die Goldausscheidung scheint hauptsächlich in der Niere, in ganz geringem Maße vielleicht auch in der Lunge zu erfolgen. Das im Stuhl nachweisbare Gold könnte z. T. aus der Galle stammen. Bei Vergiftung mit dem Goldpräparat Lopion finden sich mäßig gradige Verfettungen in der Leber und Niere, gelegentlich toxische Nekrosen in der Leber. Nierenschädigungen so schwerer Art wie beim Sanocrysin, Vergiftungen wie sie Christeller und Pagel finden, konnten mit diesem Präparat in erheblich grösseren Dosen wie mit Sanocrysin nicht festgestellt werden.

Sind so mit einem bestimmten Chemotherapeutikum durch quantitative chemische Analyse und histologische Untersuchungen die Art der Wirkungsweise, der Transport durch den Organismus, die Möglichkeit und das Wesen der Vergiftung mit diesem Mittel gezeigt worden, so

bleibt es späteren Untersuchungen, die im Gange sind, vorbehalten, biologische Zustandsänderungen, die durch Verabreichung dieses Mittels gesetzt werden, die in der Änderung der Senkungsgeschwindigkeit, Oberflächenspannung beruhen, zu studieren und dann in einer weiteren grossen Serie bei verschiedenen Infektionskrankheiten dieselben Verhältnisse wie im vorhergehenden Versuch durchzuprüfen.

## XVII.

Aus der Inneren Abteilung des Spitals der Barmherzigen Brüder in  
Wien (Vorstand Prof. Dr. Karl Stejskal).

### **Perkutane Resorption von Nahrungsstoffen.**

Von

**K. Stejskal und A. Neumann.**

Mit 3 Tabellen und 2 Abbildungen.

Die Möglichkeit, Nahrungsstoffe durch die Haut dem Organismus zuzuführen, ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Von der Tatsache ausgehend, dass Fette durch die unversehrte Haut hindurchgelangen, hat der eine von uns (Stejskal) in ausgedehnten Versuchen verschiedene Fette auf ihre Resorptionsfähigkeit geprüft sowie auf ihr Vermögen, durch entsprechende Beimischung auch Kohlehydrate und Eiweiss dem Körper perkutan einzubringen. Notwendig ist ein möglichst niedriger Wassergehalt des Fettes, wie er sich bei reinen Fetten fast immer findet, weiter das Fehlen von harzartigen Ölen und Harzen, ein niedriger Säuregehalt und ein geringer Gehalt an unverseifbarem Material. Endlich ein niedriger Schmelzpunkt. Interessanterweise sind dies dieselben Bedingungen, wie sie die Industrie für die Einfettung von Leder fordert. Im grossen ganzen sind tierische Fette besser permeabel als Pflanzenfette, doch sind von diesen das Oliven- und das Sonnenblumenöl recht gut zu gebrauchen. Solche geeignete Fette können nun mit verschiedenen Eiweissstoffen und Kohlehydraten emulgiert werden.

Die perkutane Resorption hängt weiter vom Zustand der Haut ab. Behaarte Stellen sind nicht geeignet, erhöhter Wassergehalt (Ödem) und atrophische Haut erschweren die Resorption. Diese wird aber durch Wärmehyperämie, wie sie schon beim kräftigen Einreiben der Haut mit der Nährsalbe „Dinutron“ entsteht, gefördert.

Von Wichtigkeit ist selbstverständlich der Nachweis, dass tatsächlich auf perkutanem Wege die gewünschten Nährstoffe in den Körper hineingelangen. In einer früher erschienenen Arbeit war gezeigt worden, dass nach einer Einreibung der Blutzucker in geringem Maße am ersten Tage und der Lipoidgehalt des Serums mit einem Maximum am dritten Tage ansteigt, ebenso zeigte sich im Stoffwechselverbrauch eine deutliche Verbesserung der N-Bilanz, zumindest in der Mehrzahl der untersuchten Fälle. Bereits diese Befunde konnten, abgesehen von klinischen Beobachtungen (Gewichtszunahmen, Besserung des Allgemeinbefindens) in dem Sinne gedeutet werden, dass die zugeführten Nährstoffe im Organismus wirklich verwertet werden.

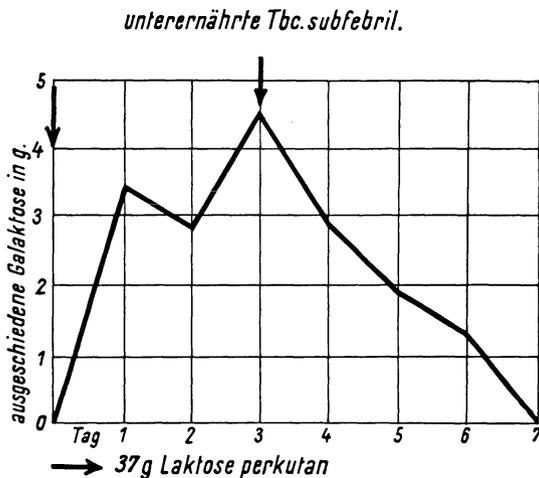


Abb. 1.

In Fortsetzung dieser Versuche bemühten wir uns, das Schicksal gekennzeichnete Kohlehydrate nach ihrer Auftragung auf die Haut zu verfolgen. Dies geschah derart, dass das Dinutron mit einem 37%igen Zusatz von Laktose bzw. Galaktose versehen wurde, von welcher Emulsion die Versuchspersonen je 100 g erhielten. Die erste Kurve zeigt die Toleranz gegenüber perkutan verabreichter Laktose bei einem Falle von subfebriler Tuberkulose. Im Urin wurde durch Schleimsäurebestimmung in der üblichen Art auf ausgeschiedene Galaktose untersucht. Die Einreibungen wurden zweimal gemacht; eine Gesamtmenge von 74 g Laktose zugeführt, im Urin wurde in den nächsten Tagen 16,09 g Galaktose nachgewiesen. Bemerkenswert ist die unmittelbar nach der zweiten Einreibung auftretende Steigerung der Galaktoseausscheidung, was als Beweis für die schon bei anderen Gelegenheiten gesehene Verbesserung der Resorption nach wiederholten Einreibungen aufgefasst werden könnte. So wie oben von der Fettresorption erwähnt,

sehen wir auch hier Anhaltspunkte für verlangsamte Resorption der Kohlehydrate, ein Umstand, der aber bei dem zweiten untersuchten Falle noch deutlicher zum Ausdruck kommt. Denn hier, bei einer biliären Zirrhose, wurde die typische Ausscheidung von über 6 g Galaktose nach peroraler Zufuhr von 40 g Galaktose bereits am ersten Tage des Versuches beobachtet. Bei perkutaner Zufuhr aber begann die Ausscheidung der Galaktose (4 g bei Einverleibung von 37 g) gerade dann, wenn beim peroralen Versuch noch die letzten Galaktosespuren im Urin nachweisbar waren, nämlich am dritten Tage des Versuches. Weitere Versuche müssen zeigen, ob und inwieweit die verminderte Galaktoseausscheidung nach der perkutanen Zufuhr gegen den peroralen Versuch nicht dadurch bedingt ist, dass die zuckerspaltenden Fermente der Haut entsprechend den Angaben von Wohlgemuth und Nakamura ihre Tätigkeit ausgeübt haben. Auf jeden Fall dürften aber die vorgebrachten Befunde eindeutig dafür sprechen, dass die mit dem Dinutron perkutan einverleibten Galaktose- und Laktosemengen tatsächlich vom Körper aufgenommen wurden, da auf andere Weise wohl kaum ihr Nachweis im Urin zu erklären ist. Wir möchten auch betonen, dass wir hier einen objektiven Beweis zu sehen glauben für die Wirksamkeit des Dinutrons als Nahrungsmittel bei Fällen, bei welchen die perorale Ernährung auf Schwierigkeiten stösst, wovon wir uns übrigens auch durch die Praxis schon wiederholt überzeugen konnten.

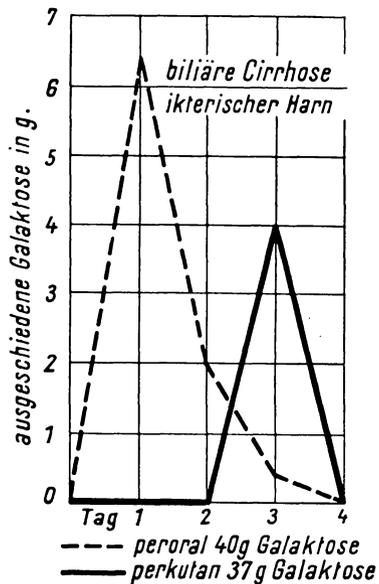


Abb. 2.

Anmerkungen:

Dinutroneinverleibung (Technik).

Die Nährsalbe Dinutron (Erzeuger: Sanabo-Chinoin, Wien und Chemisch-Pharmazeutische Aktiengesellschaft, Bad Homburg-Frankfurt a. M.) wird in einer Menge von 60—70 g bis dreimal täglich durch 20 Minuten auf eine möglichst wenig behaarte Gegend der Haut des Stammes eingerieben oder bei warmer Haut genügt eine einfache Auftragung der Salbe unter gleichmäßigem Verreiben. Die Resorption der Nährstoffe ist in der Hauptsache nach einer halben Stunde beendet. Auf diese Art können bis zu 1400 Kalorien eingeführt werden, also der ungefähre Kalorienbedarf eines unterernährten bettlägerigen Menschen.

## Protokolle: Versuch 1. Pat. P. unterernährte subfebrile Tbc.

Datum	Dinutron-Laktose	Urin	Schleimsäure %	Galaktose g
28. III. 28.	100 g 37% Laktose- Dinutron perkutan	700 ccm	0	0
29. III.		1130 „	0,3	3,3
30. III.	100 g 37% Laktose- Dinutron perkutan	950 „	0,3	2,85
31. III.				
1. IV.		1000 „	0,45	4,50
2. IV.		720 „	0,3	2,16
3. IV.		750 „	0,25	1,88
4. IV.		700 „	0,2	1,4
5. IV.		810 „	Spur	Spur
	760 „	0	0	
Perkutan zugeführte Laktose 74 g, davon als Galaktose ausgeschieden . . .				16,09 g

## Versuch 2. Pat. N. biliäre Zirrhose, ikterischer Harn.

## a) peroraler Versuch:

Datum	Galaktose	Urin	Schleimsäure %	Galaktose g
27. III. 28.	40 g peroral	1150 ccm	0,55	6,33
28. III.		800 „	0,25	2,0
29. III.		800 „	0,05	0,4
Von 40 g peroral zugeführter Galaktose wurden durch den Harn ausgeschieden . . .				8,73 g

## b) perkutan:

Datum	Dinutron-Galaktose	Urin	Schleimsäure %	Galaktose g
20. III. 28.	100 g 37% Dinutron- Galaktose perkutan	720 ccm	0	0
21. III.		820 „	0	0
22. III.		1000 „	0,4	4,0
23. III.		700 „	0	0
Von 37 g perkutan einverleibter Galaktose wurden durch den Urin ausgeschieden . . .				4,0 g

(Die Schleimsäurebestimmungen wurden im chemischen Laboratorium von Herrn Professor E. Freund ausgeführt, welchem hiermit bestens gedankt wird.)

## Literatur.

- Stejskal, Wien. med. Wochenschr. 1927, Nr. 40.  
 Stejskal, Kongress für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1927.  
 Stejskal, Wien. klin. Wochenschr. 1928, Nr. 5 (Ges. d. Ärzte in Wien,  
 27. I. 1928).  
 Stejskal, Zentralbl. f. Haut- und Geschlechtskrankheiten 1928, Nr. 26.  
 Wohlgemuth-Nakamura, Biochem. Zeitschr. 173.

## XVIII.

**Über die Wirkung des Sympathikus auf den Stoffwechsel der Muskeln.**

Von

E. Gabbe (Würzburg).

Vor zwei Jahren habe ich auf diesem Kongress über Versuche berichtet, die zeigten, dass der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe in den Skelettmuskeln nach Ausschaltung der sympathischen Innervation mittels Durchschneidung der Rami commun. erhöht ist; diese Wirkung konnte auf eine Erweiterung der Gefäße und der Kapillaren in den Muskeln und auf eine erhöhte Durchlässigkeit der letzteren, die auch für Kolloide nach Durchschneidung der Rami commun. nachweisbar war, zurückgeführt werden; es handelte sich dabei also um eine indirekte Beeinflussung des Stoffwechsels der Muskelfasern. Es lag nun die Frage nahe, ob die Wirkung des Sympathikus auf die willkürlichen Muskeln ausschliesslich in dieser Beeinflussung des Gefäßsystems besteht, oder ob ausserdem noch eine direkte Wirkung des Sympathikus auf den Stoffwechsel der Muskelfasern anzunehmen ist. Bekanntlich nimmt bei Sympathikusreizung die Wärmebildung in den Muskeln ab. Aber schon Claude Bernard war geneigt, diese Abnahme der Wärmebildung nicht lediglich als Folge der Vasokonstriktion anzusehen und suchte durch besondere Versuche die Ansicht zu stützen, dass der Sympathikus eine direkte Bremswirkung auf den Stoffwechsel ausübe.

Zur Zeit wird vielfach im Hinblick auf die Wirkung des Adrenalins und der Schilddrüsenstoffe angenommen, dass der Sympathikus eine anregende Wirkung auf den Stoffwechsel entfalte. Bei Ausschaltung des Sympathikus müsste demnach eine Verlangsamung bestimmter Vorgänge im Stoffwechsel der Muskeln nachweisbar sein; eine solche Verminderung des Stoffwechsels trotz gleichzeitig stärkerer Durchblutung dürfte eher für eine direkte Wirkung des Sympathikus auf die Muskelfasern sprechen. Büttner hat bereits über Veränderungen im Gehalt der Muskeln an Glykogen, Laktazidogen und Milchsäure nach Durchschneidung der Rami commun. berichtet, die im Zusammenhang mit neueren Befunden von Wertheimer am ehesten dahin gedeutet werden können, dass nach Ausschaltung des Sympathikus der Abbau des Glykogens verlangsamt oder gehemmt ist. Ich habe diese Versuche gemeinsam mit Herrn Büttner wieder aufgenommen.

Die Befunde eines verminderten Laktazidogen- und erhöhten Milchsäuregehaltes der Muskeln bei Fortfall des Sympathikus lassen sich nicht ohne weiteres als Folge des verlangsamten Glykogenabbaues deuten. Wenn wir danach trachten, die verschiedenen Befunde auf das Fortfallen einer einheitlichen Funktion des Sympathikus zu beziehen,

so drängt sich der Gedanke auf, dass der Sympathikus den Kohlehydratstoffwechsel des Muskels in allen seinen Teilen leichter ablaufen lässt, ihn also beschleunigt; bei Ausschaltung des Sympathikus würde demnach eine Verlangsamung des Kohlehydratstoffwechsels zu erwarten sein. Dies würde aber bedeuten, dass nach Durchschneidung der Rami commun. nicht nur der Abbau des Glykogens über die Zwischenkohlehydrate bis zur Milchsäure verlangsamt ist, sondern auch die Resynthese in der Erholungsphase des Muskels. Zur Prüfung dieser Frage wandten wir eine neue Versuchsanordnung an, die bezweckte, eine solche Störung der Resynthese des Glykogens möglichst in den Vordergrund treten zu lassen. Zunächst wurden die Muskeln der beiden hinteren Extremitäten eines Tieres vom Nerven aus elektrisch gereizt, und zwar bis zu starker Ermüdung; am Ende der Reizung wurden auf der einen Seite die Rami commun. durchschnitten und nun den Muskeln  $\frac{1}{2}$ —2 Stunden Zeit zur Erholung gelassen; dann erst wurde der Glykogengehalt der Muskeln bestimmt. Die Versuche wurden zunächst an Fröschen, später an Meerschweinchen angestellt; bei diesen wurde der Bauchsympathikus auf der einen Seite exstirpiert.

Unter diesen Bedingungen wiesen die Muskeln der operierten Seite regelmäßig einen geringeren Glykogengehalt auf als die normalen Muskeln; die Verminderung des Glykogens betrug bis zu 30%. In den Muskeln beider Extremitäten war der Glykogengehalt durch die vorausgehende Arbeit weitgehend erniedrigt worden; die Sympathikusausschaltung hinderte dann offenbar die Neubildung des Glykogens in den entsprechenden Muskeln während der Zeit der Erholung, wie sie in den normalen Muskeln auftreten konnte. Während sich also nach einfacher Durchschneidung der Rami commun. in den Ruhemuskeln das Glykogen als Zeichen eines verlangsamten Abbaues vermehrt findet (frühere Versuche von Büttner), bringt die neue Versuchsanordnung eine Störung der Resynthese des Glykogens in den sympathisch denervierten Muskeln zur Darstellung. Wertheimer fand bereits, dass die durch Hunger und Phloridzin ihres Glykogens beraubten Muskeln nach Durchschneidung des motorischen Nerven das Glykogen nicht wieder ansetzen. Dieser Befund ist demnach wohl darauf zu beziehen, dass bei der Durchschneidung des ganzen peripheren Nerven die in diesem verlaufenden sympathischen Fasern mitausgeschaltet werden.

Die Störung im Glykogenstoffwechsel der sympathisch denervierten Muskeln konnte in einigen Versuchen auch nach dem Zerschneiden der Muskeln *in vitro* in der ersten Stunde nach der Isolierung bei Vergleich mit den normalen Muskeln nachgewiesen werden; dieser Umstand spricht doch vielleicht für den Ausfall einer direkten Wirkung des Sympathikus auf den Stoffwechsel. Ferner zeigt dieser Befund, dass die Wirkung der Sympathikusausschaltung auch an isolierten Muskeln studiert werden kann. Ich habe schon früher über Versuche berichtet an den isolierten *Musculi sartorii*, in denen der Sauerstoffverbrauch in Barcroft-Manometern bestimmt wurde; es ergaben sich

dabei keine regelmäßigen Unterschiede zwischen den normalen und den vorher ihrer sympathischen Innervation beraubten Muskeln; in manchen Versuchen war die Atmung der denervierten Muskeln gegenüber den Kontrollmuskeln unverändert oder herabgesetzt, in anderen dagegen gesteigert. Es gelang zunächst nicht, die Bedingungen ausfindig zu machen, unter denen eine dieser beiden Abweichungen regelmäßig nachweisbar gewesen wäre.

Erst als die erwähnte Versuchsanordnung angewendet wurde, bei der die Störung der Resynthese des Glykogens in den Vordergrund tritt: Durchschneidung der Rami commun. nach vorausgehender Arbeit der Muskeln und Untersuchung derselben bestimmte Zeit nach Beginn der Erholung, war regelmäßig an den Muskeln der operierten Seite ein grösserer Sauerstoffverbrauch nachweisbar als an den normalen Muskeln; dieses Plus an O<sub>2</sub>-Verbrauch betrug in den einzelnen Versuchen 30 bis 200%. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir diese Unterschiede dahin deuten, dass die zur Restitution der Muskeln in der Erholungsphase über den Ruhebedarf hinaus benötigte Sauerstoffmenge, das sogenannte Requirement von Hill, nach Ausschaltung der sympathischen Innervation grösser ist, als unter normalen Umständen.

Es war nun zu vermuten, dass die Störung in der Resynthese des Glykogens sich auch in einer Beeinträchtigung der Resynthese der Milchsäure geltend machen würde; hatte doch früher schon Büttner den Milchsäuregehalt sympathisch denervierter Muskeln erhöht gefunden. Wenn es bisher noch zweifelhaft war, ob diese Vermehrung des Milchsäuregehaltes auf einer gesteigerten Bildung derselben oder einer verlangsamten Resynthese der Milchsäure beruhe, so spricht doch jetzt die Störung in der Resynthese des Glykogens sehr für letztere Deutung. Man durfte daher erwarten, dass unter den geschilderten für die Darstellung der Resynthesestörung optimalen Versuchsbedingungen die vermehrte Säuerung im Muskel am deutlichsten nachweisbar sein würde; ich prüfte dies zunächst, indem ich die Wasserstoffzahl von Muskelextrakten nach Michaelis elektrometrisch bestimmte; dabei wurde die Wasserstoffzahl der Muskeln der operierten Seite bereits stets etwas saurer (etwa um 0,12 bis 0,20 p<sub>H</sub>) gefunden als bei den normalen Muskeln. Ferner wurde durch Zusatz von Säure das Pufferungsvermögen der Muskelextrakte festgestellt; dasselbe erwies sich in den sympathisch denervierten Muskeln regelmäßig als herabgesetzt. Aus dem Verlauf der Pufferungskurve lässt sich entnehmen, dass die Menge der Puffersubstanzen in den Muskeln der operierten Seite geringer ist als in den normalen Muskeln.

Überblicken wir die nach Durchschneidung der Rami commun. an den Muskeln erhobenen Befunde, so fügen sie sich zwanglos zu dem Bilde einer Stoffwechselstörung zusammen, deren wichtigstes Kennzeichen eine verlangsamte Resynthese der Kohlehydrate im Muskel ist. Ich habe nun ferner noch die Muskeln auf ihren Purinbasengehalt untersucht, da sich nach Angaben von Neuberg Beziehungen zwischen Purin- und Kohlehydratstoffwechsel vermuten lassen. Diese Unter-

suchungen haben bisher ergeben, dass die Menge der freien Purinbasen im Muskel, nach Durchschneidung der Rami commun. und vorausgehender Arbeit, gegenüber der Norm um 30 bis 80% vermehrt ist. Dieser Befund zeigt, dass auch der Purinstoffwechsel der Muskeln vom Sympathikus reguliert wird, und bietet somit eine neue Stütze für die von Brugsch und Mitarbeitern vertretene Anschauung einer nervösen Regulation des Purinstoffwechsels, die bisher jedoch nur an Zwischenhirn, Splanchnikus und Leber nachgewiesen werden konnte.

Wenn wir uns zuletzt fragen, welche klinischen Folgerungen etwa aus den erhaltenen Befunden abgeleitet werden können, so fällt zunächst die Ähnlichkeit der nachgewiesenen Stoffwechselstörungen mit manchen Beobachtungen am Krankenbette auf, wie sie von Eppinger insbesondere bei Herzinsuffizienz erhoben worden sind. Auch hier wurde aus dem vermehrten Milchsäuregehalt des Blutes, der verminderten Pufferung, bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch namentlich bei der Arbeit, auf eine Störung in der Resynthese der Milchsäure in den Muskeln geschlossen. Ich möchte auf die naheliegende Frage nicht eingehen, ob unsere Befunde gestatten, diese Beobachtungen an Kranken mit einer Störung der sympathischen Innervation der Muskeln in Zusammenhang zu bringen, obwohl dieser Gesichtspunkt beachtenswert sein dürfte. Doch möchte ich folgendes betonen: Wie meine Befunde zeigen, können sich im Muskel unter geeigneten Bedingungen nach Durchschneidung der sympathischen Fasern innerhalb weniger Minuten sehr auffällige Störungen im Kohlehydrat- und Purinstoffwechsel entwickeln, und wir müssen daher auch wohl am Krankenbett mit dem Vorkommen ähnlicher Störungen im Muskelstoffwechsel unter ähnlichen Bedingungen, d. h. bei Störungen in der sympathischen Innervation, rechnen.

## XIX.

### Über den Einfluss des Sympathikus auf die Muskelkontraktionen.

Von

H. E. Büttner (Würzburg).

Herr Gabbe wies eben auf die Störung im Kohlehydratstoffwechsel des Muskels hin, die man nach Ausschaltung der sympathischen Innervation findet. Nun haben in jüngster Zeit Embden<sup>1)</sup> und Parnas<sup>2)</sup> gefunden, dass mit dem Kohlehydratstoffwechsel eng verknüpft sich Ammoniak im Muskel bildet. (In Ruhe enthält der Muskel Spuren von Ammoniak, nach Arbeit steigt der Ammoniakgehalt er-

<sup>1)</sup> Klin. Wschr. 1927, S. 628.

<sup>2)</sup> Bioch. Zeitschr. 184, 188, 190.

heblich und auch Zerreiben und Zerschneiden des Muskels hat eine sogenannte traumatische Ammoniakbildung zur Folge.) So haben wir auch den Ammoniakstoffwechsel nach Sympathektomie studiert und gefunden, dass sowohl die Arbeits- als auch die traumatische Ammoniakbildung bei einseitig sympathektomierten Fröschen auf der operierten Seite etwa 60% höher ist als auf der Kontrollseite. (Den Ruheammoniakgehalt fanden wir nur dann erhöht, wenn beim Töten eine, wenn auch noch so kleine Zuckung aufgetreten war.) Der Sympathikus hat auf die Ammoniakbildung also auch eine Bremswirkung. Herr Gabbe berichtete eben, dass die freien Purinbasen nach Sympathektomie vermehrt seien. Vielleicht hängt die Ammoniakvermehrung damit zusammen, denn nach Embden soll das Ammoniak ja aus der Adenylphosphorsäure abgespalten werden. Lässt schon der gestörte Kohlehydratstoffwechsel, insbesondere die Milchsäurevermehrung nach Sympathektomie daran denken, dass die Muskelkontraktionen nach Ausschaltung des Sympathikus anders als unter normalen Bedingungen verlaufen, so wird dies durch die eben erwähnten Ammoniakbefunde noch wahrscheinlicher gemacht, denn wir kennen das Ammoniak als eine Substanz, die starke Muskelkontraktionen erzeugt. Wir untersuchten deshalb, ob die Muskelkontraktionskurve am lebenden Frosch nach Sympathektomie Änderungen erfährt und fanden, dass dies während der Dauer des Reizes in charakteristischer Weise nicht der Fall ist. Dagegen fanden wir, dass der nach Aufhören des Reizes zurückbleibende Verkürzungsrückstand, die Tiegelsche Kontraktur, deutlich vergrößert war. (Schon bei Kontrolltieren ist die Zuckungshöhe rechts und links bei gleicher Reizstärke nicht gleich und auch die absolute Grösse des Verkürzungsrückstandes schwankt. Die Relation Zuckungshöhe : Verkürzungsrückstand ist aber sowohl rechts und links als auch zur selben Jahreszeit zwischen den einzelnen Tieren praktisch gleich, so dass man in der Beziehung Zuckungshöhe : Verkürzungsrückstand einen brauchbaren Vergleichsmaßstab hat.)

Dieser Befund spricht in dem gleichen Sinne, wie die Versuche Schäffers<sup>1)</sup>, der beim Menschen durch sympathikus-lähmende oder parasymphatisch-erregende Mittel den Verkürzungsrückstand vergrößern konnte und passt gut zu der Beobachtung von Hess<sup>2)</sup>, dass das parasymphatisch-lähmende Atropin den Verkürzungsrückstand aufhebt.

Die Frage, ob der vermehrte Ammoniakgehalt als Erklärung für den nach Sympathektomie auftretenden Verkürzungsrückstand herangezogen werden kann, haben wir in folgender Weise geprüft. Wir zeichneten eine Kontraktionskurve eines in Ringerlösung suspendierten, isolierten Muskels und setzten dann der Suspensionsflüssigkeit Ammoniak in den Konzentrationen zu, die wir in den vorausgehenden Versuchen ermittelt hatten. Wir fanden nun, dass schon 4,3 mg% NH<sub>3</sub> den Verkürzungsrückstand gleichsinnig in demselben Maße verändert, wie wir

<sup>1)</sup> Pflügers Arch. 185, S. 42.

<sup>2)</sup> Pflügers Arch. 216, S. 644.

es nach Sympathikusausschaltung gefunden hatten. Um die Wirkung der OH-Ionen auszuschalten, machten wir dieselben Versuche mit neutralem Ammoniumlaktat ( $p_H$  6,35) und fanden auch eine ebenso deutliche Vergrößerung des Verkürzungsrückstandes.

Man darf aus diesen Versuchen wohl schliessen, dass die vermehrte Ammoniakbildung im Muskel von grösster Bedeutung für die veränderte Zuckungskurve ist. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, dass die nach Sympathektomie auftretende Milchsäurevermehrung auch eine Rolle spielt.

Zwischen unseren Beobachtungen am sympathektomierten Muskel und der Stoffwechselstörung, die Eppinger<sup>1)</sup> am Muskel von Herzkranken gefunden hat, schienen uns engere Beziehungen zu bestehen. Wir haben deshalb geprüft, ob sich beim Menschen, beim Gesunden und beim Herzkranken, Muskelkontraktionsveränderungen nachweisen liessen, die denen nach Sympathektomie im Tierversuch entsprechen. Ich registrierte die Zuckungskurve des Gastrocnemius nach elektrischer Reizung und fand beim Gesunden, dass nach Arbeit ein mehr oder weniger starker Verkürzungsrückstand auftrat, der in der Ruhe nicht nachweisbar war. Bei Herzkranken trat dieser Verkürzungsrückstand schon nach viel leichter Arbeit auf. Magnus-Alsleben wies kürzlich auf der Kölner Kreislaufstagung darauf hin, dass die von Eppinger beobachtete Störung des Muskelstoffwechsels beim Herzkranken möglicherweise mit einer Änderung der sympathischen Innervation zusammenhängt. In der jetzt von mir gefundenen erhöhten Bereitschaft der Muskeln von Herzkranken zum Auftreten einer Tiegelschen Kontraktur dürfen wir wohl eine weitere Stütze dieser Ansicht erblicken. Die veränderte Zuckungskurve nach Arbeit bei Herzinsuffizienten liesse sich für die Auffassung Eppingers verwerten, der den Sitz der von ihm im Blute und Gaswechsel aufgefundenen Stoffwechselstörung beim Herzkranken in den Muskel verlegt.

## XX.

Aus der Medizinischen Klinik in Freiburg i. Br.

### Über Stoffwechseluntersuchungen bei Herzkranken.

Von

Daniel Laszlo (Freiburg i. Br.).

Mit 5 Tabellen.

M. D. u. H. ! Wie Sie wissen, werden die Kohlehydrate als die Betriebsstoffe des Organismus angesehen. Eiweissstoffe sollen den natürlichen Zellerfall decken, der restliche Teil in Kohlehydrate umgewandelt werden. Fette werden direkt verbrannt resp. vermutlicherweise eben-

---

<sup>1)</sup> Eppinger, Das Versagen des Kreislaufs. Springer 1928.

falls in Kohlehydrate umgewandelt. Unsere Aufgabe war es nun, die Bedeutung dieser Stoffe bei Normalen resp. bei Herzkranken mit Berücksichtigung der neuesten Ergebnisse zu untersuchen.

Wenn Kohlehydrate abgebaut werden, so entsteht daraus eine Kohlehydratphosphorsäureverbindung mit einer bisher noch nicht ganz bekannten Eiweisskomponente, die wir einstweilen unter dem Sammelnamen Laktacidogen zusammenfassen möchten. Nahmen nun Eppinger und seine Mitarbeiter Störungen in der Kohlehydratverwertung bei Herzfehlerkranken an, so mussten sich dieselben bei der Analyse dieser einzelnen Komponenten zeigen.

Wie Sie aus Tabelle I ersehen können, findet man bei dekompensierten Herzfehlerkranken im langfristigen Stoffwechselversuch eine negative Phosphorbilanz, eine relativ vermehrte Harnsäure- und Kreatinin-ausscheidung, im Stadium der Kompensation finden Sie, dass Phosphor der Nahrung zurückgehalten wird, ein Zeichen dafür, dass der Organismus Phosphor benötigte; Sie finden nach therapeutischen Phosphorzulagen

Tabelle I.

	Bilanz		$\frac{N_2}{P_2O_5}$	$\frac{N_2}{P_2O_5}$	Anmerkung
	N <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Nahrung	Stoffwechsel	
Normal 15 Tage	153 g 126 g + 27 g	41 g 34 g + 7 g	4.2	3.7	retiniert N <sub>2</sub> und P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> im gleichen Verhältnis wie in der Nahrung
Vit. cordis 6 Tage	66 g 64 g + 2 g	17.4 g 14.4 g + 3.0 g	3.8	0.6	retiniert P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> mehr als N <sub>2</sub>
Vit. cordis stark de- kompensiert 12 Tage	85 g 89 g - 4 g	22.5 g 26.1 g - 3.6 g	3.8	1.0	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> -Bilanz 4 mal so stark negativ als die N <sub>2</sub> -Bilanz
Ruhe 12 Tage	138 g 145 g - 7 g	37 g 26 g + 11 g	3.7	> 0.1	trotz neg. N <sub>2</sub> -Bilanz starke P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> -Re- tention
Vit. cordis Bewegung 8 Tage	92 g 104 g - 12 g	24 g 24 g -	3.7	> 0.1	bei geringer Be- wegung keine P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> - Retention

selbst in hohen Dosen von Rekresaltabletten den gesamten Phosphor fast quantitativ retiniert; Sie finden, wie Sie aus Tabelle II ersehen können, eine Phosphorverarmung vor allem der peripheren Muskulatur, die sich im Verhältnis Phosphor zu Stickstoff deutlich kundgibt. Hiermit

Tabelle II.

	Herz	Oberarm	Oberschenkel
Normal . .	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 5,08$	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 5,61$	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 5,75$
Vit. cordis .	$\frac{N_2}{P_2O_5}$ L = 5,60 R = 7,18	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 7,08$	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 6,0$
Vit. cordis .	$\frac{N_2}{P_2O_5}$ L = 6,44 R = 5,25	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 8,55$	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 8,60$
Vit. cordis .	$\frac{N_2}{P_2O_5}$ L = 6,15 R = 7,53	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 7,54$	$\frac{N_2}{P_2O_5} = 7,44$

ist also eine Verarmung des Organismus an Phosphor, also an einer zur Resynthese der Kohlehydrate so wichtigen Komponente, bewiesen.

Wenn Sie nun untersuchen, wie ein herzkranker Organismus auf eine Arbeitsleistung reagiert, so werden Sie finden, wie auf Tabelle III angeführt, dass derselbe nach einer ganz geringen Arbeitsleistung in eine negative Phosphor-, Harnsäure-Kreatininbilanz gelangt nach einer Arbeitsleistung, auf die ein normaler Mensch mit fast gar keinen Veränderungen reagiert. Dies nur die Hauptbefunde; auf verschiedene

Tabelle III.

	Bilanzwerte nach der Arbeit		
	Normal Arbeit 25,200 kgm in 60 Min.	Vit. inc. 3470 kgm in 50 Min.	Vit. comp. 14,400 kgm in 60 Min.
N <sub>2</sub> . . . . .	+ 0,514 g	— 1,197 g	+ 0,42 g
Harnsäure . . . .	— —	— 62 mg	— 9,5 mg
Ges. Kreatinin . .	— 22 mg	— 139 mg	— 46,7 mg
P . . . . .	— 55 mg	— 97 mg	— 33 mg

Detailfragen kann ich hier gar nicht eingehen. Wir haben förmlich den Eindruck, dass zwischen trainierten, untrainierten und Patienten mit Herzfehlern bloss ein gradueller Unterschied in der Arbeitsökonomie besteht.

In der Tabelle IV finden Sie einige Zahlen über das Verhalten gewisser Substanzen im Blute nach einer Arbeitsleistung. Auffallend ist die Zunahme der Harnsäure und des Kreatinins im Blut, die prozentisch fast von der gleichen Grössenordnung ist wie die Zunahme der Milchsäure. Wir glauben, dass diese Zunahme, die keineswegs begleitet ist von einer Zunahme des Reststickstoffwertes im Blute, einen wichtigen Hinweis für die Bedeutung der stickstoffhaltigen

Komponente des Laktazidogens während der Muskelarbeit bilden dürfte. Auch glauben wir, dass hiermit dem Vorhandensein von Kreatinin in der Muskulatur eine andere als bisher angenommene Bedeutung zugemessen werden dürfte.

Tabelle IV.

Prozentuelle Steigerung der Blutwerte nach Arbeit.

Post	Normal				Vitium			
	18,000 kgm in 40 Min.				18,000 kgm in 40 Min.			
	Ü	Kreat.	P.	Milchs.	Ü	Kreat.	P.	Milchs.
5 Min. . .	-4	-5	+3	—	+15	+6	-10	+56
15 Min. . .	—	+4	-5	—	+16	+27	-20	+26
30 Min. . .	—	-6	+2	—	+32	+6	-8	+20
45 Min. . .	—	-7	—	—	+25	—	-11	+9
60 Min. . .	—	-6	—	—	+25	+6	-21	+4

Schon in der Ruhe finden Sie, wie Sie aus Tabelle V ersehen können, bei einer ganzen Anzahl von Herzfehlerpatienten im Blute selbst bei normalem Reststickstoffwert Phosphor, Kreatinin und Harnsäurewerte, die das Normale um das Zwei- und Dreifache übersteigen, Werte, die Sie ansonsten selbst bei pathologischen Fällen in der Literatur kaum angeführt finden werden.

Tabelle V.

Blutwerte bei Herzfehlern.

	Rest N	P. anorg.	Harnsäure	Ges. Kreatinin
Normal . .	25—40	4—5	3—4	6
Vit. I . .	25	4,6	6,1	10,2
Vit. II . .	20	5,6	4,1	13,7
Vit. III . .	23	5,6	6,7	17,9
Vit. IV . .	46	5,1	5,7	10,3

Aus all diesen, hier nur ganz kurz angeführten Befunden glauben wir eine wesentliche Störung der Ökonomie bei Herzfehlern schon in der Ruhe und erst recht bei einer geringen Arbeitsleistung ableiten zu dürfen.

## XXI.

## Über Plethora abdominis.

Von

Professor Dr. med. Alexander Strubell-Harkort (Dresden).

Mit 1 Abbildung.

Die Lehre von der Plethora stammt von Erasistratos, von dessen Bedeutung fast alle späteren Ärzte zeugen. Erasistratos wurde geboren in Iulis auf Keos als Sohn des Kleombrotos und der Kretoxene der Schwester des Anatomen Medios. — Er lebte etwa von 330 v. Chr. bis etwa 250 bis 240 v. Chr. — Der Höhepunkt seines Lebens war seine Tätigkeit in Alexandria, wohin ihn Ptolemaios Philadelphos II. — 285 bis 247 — berufen hatte. Die fürstliche Entlohnung von hundert Talenten soll ihm nach der einen Version von Ptolemaios Philadelphos II., nach der anderen von Seleukos I., Nikator von Syrien, für die Rettung seines Sohnes Antiochos, die allerdings auf sensationelle Weise erfolgte, gewährt worden sein.

Plethora heisst *πλήθος τροφῆς*, das will sagen die abnorme Anfüllung der Venen mit Blut, mit nährenden Stoffen, die Vollblütigkeit. Werden mehr Speisen genossen als der Körper unbedingt nötig hat, so wird eine über das gewünschte Maß gehende Menge von Blut erzeugt. Von den Chylusgefäßen, von der eigentlichen Tätigkeit der Leber und von dem Entstehungsorte der roten Blutkörperchen wusste man damals nichts. Also alle Speisen werden sofort Blut. Die Venen schwellen an, besonders die in der Nähe der Lunge. Es entstehen krankhafte Veränderungen, besonders infolge des Ergusses des Blutes in die Wege des Pneuma, welches wie bekannt die Arterien erfüllt. Das Eindringen des Blutes in die Wege des Pneuma heisst Paremptosis. So benennt Erasistratos diesen Error loci, der durch die winzigste Verletzung der kleinsten Arterie verursacht werden kann. In diesem Falle entleert sich unseren Augen unsichtbar das gesamte Pneuma infolge des Gesetzes der *πρὸς τὸ κενούμενον ἀκολουθία* = lateinisch *horror vacui*, schießt durch die Anastomosen der Venen und Arterien das Blut aus den Venen in die Arterien nach. In einer Sekunde sind sämtliche Arterien mit Blut gefüllt, die Entzündung ist fertig. Auch die linke Herzhälfte, *κοιλία*, die in normalem Zustande mit Pneuma erfüllt ist, entzündet sich: *φλεγμονή*! — Zu den Kriterien der Entzündung gehört der Puls: *σφυγμός*! — Dieser ist nicht die gewöhnliche, naturgemäße Bewegung der Arterien, sondern Kriterium der Entzündung. Infolge der durch den Puls erkennbaren Entzündung entstehen leicht Fieber und Halsbräune.

Die Heilung der Entzündung erfolgt nach Erasistratos besonders durch die Beseitigung der Plethora und der Paremptosis, das in die

Arterien eingedrungene Blut ist aber nicht durch Aderlass: *φλεβοτομία* zu entfernen, den Erasistratos ablehnt wegen der damit verbundenen Ernährungsschädigung und Entkräftung sondern durch Fasten.

Das Fieber ist nur da, wenn eine Entzündung vorhergegangen ist: das Zeichen ist die hohe Pulsfrequenz, die auf der Brust des Patienten fühlbare Hitze, das Eitersediment im Urin, die Verdauungsstörung, das Durstgefühl im Munde: *ἡ ἐπιπόλαιος δίψα*, der nur auf der Oberfläche verspürte Durst: in *superficie sitis* — Celsus!

Als Behandlung schlug Erasistratos vor: Gerstengrützaufguss: *πιτσάνη* — Tisana — französisch Tisane; im allgemeinen reichliche Ernährung, denn die *ἀσιτία*, das Fasten ist nach Erasistratos reiner Menschenmord.

Fortschreitende Plethora bewirkt Zerreiſsung der Venen: *αἰμοῦόραγία* Hämorrhoiden sind Knötchen, aus denen sich Blut ergiesst. Heilmittel sind: urin- und schweissabsondernde Arzneien, Fasten, langsame Spaziergänge in sandiger Gegend, Zwiebel mit Honig zur Stillung des Blutes.

Über die *αἵματος ἀναγωγή* hat Erasistratos zwei Abhandlungen geschrieben. Auch die *συνάγχη*-Angina ist ein durch die Plethora verursachtes Leiden. Die *ποδάγρα*, die *ἀρθροίτις*, die sich auf die Gelenke mitunter ausdehnende Plethora ist weder durch Aderlass noch durch kräftig wirkende Purgantia zu kurieren, höchstens durch schwache.

Über Leberleiden bei Plethora: *ἡπατικά* weiss Erasistratos nichts oder fast nichts, zu ihrer Beseitigung dienen: Nahrungseinschränkung oder strenges Fasten und warme Bäder. Turnen und kalte Bäder sind zu meiden!!!

Das wesentlichste Leiden der Milz: die Wassersucht ist ein der Leber und Milz gemeinsames Leiden, das durch eine langwierige Entzündung verursacht ist, die einen *σκίόζος* zurücklässt, der den Abfluss behindert. Das durch die Leber nicht genügend gereinigte Blut wird kalt und wässerig und ergiesst sich zwischen Eingeweide und Peritonäum in die Bauchhöhle. Erasistratos verwirft die Parakentesis und empfiehlt Kataplasmata von Feigen, Chameläa, Chamäpytis oder von der Rautenpflanze, einfache oder zusammengesetzte Klystiere, Urin befördernde Arzneien, Bäder, Spaziergänge am Morgen und Abend, wenn die Sonne wenig brennt, Salbungen im Bett, Friktionen und auch Schwitzbäder, das will sagen, dass Erasistratos bei diesen Leiden bereits die gesamte physikalische Therapie kannte, die wir heute anwenden!!!

Die Plethora ist ein Lieblingsthema des Erasistratos und zwar die Plethora des Blutes, denn über den Überfluss der anderen Säfte spricht sich Erasistratos nur wenig aus. Oberflächliche Kenner des Erasistratos meinen, die Plethora sei die einzige Krankheitsursache die Erasistratos kannte. — Siehe Robert Fuchs; *Fleckeisens Jahrbücher* 1892. —

Wir sehen aus dieser zusammenhängenden Darstellung der Auffassungen des grossen Erasistratos, dass er und die Alten überhaupt

die vollkommen richtige Vorstellung hatten, dass der Sauerstoff der Luft durch die Atmungsorgane, die Lungen, in das linke Herz gelangt und von dort aus in die Gewebe. Die Meinung, ob die Arterien, welche den Sauerstoff, die Luft oder das Pneuma den Geweben vermitteln, nur Pneuma oder auch Blut enthalten, schwankt in den verschiedenen Darstellungen. Es ist selbstverständlich, dass die Griechen, welche ganz grosse Ärzte waren, und insbesondere Erasistratos keinen Blödsinn gedacht haben, sondern dass sie nur über die eigentliche Natur des menschlichen Kreislaufs, wie sie später von Harvey aufgedeckt worden ist, noch nicht vollkommen im klaren waren. Die Vorstellung des Erasistratos, dass aus dem Gesetze des horror vacui auch bei der kleinsten Verletzung einer Arterie das gesamte Pneuma sofort den Körper verlässt und das Blut aus den Venen nachstürzt, lässt sich hören. Die Paremptosis — um das griechische Wort nun gleich mit der lateinischen Schriftsprache weiterzuführen — erfolgt also instantan nach des Erasistratos Meinung. Auf diese Weise verliert die ganze Lehre der Griechen von den Wegen des Pneuma vollkommen den lächerlichen Beigeschmack, den wenig einsichtsvolle Kritiker in unserer Zeit oder im letzten Jahrhundert ihr haben geben wollen. Erasistratos war nicht nur ein ganz grosser Arzt, der höchstbezahlte vielleicht, den wir kennen, sondern er war auch ein ganz grosser Gelehrter, der natürlich niemals Vivisektionen an Verbrechern, wohl aber zahlreiche Sektionen an Leichen ausgeführt hat. Wenn wir die Arterien einer Leiche anschneiden, so finden wir in denselben Luft oder Luft mit ganz wenig Blut gemischt, besonders in den grössten Arterien.

Zu der Lehre vom Pneuma und von der Paremptosis kommt nun die Vorstellung, welche Erasistratos besonders beherrscht, dass nämlich reichliche Ernährung eine sofortige Vermehrung des Blutquantums erzeugt und erzeugen muss. Wir wissen, dass eine reichliche oder überreichliche Ernährung keine Luxuskonsumption, sondern im wesentlichen ein Plus an Kalorien bedingt und dass diesen Kalorien entsprechend zwar nicht die Blutmasse, wohl aber das Körpergewicht und insbesondere das Fettgewebe zunehmen muss, unbeschadet natürlich einer gewissen Vollaftigkeit, eines gewissen Wasserreichtums der Gewebe Überernährter.

Es ist sehr interessant, dass Erasistratos, der die Lehre von der Plethora (Plethos trophes, d. h. Übermaß an Ernährung) aufgestellt und damit ein Wort geprägt hat, das über die Jahrtausende hinweg sich erhalten hat als ein Hauptstichwort fast aller Ärztegenerationen mit Ausnahme unserer modernen Zeit, die das Stichwort und den krankhaften Zustand vergessen zu haben scheint; es ist sehr merkwürdig sage ich, dass Erasistratos ein Gegner des Aderlasses geblieben ist, der doch sowohl von seinen Zeitgenossen wie von seinen Vorgängern und in erhöhtem Maße von seinen Nachfolgern als die Panazee aller Zustände von Überernährung, nein, beinahe aller krankhaften Zustände überhaupt angesehen worden ist. Es bezeugt dies, wie klar und fachlich

Erasistratos dachte. Er steht damit turmhoch über dem Vampirismus späterer Zeiten, wie er sich z. B. in Frankreich, ja sogar noch im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts offenbart hat. Alles, was Erasistratos aufstellt, trägt für uns moderne Ärzte den Stempel des Klaren, Wohldurchdachten, äusserst Zweckmäßigen, z. B. die Diät, die Bäder, die vorsichtige Bewegung usw. Offenkundig auch ist, wie Erasistratos sich über die beiden grossen Konstitutionstypen vollkommen klar gewesen ist, welche dank den neueren, besonders psychiatrischen Forschungen, vor allem der Tübinger Schule, einen so grossen Einfluss auf das Denken der Mediziner zu nehmen beginnen; ich meine die beiden Konstitutionstypen des pyknischen und des asthenischen Typs. Erasistratos betont, dass die Kräftigen, Kurzgebauten leichter geheilt werden können als die Dünnen mit langem Halse. Wie interessant ist dies alles und wie nahe berühren sich die Vorstellungen der grossen, klassischen, griechischen Medizin mit den besten Errungenschaften, welche die moderne uns bietet.

Obwohl also Erasistratos frei von allem Vampirismus, ganz bestimmt aber frei von allen Übertreibungen, ja sogar in ausgesprochener Ablehnung der Anwendung der Venaesektion dasteht, ist er doch indirekt die grösste Stütze für alle diejenigen gewesen, welche nach ihm das *purgare* und das *seignare* als die *ultima ratio* aller Therapie angesehen haben. Wenn wirklich die Nahrung, die wir aufnehmen, nach ihrer Resorption durch den Darm sofort in Blut verwandelt würde, dann wäre die Ableitung des so leicht zu ersetzenden „besonderen Saftes“, um sich mit Mephisto auszudrücken, aus einer kleinen Öffnung der Venen ja ganz und gar nicht bedenklich. Merkwürdig ist und bleibt, dass sich der Irrtum über diesen Punkt Jahrtausendlang erhalten hat.

Es ist nun sehr interessant zu sehen, wie sich die Lehre des weiteren entwickelt hat.

Nach Galenos (siehe Carl Sudhoff: Geschichte der Medizin, III. und IV. Auflage, Seite 116 ff.) sitzt das *πνεῦμα ψυχικόν* im Gehirn; das *πνεῦμα ζευτικόν* im Herzen und in den Arterien dient der Blutbewegung, der Wärmeverteilung und -regulierung im Körper. Drei Verdauungsstadien werden unterschieden: die erste geht im Magen, die zweite in der Leber, die dritte im Blute vor sich. Der im Dünndarm bereitete Speisebrei wird durch die *Vena portarum* der Leber zugeführt, hier unter dem Einflusse des *πνεῦμα φυσικόν* in Blut verwandelt.

Galenos Angaben über Bau und Funktion des Herzens, d. h. über das, was wir als Zirkulation des Blutes ansehen, sind nicht so klar, dass wir ihm bereits die richtige Kenntnis des Kreislaufes zuschreiben dürfen:

Ein Bild möge Galenos' Vorstellung klarmachen. Es ist von Sudhoff, Seite 118 seines Buches, der Ausgabe der berühmten Schrift Harveys von Charles Richet, Paris 1869 (S. 17), entnommen: D bezeichnet den Magen. Von ihm aus führen Äste der *Vena*

portarum (e) („sugunt a stomacho“, sagen die mittelalterlichen Lehrbücher) den Speisebrei zur Leber C, die das eigentlich blutbereitende Organ darstellt. Ein Teil des hier aus der umgewandelten Nahrung erzeugten Blutes geht durch besondere Venenstränge (f) direkt zum übrigen Körper, ein anderer Teil durch die Hohlvene (g) zum rechten Herzen (P). Zwischen diesem und dem linken Herzen (l) findet mittelst besonderer, in der Scheidewand vorhandener Kommunikationsöffnungen (h) ein ständiger Austausch von Blut und Pneuma statt, das aus der von der Arteria pulmonalis (o) mit Blut versorgten Lunge (N) durch die Vena pulmonalis (m) in den linken Vorhof (i) gelangt. Die Aorta (a) vermittelt durch zahlreiche Verästelungen (b),

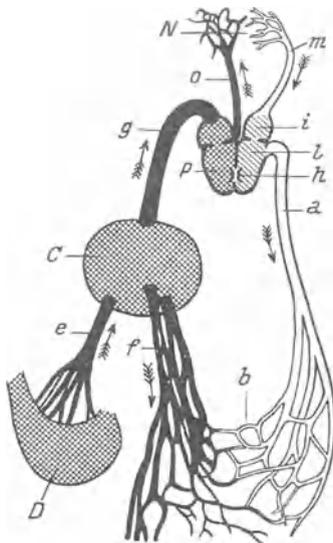


Abb. 1.

welche in die Venenzweige übergehen, auch das Pneuma dem übrigen Körper. Blut und Pneuma sind also hier stets untereinander gemischt. Die Herzbewegung scheint Galenos gut gekannt zu haben; er hat sie teils experimentell am Schwein studiert, teils an einem Knaben mit Karies des Brustbeins direkt beobachtet. Rechtes und linkes Herz bewegen sich gleichzeitig: ersteres um die eingepflanzte Wärme (*ἐμφυτὸν θερμόν*) mittels der Venen dem Körper zuzuführen, das linke, um in der Diastole das Pneuma aus den Lungen und den Venae pulmonales anzuziehen, mit dem vom rechten Herzen durch das Septum ventriculorum ins linke übergegangenen Blut zu vermischen, durch das ihm anhaftende *ἐμφυτὸν θερμόν* zu kräftigen und dann durch die Arterien dem Körper zuzuführen.

Von einer eigentlichen Zirkulation weiss Galenos nichts, aber er nimmt im Gegensatz zu und über Erasistratos hinaus an, dass auch der linke Ventrikel resp. die Arterien bluthaltig sind, nur ist das Blut durch Vermischung mit Pneuma dünner.

Hier nähert sich also Galenos bereits durchaus der modernen Auffassung: das arterielle, hellrote Blut erscheint selbstverständlich dünner als das dunklere sauerstoffärmere und mit Schlacken beladene venöse Blut.

Als Ursache des Pulses spricht Galenos eine besondere Herzkraft an, im übrigen ist der Puls von ihm in subtilster Weise in zahlreiche Arten unterschieden worden: nach der Länge (*μήκος*), Tiefe (*βάθος*), Breite (*πλάτος*); jede Dimension hat drei Unterarten: er unterscheidet wieder den *μακρός* = longus, *βραχύς* = brevis; *πλατύς* = latus; *στενός* = angustus; den *ύψηλός* = altus; den *ταπεινός* = humilis und von jeder Sorte noch einen mittleren Grad usw.

Zeichnungen galenischer Pulskurven sind in der Berliner Dissertation von Otto Schadewald (Berlin 1866) enthalten.

Aus ἀρχιατρός = archiatre ist der deutsche Arzt (arzâte) entstanden (!!).

Auch bei Atheneios von Attaleia in Pamphylien ist die Quelle des Blutes die Leber. Dieser von Galenos gepriesene Arzt gründete in Rom die Schule der Pneumatiker (Gal. VIII, 749). Die Lunge tauscht das Pneuma beim Herzen gegen das Warme aus (Pseudogal. XIX, 459), welches in den Herzkammern sitzt, daneben besteht eine Diapnoe = perspiratio insensibilis. Die Arterien enthalten mehr Pneuma als Blut, die Venen mehr Blut als Pneuma. Die Arterien entspringen im Herzen, die Venen in der Leber. Die Wirkungen des Pneuma sind: erstens das Zusammenhalten ἐξίς, zweitens das Bilden φύσις, drittens das Fühlen und Denken ψυχή. Sitz des Seelenzentrums ἡγεμονικόν ist das Herz (Gal. X, 929). Das Überwiegen einer der vier Qualitäten verursacht Dyskrasie und somit eine Schädigung des Pneuma, d. i. Krankheit. Je nachdem eine oder zwei Qualitäten überwiegen, entstehen vier einfache oder vier zusammengesetzte Dyskrasien.

Nach Archigenes von Apameia in Syrien sollen Herz und Arterien die Luft in sich aufnehmen, bei der Diastole den unreinen Rückstand (τὰ καπνώδη καὶ λιγννώδη = Rauchiges und Russiges) ausstossen (Gal. V, 161; VIII, 713; Pseudogal. XIX, 366). Die höchst komplizierte Pulslehre des Archigenes wurde von Galenos übernommen (10 Pulsgattungen) (Wellmann: Die pneumatische Schule bis auf Archigenes in ihrer Entwicklung dargestellt; philologische Untersuchungen herausgegeben von Kiessling und von Wilamowitz-Moellendorf, 14. Heft, Berlin 1895).

Alexandros von Tralles, einer der wenigen Ärzte der byzantinischen Zeit, welche auf die Bezeichnung eines selbständigen Denkers und Praktikers Anspruch haben, geboren im Jahre 525 n. Chr. als Sohn des Arztes Stephanos (siehe Th. Puschmann: Nachträge zu Alexander Trallanus in: Berliner Studien für klassische Philologie und Archäologie, Berlin 1886, Bd. V, Heft 2, 8, Seite 188) empfiehlt bei Darmkrankheiten warme Klystiere. Er unterscheidet bei den Leberleiden Entzündungen, Verstopfung und Schwäche der Leber und führt die Wassersucht auf Affektion der Leber zurück. Therapie: Abführmittel, Diaphorese, Eisenpräparate, Aderlass nur bei Anasarka, nicht bei Aszites.

Nach Paulos Aiginetes (erste Hälfte des 7. Jahrhunderts n. Chr.) beruht die Gicht auf einer Schwäche der Gelenke und dem Vorhandensein eines Krankheitsstoffes, der beim Fehlen einer genügenden Assimilationsfähigkeit der Körperteile aus dem Überfluss der Nahrung bei träger Lebensweise und häufigen Verdauungsstörungen entsteht.

Caelius Aurelianus (Siccensis) (de morbis acutis et chronicis libri VIII superstites Johannes Conradus Ammann M. D. recensuit emaculavit notulasque adjecit, Amstelädami Oficina Westmiana CIO IO cc XXII; Editio Basiliensis 1529; Editio Parisensis 1533; Editio Lugdu-

nensis 1567) schreibt Lib. II, Cap. XII: Nam Erasistratos facile curabiles succulentos homenes dixit atque fortes et parvicolles quos *μικροτραχιλους* appellavit, hoc est, qui mininae longitudinis habent colla; difficile autem curari posse tenues ac debiles et porrecta collorum longitudine formatos.

Die Lehre von der Plethora scheint sich nun seit dem Altertum über das Mittelalter in die neue Zeit gewissermaßen fortgeschleppt zu haben als etwas, was man weiss oder teilweise weiss, ohne dass jemand sich genauer damit beschäftigt hätte. Es verdient angemerkt zu werden, dass Morgagni bei der Zyanose an eine Rückstauung und Überfüllung im Venensystem denkt (Epis. XVII, Art. 12/13).

Es ist nun ausserordentlich interessant, die Lehre von der Plethora über die Jahrhunderte zu verfolgen, wie sie sich — natürlich stets unter stärkster Beeinflussung durch Galen — in den Köpfen der mittelalterlichen und arabischen und später neuzeitlichen Ärzte darstellt. Literarische Studien dieser Art stellen eine solche Anforderung an die Sprachkenntnisse und an den Gelehrtenfleiss eines Autors, dass es mir wohl niemand verdenken kann, wenn ich sage, dass ich die gesamte Literatur noch nicht vollständig überblicke, wobei ich hinzufüge, dass ich meine Aufgabe darin sehe, später auch die arabischen Originale in der Ursprache einzusehen, um nicht auf die lateinischen nicht „Versiones“, sondern „Persiones“ angewiesen zu sein. Das, was sich in den Werken des Avicenna, des Rhazes und Mesues des Jüng. findet, ist natürlich lehrreich genug, obwohl wir den alten, griechischen Namen „Plethora“ kaum in den Werken der Araber finden. Vielmehr sprechen diese Autoren vielfach von den *Opilationes hepatis et splenis*, die mit einer *Ventositas* der Därme konkomitieren. Mesue d. Jüng. spricht in seinem IV. Kapitel: *De Opilatione hepatis*, welche er als eine Krankheit bezeichnet, die den Übergang in den Gallenwegen vermindert, sowohl der guten Säfte als auch der überflüssigen Säfte. Er spricht auch von einer doppelten *Opilatio hepatis*, nämlich einer solchen, die in den Venen, und einer solchen, die in den Poren der Leber stattfindet. Es folgt auf die *Opilatio* dann leicht eine *Fluxio ventris et postea hepatis*. Immerhin ist es doch interessant, auch in der lateinischen Ausgabe des Mesue (Venedig 1479) im weiteren Verlaufe des lateinischen Textes das Wort von der *Plectoria* zu finden. Auf die *Opilatio* durch Chylus und die Verzweigungen desselben folgt ein *Fluxus ventris sanguinis et humorum iam generatorum in hepate*. Die Zeichen der Plethora und der *cachochimia* zeigen sich in *grossicies* und *viscositas* und einer *malicia digestionis quae si multiplicat ventositatem apparebit grossicies!!!* Mit diesen Worten des Mesue ist alles ausgedrückt, was wir unter Plethora abdominis verstehen müssen, denn die Plethora abdominis und die Plethora des Erasistratos sind natürlich nicht einerlei, indem Plethora abdominis eine lokale Überfüllung der Bauchgefässe mit ihren Konsequenzen, also einen vorübergehenden Zustand darstellt, während die Plethora des Erasistratos allerdings auch einen Zustand, aber den Zustand der allgemeinen Überfüllung der Venen mit Blut infolge von Überernährung besagen will.

Während also die grossen Araber: Mesue der Jüng. + 857 n. Chr., Rhazes 850 bis 923 und Avicenna 980 bis 1037, die Plethora abdominis auch unter Nennung dieses Namens bereits kennen und beschreiben, ist die Lehre von der Plethora auch im christlichen Abendlande bekannt gewesen. Freilich wird meist eben von der Opilatio gesprochen, welcher z. B. der Catalane Arnald de Villanova, geboren um 1300 n. Chr., ausgiebige Beachtung schenkt und deren Behandlung er in sehr ausführlicher Weise beschreibt. Arnald, der eigentliche Doktor Faust des Mittelalters, der grosse Arzt und Alchemist, hat in seinen gesammelten Werken so viel Pharmakologisches über schweisstreibende stuhlanhaltende, schlafbringende und urintreibende Mittel mitgeteilt, dass man nur staunen kann. Arnald hat sogar, allerdings in Anlehnung an die grossen Araber, als ein sehr früher Vorläufer von Brown Séquard und unter vollständiger Vorwegnehmung unserer modernen Hormontherapie die das Gehirn und die Geschlechtstätigkeit anregende Wirkung der Kalbs- und Schweinehoden erwähnt und gelehrt. Das sollen sich einmal die modernen Herren Fabrikanten der medizinischen Organpräparate gesagt sein lassen, welche so tun, als brächten sie Gott weiss was Neues. Arnald hat das alles bereits um 1300 n. Chr. besprochen. Arnald, ein grosser Diätetiker trotz Exzellenz von Leyden, hat mustergültige Anweisungen gegeben über die Behandlung der Plethora oder Opilatio mit Purgantien, Klystieren, Aderlässen, Bädern und Friktionen, d. h. Massagen. Dieser grosse Arzt aber ist Gott sei Dank auch ein Vorkämpfer einer vernünftigen Regelung der Getränke gewesen. Er spricht sich sehr deutlich darüber aus, dass der Wein als Getränk besser sei als das Wasser. Dieser grosse Arzt des Mittelalters ist also noch nicht von der Krankheit des modernen Antialkoholismus ergriffen, spricht sich über die verschiedenen Weinsorten ebenso ausführlich aus wie über die Wirkung des Bieres, das nach seiner Ansicht besonders auf Leber und Milz einwirkt und die Entleerung der Flatus begünstigt, auch den Bauch laxiere. Sehr viel hält Arnald von den Klystieren: er hat das monumentale Wort geprägt und es gewissermaßen mit erhobener Stimme der Welt gelehrt:

Clyster est medicamen nobile, benedictum,  
securae operationis et juvamenti celerrimi!

Es war nun für mich von denkbar grösstem Interesse, die Stellungnahme des Mannes zur Plethora zu erforschen, der von vielen besonders in der jetzigen Zeit als der grosse Erneuerer der gesamten Medizin gepriesen wird, nämlich des Edlen, Hochgelehrten und Bewehrten Philosophi und Medici Philippi Theophrasti Bombast von Hohenheim, Doktoris beider Artzney. Aus den gesammelten Werken des Paracelsus (mir liegt der Druck zu Franckfort am Meyn, bei Johann Wechsels Erben anno 1603 vor) gewinnt man in erster Linie den Eindruck eines geradezu unheimlichen Mitteilungsbedürfnisses dieses Autors, der den Schmerz erleben musste, dass seine mit solcher Weiterschweifigkeit abgefassten Bücher und Schriften bei seinen Lebzeiten grösstenteils nicht gedruckt worden sind. Wenn man diese Weitschweifig-

keit und Umständlichkeit in der Art, sich zu explizieren, als einen integrierenden Bestandteil des Wesens des Paracelsus würdigt, so könnte man beinahe zu der Meinung gelangen, als hätte die Mitwelt diesem Übereifrigen einen guten Dienst getan als sie seine Werke nicht druckte und die Nachwelt einen schlechten, als sie dies dennoch tat. Sehr vieles des uns nun doch durch den Druck überlieferten Werkes Paracelsus ist jedenfalls für uns kaum noch erträglich; ein wörtliches Durchstudieren der gesamten Abhandlungen ist schon aus dem Grunde beinahe unmöglich, weil sich dieser Autor ja fortwährend selber wiederholt. Dinge, die er vorher in anderen Büchern mit grösster Weitschweifigkeit behandelt, fasst er aber gelegentlich einmal in Form einer kurzen Epistel an irgend einen hervorragenden Klienten in ausgezeichnet klar fasslicher Weise zusammen, so dass man nur bedauern kann, dass Paracelsus nicht immer in Fragmenten geschrieben hat, denn die Fragmente sind eigentlich das Verdaulichste an seinen Schriften. Es ist vollkommen richtig, wenn Karl Sudhoff in seiner Einleitung zu einer Ausgabe der sieben Defensiones des Paracelsus eingesteht, dass die ruhige Würdigung der Grösse und Bedeutung des Paracelsus noch nicht allenthalben gelingen will. Das scheint mir allerdings auch so, wobei ich die Frage offen lassen möchte, ob der schriftenreiche Mann wirklich die Grösse ist, für die manche ihn halten.

Die Weitschweifigkeit des Paracelsus ist so kolossal, dass ich während des Studiums seiner Werke in der hellsten Verzweiflung den in Dresden lebenden, grössten Kenner der Griechenmedizin anrief und einmal über das andere jammernd von dem „schrecklichen Quassel-fritzen“ Paracelsus sprach. Der grösste Kenner der Griechenmedizin tröstete mich aber mit den Worten: „Was wollen Sie? Wilamowitz hat den Galenos so und so oftmals einen ‚alten Seichbeutel‘ genannt! Aber wenn Sie die Werke dieses ‚alten Seichbeutels‘ aus der Literatur streichen, so vernichten Sie gleichzeitig zwei Jahrtausende menschlicher Kultur auf diesem Gebiete!“

Es ist also absolut sicher, dass dieser Mann kein genialisch sich austobender Dilettant oder Aussenseiter gewesen ist, vielmehr steht es unwiderleglich fest, dass Paracelsus — wohl bemerkt: nach dem Stande des Wissens seiner Zeit — ein wirklich gelehrter und sehr gut ausgebildeter Arzt von reichem Können auf pharmakologischem und pharmakologisch-chemischem Gebiete gewesen ist.

Für die Lehre der Plethora hat allerdings der vielgewandte und viel gewanderte Paracelsus nicht allzuviel getan, wengleich er sich in seiner wortreichen Weise über die Colica und über das Bauchreissen sehr ausführlich ausgesprochen hat. Viel besser ist das, was er in seinen kürzeren Anweisungen an hervorragende Patienten gelegentlich niedergelegt hat. So z. B. beschreibt er in sehr interessanter Weise die Plethora in seinem „Vnderricht vnd Anzeigung“ Theophrasti von Hohenheim / wie er gehandelt hat / mit dem Wolgeborenen Herrn / Herrn Johan von der Leipnick / vnd auff Mehrerischen Kromaw Obristen Erbmarschalcken deß Königreichs Böhem / etc. Anno 37:

Auch Regimen vnd Ordnung / wie sich sein Gnad weiter halten soll. Als mich ewer Gnad von Efferding / etc. beschicken hat lassen durch E. Gnad Herr Hansen von Lottitz / welcher mir auch E. G. Kranckheit angezeigt hat: die weil er aber der Artzeney vnd E. G. Kranckheit vnwissent gewesen ist / hat er mir solche Kranckheit / wie ich sie gefunden hab / nit mögen anzeigen. Sonder anderst gefunden / dann sie mir fürgehalten ist worden. So ich jr hett dermassen einen Verstand gehabt / als ich nachfolgents erfahren hab / hett ich mich eins solche abverzehreten / außgedorten Leibs nit angenommen / vnd von der Artzeney so gar verderbt / vnd in solchem schweren abnehmen. Dann die zeit her / wolt ich viel senffter fünfftzig Kranckheit auffgericht haben / deren ich genung gefunden het. Die weil es sich aber also geschickt hat / ist nicht minder / daß ich auch selbst biß auff die dritte Wochen gehandelt hab / ob es eine solche verborgene Kranckheit / wie sie an jhr selbst ist / vnd wahr / erkant hab mit ganzem grund. Darumb sich ein Zeitlang verzogen hat / zu handeln / wie ich am letzte gehandelt hab. Auch zu derselbigen Zeit nicht hab mögen mehr eylen / dann beschehen ist: Aus was vrsach ligt am tag: Will mich aber fürthin hüten mich in solche sorg einzulassen. Ob villeicht an solcher Zeit E. G. ein Mißfallen gehabt hett / mag E. G. selbst ermessen / ohn mein Vnderrichtung / das nit hat mögen kürtzter beschehen: Darauff will ich jetz E. G. fürhalten / was ich hab bey E. G. außgericht. Wiewol ich in der Zeit oft gefragt worden bin / vmb die Vrsach der Kranckheit, ist nit gelegen vor der Zeit zu reden. So ist das die Kranckheit so ich gefunden hab: Nemlich erstmahls die materiam der Quartan / so in E. G. Miltz gewaltig gelegt ist / vnd nit hinweg gethan / darauff ein Quartan erfolgt hett: vnd nach derselbigen ein Wassersucht / das wer nichts vnderlassen blieben. Zum andern ein Vereinigung von der Gallen vnd dem Magen: Also daß die Gall vnd der Magen an jn selbst auß allen natürlichen Krefften kommen sind / vnd den Schmertzen im Hertzgrüblein gemacht / vnd was dan am selbigen Ohrt E. G. wol wissent ist: welche Materia von keinem Artzet nie erkant ist worden / nie angriffen zu beneme sondern gemehret. Darauff dan gefolgt hett ein Colica im Bauch / erlamung an Henden vnd Füßen / wie es sich dan erzeigt hat vmb de Nabel. Zum dritten / so ist auch ein versamlete Materia in den Gedermen gelegen / die Wind im Bauch gemacht hat / gesetzt auff die Reuhe vnd gemecht. Zum vierdten ein Opilation in der Lebern / welche de harn gefelscht hat mit sampt der Punction: E. G. nicht noht weiter zu berichten von den vier inwendigen Kranckheiten: dann E. G. hat solches selbst alles wol empfunden. Also ist es mit den inwendigen Kranckheiten gestanden.“

Diese Beschreibung der Plethora ist vollkommen klassisch.

Auch über die Purgationes bei Plethora schreibt Paracelsus viel:

„Item so hab ich E. Gestreng verordner dreyerley Purgationes, von wegen dreyerley zukünfftiger Kranckheiten: Eine mit einem Branntenwein / vnd eine in Pillulen / vnd eine in Lattwerge. Die mit dem Branntenwein / die soll also gebraucht werden. So ein grosser

Catharr anfiel / der sich setzte auff die Brust / vnd wolt die Stich in den Seitten machen / kurtzen Athem viel Durst / den Hunger nemmen vnd etwas mit einem auffriecheden stinckenden Athem / sich erzeugen: Soll desselbigen Branteweins genommen werden / ein halber Eßlöffel voll / vnd getruncken / vnd den andern tag aber so viel Es wer dann sach daß der erst Löffel voll nach Geduncken genugsam gearbeitet hette / mit der andern stillstehen vnd die Purgation / sonst nichts brauchen / es sein allein die gemelte Vort ottē da dieselbig einnemen / es sey in welchem Zeichen es wöll / außgenommen im Wider vnd im Löwen.

Item die Purgation in der Latwergen soll gebraucht werden / wenn sich der Magen zum Vndewen ergeben wolt / vnd daß der Rücken wolt weh thun / die Stül sich wolten verstopffen / vnd Grimme in dem Bauch machen / vnd den Harn verendern: Soll der Lattweg iij. Quintlein schwer eingenommen werden zu morgens frü / vnd drey stund darauff gefastet / alsdann gessen / etc. Vnd so es biß auff 12. Vhr nicht gnugsam wirckt / ein halb Loht noch mehr einneme / es sey nach Essens / oder wann jhr wöllet / in einem Wein oder für sich selbst / so treibt es dieselben zufallenden Kranckheiten hinweg: oder so etwann ein Fieber mit wolt lauffen / dz soll auch also in der gestalt vertrieben werden.

Item die Pillen sollen also gebraucht werden. Wo sich inwendig im Leib / in der Brust / oder in Därmen / oder an welchem Ort es wer / oder wo sich ein wust oder vnflat gesamlet hett mit demselben vertrieben werden / also daß zu nacht drey Pillel eingenommen werden / ein drey oder vier nach einander / daß nimpt denselben Vnflat allen hinweg: vnd das mag geschehen im Jahr so oft sich ein solche Versammlung zu erkennen geb / oder zwo oder ein nacht einnemen / nach dem vnnnd es E. G. noturfft gedeucht zu sein.

Sehr interessant, dass er ebenso wie übrigens auch Mesue d. Jüng. und andere Autoren Windsalben verschreibt, welche die Flatus treiben sollen, besonders in dem Abschnitt: De CHAMOMILLA.

Ich habe aus den Büchern des Paracelsus so viel herausgezogen, als mir vom wissenschaftlichen Standpunkt aus und in bezug auf seine Stellung zur Lehre von der Plethora abdominis nötig erschien. Darüber hinausgehen schien mir unmöglich. Aus allem, was ich dem Leser anführe, erhellt, dass Paracelsus ein in der wissenschaftlichen Medizin und Pharmakologie wohlbewandeter Arzt war, der, wie ich schon im Eingange meiner Abhandlung über seine Lehre gesagt habe, neben vielem Unglück auch viel Glück gehabt hat. Sein Unglück waren wohl nicht bloss die bösen Kollegen der damaligen Zeit, sondern auch sein unbändiger Charakter. Und sein Glück war die Tatsache, dass er ein sehr guter Arzt, besonders für die neuauftretene „französische Krankheit“ gewesen ist. Was ihn aber den Neueren bekannt macht, uns hier aber bedeutend weniger interessiert, das ist die Tatsache, dass Paracelsus wenn nicht als der eigentliche, so doch als einer der Urheber der Homöopathie zu gelten hat, denn er spricht ja fortwährend von den tartarischen und sonstigen Krankheiten, begründet also in seiner Stellungnahme bereits alles das, was sehr viel später Hahnemann als Material für seine

Lehre „*Similia Similibus*“ verwendet hat. Es ist selbstverständlich, dass das grosse Heer der Homöopathen, „Biochemiker“, Naturheilkundigen usw. sich gerade auf Paracelsus beruft, um die wissenschaftliche Medizin schlecht zu machen. Es bedarf aber nach allem hier angeführten keines weiteren Hinweises darauf, um klarzulegen, dass Paracelsus wissenschaftlich ausgezeichnet ausgebildet allerdings eigene Wege gegangen ist, die ihn, was seine Lehre von dem Ursprung der Krankheiten anlangt, weit von unseren modernen, wissenschaftlichen und wohlfundierten Anschauungen trennen.

Während also der Autor, der gewissermaßen an der Jahrhundertwende auch der medizinischen Wissenschaft gestanden hat, Paracelsus (geboren 1493, gestorben 1541), die Lehre der Plethora wenig über den Stand des damaligen Wissens hinaus gefördert hat, haben sich auf anderem Gebiete, nämlich auf dem anatomisch-physiologischen, Neuerungen vorbereitet, von denen man allerdings hätte annehmen müssen, dass die nunmehr beinahe zweitausend Jahre alte Lehre von der Plethora des Erasistratos ein neues Gewand bekam. Merkwürdigerweise ist dies aber nicht der Fall gewesen, denn trotz der epochalen, anatomischen Entdeckungen eines William Harvey und anderer haben sich die Auffassungen von der Plethora und ihrer Behandlung nicht wesentlich gewandelt.

Ich zähle ganz kurz die einzelnen Daten auf:

- 1553 Servet beschreibt den kleinen Kreislauf.
- 1559 Realdo Colombo weist den Lungenkreislauf experimentell nach.
- 1590 Die Brüder Jansen erfinden das zusammengesetzte Mikroskop.
- 1616 William Harvey lehrt den Blutkreislauf in Vorlesungen.
- 1622 Gasp. Aselli entdeckt die Chylusgefässe.
- 1628 Harvey veröffentlicht „*De motu cordis*“.
- 1647 Pequet entdeckt den Ductus thoracicus.
- 1661 Malpighi beschreibt den Kapillarkreislauf.
- 1665 Malpighi entdeckt die Blutkörperchen.
- 1674 Leeuwenhoek beschreibt die roten Blutkörperchen, Sydenham die „*febris comatosa*“ (heute Enzephalitis lethargica).
- 1770 Hewson beschreibt die weissen Blutkörperchen.

Es ist natürlich sehr merkwürdig, dass die Ärzte sich von diesen Errungenschaften gar nicht haben beeinflussen lassen, sondern dass man ruhig daran festgehalten hat, dass der Überfluss des Blutes, die Plethora, durch die energischsten Maßnahmen, besonders durch den Aderlass bis zur Syncope bekämpft werden müsse.

Die Therapie der in Frage stehenden Affektionen bestand im saigner und senner (Anwendung von Aderlass und von Sennesblättern). Diese beiden Methoden wurden in reichstem Maße angewandt selbst bei Säuglingen. Die Methode Guy Patins († 1672) beherrschte insbesondere die französische Medizin noch weit über das folgende Jahrhundert. Molière hat in seiner Komödie „*Le malade imaginaire*“ die Ärzte und die Medizin seiner Zeit stark persifliert. So sagt der alte Doktor Diafoirus zugunsten seines Sohnes: „*Mais, sur toute chose, ce qui me plaît en lui, et en quoi*

il suit mon exemple, c'est qu'il s'attache aveuglement aux opinions de nos anciens, et que jamais il n'a voulu comprendre ni écouter les raisons et les expériences des prétendues découvertes de notre siècle touchant la circulation du sang et autres opinions de même farine.“ Noch deutlicher ist das Zwischenspiel, das eine Doktorpromotion darstellt, wobei der Baccalaureus die schlafbringende Wirkung des Opiums aus einer „virtus dormitiva“ erklärt und auf alle Fragen der Doktoren nach den Mitteln, die bei den verschiedensten Krankheiten angewendet werden müssen, stets nur antwortet: „Clysterium donare, Postea seignare, Ensuita purgare, Reseignare, repurgare et reclysterisare“, worauf dann der Chor applaudiert: „Bene, bene, bene respondisti, Dignus es intrare In nostro docto corpore.“

Auch Thomas Sydenham (1624 bis 1689) hielt an dem Aderlass als einem Hauptmittel fest und bediente sich desselben bis zur Synkope. Georg Ernst Stahl (1660 bis 1734 aus Ansbach, Dozent in Jena seit 1685, Leibmedikus in Weimar 1687, auf Antrag Friedrich Hoffmanns als zweiter Professor der Medizin 1694 an die neubegründete Universität Halle berufen) sucht die Neigung des Körpers zu fauliger Zersetzung, die nächste Ursache der Krankheiten darin, dass ein Hindernis entgegentritt gegen die Tätigkeiten der Seele. Überfluss des Blutes (Plethora) und Verdickung desselben sollen die allgemeinsten Verhältnisse sein, die zur Krankheit führen. Die Bewegungen, welche die Seele zur Entfernung der Ursache mache, seien aber nicht immer zweckmäßig, oft seien sie unverhältnismäßig stark, oft schwankend und unordentlich, aber oft auch zu schwach.

Da Plethora der Hauptfeind der Gesundheit ist, so ist für Stahl auch nichts zweckmäßiger, als wenn durch Blutergüsse die Plethora gehoben wird. Am deutlichsten sei dies bei der Menstruation, aber auch beim männlichen Geschlechte finde ein ähnliches Verhältnis statt: die Hämorrhoiden. Im Kindesalter gehe die Plethora mehr zum Kopf, beim Jüngling zu der Brust, im männlichen Alter aber zum Unterleib und dieses sei das günstigste, vorausgesetzt, dass der Hämorrhoidalabfluss zustande komme. Dieser sei daher den meisten Konstitutionen heilsam und ihn herbeizuführen und zu erhalten, gilt für Stahl als die Aufgabe des Arztes. Die Plethora abdominalis sieht er als die Quelle der meisten chronischen Krankheiten an.

Die Hypochondrie namentlich ist durch diese Plethora bedingt, und schon die zu geringe Flüssigkeit des Blutes vermag die hypochondrischen Zufälle auf rein materielle Weise hervorzurufen. Soll der Körper nicht gestört, sondern erhalten werden, so steht das sicherste und anwendbarste Heilmittel allein der Natur zu Gebote: durch angemessene Vermehrung der Bewegungen das ungünstige Verhältnis des zu bewegenden Stoffes nicht nur zu kompensieren, sondern auch zu verbessern.

Mit dieser Lehre Stahls stehen natürlich die Publikationen seiner Schüler gut im Einklang, so die Dissertation des Michael Ernestus Deville aus Gotha über die Hämorrhoiden (Erfurt 1733), die des

Christian Augustinus Wilhelm aus Greiz: De Catarrho suffocativo (Erfurt 1738), welch letzterer Autor besonders von der Plethora der Lungen spricht und in seiner Arbeit eigentlich in guter Form den Zustand beschreibt, den viel später Professor von Basch als Lungenschwellung und Lungenstarrheit bezeichnet hat. Auch das *Temperamentum sanguineum* beschreibt Wilhelm sehr deutlich, welches zur Plethora neige, spricht von der übermäßigen Ernährung durch Speise und Trank: „auf starcke Güsse folgen starcke Flüsse!“, Zur Therapie des plethorischen Leidens rechnet Wilhelm zunächst die *Diaphoretica tum media, tum fixa ut et volatilia*, die *Purgantia* und die *Klystiere*: den *Purgantien* werden bei einem *Paroxysmus* substituiert die *Klystiere*, weil das *Klystier* stärker und schneller reizt und entleert als die *Purgantien*.

So hat sich die Lehre von der Plethora, wie schon oben bemerkt, beinahe unberührt durch die anatomischen Entdeckungen durch die Jahrhunderte fortgezogen, und wir sehen aus den *Aphorismen* des trefflichen Boerhaave (*Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis* — Magdeburg 1738), dass sich bis zu ihm nicht viel geändert hat.

Boerhaave schreibt S. 63/64 über die Krankheiten, die durch eine Kreislaufstörung und durch die Plethora entstehen, folgendermaßen:

„Defectu motus circulatorii morbi fiunt in humoribus illi, qui proxime accedunt ad hos, qui quiescentibus spontanei nascuntur. Modo bene consideretur aer, qui admissus corruptiones spontaneas accelerat, quae aliter, eo secluso, lentiores. (58. ad 80.) adeoque intellectus, & curatio horum inde peti debet. Atque ex his omnibus plethorae indoles causa, effectus, signa, remedia intelliguntur, si ad sequentia animus advertitur.

Plethora est copia boni sanguinis maior, quam quae ferre possit eas mutationes, quae vitae ineuitabiles accidunt, nisi inducantur morbi.

Hanc generat omnis causa, quae multum laudabilis chyli, & sanguinis conficit, simulque horum attenuationem, consumptionem, perspirationem, impedit.

Quo spectat vis contractilis viscerum chylopoeorum magna, vt & in corde & arteriis; simulque laxior venarum, & caeterorum vasculorum compages; cibi blandi, facile in chylum resoluendi; somnus multus, animus sedatus; quies musculosa, consuetudo mittendi sanguinis, naturalis, artificialis.

Effectus plethorae omnes pendent a rarefactione, quae maiori velocitati, atque inde nato calori, aut causis aliis, per solam observationem cognoscendis, adscribenda: hinc arteriarum dilatatio tam sanguiferarum, quam lymphaticarum; mutata secretio; compressio generis venosi sanguiferi & lymphatici; suffocatio circulatorii; imflammatio; vasorum ruptura; suppuratio; gangraena; mors.

Itaque facile cognoscitur praesens; praevidentur futuri effectus.

Curatio absolvitur missu sanguinis; labore; vigiliis; cibo acriori post euacuationes; omissione euacuationum sensim introducta.

Die Neigung zu grossen und starken Aderlässen bei der wirklich vorhandenen oder vermeintlichen Plethora äusserte sich dann später in der düsteren Zeit des blinden Vampirismus: siehe Naumanns „Handbuch der medizinischen Klinik“ (Berlin 1830), ein Autor, der reichliche Aderlässe, zwei- bis dreimal am Tage wiederholt, empfiehlt: „In der That hängt die Rettung einzig und allein von schnellen, starken, mit dreister Hand unternommenen Blutentziehungen ab.“ —

Im zweiten Drittel des 19. Jahrhunderts erfuhr die Medizin eine ungeheure Umwälzung, die grösste seit den Tagen des Hippokrates. Während bisher die Humores als der Sitz allen physiologischen und pathologischen Geschehens angesehen wurden, änderten sich die Anschauungen vollkommen durch die Entdeckung der Pflanzenzelle durch Schleiden und der tierischen Zelle durch Schwann, welchen Entdeckungen die Zellulärpathologie Virchows die Krone aufsetzte. Die Anschauungen der Schulmedizin wandelten sich unter solchen Einflüssen vollkommen; die frühere Humoralpathologie wurde verächtlich als etwas vollständig Abgetanes betrachtet und belächelt. Dieser Gemütszustand der Schulmediziner dauerte ca. 50 Jahre, bis durch die Herstellung des Diphtherieheilsersums durch Behring die Wichtigkeit der Humores, die Wichtigkeit des Blutes, das Goethe in seinem Faust durch Mephistopheles als einen „besonderen Saft“ bezeichnen lässt, wieder in den Vordergrund trat, und seitdem schwimmen wir in der Schulmedizin unbeschadet aller zellulärpathologischen Erkenntnis wieder ungescheut und unbestraft im humoralpathologischen Fahrwasser.

Es ist selbstverständlich, dass solche kolossale Umwälzungen nicht ohne Einfluss auf die Anschauungen über die Plethora bleiben konnten, und so finden wir denn in den Lehr- und Handbüchern der Medizin in den nächsten 50 Jahren im Vergleiche zu den früheren Zeiten relativ wenige Andeutungen über den Zustand der Plethora abdominis. Nur Bamberger schildert die Plethora abdominalis in seinem Lehrbuche der Krankheiten des Herzens (Wien 1857, Verlag von Wilh. Braumüller) in allerdings klassischer Weise. Er spricht von den vorzugsweise mechanisch-hyperämischen Zuständen der sogenannten Plethora abdominalis, deren altherwürdiges Bild sich in der That bei Herzkranken oft im ausgesprochensten Grade findet. Ihr nächster Grund ist die verlangsamte und erschwerte Blutbewegung in der unteren Hohlvene und mittelbar in der Pfortader und es treten die Erscheinungen derselben bei Krankheiten der venösen Klappen früher und in höherem Grade als bei jenen der arteriellen ein, obwohl sie auch bei diesen, sobald sie auf die venöse Zirkulation nachteilig zu wirken beginnen, nicht lange vermisst werden. Indess sind im allgemeinen die Folgen für die Verdauungsorgane weder so konstant, noch so sehr in die Augen fallend und verhängnisvoll als jene, die das Respirationsorgan betreffen; es ist immerhin nicht selten, dass bei Herzkranken die Funktionen der Verdauung und Assimilation verhältnismässig wenig gestört sind und es gilt dies besonders für die früheren Zeiträume. — Die Kreislauf-

hemmung in der unteren Hohlvene setzt sich zunächst auf die in sie einmündenden Lebervenen fort, die dadurch bis in ihre im Zentrum der Leberläppchen gelegenen Ursprungswurzeln erweitert werden und dadurch zu einer ähnlichen Erweiterung und Kreislaufverlangsamung der feinsten, in die Leberläppchen eindringenden Pfortaderzweige führen, die sich auf dem Stamm der Pfortader und die denselben konstituierenden Venen: *lienalis*, *gastrica*, *mesent. sup. et infer.*, fortsetzt. Hieraus entsteht zunächst an der Leber jene Veränderung, die als Muskatnussleber bekannt und die wesentlich in einer stärkern, manchmal nur partiellen Blutüberfüllung der venösen Lebergefäße begründet ist.

Als Therapie empfiehlt Bamberger genaue Regelung der Lebensweise, der Diät, Anregung der Hauttätigkeit, angemessene körperliche Bewegung, laue Bäder, Massagen und leichte Diaphoretika sowie Ableitung auf den Darm mit den bekannten mineralischen und salinischen Abführmitteln. Bamberger hebt hervor, dass, wenn in dieser Weise der Kreislauf mehr indirekt geregelt werden müsse, man die Frage aufwerfen könne, ob es nicht besser sei, direkt durch allgemeine Blutentziehungen den Kreislaufhindernissen zu begegnen, eine Methode, die er keineswegs mit Stillschweigen zu übergehen, aber auch nicht unbedingt empfehlen zu sollen glaubt, wobei er nicht behaupten will, dass die Venaesektion nicht unter Umständen von Vorteil sein könne. Merkwürdigerweise empfiehlt der grosse Kliniker den Einlauf nicht verbaliter! Siehe Bamberger: Lehrbuch der Krankheiten des Herzens (Wien 1857, Verlag von Wilhelm Braumüller).

In dem zwanzig Jahre später erschienenen Ziemssenschen Handbuch, Band VIII, spricht Thierfelder in der I. Abteilung: Leberkrankheiten, über die Zirkulationshindernisse in der Leber, die durch alles, was den Abfluss aus den Lebervenen in die untere Hohlader erschwert, verursacht werden. Die bei weitem häufigste Ursache einer Hemmung des Blutstromes in den Lebervenen ist die Zunahme des Seitendruckes in der unteren Hohlvene infolge jener funktionellen Insuffizienz des rechten Herzens, welche bei einer Reihe wichtiger Krankheiten der Respirationsorgane und des Herzens selbst früher oder später einzutreten pflegt. Wenn bei genannten Krankheiten eine Hypertrophie der Wandungen des erweiterten rechten Ventrikels überhaupt nicht zustande kommt oder doch nicht den zur Bewältigung des vermehrten Inhaltes erforderlichen Grad erreicht, oder wenn dieselbe, was der gewöhnlichere Fall ist, im weiteren Verlaufe ungenügend wird, so entsteht eine Überfüllung des gesamten Körpervenensystems, an welcher die in dasselbe eingeschaltete venöse Blutbahn der Leber an erster Stelle teilnimmt. Diese periodische Hyperämie des Organs kann bei Personen, welche zu viel oder zu häufig Nahrung zu sich nehmen, allmählich zu einer anhaltenden, wenn auch dem Grade nach schwankenden werden. Will man die Entstehung der letzteren lediglich darauf zurückführen, dass die stärkere Füllung der zuführenden Gefäße zu lange dauert und zu oft wiederkehrt,

so wird man als ihre nächste Ursache eine Erweiterung dieser Gefäße mit einer dem vermehrten Inhalt entsprechenden Hypertrophie ihrer Wandungen (aktive Dilatation) annehmen müssen. Eine solche ist aber als Folge der hier in Rede stehenden Einflüsse an den Pfortaderwurzeln noch von Niemandem nachgewiesen worden und die fragliche Hypothese lässt sich vor der Hand um so eher entbehren, als sich für die Erklärung des Zustandekommens der habituellen Leberhyperämie durch übermäßige Nahrungszufuhr in der Regel noch andere besser begründete Momente darbieten. Der hauptsächlichste Grund des Missverhältnisses zwischen Einnahme und Verbrauch liegt bei der Mehrzahl der betreffenden Individuen in sitzender Lebensweise und relativ zu geringer Muskeltätigkeit überhaupt; da man nun bekanntlich im Sitzen oberflächlicher atmet als im Stehen und selbst als im Liegen und da man im gesunden Zustande zu tiefen Inspirationen fast nur durch stärkere Körperbewegungen veranlasst wird, so fällt unter den genannten Verhältnissen ein wichtiges Moment für die Beförderung des Stromes in den Lebervenen weg: das der Leber reichlicher zugeführte Blut fließt langsamer ab und der nachgiebigste Abschnitt ihres Gefäßsystems, das Kapillarnetz, wird überfüllt. Auf dieselbe Weise, d. h. durch Beschränkung der Ausgiebigkeit der Atembewegungen, wirken in solchen Fällen gewöhnlich auch noch andere Umstände begünstigend auf die Entstehung der Leberhyperämie, so die Ausdehnung des Magens durch die grosse Menge der Ingesta, die nicht selten vorhandene Ansammlung von Fäzes und von Gasen im Darmkanal<sup>1)</sup> und die so häufig bei gesteigerter Ernährung sich entwickelnde Fettleibigkeit, die durch die Massenzunahme des Bauchinhalts und besonders der Bauchwandungen die Abflachung des Zwerchfells erschwert. Die Fettleibigkeit kann aber auch noch von einer anderen Seite her zur Blutanhäufung in der Leber führen: wenn nämlich übermäßige Ablagerung von Fett im subepikardialen Bindegewebe eine Verdünnung der Muskelsubstanz des Herzens und zumal des rechten Ventrikels zur Folge hat, so tritt in dem Maße, als dessen Triebkraft abnimmt, an die Stelle des vermehrten Zuflusses zur Leber der gehemmte Abfluss aus derselben.

Der vermehrte Umfang der Leber macht sich dem Kranken meistens durch ein Gefühl von Völle oder Spannung im rechten Hypochondrium bemerklich, das durch stärkere Atembewegungen und durch

---

<sup>1)</sup> Dass, wie Frerichs annimmt, ausgebreitete Gasentwicklung und Anhäufung von Fäkalstoffen im Darmrohre, indem sie das Blut von den Wurzeln der Pfortader gegen den Stamm und die Leber dränge, vorübergehende Hyperämie dieses Organs herbeiführen könne, halten wir nicht für wahrscheinlich. Ein Druck auf die Darmwand, der stark genug ist, um die Venen derselben zu verengen, bewirkt notwendig in noch höherem Grade eine Verringerung des Lumens ihrer Kapillaren; die dadurch bedingte Vermehrung der Widerstände in letzteren vermindert die Menge des in sie einströmenden Blutes und die Geschwindigkeit des Strömens in ihnen; infolgedessen gelangt weniger Blut und dieses noch dazu mit geringerer Kraft in die Venen des Darms: der Zufluss zur Pfortader muss mithin abnehmen.

äusseren Druck gesteigert wird. Nur wenn die Hyperämie bei langsamer Entstehung auf einem mäßigen Grade bleibt, sind für gewöhnlich keine abnormen Sensationen vorhanden; jedoch pflegt auch dann der von den Rippen nicht gedeckte Teil der Drüse gegen Druck empfindlich zu sein. Wenn dagegen die Schwellung sich rasch entwickelt, wie bei den akuten Fällen in heissen Gegenden und manchmal bei traumatischer und bei menstrueller Hyperämie, oder wenn sie, wie nach der Aufnahme reichlicher und reizender Ingesta, eine rasche Steigerung erfährt, so kann sie von lebhafterem Schmerz in der Lebergegend, der das Atmen und die rechte Seitenlage erschwert, und mitunter auch von Schmerz in der rechten Schulter begleitet sein. Ist es infolge anhaltender Stauung allmählich zu einer sehr beträchtlichen Volumszunahme gekommen, so verursacht nicht selten das Liegen auf der linken Seite eine Vermehrung der subjektiven Beschwerden.

Über die gastrischen Symptome spricht er sich Seite 65 aus: Gastrische Symptome finden sich in sehr vielen Fällen; die ihnen zugrunde liegende Affektion des Magens und Darmes ist aber nicht eine Folge der Leberhyperämie, sondern entsteht aus derselben Ursache wie diese. So führt bei den oben genannten Krankheiten der Atmungs- und Kreislaufsorgane das Fortschreiten der Stauung von den Leber-venen auf die Pfortader und deren Wurzeln zu venöser Hyperämie der Wandungen des Digestionstraktus, die sich durch Erscheinungen der gestörten Verdauung und verlangsamten Peristaltik, mitunter auch durch Anschwellung der Hämorrhoidalvenen kundgibt. Die nämlichen Symptome gesellen sich häufig zu denjenigen der Leberhyperämie bei Gourmands und Trinkern, weil es durch die sich täglich wiederholende Reizung der ersten Wege in deren Schleimhaut (und Muskularis?) früher oder später zu Nutritionsstörungen kommt. Auch bei den verschiedenen in der Ätiologie angeführten Infektionskrankheiten besteht neben der Leberhyperämie meistens eine Affektion der Verdauungsorgane; sie hängt aber mit jener nur insofern zusammen, als beide Koeffekte der Einwirkung des Infektionsstoffes sind.

Als Therapie empfiehlt Thierfelder ebenfalls in erster Linie die Abführmittel, besonders die Quellen von Karlsbad, Marienbad, Tarasp, Franzensbad, Elster und Kissingen, eventuell auch die eigentlichen Bitterwässer: Saiduwässer, Ofener usw.

In dem weitere zwanzig Jahre später erschienenen Nothnagelschen Handbuch (Wien 1903, Verlag von Alfred Hölder) spricht sich von Krehl kurz über den „theoretisch ganz unklaren, aber dem Arzte wohlbekannten Zustand von Plethora abdominalis“ aus, bei dem auch er eine sogenannte ausleerende Kur mit alkalisch-salinischem Brunnen anwenden will. — — —

Auf Grund schärfster Überlegungen und der genauesten experimentellen Basis, sowie gestützt durch die von ihm selbst inaugurierte Methode der klinischen Blutdruckmessung hat v. Basch neue Bahnen der Beurteilung auch unseres Themas, nämlich der Plethora abdominalis beschritten. Grundlegend war für ihn das Urteil über

die gleichmäßige oder ungleichmäßige Arbeit beider Herzhälften, wobei sich ihm immer die Symptome der Stauung in den Venensystemen aufdrängten. Die venöse Stauung in dem Pulmonalsystem erzeugte die v. Basch aufgestellte und experimentell des genauesten begründete Lungenschwellung und Lungenstarrheit. Die Überlastung des rechten Ventrikels ist die Folgeerscheinung dieses Symptomenkomplexes. Sie ist ein Glied in dem *circulus vitiosus*, der durch die Insuffizienz des linken Ventrikels geschaffen wird. Dieser Überlastung des rechten Ventrikels eine kompensatorische Bedeutung zuschreiben zu wollen, heisst: einen logischen Gewaltakt begehen. Die Insuffizienz des rechten Ventrikels aber ist es, die durch Drucksteigerung im System der Körpervenen besonders auch jenen Zustand hervorruft, den wir als *Plethora abdominalis* bezeichnen. Die ständige Überlastung des Systems der Darmgefässe führt schliesslich und endlich zur Angiosklerose. Wir finden hier die Tatsache, dass die Bedingungen, welche die Gefässwiderstände veranlassen und auch zu einem dauernden Zustande gestalten, prävalieren. Die dauernde Etablierung von erhöhten Widerständen ist die Ursache, oder wenn man lieber sagen will: die Konsequenz der beginnenden Angio- und Arteriosklerose. Es ist an dieser Stelle nicht der Platz, sich über die Lehre Baschs von der Angiosklerose in ausführlicher Form auszusprechen, aber es ist selbstverständlich, dass alles, was über Blutdrucksteigerung und Gefässveränderungen im Gefolge oder als Ursache derselben in der Literatur vorhanden ist, auf diesen grossen Meister des Kreislaufs zurückgeht. Seine Erfindung der klinischen Blutdruckmessung hat erst die ganzen Erfahrungen und Erörterungen ermöglicht, von denen die Lehrbücher des Kreislaufs erfüllt sind. Basch tritt auf Grund der Blutdruckmessung und der damit verbundenen klinischen Beobachtung für die leichte salinische Trinkkur ein, die durch pflanzliche Purgantien unterstützt werden soll. Die genaue Schilderung des plethorösen Krankheitsbildes behalte ich mir vor weiter unten zu bringen. Festzustellen aber ist, dass ohne Baschs Untersuchungen die weitere Förderung der Lehre von der *Plethora* unmöglich gewesen wäre.

In der neueren Zeit sind die Untersuchungen über unseren Gegenstand recht spärlich gewesen. Ich verweise noch auf die Arbeit von Rosenbach-Breslau über *Hepatitis simplex* nebst Bemerkungen über *Plethora abdominalis* und hämorrhoidale Zustände (*Archiv für Verdauungskrankheiten* 1896, Band I, Seite 7 ff.). Rosenbach macht eine Hyperämie der Unterleibsorgane auch für die *Perihepatitis* verantwortlich. Die Hyperämie ist nach seiner Ansicht häufiger aktiv als passiv durch die Erhöhung des Blutzufusses zu den durch reichliche Ernährung gereizten Geweben. Er spricht also von einer Fähigkeit des gereizten Gewebes, mehr Blut aufzunehmen, also von einer wirklichen funktionellen *Plethora*, obwohl er auch die mechanische Stauung nicht unterschätzt, die hier schneller und sicherer zutage tritt als anderswo. Also: mechanische Stauung, aktive und auch passive Kongestion. Er empfiehlt frühzeitige Ableitung auf den Darm.

Etwas ganz Anderes, auch durchaus Gegenteiliges ist natürlich die Lehre Ortners („Zur Klinik der Angiosklerose der Darmarterien“, Wiener Klinische Wochenschrift 1902, Seite 1166), wo es sich bei den von diesem Autor beschriebenen angiosklerotischen Anfällen unzweifelhaft um ischämische Anfälle handelt: Schmerzen zwei bis drei Stunden nach jeder grösseren Mahlzeit, abnormer Blähungs- und Spannungszustand des Bauches, besonders der Unterbauchgegend, Atembeklemmung, qualvolles Luftausstossen und allgemeines Unbehagen. An Stelle des früher regelmäßigen Stuhlganges tritt hartnäckige Obstipation ein — innere Abführmittel nützen nichts, nur Irrigationen bringen Erleichterung (sehr wichtig!). Die Beschwerden besserten sich nach einem forzierten Spaziergange. Es kann sich also hier bei den Symptomen, wie sie Ortner schildert und wie ich ausdrücklich hervorheben möchte, nicht um venöse Stauungserscheinungen handeln, die natürlich durch eine körperliche Anstrengung nur gesteigert werden würden.

In der weiteren Zeit hat Jürgensen eine Arbeit über „Zwerchfellhochstand und Kreislauf“ (Archiv für Verdauungskrankheiten 1910, Band XVI, S. 419 ff.) veröffentlicht, in der er in sehr ausführlicher Weise plethorische Zustände schildert, ohne sich offenbar darüber klar zu sein, dass die von ihm beschriebenen Zustände von Zwerchfellhochstand verbunden mit Kreislaufstörungen in recht anschaulicher Art Zustände von Plethora darstellen. Auffallend ist, dass Jürgensen als die Konsequenz des Zwerchfellhochstandes besonders das Hinausrücken des Herzspitzenstosses und eine entsprechende Verbreiterung der Herzdämpfung nach links beschreibt, im strikten Gegensatz zu den gleich zu erwähnenden Beobachtungen von Schütz, der die Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts als ein besonderes Symptom kundgibt. Es ist auffallend, dass Jürgensen, der diese Arbeit aus dem Dapperschen Sanatorium in Kissingen und auf Anregung eines Klinikers wie des Herrn von Noorden publiziert hat, den Namen der Plethora abdominis überhaupt nicht erwähnt. Als Therapie empfiehlt er die Kissinger Kochsalzquellen, kohlen-saure Bäder und daneben systematische Atemübungen sowie Entfettungskuren.

In zwei Arbeiten hat der verstorbene Privatdozent Schütz, Wien-Marienbad (Medizinische Klinik 1912, Nr. 41, S. 1654 und Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie 1921, Band 25, S. 392) es unternommen, die Plethora abdominalis neuerdings zu beschreiben. Er unterscheidet richtig die Plethora universalis und die Plethora abdominalis und bezieht sich auf die Versuche von Cohnheim und Lichtheim, nach denen eine wirkliche Vermehrung der absoluten Blutmenge unmöglich ist. Schütz beschreibt die Klagen des Plethorikers, erwähnt die Tatsache, dass gewöhnlich beim Plethoriker die Diagnose Fettherz gestellt wird und teilt mit, dass er gelegentlich von älteren Kollegen den Ausdruck Plethora abdominalis gehört habe, wobei er ganz offenbar die Literatur nicht studiert und insbesondere von den Publikationen Baschs nichts gewusst hat. Er erinnert an

einen Vortrag von Emil Schwarz über Flatulenz, in dem gezeigt ist, dass das Missverhältnis der im Darne gebildeten und zur Resorption gelangenden Gase auf einer passiven Hyperämie und einer verlangsamten Zirkulation in den Abdominalgefässen liegt. Der klinische Ausdruck dieser Tatsache ist: der Meteorismus sowie eine vergrösserte Leber. Es ist selbstverständlich, dass Schütz mit der ganzen Schilderung des Krankheitsbildes überhaupt nichts Neues bringt. Neu und brauchbar ist nur das von den Marienbader Ärzten neuerdings als Schützsches Symptom bezeichnete Zurückgehen der Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts beim Zurücklegen des Oberkörpers des Patienten. Unverständlich bleibt, dass Schütz, der doch in Marienbad praktiziert hat, das Lebenswerk des 1905 verstorbenen Professors v. Basch so wenig gekannt hat.

Vom psychiatrischen Standpunkt hat sich Max Löwy in seiner Arbeit über „Motorische Unruhebilder“ (Prager Medizinische Wochenschrift, Band 37) zur Sache geäußert und festgestellt, dass tatsächlich im Gefolge der Plethora abdominis wichtige seelische Veränderungen bei den Patienten auftreten.

Ich bin mit der Schilderung der Literatur, soweit ich sie überblicke, zu Ende und habe nun die Aufgabe, meine eigene Auffassung und meine Erfahrungen zu beschreiben, die mich veranlassten, so tief in diese Materie und in das Studium einer sich über 2300 Jahre erstreckenden Literatur einzudringen.

Als Schüler Baschs waren mir natürlich jene Erwägungen nicht fremd, die dieser grosse Meister des Kreislaufs in der Angelegenheit der Plethora abdominis, ihrer theoretischen Begründung und praktischen Auswertung angestellt hat. Aber auch bei Basch finde ich nirgends (einige seiner einschlägigen Arbeiten in der Zeitschrift „Wiener Medizinische Presse“ waren mir bisher nicht zugänglich) eine genaue Schilderung dieses Krankheitszustandes mit allen seinen Konsequenzen. Und so will ich denn als sein getreuer Schüler versuchen, den krankhaften Zustand, den wir mit Plethora abdominis oder Plethora abdominalis bezeichnen, zu beschreiben, seine Ätiologie, seine klinische Symptomatologie und die Behandlungsmethode niederzulegen. Ich bin mir dabei bewusst, dass dies zum ersten Male in der gesamten Weltliteratur geschieht, da sich eben bisher niemand die Zeit genommen hat, die umfassenden literarischen Studien anzustellen, die dazu nötig sind, und sich auch niemand in der modernen Zeit mit den anatomisch-physiologischen Grundlagen beschäftigt hat, wie sie uns besonders das Lebenswerk Baschs vermittelt.

Also zuerst: die Plethora abdominis ist ein Zustand und keine Krankheit. Die Plethora abdominis entsteht oder kann entstehen auf zweierlei Weise: meistens auf dem passiven, aber auch vielfach auf dem aktiven Wege. Ich erinnere mich ganz genau des ersten Falles, der mich auf die genauere Beobachtung plethoröser Zustände im Unterleibe hinlenkte. Es handelte sich um einen angesehenen Fabrikanten

aus Nordböhmen, der zehn Jahre lang von einem Sanatorium und einer Wasserheilanstalt in die andere gewandert war, stets unter der Flagge „Fettleibigkeit“ segelnd. Als der Patient total entkleidet vor mir stand, sah ich einen Mann von — wie wir heute sagen würden — pyknischem Habitus (der Ausdruck war mir damals, d. h. vor etwa 20 Jahren unbekannt), mit ganz dünnen Ärmchen und Beinen, mäßig entwickeltem, aber auch nicht schmalem Brustkorb, hängenden Schultern und einem ungeheuren Unterleib, dessen Umfang in Nabelhöhe ich mit 128 cm feststellte. Der klinische Eindruck, den dieser Patient auf mich machte, war dermaßen überwältigend, dass ich sofort auf die für solche Fälle einzig richtige Therapie verfiel. Ich kniff den Patienten seitlich in seine Bauchhaut und ersuchte ihn, selber eine Falte derselben zwischen zwei Finger zu nehmen, und machte ihn nachdrücklich darauf aufmerksam, dass bei einer so dünnen Bauchdecke wie der seinen sowie bei seinen dünnen Armen und Beinen von einer Fettleibigkeit doch überhaupt keine Rede sein könne. Die Auffassung der Leiter der sämtlichen Sanatorien, welche er bisher frequentiert habe, könne einfach nicht richtig sein. Als Therapie leitete ich sofort ein: ausgiebige hohe Darmspülungen mit einem weichen, weit in das Rektum hinaufgeführten Darmschlauch, wobei es mir allerdings unter Überwindung anfänglicher Widerstände gelang, dem Patienten sukzessive erst einen halben, dann einen ganzen, anderthalb und später zwei Liter lauwarmen Wassers einzugießen. Das Resultat solcher therapeutischen Bemühungen war im höchsten Grade frappant: es gelang im Verlaufe der ersten Woche bei täglichen hohen Darmspülungen und Allgemeinmassagen sowie dreimaliger Anwendung von elektrischen Bädern in der Woche den Leibesumfang des Patienten in Nabelhöhe von 128 auf 114 cm zu vermindern. Dieses Resultat war dermaßen frappant, dass es nicht nur dem Patienten, sondern auch mir und meinem damaligen Heilgehilfen ganz enorm imponierte. Ich habe seitdem diese Therapie nie wieder verlassen und besitze darüber eine nunmehr 20jährige genaue klinische Erfahrung. Es ist selbstverständlich vollkommen ausgeschlossen, bei diesen Patienten im Anfange, nämlich bevor eine starke Gasentleerung des Unterleibes stattgefunden hat, mit irgendwie kräftiger Bauchmassage vorzugehen, denn damit würde man natürlich nur die Widerstände im System der Bauchorta sehr stark steigern, das linke Herz schrecklich belasten und ausserdem das Zwerchfell noch weiter hinauftreiben als es ohnehin durch eine solche Gasansammlung im Bauche hinaufgetrieben ist. Die Hinauftreibung des Zwerchfelles verschlechtert natürlich wiederum die Leistung des linken, aber auch des rechten Herzens und erhöht damit die Stauungen im venösen System, besonders in dem der Vena cava inferior, natürlich auch in dem der Vena portae.

Wenn ich auch vielleicht nie wieder in meiner ganzen Tätigkeit einen so eklatanten Fall gesehen habe, bei dem ich übrigens im Laufe von weiteren drei Wochen der Behandlung den Taillenumfang bis auf 108 cm herabgehen sah, so habe ich doch alljährlich eine grössere Anzahl von Menschen untersucht und behandelt, bei denen in stärkerem oder in

geringerem Maße dieser Zustand ausgeprägt war: starke Auftreibung des Unterleibes, in einem deutlichen Missverhältnis stehend 1. zur Weite des Brustumfanges in Höhe der Brustwarzen (tiefste Ausatmung bis tiefste Einatmung, davon genommen das Mittel) sowie 2. im Missverhältnis stehend zu der vielleicht mäßig vorhandenen allgemeinen Fettleibigkeit und zu der Dicke des Fettpolsters unter und in den Bauchdecken. Die Patienten kommen meistens mit der Klage, sie seien fettleibig. Durch Herausheben der Hautfalte im Unterleib zwischen zwei Fingern beweis ich den Patienten das Unzutreffende dieser Auffassung. Von der Tatsache des Zwerchfellhochstandes habe ich mich im Laufe der 20 Jahre immer und immer wieder überzeugen können. Die von Jürgensen behauptete Verbreiterung der Herzdämpfung und das Hinausrücken des Spitzenstosses nach links habe ich seltener gesehen als die Hinausrückung der Herzdämpfung nach rechts über den rechten Sternalrand hinaus, sowie das neuerdings von mir ständig und methodisch gesuchte und festgestellte Schützsche Symptom. Hierzu kommt die Herauftreibung der beiden Lungenspitzen in den Supraklavikulargruben, welche mir durch zwei jahrzehntelange Beobachtung schon längst bekannt war, auf die mich aber neuerdings Herr Professor Max Lôwy (Prag-Marienbad) noch besonders aufmerksam gemacht hat. Die Töne am Herzen sind vielfach rein, oft leise, der Blutdruck braucht keinesfalls gesteigert zu sein. Eine Blutdrucksteigerung würde bedeuten, dass bereits Erhöhungen der Widerstände in den Verzweigungen der Arteria mesenterica superior vorliegen, entweder pseudoangiosklerotischer oder angiosklerotischer Natur. Solche Veränderungen brauchen aber bei der Plethora abdominis noch gar nicht vorhanden zu sein. Die Plethora abdominis gründet sich vielmehr, was ihren Ursprung anlangt, auf ganz anderen Ursachen.

Maßgebend ist in erster Linie die körperliche Inaktivität: bürokratische Lebensweise, Überfüllungen des Magen-Darmkanals durch allzu reichliche Aufnahme von Speisen, Getränken und Reizmitteln. Es scheint mir doch so, dass wirklich durch dauernd überreichliche Inanspruchnahme des Magen-Darmkanals aktive Hyperämie im Bereiche der Darmgefäße erzeugt werden kann, die ihrerseits bei starker Inanspruchnahme der Chylusgefäße naturgemäß auch grössere venöse Hyperämie erzeugen muss. Ist dieser Zustand einmal gewohnheitsmäßig etabliert, ist durch körperliche Inaktivität die Leistungsfähigkeit des bei solchen Leuten natürlich nicht jünger werdenden Herzens herabgesetzt, so tritt zweierlei ein: 1. zunächst Vergrößerung der arteriellen Strombahn im Darmgebiet, Erweiterung der arteriellen Gefäße, wobei man allerdings nicht vergessen darf, dass neben oder nach den starken erweiternden Reizen auf den Darm durch reichliche Speise und alkoholische Getränke die gleichzeitig oder nachher einsetzende Wirkung des Nikotingenusses sich direkt vasokonstriktorisch entgegensetzt. Zu der körperlichen Inaktivität gesellt sich als erstes weiteres Moment der Schwäche die des linken Ventrikels, welche zu einer mäßigen Lungenschwellung und -starrheit führt, und als weiteres Moment die Schwäche des rechten

Ventrikels, der, durch die Widerstände im Lungenkreislauf stärker belastet, nunmehr weniger rasch und vollständig das Blut aus dem Stromgebiet der Vena cava inferior aufsaugt. Das Resultat ist die Stauung und Drucksteigerung im Gebiete der ganzen Vena cava inferior, selbstverständlich in erster Linie auch in der Leber und der Leberschwellung entsprechend auch im Pfortadergebiet. Dass die Stauung im Pfortadergebiete die Gasresorption im Darmgebiete behindert, ist durch die Untersuchungen von Schwarz bekannt. Die Entleerung der Darmgase geschieht normaliter nur zum geringeren Teile auf dem Wege der Entleerung von Blähungen durch den After; die grösste Menge der im Darne gebildeten Gase wird von der Darmwand selbst resorbiert. Infolge der Stauung tritt ausser der Leberschwellung wenn auch nicht die vermehrte Bildung, so doch die verminderte Aufsaugung der Darmgase auf, der Leib schwillt an und zwar in einer Weise, die in keinem Verhältnis zum Fettpolster des Patienten in den Bauchdecken steht. Es tritt vielfach eine halbkugelförmige oder dreiviertelkugelförmige Anschwellung des Unterleibes auf, die sich, wie eben gesagt, bei nicht entsprechendem Fettpolster sehr deutlich vom unteren Rippenbogen abhebt und dem einigermaßen aufmerksamen Beobachter niemals entgehen kann. Merkwürdig ist und bleibt es, dass die Mehrzahl der Ärzte diese Form der Aufblähung des Unterleibes einfach nicht diagnostiziert, sondern immer noch von Fettleibigkeit und Fettbauch spricht. Damit ist natürlich nicht gesagt, dass mit der plethorösen Auftreibung des Unterleibes nicht eine Vermehrung des Fettgehaltes der Bauchdecken verbunden sein kann. Dies kann selbstverständlich der Fall sein, nur sind Plethora und Adipositas zweierlei.

Die durch die mangelnde Gasresorption nunmehr meteoristisch aufgetriebenen Därme werden durch den Gasgehalt nach dem obersten Punkte getrieben: daher der Hochstand des Zwerchfelles, daher die Herzverdrängung, welche selbstverständlich in der horizontalen oder flacheren Körperlage teilweise zurückgeht: daher das Schützsche Symptom. Die Zwerchfellverdrängung nach oben bedingt Verdrängung und Breitlagerung des Herzens, wobei sich häufig, besonders auch röntgenologisch der Zustand offenbart, dass linkerseits die Zwerchfellkuppe 1 bis 2 cm tiefer steht als rechts. Dass das solcher-gestalt hinaufgetriebene und gedrückte Herz unter diesen Umständen natürlich nicht besser arbeitet als zuvor, ist ohne weiteres klar. Die Hochtreibung des Zwerchfelles dokumentiert sich übrigens auch perkussorisch, besonders im Hochsteigen der Leber-Lungengrenze, weniger der Lungen-Milzgrenze. Röntgenologisch ist sie auch durch Porges und Preminger verifiziert worden. Die verschiedenen Grade der Unterleibsstauungen und der durch sie bedingten Gasbildung sind verschieden zu behandeln:

1. Bei geringeren Graden ist die erste Aufgabe, eine Verminderung der ursächlichen Schädlichkeiten herbeizuführen, das will sagen: Einschränkung der Diät bei leichter Ableitung auf den Darm (salinische und pflanzliche Abführmittel sowie mäßige im Sinne einer Trainierkur aus-

geführte Bewegungen). Sehr interessant ist, dass bereits Erasistratos von langsamen Spaziergängen in sandiger Gegend gesprochen hat.

2. Bei stärkeren Auftreibungen, stärkerer Stauung, ist neben den leichteren Herzmitteln (Konvallaria) zur Stärkung des Herzmuskels und einer entsprechenden Diät die Methode des hohen Einlaufs in der von mir geschilderten Weise sehr zu empfehlen, da sie bei weitem die schnellste Methodik ist zur Entlastung des schwerbedrängten Unterleibs. Es ist nicht richtig, dass bei allen höheren Graden die hohe Darmeingiehung durch die Abführmittel ersetzt werden könnte, welche vielmehr bedeutend langsamer wirken. Überall da, wo es darauf ankommt, stärkere und schnellere Wirkungen zu erzielen, ist der hohe Einlauf das souveräne Mittel. Es war mir natürlich hochinteressant, durch meine literarischen Studien zu erfahren, dass ein Meister unserer Kunst wie Arnald de Villanova solchen Wert auf das Klystier legt: *Clyster est medicamen nobile, benedictum, securae operationis et juvamenti celerrimi!*

3. Bei allen stärkeren Graden von Gasauftreibung soll selbstverständlich mit dem hohen Einlauf begonnen werden bei gleichzeitiger Regelung der Diät und Verordnung salinischer Abführkur (Marienbader, Kissinger usw.), wobei die Allgemeinmassage des Körpers und die bei allen diesen Kranken äusserst erfolgreichen Kohlensäure- und Wechselstrombäder als Hilfsmittel hinzugenommen werden sollen. Mäßige Bewegung je nach dem Kräftezustand der Patienten ist stets am Platze.

4. Ein wenig anders gestaltet sich die Therapie, wenn infolge der plethorösen und sonstigen Überlastung der Unterleibsgefäße bereits Angiosklerose oder Arteriosklerose aufgetreten ist. Bei den mäßigeren Graden derselben kann die bisherige Therapie ja beibehalten werden. Bei den schwereren Graden: *Dyspragia intestinalis arteriosclerotica* Ortners helfen, wie oben erwähnt, die salinischen und sonstigen Abführmittel gar nichts, nur der Einlauf hilft. Aber — und nun kommt ein ganz wichtiges Unterscheidungsmittel: bei der durch die intestinale Arteriosklerose erzeugten Ischaemie beim Ortnerschen Krankheitsbilde wird die konsekutive meteoristische Auftreibung der Därme durch einen kräftigen Spaziergang vermindert, während bei der eigentlichen *Plethora abdominis*, wie ich in einigen Fällen beobachten konnte, unter Umständen ein besonderes, bisher noch nicht beschriebenes Symptom auftritt: das ist nämlich die plethorisch-meteoristische Aufschwellung des Unterleibes gerade infolge bereits mäßiger Körperbewegung. Ein 58jähriger Schmied mit *Plethora abdominis*, Arythmie, Herzschwäche bekommt einen instantanen Anfall von *Plethora* mit stärkster Gasauftreibung nach 300 m weitem Gehen. Dasselbe Symptom habe ich bei einer 62jährigen Frau in deutlicher Weise beobachten können. Also: bei *Dyspragia Ortners* eventuelles Anschwellendes Unterleibes nach Bewegung; bei *Plethora abdominis* eventuelles Anschwellen durch die Bewegung. Ich reklamiere dieses letztere bisher nicht beschriebene Symptom für mich!

5. Es tritt aber ein Zustand ein, wo ableitende Verfahren, Purgieren mit Abführmitteln, hohe Darmläufe usw. zu spät kommen. Dies ist der Fall, sobald eine wirkliche Insuffizienz des Herzmuskels eingetreten ist. In diesen Fällen müssen wir uns auf die eigentlichen Herz- und Nierenmittel beschränken, indem das geschwächte Herz weder Eingiessungen in den Darm, noch auch salinische Abführmittel mehr verträgt und überwinden kann. Ich habe in einem bestimmten Falle, der allerdings beinahe moribund in meine Hände kam, die Grenzen der ärztlichen Kunst auf diesem Gebiete zu meinem lebhaften Bedauern erkennen müssen. Hier ist es vorbei mit allen diesen Maßnahmen, hier tritt nur die medikamentöse Herztherapie in ihr Recht. — — —

Ich bin am Ende. Ich habe den Versuch gemacht, die Brücke zu schlagen von der antiken griechischen Auffassung der Plethora, wie sie der grosse Erasistratos beschrieben hat, über die Literatur des Altertums, des Mittelalters und der neuen und neuesten Zeit hinweg zu dem Krankheitsbilde, welches die neueren Ärzte allerdings in sehr vager und schwankender Auffassung gelegentlich noch mit dem Ausdrucke Plethora abdominis zu bezeichnen, häufig aber gar nicht zu erkennen pflegen. Die moderne Konstitutionsforschung auf internistischem und psychiatrischem Gebiete, das Schlagwort von dem pyknischen Habitus mögen manches zur Klärung der Auffassungen beigetragen haben. Not tat aber, und das ist hiermit geschehen, eine soweit als möglich genaue historische Darlegung der über 2, 3 Jahrtausende sich erstreckenden Gesamtliteratur, um auf solche Weise zu einer Klarheit über das alte und doch auch in unseren Tagen aktuelle Symptomenbild dieses krankhaften Zustandes zu gelangen.

## XXII.

### Über ein neues physikalisches Verfahren zur Erkennung von Krankheitsvorgängen im Körperinnern.

Von

H. Bohnenkamp und J. Schmäh (Mediz. Klinik Würzburg).

M. D. u. H.! Für die Bestimmung von Organen und Krankheitsherden im Körperinnern stehen uns heute vorzugsweise die Perkussion bzw. Auskultation sowie die Röntgenstrahlen zur Verfügung. Gibt es nun physikalisch noch andere Wege für die Diagnostik?

Von den sich bietenden Möglichkeiten unternahmen wir es, die elektrischen Eigenschaften der gesunden und kranken Gewebe im Menschen zu erforschen. Wir prüften auf zwei Arten den Körper in seinen Widerstandsverhältnissen.

1. Wurde der Körper, Brust, Kopf oder das Abdomen mit Hochfrequenzströmen, wie sie heute die Radiotelephonie verwendet, zwischen genau bestimmten Elektroden durchsetzt. Hierbei bekommen

wir als Messergebnis Aussagen über den kapazitiven Widerstand der betroffenen Körperstrecken, wir messen das Gemisch der Dielektrizitätskonstanten der einzelnen Gewebe.

2. Unternahmen wir eine Bestimmung der zusammengesetzten Widerstände des Körpers mit Niederfrequenzströmen (Tonfrequenz). Hierbei werden unter Umgehung von störenden Polarisationserscheinungen Befunde über den Gleichstromwiderstand oder Ohmschen Widerstand und den kapazitiven oder dielektrischen Widerstand erhoben, und es gelingt die Messung des Wechselstromwiderstandes und seine Zerlegung in die Einzelvektoren.

In Abb. 1 (Projektion) sehen Sie die Anordnung für Hochfrequenz. Ein mit zirka 3000 Volt Anodenspannung betriebener Sender von etwa 200 Watt Leistung stellt den Hochfrequenzgenerator dar, der ungedämpfte Schwingungen abgibt. Mit ihm ist lose gekoppelt der Messkreis. Er besteht aus einer streng seitengleich angeordneten Hochfrequenz-Messbrücke, die wegen der notwendigen weitgehenden Entdämpfung des schwingenden Systems mit Resonanz arbeitete. Der Schwingkreis wird geschlossen durch eine geeichte Kapazität und parallel dazu durch den zu messenden Körperteil. Die seitlich angeschlossene Verstärkerröhre entdämpft den hochfrequenten Schwingkreis — zirka 1000000 pro Sekunde — induktiv bis an die Grenze der Selbsterregung. Im induktiv erregten Indikatorkreis mit Detektor und entlastender Doppelgitterröhre liegt ein empfindliches Zeigergalvanometer. — Die Messung erfolgt einfach durch Drehung des Messkondensators, bis das Zeigergalvanometer einen Höchstwert erreicht. Es ist dann die erstrebte Resonanz eingetreten. — Der abgelesene Wert des Einplattenkondensators ist ein Maß für die Verstimmung der Schwingkreise durch das menschliche Gewebe als Dielektrikum.

Abb. 2 zeigt die Niederfrequenzanordnung, welche eine Betrachtung des Gleichstrom- und Wechselstromwiderstandes ermöglicht. Voraussetzung war rein sinusförmiger Wechselstrom veränderlicher Frequenz und Amplitude. Wir stellten einen Generator zusammen, der die verlangte Eigenschaft hatte und Wechselströme von 30 bis über 10000 Perioden pro Sekunde abgeben konnte. — Zwei Röhrenzusammenstellungen geben ihre in der Frequenz ein wenig verschiedenen Wechselspannungen an das Gitter einer Mischröhre, einer Doppelgitterröhre, ab. Hier wird der gewünschte Strom bequem gesteuert. Vom Anodenkreis parallel zu einem phasenfehlerfreien Ableitewiderstand konnten in einfacher Weise Wechselspannungen bis 6 Volt abgegriffen werden. — Die Messbrücke musste im Vergleichsbrückenweig geeichte Ohmsche Widerstände und Kondensatoren enthalten, da es sich bei der Art der Untersuchung am lebenden menschlichen Gewebe um eine Vereinigung von Ohmschen und dielektrischen Widerständen handelt. Sind die Brücken-zweige in bekannter Weise durch Änderung der Kondensatoren und Widerstände auf Null abgeglichen, so brauchen nur noch die Werte abgelesen und in Beziehung gesetzt zu werden.

Bei den nach Aufbau der Anordnung an sich einfachen und rasch durchzuführenden Messungen suchten wir sinngemäß immer die Grössenverhältnisse unserer Stromvektoren zu bestimmen. Auf diese Quotienten beziehen sich die folgenden Werte, die als Ausdruck der durch die menschlichen Gewebe veränderten dielektrischen und anderen Widerstandsverhältnisse anzusehen sind.

Eine Tabelle (Projektion 3) als Beispiel zeigt Ihnen die Leistungsfähigkeit des neuen Verfahrens. Sie erkennen bei Messung an entsprechenden Stellen des Kopfes und Brustkorbes die gute Übereinstimmung der Werte, nur erscheinen auf der linken Seite des Brustkorbes ausnahmslos in allen zahlreichen Untersuchungen die Werte durch das Herz etwas erhöht. Krankheitsherde je nach ihrer Art verändern die Messwerte sogleich beträchtlich, wie Ihnen diese Beispiele von Pneumonien und Pleuraexsudaten zeigen mögen. — Die Messung mit niederfrequenten Strömen zeigt ähnliches Verhalten. Zunächst sehen Sie wieder ein Beispiel symmetrischer Messung am Schädel samt dem eingeschlossenen Gehirn. Auch am Brustkorb sind die Werte durch das Herz bei allen Personen stets gleichsinnig verändert, d. h. hier vermindert. — Krankheitsherde geben je nach ihrer Beschaffenheit deutlich verschiedene Werte.

Die folgende Abb. 4 zeigt gleichsam als eine Eichung die am Brustkorb gefundenen Verhältnisse. Wir haben von je zwei Messpunkten am Rücken aus den Brustkorb an 16 Stellen der Vorderwand abgesucht. Die gefundenen Messlinien gestatten die Aufzeichnung eines dem Herzen entsprechenden Körpers mit veränderten elektrischen Eigenschaften, der in vier Querschnitten sich in der vorgeführten Weise darstellt. Das ist zweifellos eine gute Übereinstimmung mit dem wirklichen, perkutorisch oder röntgenologisch zu überprüfenden Verhalten.

M. D. u. H.! Das Verfahren ist nur ein Hilfsmittel. Es wird voraussichtlich da als Ergänzung noch etwas leisten, wo die gewöhnlichen physikalischen Untersuchungen und auch die Röntgenstrahlen versagen. Es wird in vielen Fällen auf die Beschaffenheit eines Herdes, einer Verschattung, ob Flüssigkeit, Eiter, Blut, Schwarte, Tumor und dergleichen schliessen lassen, wo die anderen Verfahren der Natur der Sache nach keine Aussagen mehr zu machen vermögen. Dafür ist diese elektrische Untersuchung in vielen anderen Punkten wieder den bewährten Methoden unterlegen.

Fortschritte wird unseres Erachtens das Verfahren vor allem da bringen, wo physikalisch-diagnostisch bisher nur wenig erreicht werden konnte, z. B. bei der Bestimmung des Sitzes von Hirntumoren. Ich zeige Ihnen zum Schluss noch ein solches kürzlich diagnostiziertes Beispiel. Sie sehen hier (Projektion) ein Röntgenbild nach Enzephalographie durch Okzipitalstich bei einem Kranken mit Stauungspapille, linksseitiger zentraler Fazialisparese und Verdacht auf rechtsseitigen Tumor. Die vor der Röntgenaufnahme durchgeführte Bestimmung des Tumors mit dem elektrischen Verfahren vom Okzipitalstich aus zeigte

an der zu vermutenden Stelle ebenfalls einen Gewebsabschnitt mit verändertem elektrischen Verhalten und zwar sowohl vor wie nach der Ersetzung des Liquors durch Luft.

Zweifellos ist vieles noch zu klären. Aber warum sollte der Weg, den Röntgen in Richtung immer kleinerer Wellenlängen des Spektrums ging, in der anderen Richtung zu grösseren Wellenlängen nicht gangbar sein? Der von geeigneten elektrischen Strömen durchflossene Körper gibt uns bei messendem Vorgehen Zahlenangaben. Diese Rätselschrift zu entziffern wird unsere Aufgabe sein.

### XXIII.

## Das akustische Frequenzspektrum normalen und infiltrierten Lungengewebes.

Von

E. Bass (Göttingen).

Die Erkennung von Erkrankungen des Lungengewebes beruht bekanntlich darauf, dass an der Lunge auf irgend eine Weise Schwingungen angeregt werden, die als Schall wahrnehmbar sind. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, solche Schallschwingungen zu erzeugen. Für den resultierenden Schall ist natürlich die Art, wie die Schwingungen angeregt werden, von grundlegender Bedeutung. Bei der Auskultation der Atemgeräusche ist es der Luftstrom, bei der Perkussion der Klopfschlag, bei der Prüfung der Bronchophonie die Stimme, die Schallschwingungen an der Lunge hervorrufen. Die exakte Definition des so erzeugten Schalls ist aber schwierig, weil die physikalischen Bedingungen der Schwingungserzeugung bei den angeführten Verfahren allzu unübersichtlich sind, und weil die schliesslich sich ergebenden Geräusche wie Atemgeräusch und Klopferschall nur zu leicht durch die unkontrollierbare Variabilität in der Art der Anregung verändert werden.

Die besten Bedingungen für die Prüfung der Schwingungsfähigkeit des Lungengewebes wird man erzielen, wenn man zur Schwingungserzeugung einen möglichst einfachen Bewegungsvorgang wählt, der sich ohne Mitwirkung der zu untersuchenden Person in immer gleichmäßiger, physikalisch wohl definierter Weise erzeugen lässt. Diese strengen Bedingungen werden nur erfüllt bei Verwendung einfacher Töne mit streng sinusförmigem Schwingungsablauf. Die Erzeugung einfacher Töne für die Zwecke der Schwingungserregung am Lungengewebe gelingt mit keinem der in der Musik üblichen Instrumente, da es sich bei diesen immer um kompliziertere Klanggemische mit zahlreichen Obertönen handelt. Auch der von Cobet bei seiner Untersuchung des Pektoral-fremitus zur Schwingungserzeugung verwendete Palmophor liefert als Zungenpfeife ein ziemlich kompliziertes Tongemisch. Die objektive Darstellung des Palmophorklangs, wie sie in der Cobetschen Arbeit

wiedergegeben ist, lässt deutlich die einzelnen, das Klanggemisch zusammensetzenden Teiltöne erkennen. Ebenso steht es mit der Mundharmonika, die neuerdings von Winkler zur Schwingungserregung an der Lunge verwendet wurde. Auch hierbei handelt es sich keineswegs um einfache Sinusschwingungen.

Weit besser als alle aus der Musik bekannten Schwingungserzeuger arbeitet dagegen ein elektrischer Tongenerator, bestehend aus einem durch eine Elektronenröhre erregten Schwingungskreis und einem Telephon, das die elektrischen Schwingungsvorgänge in Schall umwandelt. Nach längeren Versuchen gelang es, einen elektrischen Tongenerator zu bauen, der sinusförmige Schallschwingungen in kontinuierlicher Tonreihe zwischen 20 und 10000 Hertz liefert, wobei unter Hertz die übliche Abkürzung für den Begriff Schwingungen in der Sekunde verstanden ist. Die objektive Darstellung des vom elektrischen Tongenerator erzeugten Schalls mit Hilfe des Kondensatormikrophons zeigt, dass es sich dabei wirklich um reine Töne mit streng sinusförmigem Schwingungsablauf handelt. Wenn wir einen Vergleich aus der Optik heranziehen wollen, so wird man sagen können, dass mit derartigen Prüftönen eine monochromatische, spektral genau definierte Schwingungserregung möglich ist. Wenn man unter Anwendung der kontinuierlichen Tonreihe die Erregbarkeit der Lunge für solche Schwingungen prüft, so wird man einen Überblick über das gesamte akustische Frequenzspektrum des Organs erlangen können.

Das Verfahren bei der Aufnahme eines solchen Frequenzspektrums gestaltet sich so, dass unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen die im Telephon erzeugten Prüftöne durch einen schalldichten Schlauch dem Munde der zu untersuchenden Person zugeleitet werden. Der über der Lunge etwa nachweisbare Schall wird mittels eines Kondensatormikrophons graphisch aufgezeichnet. Wenn man auf diese Weise das Verhalten normaler, lufthaltiger Lunge prüft, so ergibt sich, dass bei Verwendung niederfrequenter Prüftöne zur Schwingungserregung bis etwa 80 Hertz kein Mitschwingen des Lungengewebes eintritt. Erst bei 90 Hertz beginnen messbare Amplituden in der Schallkurve nachweisbar zu werden, die bis zu einem Maximum bei 190 Hertz ansteigen. Bei noch höheren Schwingungszahlen nehmen die akustischen Amplituden sehr rasch wieder ab, bis schliesslich in der Grössenordnung von 400 Hertz und höher kein messbarer Ausschlag mehr nachweisbar ist.

Wenn man das Ergebnis eines derartigen Resonanzversuchs in einem Diagramm darstellt, so dass auf der Ordinate das relative Intensitätsmaß der zugeführten Schallenergie und auf der Abszisse die Schwingungszahlen der Prüftöne aufgetragen sind, so erhält man ein sehr scharf begrenztes Resonanzspektrum von einer Form, wie sie häufig auch bei anderen resonanzgebenden unbelebten Gebilden gefunden wird. Die hier vorliegenden Befunde bilden in den wesentlichen Punkten eine Bestätigung und Ergänzung der Ergebnisse, die bei Untersuchungen des Stimmfremitus von Martini in der Friedrich Müllerschen Klinik erzielt wurden. Das in den vorliegenden Untersuchungen angewendete

Verfahren hat den Vorzug, dass man von einer Mitwirkung der zu untersuchenden Person, von individuellen Verschiedenheiten der Stimme und von anderen Zufälligkeiten völlig unabhängig ist.

Weiter war festzustellen, dass das Resonanzmaximum des akustischen Frequenzspektrums über verschiedenen Stellen derselben normalen Lunge bei verschiedenen Frequenzen liegen kann. Es ergibt sich, dass über den Lungenspitzen bei fast völliger Gleichheit in der Form des Diagramms eine Verschiebung des Resonanzmaximums nach den höheren Schwingungszahlen eintritt, gegenüber dem Verhalten über den Unterlappen der Lunge. Dieser Befund darf wohl in eine Linie gestellt werden mit der Angabe von Cobet, dass beim Anblasen des Palmophors in der von den Lungenspitzen gewonnenen Schallkurve die hohen Obertöne des Palmophorklangs hervortreten, die über den Unterlappen von den dickeren Schichten des Lungengewebes völlig verschluckt werden.

Nachdem so die Verhältnisse bei der normalen lufthaltigen Lunge klargestellt werden, interessierte vor allem das Verhalten bei Infiltration des Lungengewebes. Die Untersuchung einer total pneumonisch infiltrierten Lunge (Unterlappen) ergab bei Anwendung niederfrequenter Prüftöne zwischen 50 und 500 Hertz nur wenig Mitschwingung in der Lunge. Noch bei Anregungen mit Schwingungszahlen um 600 Hertz sind nur ganz geringe, kaum messbare Ausschläge vorhanden. Erst bei höheren Frequenzen etwa um 700 Hertz tritt geringes Mitschwingen der Lunge auf. Mit steigender Frequenz steigen die Amplituden des ableitbaren Schalls an bis zu einem breiten Maximum zwischen 900 und 1100 Hertz. Dann tritt wieder eine rasche Abnahme der Resonanz ein, bis in der Gegend von 1900 Hertz wieder grössere Schallamplituden nachweisbar sind. Die Darstellung dieser Verhältnisse im Diagramm lässt den Verlauf des Frequenzspektrums noch deutlicher erkennen, als dies aus der Schallkurve allein möglich ist. Natürlich geben die hier mitgeteilten Zahlen nur Durchschnittswerte der Grössenordnung, von denen in den einzelnen Fällen Abweichungen vorkommen.

Winkler gelangte in seinen Versuchen mit der Mundharmonika bei subjektiver Bewertung der abhörbaren Schwingungsenergie zu entsprechenden Ergebnissen. Aber nur die Ausdehnung der Untersuchung über den ganzen Tonbereich und die Ausscheidung von Zufälligkeiten, wie sie durch die Mitwirkung der untersuchten Person bei der Schallerzeugung entstehen, macht in Verbindung mit der objektiven Darstellungsweise eine exakte Auswertung solcher Befunde möglich.

Soviel über die Ergebnisse bei den extremen Grenzfällen. Zwischen dem Verhalten der normallufthaltigen Lunge und dem Verhalten bei totaler pneumonischer Infiltration gibt es natürlich unzählige Zwischenstufen, die sich im Frequenzspektrum ausprägen. Eine grössere Zahl von Befunden liegt hier bereits vor; weitere Erfahrungen müssen noch gesammelt werden. Nach den bisherigen Ergebnissen in dieser Richtung darf man hoffen, dass sich aus dem geschilderten Verfahren ein wertvolles neues Hilfsmittel zur frühzeitigen Erkennung infiltrativer Prozesse

in der Lunge entwickelt. Man wird auch hoffen dürfen, dass nach systematischer Untersuchung möglichst vieler Einzelfälle ein so gründlicher Überblick über die verschiedenen Möglichkeiten im Verlauf des akustischen Frequenzspektrums krankhaft veränderter Lungen gewonnen wird, dass sich durch Vereinfachung der Apparatur eine für praktische Zwecke brauchbare Methode auf der geschilderten Grundlage wird entwickeln lassen.

## XXIV.

### Zur Behandlung der Pneumonie.

Von

L. Krehl.

Ich möchte Sie reizen, typisierte akute Pneumonien mit unspezifischem Serum zu behandeln. Die Unterscheidung der verschiedenen Formen der akuten Pneumonie ist schon für ihr Verständnis ein Fortschritt. Die modernen Untersuchungen von Neufeld und den amerikanischen Forschern knüpfen dabei an alte Bestrebungen der deutschen Klinik. Die Typisierung der Pneumonien ist in 12 Stunden zu erreichen, wenn man die Technik des Mäuseversuchs einigermaßen beherrscht. Bei uns hat sie Stabsarzt Dr. von Voithenberg durchgeführt. Die Amerikaner stellten vier Gruppen fest. Es werden die Pneumonieformen geschildert, die zu den einzelnen Gruppen gehören. Meines Wissens haben die amerikanischen Forscher nur die Pneumonien des Typ 1 erfolgreich mit Serum behandelt und bei ihnen die Mortalität zum Verhältnis von 5:1 dadurch herabgesetzt. Wir können bei unseren geringen Zahlen — im ganzen behandelten wir 18 Fälle von kruppöser Pneumonie — nur von Eindrücken sprechen. Unsere Eindrücke aber haben die Erfahrungen der Amerikaner bestätigt. Wir gaben 300 bis 500 g Serum, das wir durch freundliches Entgegenkommen der Höchster Farbwerke erhielten, in zwei Tagen teils intramuskulär, teils intravenös. Vor der Gefahr des anaphylaktischen Schocks schützten wir uns durch intrakutane und subkutane Darreichung von Serum, die sofort bei der Ankunft des Kranken vorgenommen wurde.

Bei den Kranken mit Typ 1 und 2 — ersterer ist bei uns viel häufiger — war das Eindruckvollste ein Umschwung des Allgemeinbefindens. Die Temperatur fiel entweder kritisch ab oder schnell bzw. langsam lytisch. Komplikationen von Empyem und Rheumatoïden werden nicht vermieden. Anaphylaktischen Schock sahen wir nie bei Kranken, die vorher intrakutan und subkutan Serum erhalten hatten. Wohl aber entsteht zuweilen ein bis zwei Stunden nach Verabreichung des Serums ein Frost. Serumkrankheit sahen wir.

Wir haben auch bei Typ 2 und vor allem bei zwei äusserst schweren Fällen von Typ 3 auffallend günstige Wirkung. Verloren haben wir

einen Kranken mit Typ 1, der zugleich eine Friedländer-Infektion hatte, einen älteren Mann mit Typ 3 und einen Kranken, dem wir, obwohl er nicht zur Gruppe 1, 2, 3 gehörte, versorglich Serum 1 und 2 gegeben hatten. Er starb an Thomboarteriitis der Herz- und Magengefäße, einige Zeit nach Ablauf der Pneumonie.

Die ausführliche Mitteilung wird durch Stabsarzt von Voithenberg im Deutschen Archiv für klinische Medizin erfolgen.

### Aussprache.

Herr R. Staehelin (Basel):

Das Pneumokokkenserum war zur Zeit der amerikanischen Veröffentlichungen über die spezifische Wirkung bei Typus I in Deutschland und der Schweiz noch nicht typisiert. Mit den polyvalenten Seren waren die Resultate an der medizinischen Klinik in Basel wenig befriedigend. Als später aus Amerika selbst zurückhaltende Äusserungen über den Wert des typisierten Serums auch bei Typus I kamen, wurde die Serumtherapie verlassen, und viel wirksamer erwies sich die Chinintherapie, speziell in Form der intravenösen Injektionen von Chininum bihydrochloricum (1,0 einer 25%igen Lösung), nach denen bisweilen auffallende Heilungen schwerster Fälle beobachtet wurden.

Herr v. Criegern (Hildesheim)

hat seit 20 Jahren die Pneumonien mit Serum behandelt. Er bestätigt die Erfahrungen des Herrn Geh.-Rat v. Krehl bezüglich der ersten beiden Typen. Er weist besonders auf die gefährlichen Formen mit Meningitis hin, welche wohl zu scheiden sind vom einfachen Meningismus (letzterer ist meist eine Folge der Kochsalzretention, gibt klaren Liquor, weicht einer einfachen Lumbalpunktion und Wasserzufuhr, verschwindet von selbst mit der Kochsalzausfuhr bei der Krise); bei echter Pneumokokkenmeningitis mit Trübung des Lumbalpunktes durch Leukozyten und Kokken ist Lumbalpunktion mit nachfolgender intralumbaler Seruminjektion zu empfehlen. Fünf Erfolge bei Fällen, in denen C. letale Prognose gestellt hatte. — Den Typus III sieht man öfters bei den vom chirurgischen Kollegen herübergelegten Fällen. Nicht Pneumokokkenserum, sondern Streptokokkenserum. Eine Besserung der Erfolge ist sicher; nicht intravenös, sondern intramuskulär oder subkutan, wiederholte kleine Dosen, eventuell bis zu zweimal am Tage. — De Bruyne Ploosz v. Amstel hat (in der Sammlung klinischer Vorträge) denselben Erfolg bei prognostisch schlechten Fällen angegeben, die ungefähr ebenso lagen, wie gerade diejenigen, deren Serum-erfolg besonders schlagend zu sein schien, mit kolloidalem Silber. Deshalb hat C. auch kolloidales Silber bei Typus III angewendet, oft mit Erfolg.

Da von Herrn Prof. Staehelin auch die medikamentöse Behandlung angeschnitten ist, weist C. auf das alte Antimon hin. Es ist seiner Zeit abgesetzt worden, weil es falsch angewendet wurde. 1. Darf man die Dosen nicht verzetteln. Man muss grosse Dosen intravenös geben. Vor zehn Jahren begann C. mit Tartarus stibiatus in einer komplizierten Form, welche gegen Tropenkrankheiten in der französischen Kolonialarmee gebraucht wurde, ging dann aber bald zum Stibenyl über. — 2. Kontraindiziert sind: a) alle Katarrhalpneumonien, b) alle epinosischen Pneumonien, also solche, die zu anderen (Infektions-) Krankheiten hinzutreten, c) von den kruppösen solche im Stadium der Anschoppung, d) die mit ernsteren gastrointertinalen Störungen komplizierten. Indiziert ist die Anwendung dann, wenn das fibrinöse Exsudat nicht resorbiert wird. Wählt man den Zeitpunkt richtig,

erfolgt die Lösung schlagartig. Das ist nun bei gutartigen Fällen völlig überflüssig, nicht aber in solchen Fällen, bei denen die Gefahr im Nichtauftreten der Lösung liegt, also in den hinausgezögerten Fällen, in denen vom Übergang in „chronische Pneumonien“, wo Erfolg noch nach der achten Woche zu erwarten ist, endlich in den Fällen vom Übergang in Gangrän, wo C. in vier Fällen vollen Erfolg hatte, gegen fünf Misserfolge.

Die Wirkung des Antimons besteht in der Erzeugung einer hämorrhagischen Gastroenteritis; das ist beachtlich, man muss den Stuhl auf okkultes Blut untersuchen, ehe man sich an eine Wiederholung der Injektion heranwagt. Ferner schwellen die retroperitonealen Lymphdrüsen sehr stark, oft sind sie hyperämisiert. Das Knochenmark ist insofern verändert, als das gelbe Mark weitgehend vom roten verdrängt wird. Aber das rote Knochenmark ist nicht pathologisch verändert. Auch im Blutbild fällt nur eine Vermehrung der Lymphozyten auf. Eine Schädigung der Niere hat C. niemals bei zahlreichen Anwendungen gesehen, im Gegenteil sind sie bei chronischer Nephritis gut vertragen worden. Wohl sieht man im Erfolgsfall gewöhnlich eine Vermehrung des Wassers und Kochsalzausscheidung im Harn, die aber nicht als diuretische Reizung, sondern als Korrelat der auch bei der spontanen Lösung der Pneumonie auftretenden Ausschwemmung aufzufassen sind.

Herr Zinn (Berlin):

Wir haben auf meiner Abteilung in Moabit seit mehreren Jahren die Typisierung der kruppösen Pneumonien vorgenommen, und zwar mit Unterstützung von Herrn Neufeld und seinem Institut. Die Ausführung gestaltete sich auch bei uns nach kurzer Zeit relativ rasch und einfach. Die Untersuchungen wurden weiterhin von Frau Prof. L. Rabinowitsch-Kempner in unserem bakteriologischen Laboratorium angestellt.

Es scheinen nun erhebliche regionale Unterschiede in dem Auftreten der einzelnen Pneumoniestämme zu bestehen. So wird bei uns in Berlin ganz überwiegend der Typus II gefunden, während Typus I, III, IV nur ausnahmsweise vorhanden waren. Typus II ist nun gerade derjenige, für den nach dem jetzigen Stande der amerikanischen Erfahrungen die Anwendung des Serums nicht mehr in Frage kommt, da die Mortalität hier nicht hoch ist, ähnlich ist es bei III und IV. Das Gebiet für das Serum ist der gefährliche und gefürchtete Typus I. Unsere eigenen Erfahrungen über Serumerfolge sind daher nur spärlich. Berücksichtigen Sie aber die Ergebnisse von Herrn Krehl und von den amerikanischen Autoren, so ist die Wirkung eine ausgezeichnete. Es zeigt sich besonders in den grossen amerikanischen Statistiken aus den Militärspitälern, die über das beste kritisch verwertbare Frühmaterial verfügen: Absinken der Sterblichkeit bis auf 1%. Bei der Pneumonie ist ähnlich, wie bei vielen anderen akuten Krankheiten, der Erfolg jeder Behandlung von unserem frühzeitigen Eingreifen abhängig. Wir müssen die Praktiker immer wieder mit Nachdruck bitten, uns die Pneumonien, die zu Hause nicht genügend versorgt werden können, im Anfang zu schicken. Ich könnte Ihnen Zahlen vorführen, die das Ansteigen der Mortalität von Tag zu Tag, vom Krankheitsbeginn an gerechnet, beweisen.

Die Gefahr der Anaphylaxie halten wir bei Beobachtung der schon von Herrn Krehl erwähnten Vorsichtsmaßnahmen, für deren Verbesserung wir uns immer der Hilfe des Kochschen Instituts versichern dürfen, für gering.

Die Mortalität der Pneumonie schwankt in den einzelnen Jahren ausserordentlich, ohne dass wir bisher die Ursachen kennen. Ich verfolge diese Verhältnisse an meiner Abteilung seit vielen Jahren, schon lange vor der Einführung der Typisierung der Pneumokokkenstämme. Wir haben Jahre mit einer erschreckenden Mortalität: bis zu 20%!, dann wieder von

10 bis 12%, und von 5 bis 7%. Wie vorsichtig man in der Beurteilung der Therapie sein muss, ist daher einleuchtend. Man kann nur die Fälle einer Zeitperiode miteinander vergleichen.

Um die Gründe dieser Verschiedenheiten zu klären, wäre es notwendig, dass an vielen Krankenanstalten mit grösserem Material ganz systematisch die Typisierung der Pneumokokkenstämme vorgenommen würde. Es wäre durchaus möglich, dass, ähnlich wie in Amerika, das wechselnde Vorherrschende eines Typus von entscheidender Bedeutung für die Mortalität wäre. Es fehlen uns aber darüber noch die Erfahrungen. Im besonderen liegt die von mir genannte Mortalitätszahl von 20% noch vor der Einführung der Typisierung zurück. Ich möchte besonders betonen, dass ich natürlich nur von der kruppösen Pneumonie spreche, nicht von den verheerenden Influenzapneumonien des Jahres 1918 und späterer Jahre.

Ich bekenne mich als einen Anhänger der Chininbehandlung, die wir seit Jahren mit den verschiedenen Präparaten per iniektionem (früher auch innerlich) ausüben, mit Optochin. basicum, den Chininsalzen, mit Chinin-Urethan, Chininum dihydrochloricum carbamidatum, das Herr Staehelin schon nannte, und neuerdings mit Solvochin, Transpulmin und anderen. Wir haben in unserer Gesellschaft seiner Zeit bei dem Referat von Herrn Morgenroth darüber gesprochen. Als einen sicheren Beweis möchte ich nur anführen, dass gerade in dem gefährlichen Pneumoniejahr durch die Chininbehandlung — damals Optochin — die Mortalität von 20% auf etwa 12% sank. Wir behandelten zeitweise, als es noch galt, die Grundlagen für die beste Methode der Chininbehandlung zu schaffen, abwechselnd einen Fall mit, den anderen ohne Chinin. Es sind also alle Fälle aus der gleichen Zeitperiode gewesen, und zwar von jeder Gruppe hundert; dabei konnte bei weitaus der Mehrzahl die Behandlung erst zwischen dem dritten und fünften Tage und später einsetzen. In den schon vom ersten Krankheitstage an behandelten Fällen ist der Erfolg weit besser.

Herr Schottmüller (Hamburg):

Eigene Erfahrungen in der Behandlung der Pneumonie mit tierischem Immuns Serum stehen nicht zur Verfügung. Wir haben aber in einer Reihe von Fällen Blutübertragungen von Pneumonierekonvaleszenten auf akut an kruppöser Pneumonie Erkrankte vorgenommen in einer Menge von  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  Liter Blut.

Ein Urteil über den Wert der Methode können wir noch nicht abgeben.

Leider bringt die Serumtherapie, namentlich wenn intravenös und intramuskulär erhebliche Mengen injiziert werden, in vielen Fällen unangenehme Folgeerscheinungen mit sich. So sahen wir zeitweilig bei 20% unserer mit Serum behandelten Scharlachfälle zum Teil schwere Serumkrankheit: heftige Gelenkschmerzen, hohes Fieber, Hautausschlag.

Wir haben in letzter Zeit begonnen, den anaphylaktischen Krankheitserscheinungen und der Serumintoxikation dadurch vorzubeugen, dass wir etwa ein bis zwei Tage vor dem zu erwartenden Einsetzen der Serumkrankheit, nämlich am fünften oder sechsten Tag post iniektionem, eine Afenilinjektion geben. — Durch diese Methode scheint es in der Tat zu gelingen, dem Auftreten der Serumkrankheit vorzubeugen. Jedenfalls sahen wir bisher nur noch ganz flüchtige und harmlose urtikarielle Effloreszenzen auf der Haut.

Die „Mukosus“-Pneumonie bietet erfahrungsgemäß eine sehr ernste Prognose. Früher glaubten wir sogar, dass der Ausgang immer ein ungünstiger sei, doch sahen wir auch in letzter Zeit einige wenige Fälle durchkommen.

Wenn also bei dieser Form das Serum zu einer Heilung führt, so scheint mir damit ein günstiger Einfluss des Serums erwiesen.

Bezüglich der Bemerkung des Herrn Krehl über Verabreichung von Morphinum bei Lungenentzündung bekennt sich Sch. auf Grund jahrzehntelanger Erfahrungen als ein absoluter Anhänger des Morphioms. Ungünstiger Einfluss wurde nie beobachtet. Wohl aber muss dieses Narkotikum nicht nur als schmerzlindernd, sondern geradezu als ein Heilmittel bezeichnet werden, weil bei sehr unruhigen, stark dyspnoischen, durch die heftigen Pleuraschmerzen und Fieber an ruhiger Atmung verhinderten Kranken durch Beseitigung der starken subjektiven Beschwerden die Sauerstoffzufuhr gebessert und auch der allgemeine Kräftezustand in gewissem Grade gehoben wird.

Endlich hat Herr Krehl auch erwähnt, dass, wie bekannt, vielfach der Tod bei Pneumonie infolge Herz- und Vasomotorenschwäche eintritt.

Bei diesen schweren Zuständen hat Sch. im Laufe des letzten Jahres vielfach mit zweifellos lebensrettender Wirkung Dauerinfusionen von Suprarenin durchgeführt.

Diese Methode ist aus bekannten Gründen der intramuskulären und der gefährlichen intravenösen Injektion des unverdünnten Mittels unbedingt überlegen und daher vorzuziehen.

Man kommt fast stets durch einfachen Stich in die Vene ohne Freilegung zum Ziel. Man kann kontinuierlich über 24—48—72 Stunden und länger infundieren, ehe es zur Thrombosierung der punktierten Vene kommt und so dem Patienten pro Stunde 0,5 ccm Suprarenin auf etwa 50 ccm Salzlösung tropfenweise zuführen. Auf diese Weise erzielt man eine maximale Adrenalinwirkung, die sich wohl den physiologischen Verhältnissen nähert.

Wir haben so innerhalb 24 Stunden 10 bis 15 ccm Suprarenin dem Patienten gegeben und auf diese Weise gerettet, wenn der Infekt als solcher inzwischen seinen Höhepunkt überschritten hatte.

Die intravenöse Dauerinfusion ist vor allen Dingen dann indiziert, wenn die auch oft überraschend wirkende Strophantininjektion die Herzschwäche nicht beseitigt hat.

Herr Allard (Hamburg):

Ein Urteil über die Wirksamkeit einer Therapie bei der Pneumonie kann man nur in grossen Perioden und in grossen Krankenzahlen gewinnen, um den Faktor der stark wechselnden Schwere der Erkrankung auszuschalten. Ich habe seiner Zeit 36 Fälle von Pneumonie mit Pneumokokkenserum in hohen Dosen, 100 ccm und darüber intravenös, behandelt. Es folgte in allen Fällen ein Temperatursturz und ein folgender Wiederanstieg, der nie die ursprüngliche Höhe erreichte. Auffallend war in allen Fällen das vollkommene Aufhören des subjektiven Krankheitsgefühls, sogar in den Fällen, die tödlich endeten, die bis zum Schluss euphorisch blieben. Der lokale Prozess der Lunge wurde nicht beeinflusst. Ich habe dann gesehen, dass 12 Fälle, die ich daraufhin mit reinem Pferdeserum ebenso behandelte, ganz in der gleichen Weise reagierten. Bei der Bearbeitung von 800 Fällen von genuiner Pneumonie, die ich nach zwölf Jahren zusammenstellte, zeigte sich, dass die Mortalität der serumbehandelten Fälle nicht besser war als der rein symptomatisch behandelten, wohl aber ein häufigeres Auftreten von Pneumokokken-Empyemen. In bezug auf die Mortalität schnitten die Fälle, die ich in einer Periode von einigen Jahren mit Optochin behandelt hatte, am besten ab. In den letzten Jahren habe ich die reine Chininbehandlung intramuskulär durchgeführt, habe einen günstigen Eindruck gewonnen, möchte aber hier vor Abschluss der Chininbehandlungsperiode nichts Definitives sagen.

Was die medikamentöse Behandlung der Kreislaufschwäche anlangt, so möchte ich die von mir seit mehreren Jahren durchgeführte intravenöse Strychninbehandlung dringend empfehlen, ich gebe täglich wenigstens dreimal 1 bis 3 mgm Strychnin pro dosi in Kalorose oder Traubenzuckerlösung.

Herr Hermann Schlesinger (Wien):

Ich schliesse mich der Empfehlung Staehelins bezüglich der Chininbehandlung der Pneumonie an. Es scheint diese Therapie bessere Resultate zu ergeben, als die anderen von mir verwendeten Behandlungsmethoden. Zur Nachprüfung wäre das vor einigen Jahren zur Bekämpfung der Malaria tropica eingeführte Plasmochin zu empfehlen. Ich gebe es zur Vermeidung von Intoxikationen in Mengen von 0,02 zwei- bis dreimal pro die intern durch drei bis vier Tage hindurch. Auffallend ist es, dass in der Regel die Intoxikationserscheinungen unter dieser Therapie rasch abklingen, während die lokalen Symptome bisweilen wochenlang persistieren und dann erst verschwinden. Ich habe während einer fast 40jährigen Spitalbehandlung bisher keine ähnlich günstige Beeinflussung pneumonischer Prozesse gesehen und bitte die Kollegen, Nachprüfungen mit diesem Mittel vorzunehmen.

Herr Zuelzer (Berlin):

Ich bin gleichfalls ein Anhänger der Chinintherapie und vermisste bei der Diskussion nur jede Angabe über die Dosierung. Ich habe wohl als erster vor über zehn Jahren bei der Pneumonie die intramuskuläre Injektion von grossen Chinindosen empfohlen; ich injiziere 1 g Chinin in Form des Chinolysins = 2 g der Lösung ein- oder zweimal täglich, ein bis drei Tage lang; in frischen Fällen gelingt es fast regelmäßig — und ich verfüge über hunderte von Beobachtungen im Laufe der Jahre — das Fieber zu kupieren.

Was die Herzbehandlung anbelangt, so verwende ich in der letzten Zeit das Herzhoromon „Eutonon“ mit dem auffälligen Erfolg, dass bei einer intramuskulären Injektion täglich auch in den schwersten Fällen ohne jedes weitere Kardiakum der Puls ausgezeichnet blieb und in Übereinstimmung damit das Allgemeinbefinden. Nach Ablauf des Fiebers geben die Patienten mit grosser Übereinstimmung an, sich gar nicht als Rekonvaleszenten zu fühlen, gar kein Krankheitsgefühl mehr zu haben, so dass sie häufig am liebsten gleich aufstehen möchten.

Herr Rostoski (Dresden):

Ich möchte auf die guten Resultate hinweisen, die man bei der Behandlung der Pneumonien in schweren Stadien durch subkutane Injektion normalen Pferdeserums erreicht (40 bis 60 ccm, unter Umständen Wiederholung am nächsten und übernächsten Tage). Auf den Ablauf der Krankheit hat das Serum keinen Einfluss, es tritt aber eine Entgiftung ein, das Sensorium wird klarer, die Nahrungsaufnahme besser, das Herz spricht besser auf Herzmittel an. Namentlich bei den schweren Grippepneumonien der Jahre 1918, 1919 und 1920 habe ich öfters gesehen, dass moribund erscheinende Patienten nach dieser Therapie gesund wurden. Später waren auch noch, auch bei kruppösen Pneumonien, günstige Resultate zu verzeichnen, wenn auch nicht so häufig wie vorher. Einen anaphylaktischen Schock habe ich nie gesehen. Eine Serumkrankheit, die man bei Injektion von Diphtherieserum etwa in 10% der Fälle beobachtet, sieht man bei diesen grossen Dosen in 20 bis 25%. Sie ist aber immer ohne weitere Schädigung abgeklungen.

Herr Cahn-Bronner (Bad Homburg):

Die Einbeziehung des Chinins in die Diskussion über die Behandlung der Pneumonien veranlasst mich zu einigen kurzen Worten.

Es ist richtig, wie Herr Prof. Staehelin eben sagte, dass die Injektion von 5 ccm der 10%igen Chininurethanlösung, der alten Aufrechtsehen Formel, mitunter Schmerzen macht. Trotzdem halten wir nach den Er-

fahrungen an der Frankfurter Medizinischen Klinik unter Herrn Prof. v. Bergmann an der intramuskulären Injektion aus prinzipiellen Gründen fest:

Der Chininspiegel im Blut steigt natürlich nach intravenöser Injektion rasch hoch an, hält sich aber nur sehr kurz auf dieser Höhe. Nach intramuskulärer Injektion bleibt er länger hoch infolge der Depotbildung in der Muskulatur. Und aus diesem erhöhten Chininspiegel im Blut kommt es zu der bekannten Chininspeicherung in der Lunge.

Da die Injektion von 5 ccm Flüssigkeit als solche bereits recht empfindlich sein kann, haben wir eine konzentriertere Form gewählt. Da sich zeigen liess, dass die Schmerzempfindlichkeit der Chinininjektion sehr wesentlich von der Reaktion der Chininlösung abhängt, haben wir ausserdem die Reaktion dieser Lösung der des Gewebes angepasst, also schwach alkalisch gemacht. Diese wurde erreicht durch Lösung von basischem Chinin im Überschuss von salzsaurem Chinin, wie es das Solvochin darstellt. Diese Lösung ist trotz alkalischer Reaktion ( $p_H = 7,1$ ) haltbar und ihre intramuskuläre Injektion tut nicht weh. Davon werden 2 ccm = 0,5 g Chinin einmal täglich, möglichst frühzeitig an drei aufeinanderfolgenden Tagen gegeben. Erhöhung der Dosis verbessert den Erfolg nicht.

Die Zahl der Fälle aus Strassburg und besonders aus Frankfurt a. M. ist inzwischen auf 850 angestiegen, von denen etwas weniger als die Hälfte mit Chinin, die anderen als jeweils gleichzeitige Kontrollfälle derselben Jahreszeit und desselben Lebensalters ohne Chinin behandelt wurden. Die Verkürzung der Fieberdauer auf ein bis vier Tage liess sich bei Behandlungsbeginn am ersten Krankheitstage bei 75 bis 80% der Fälle, bei Behandlungsbeginn am zweiten und dritten Krankheitstage bei 50 bis 60% der Fälle erreichen, während eine solche Fieberdauer nur bei 3% der ohne Chinin behandelten Kontrollfällen vorkommt. Die Letalität sank von 20% auf rund 5%, wenn die Chininbehandlung in den ersten drei Krankheitstagen einsetzte.

Herr Noeggerath (Freiburg i. B.)

bittet Rekonvaleszentenserum bei Grippepneumonie an grösserem Material nachzuprüfen, da er gelegentlich gutes davon sah. Chininurethan intramuskulär wirkt bei Bronchopneumonien nur in den ersten 1 bis 2 Tagen, dann aber sehr günstig. Als wirksamste Allgemeinbehandlung empfiehlt sich die streng durchgeführte Freiluftbehandlung.

## XXV.

### Die Häufung atypischer Lungenentzündungen mit Ausgang in Lungenabszess und Lungengangrän.

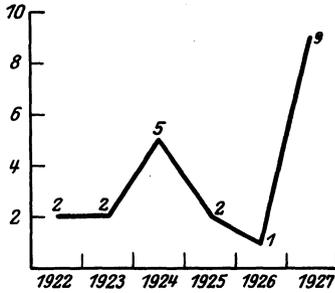
Von

Prof. G. Deusch (Rostock).

Mit 3 Kurven.

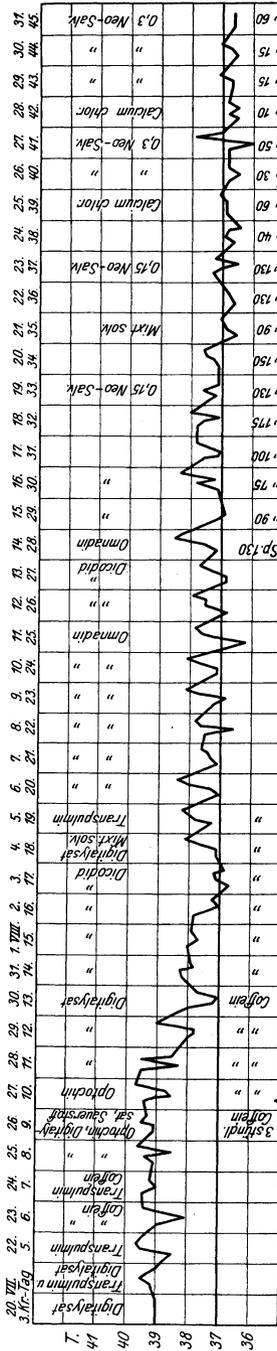
Im Laufe des vergangenen Jahres fiel uns an der Rostocker medizinischen Klinik eine Häufung von Lungenentzündungen auf, die in ihrem Verlauf von dem gewohnten der kruppösen Pneumonie abwichen. Dem physikalischen Befund nach handelte es sich zum grösseren Teil um lobäre Pneumonien. Vorwiegend war es der Ausgang, der sie von einer typischen

kruppösen Pneumonie unterschied. Sie entfiebern nicht zur gewohnten Zeit, sondern das Fieber besteht, wenn auch etwas vermindert, weiter. Die Lungenentzündung selbst zeigt keine Tendenz zur Lösung, sondern geht in ein subakutes oder chronisches Stadium über. Auffallend häufig bekamen wir erst die schweren Folgezustände solcher Lungenentzündungen in Gestalt von Lungenabszess und Lungengangrän zu sehen. Die Mitteilung ähnlicher Beobachtungen durch Goette aus der Heidelberger

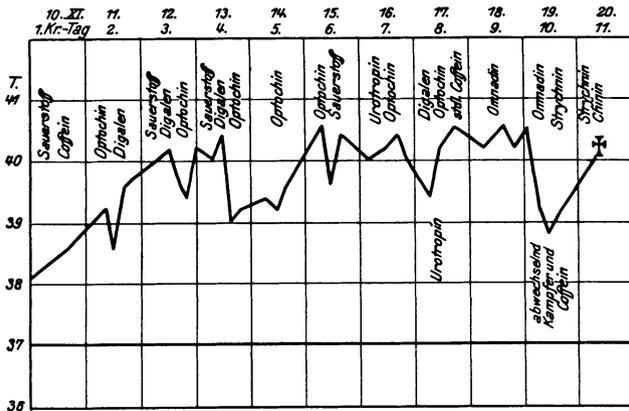


Kurve 1.

medizinischen Klinik zeigt uns, dass es sich bei diesen Fällen nicht um eine zufällige lokale Häufung handelt, sondern um eine Erscheinung von breiter Ausdehnung. Zahlenmäßig lässt sich die Zunahme dieser atypischen Lungenentzündungen schwer erfassen, da meist nur die schwereren Fälle, oft erst im Stadium des Abszesses oder der Gangrän in die Klinik kommen. In der Klinik beobachteten wir 1926 35 kruppöse und 9 Bronchopneumonien, 1927 dagegen 29 kruppöse und 20 Bronchopneumonien. Besonders deutlich ist jedoch die Zunahme der ungünstigen Ausgänge dieser Lungenentzündungen. Die Kurve 1, die einen Überblick über die Häufigkeit der Lungengangrän und des Lungenabszesses an unserer Klinik in den letzten sechs Jahren gibt, zeigt im Jahre 1927 einen beträchtlichen Anstieg auf neun Fälle.



Bei der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit kann ich auf Einzelheiten nicht eingehen. Es sei nur soviel gesagt, dass es sich in diesen Fällen, wie auch Goette annimmt, um Grippepneumonien handelt. In der Regel begann die Lungenentzündung nicht plötzlich, sondern erst, nachdem einige Tage lang typische grippöse Erscheinungen vorausgegangen waren. Einen ähnlichen Verlauf, in zwei Fällen mit Ausgang in Lungengangrän, in einem in Abszess, sahen wir auch bei postoperativen Pneumonien. Dieser Umstand weist daraufhin, dass eine Schädigung des Lungengewebes, in einem Falle durch das Grippevirus, im anderen durch die Narkose die Ursache des Ausbleibens der Lösung und der Neigung zur Gewebseinschmelzung ist. Besonders deutlich machte sich diese Schädigung des Lungengewebes bemerkbar bei Pneumoniekranken, die in Ertrinkungsgefahr Wasser aspiriert hatten. Die Kurve 2 zeigt den Fieberverlauf bei einem 22jährigen Manne, der in Ertrinkungs-



Kurve 3.

gefahr sehr viel Wasser aspiriert hatte und einige Stunden später mit Schüttelfrost und Fieber erkrankte. Bei seiner Einlieferung am dritten Krankheitstage bestand eine rechtsseitige Lungenentzündung, die sich im weiteren Verlauf über fast die ganze rechte Lunge erstreckte. Das rostfarbene Sputum enthielt reichlich Pneumokokken. Am 13. Tage sank das Fieber etwas ab. Am 28. Tage wurden grosse Mengen leicht fötiden Sputums entleert. Nach Neosalvarsanbehandlung trat allmählich Entfieberung ein, die Auswurfmengen wurden kleiner, die Pneumonie löste sich allmählich (Demonstration der Röntgenbilder).

In einem anderen Falle trat bei einem 38jährigen Schiffer unmittelbar nach der Errettung vom Ertrinken ein akutes Lungenödem auf. Es wurden grosse Mengen schaumig-blutiger Flüssigkeit aus Mund und Nase entleert. Das initiale Lungenödem klang ab. Am folgenden Tage entwickelte sich unter Ansteigen der Temperatur eine Pneumonie des rechten Oberlappens (Kurve 3). Vier Tage später war eine Pneumonie des linken Oberlappens hinzugetreten. Der Auswurf war reichlich

und roch eigentümlich modrig. Am elften Krankheitstage trat der Tod ein. Die Obduktion ergab ausgedehnte Bronchopneumonien vorwiegend in beiden Oberlappen mit zahlreichen nekrotisierenden, in Einschmelzung begriffenen Herden. Das Lungengewebe war auffallend brüchig.

Diese beiden Fälle zeigen besonders überzeugend, wie eine Schädigung des Lungengewebes durch Aspiration von Wasser die Lösung einer Pneumonie verhindert und schon nach wenigen Tagen zur Gewebnekrose und Einschmelzung führen kann.

Als bestes Mittel zur Behandlung der Lungengangrän bewährte sich uns immer noch das Neosalvarsan, oft in Kombination mit Transpulmin. Voraussetzung ist jedoch für den Erfolg des Salvarsans, dass es rechtzeitig angewandt wird. Leider kommen viele Fälle von Lungengangrän erst zu spät in klinische Behandlung. Es ist nach unseren Erfahrungen zu fordern, dass mit der Salvarsanbehandlung sofort begonnen wird, sobald das Sputum etwas fötid riecht oder sich sonstige Zeichen einer Einschmelzung bemerkbar machen. Führt die Salvarsanbehandlung nicht alsbald zum Ziel, so darf mit einer operativen Behandlung, auch wenn deren Resultate oft ungünstig sind, bei der infausten Prognose solcher Fälle nicht zu lange gezögert werden.

### Aussprache.

Herr Martini (München):

Mehr noch wie die von Herrn Deusch vorgetragene Häufung atypischer Lungenentzündungen macht sich in den letzten Jahren eine Häufung von Thrombosen und Embolien, besonders Lungenembolien bemerkbar. Darauf ist mehrfach von chirurgischer Seite hingewiesen worden, aber auch von innerer Seite durch Hegler und dazu haben uns zwei pathologische Anatomen (Fahr und Oberndorfer) gesagt, dass die innere Klinik sogar grösseren Anteil an der Häufung habe, als die chirurgische. Diese Tatsache ist um so mehr geeignet uns zu beunruhigen, als mehrfach die Zunahme der intravenösen Injektionen als Ursache dieser Erscheinung angeschuldigt wurde.

Ich habe daher zusammen mit Herrn Oppitz das Material unserer Klinik einer statistischen Durchsicht unterzogen. Dabei stellte sich eine wirklich erschreckende Zunahme der Thrombosen und Thrombembolien heraus, erstere stiegen (bei sonst gleichem Sektionsmaterial) 1922 bis 1926 so an, dass sie 1926 (75 Fälle) das 3,5fache von 1920 betrug. In den gleichen Zeitraum ungefähr fällt das Ansteigen zur Hochflut der intravenösen Therapie. Der weitaus grösste Teil (65%) entfiel davon auf Herzkrankheiten mit und ohne Arteriosklerose, also auf die Krankheitsgruppe, bei der die intravenöse Therapie heutzutage besonders im Schwunge steht. Es kann trotzdem keine Rede davon sein, dass damit ein kausaler Zusammenhang zwischen Thrombose bzw. Thrombembolie und intravenöser Therapie bewiesen wäre. Die Herzkrankheiten stellten von jeher das Hauptkontingent zu den Thrombosen und Embolien. Die Fortschritte der Herzmittel haben ausserdem dazu geführt — darauf ist von anderer Seite (Morawitz) schon hingewiesen worden —, dass eine Verlängerung der Lebensdauer kranker Herzen eingetreten ist; die Patienten sterben nicht mehr im Stadium der Wassersucht — dafür wächst ihre Aussicht von einer Thrombembolie befallen zu werden. Immerhin steigt in den letzten Jahren

neben der Zunahme der Thrombosen die Zahl der Lungenembolien in einem Maße an, dass wir es nicht wagen würden, eine gewisse Zunahme der Mobilisierung von Embolien durch intravenöse Injektionen strikte zu verneinen; unter solch ungeklärten Beziehungen sollte wenigstens die intravenöse Therapie nicht auch dann angewandt werden, wo sie ebenbürtig durch eine andere ersetzt werden kann.

Aber sicher ist die intravenöse Therapie nicht die Ursache der beschriebenen Häufung: auch nach Abzug aller intravenös Behandelten übersteigt die Zahl der Thrombosen und Thrombembolien von 1920 bis 1927 die Gesamtzahl unserer Thrombosen und Thrombembolien von 1910 bis 1919 noch um mehr als 100 Fälle.

Herr Morawitz (Leipzig):

Eine Häufung von Thrombosen und Embolien kann auch an dem Material der Leipziger Klinik bestätigt werden. Es handelt sich aber bei der Mehrheit dieser Patienten keineswegs um Kranke, die intravenös behandelt worden waren. Die Ursache für die Häufung der Thrombosen kann also nicht in der intravenösen Therapie, sondern muss in anderen Faktoren gesucht werden. Wahrscheinlich besteht zur Zeit eine mangelnde Resistenz gegen Infekte, besonders Streptokokkeninfektionen, wodurch die Möglichkeit zur häufigen Entstehung von Phlebitiden gegeben ist.

Herr Kissling (Mannheim)

glaubt, dass es sich bei dem scheinbar vermehrten Auftreten von Lungenentzündungen mit Ausgang in Abszess oder Gangrän nicht um eine allgemeine Erscheinung handelt, sondern um Zufälligkeiten. In Mannheim ist jedenfalls keine Häufung solcher Fälle festzustellen gewesen, sie sind im Gegenteil in den letzten zwei Jahren sehr selten gewesen. K. weist darauf hin, dass zur Entstehung der Lungengangrän die Aspiration notwendig ist, und dass einfache kruppöse Pneumonien nie in Brand übergehen. Die vom Vortragenden demonstrierten Kurven zeigten, dass hier ebenfalls Aspirationspneumonien vorlagen.

Bezüglich der Neosalvarsanbehandlung weist K. darauf hin, dass in der Beurteilung der Salvarsanerfolge, die nicht zu bestreiten sind, trotzdem Skepsis am Platze ist. K. erinnert daran, dass Spontanheilungen von Gangrän immer wieder beobachtet wurden, und dass nach seinen Feststellungen es sich dabei stets um zentral lokalisierte Herde handelt, die infolge Einbruchs in einen grösseren Bronchialast einen natürlichen Abfluss haben. Hier kann das Salvarsan durch günstige Allgemeinwirkung auf den Organismus günstig wirken. Bei allen peripher gelegenen Herden bleibt der Erfolg aus und diese müssen möglichst frühzeitig chirurgisch in Angriff genommen werden.

Herr Deusch (Schlusswort):

Der Einwurf des Herrn Kissling, die Häufung der Lungengangrän sei eine zufällige Erscheinung, wird widerlegt durch die Tatsache, dass sie in Heidelberg und Rostock gleichzeitig und im Zusammenhang mit einer gesteigerten Grippemorbidität beobachtet wurde. Der Einfluss des Salvarsans in Fällen von Lungengangrän, die keine Tendenz zur Spontanheilung zeigen, ist so überzeugend, dass er nur als Salvarsanwirkung aufgefasst werden kann. Voraussetzung ist jedoch frühzeitige Anwendung.

## XXVI.

**Die Bedeutung der infraklavikulären Herde für die  
Entwicklung und Behandlung der Lungentuberkulose.**

Von

Assmann (Leipzig).

M. D. u. H.! Vor drei Jahren habe ich in dieser Gesellschaft über eine typische Art des Beginns der Lungentuberkulose bei Erwachsenen gesprochen, die durch zwei bisher wenig beachtete Eigenschaften ausgezeichnet ist, nämlich erstens einen akuten oder subakuten klinischen Beginn und zweitens die besondere Form und Lokalisation isolierter Herde, die vorwiegend, wenn auch nicht ausschliesslich in der infraklavikulär projizierten Gegend sitzen. Da ich hierin ein typisches Verhalten erkannt und mehrfach den Ausgang dieser Herde in eine allgemeine Lungentuberkulose beobachtet hatte, habe ich die Frage aufgeworfen, ob nicht das — abgesehen von dem umstrittenen Begriff der Hilustuberkulose und den wenig beachteten Einwänden Bräunings — herrschende Dogma des Beginns der Tuberkulose von den Spitzen her in diesem fast unumschränkten Sinne fallen zu lassen und darin abzuändern ist, dass die Lungentuberkulose in einer beträchtlichen Zahl von Fällen von solchen infraklavikulären und ähnlich gelegenen Herden ihren Ausgang nimmt. Heute wird diese Frage fast allgemein bejaht. Es liegen von zahlreichen Seiten gleichartige und ähnliche Erfahrungen vor und die Kenntnis der Frühinfiltrate ist durch die wertvollen Untersuchungen namentlich von Redeker und seinen Mitarbeitern in Fürsorgestellen sowie von Lydtin aus der Rombergschen Klinik und von Herrn Geheimrat v. Romberg selbst erweitert und verbreitert worden. Im Gegenteil wird heute gerade die Bedeutung der Spitzentuberkulose als Ausgangspunkt einer allgemeinen Lungenphthise angezweifelt und von Redeker sogar fast vollständig geleugnet. Ich selbst habe mich von so weitgehenden Verallgemeinerungen ferngehalten und ziehe es vor, in ruhiger Beobachtung eine möglichst grosse Zahl von Fällen aus den ersten Anfängen heraus zu verfolgen. Nur so kann man meines Erachtens zu einem wirklich sicheren Urteil über die häufigste Art des Ursprungs der Lungenphthise gelangen. Über meine eigenen weiteren Erfahrungen in solchen genau beobachteten Frühfällen möchte ich im folgenden zusammenfassend berichten:

**Lage der Herde:**

Als der häufigste Sitz solcher initialer Herde hat sich mir auch weiterhin die Gegend erwiesen, welche auf dem Röntgenbild bei sagittalem Strahlengange in die lateralen infraklavikulären Partien projiziert wird. Ausserdem kommen freilich, wie ich schon

von vornherein betont hatte, auch andere Stellen, namentlich in den unteren Partien der Oberlappen in Betracht. Die Tiefenlage dieser Herde wird am besten durch ein Querbild im frontalen Strahlengange erkannt. Dieses zeigt mit voller Regelmäßigkeit, dass sowohl die kleineren Herde, als auch die grösseren ausgedehnten Infiltrate im dorsalen, dem Lappenspalt benachbarten Bereich des Oberlappens gelegen sind. Da diese Stellen sowohl von der vorderen als von der hinteren Brustwand durch eine breite Schicht normalen Lungengewebes getrennt sind, ist es verständlich, dass diese tiefgelegenen Herde durch die Perkussion und Auskultation nicht erfasst werden können und deshalb solange verborgen geblieben sind.

#### Anatomisches Substrat der Herde:

Als das anatomische Substrat der Herde spreche ich eine umschriebene Infiltration von exsudativ-pneumonischem Charakter an, die sehr oft und rasch im Zentrum Neigung zur Verkäsung zeigt. In zwei zur Sektion gelangten Fällen, in denen die Herde einen Nebenbefund darstellten, wurden rundlich geformte, etwa haselnuss-grosse Anhäufungen von tuberkulösem Käse gefunden.

Eine perifokale Entzündung, die von Redeker, Lydtin und von Romberg in den Vordergrund gestellt worden ist, kommt oft vor und hat an den mitunter recht ausgedehnten Verschattungen, die sich später weitgehend zurückbilden, einen beträchtlichen Anteil. Bei den umschriebenen kleineren Herden habe ich aber auch in Frühstadien eine solche diffuse Verschleierung, wie sie der perifokalen Entzündung zukommt, oft vermisst. Ich selbst möchte vielmehr den entscheidenden Wert auf den tuberkulösen Herd selbst legen.

#### Entstehung der Herde:

Was die Entstehung der Herde anbetrifft, so habe ich mich bereits früher, namentlich auf Grund der meist fehlenden oder geringen Beteiligung der Lymphdrüsen gegen ihre Natur als Primärherde ausgesprochen. Wahrscheinlich sind die Herde mit den früher von Puhl aus dem Aschoffschen Institut beschriebenen Reinfekten und insbesondere mit den bereits vorher von Birch-Hirschfeld beschriebenen käsigen Herden in Übereinstimmung zu bringen. Eine andere Ansicht vertritt Lösckcke. Er nimmt an, dass die Reinfekte selbst weiter peripher gelegenen atelektatischen Spitzennarben entsprechen und dass die Frühinfiltrate von diesen ausgehende grobkörnige Streuungsherde darstellen. Selbst wenn diese bisher nicht bewiesene Annahme zutreffen sollte, würden auch nach der Ansicht Lösckckes die Frühinfiltrate für die Entwicklung der Lungentuberkulose nicht an Bedeutung einbüßen, da erst von ihnen eine schnellere Verbreitung der Tuberkulose ausgeht.

#### Weiterentwicklung der Herde:

Bei einem Fortschreiten des Prozesses bilden sich zunächst auf dem Wege der Saft- und Lymphspalten Knötchen rings um den

ersten Herd, alsdann auch in dessen weiterer Umgebung, zunächst im Bereich des erstbefallenen Lappens.

Eine weitere Ausbreitung kommt meist dadurch zustande, dass der Herd im Zentrum nach Erweichung der Käsemassen zerfällt, rasch eine Rundkaverne sich bildet und von hier aus durch Verschleppung von Tuberkelbazillen Aspirationsmetastasen entstehen, die dem ersten Herd ausserordentlich ähnlich sehen können. So entwickelt sich das Bild der allgemeinen Lungenphthise.

Andererseits kommen sehr häufig Rückbildungsprozesse vor. Namentlich im Anfang kann durch weitgehende Resorption von Exsudat und durch Zusammenschluss des umgebenden normalen Gewebes sogar Heilung von Kavernen eintreten. Ein weiterer Weg der Heilung ist der durch Entwicklung von Bindegewebe und Vernarbung. Auf diese Weise gelangen sehr viele Frühherde zur Ausheilung. (Demonstration).

#### Klinisches Verhalten:

Von grösster praktischer Wichtigkeit ist das klinische Verhalten beim Auftreten von Frühherden. Es erfolgt unter fieberhaften grippeähnlichen Erscheinungen. Einige Male habe ich auch eine Rötung der Mandeln beobachtet, die vielleicht als Ausdruck einer Reaktion des lymphatischen Gewebes auf die tuberkulöse Infektion anzusehen ist. Für die Diagnose wichtig ist das trotz Fehlens jeglicher physikalischer Erscheinungen häufige Vorkommen von reichlichen Tuberkelbazillen im Sputum, das durch die rasch eintretenden Zerfallserscheinungen zu erklären ist.

#### Behandlung des Einzelfalles:

Die schnelle Erkennung der Frühfälle eröffnet günstige Aussichten für die Behandlung und legt geradezu die Pflicht der Frühbehandlung auf. Diese hat Ruhigstellung der Lunge zu erstreben. Sie kann einerseits durch eine Heilstättenkur, andererseits durch Anlage eines Pneumothorax, solange der Befund einseitig ist, erreicht werden. Der Pneumothorax ist nicht in allen, aber in solchen Fällen indiziert, welche starke Kavernenbildung, länger dauerndes Fieber und insbesondere ein Fortschreiten des Prozesses zeigen, und ist dann möglichst frühzeitig anzulegen. Die Behandlungsergebnisse sind sowohl mit als ohne Pneumothorax auch in Fällen von Kavernen nach eigenen mehrjährigen Erfahrungen sehr gut.

#### Allgemeine Maßnahmen:

Diese neuen Erkenntnisse machen eine Umwandlung auch bei der allgemeinen Tuberkulosebekämpfung erforderlich. Einerseits ist die Stellung der Frühdiagnose noch viel energischer als früher mit allen Mitteln und in allen Kreisen zu betreiben und andererseits die sofortige Frühbehandlung durchzuführen. Beides lässt sich unschwer dadurch erreichen, dass in allen grösseren

Zentren vorzüglich geleitete und mit allen diagnostischen Mitteln ausgestattete Zentralstellen und Beobachtungsstationen geschaffen werden, denen von allen Seiten verdächtige Fälle zur Diagnosestellung und Entscheidung über die Einweisung in die Heilstätten zuzuweisen sind. Keinesfalls darf der exsudative Charakter des Herdes oder auch Fieber ein Gegengrund gegen die Heilstättenbehandlung sein; dieser falsche Grundsatz würde gerade die Frühfälle, deren Behandlung die besten Erfolge verspricht, hiervon ausschliessen. Eine schnelle Überweisung der Frühfälle in die Heilstätten ist dadurch zu erzielen, dass im Sieb der Zentralstelle viele überhaupt nicht Lungentuberkulöse oder weniger behandlungsbedürftige chronische Fälle zurückgehalten werden und dadurch Platz für die Frühfälle geschaffen wird. Solche und ähnliche Organisationen sind und werden jetzt in Sachsen und wie aus den Veröffentlichungen von Herrn Geheimrat v. Romberg hervorgeht, ebenso in Bayern geschaffen.

Schluss:

In diesem kurzen Vortrag habe ich auf viele wichtige Einzelheiten und ganz besonders viele theoretische Fragen, z. B. in immunbiologischer und anderer Hinsicht nicht eingehen können. Betrachtet man aber auch nur die bisher angeführten Tatsachen und vergleicht sie mit dem Stand der Dinge von vor drei Jahren, so darf man wohl sagen, dass eine wesentliche Erweiterung unserer Kenntnisse über die Entwicklung der Tuberkulose und ebenso erhebliche therapeutische Erfolge erreicht worden sind. Die nächste Aufgabe wird darin bestehen, unsere Kenntnisse durch ein noch engeres Zusammenarbeiten mit der pathologischen Anatomie zu vertiefen und die soeben skizzierten praktischen Maßnahmen auszubauen und auf einen viel grösseren Kreis auszudehnen.

### Aussprache.

Herr Naegeli (Zürich):

Auf Grund eingehender Prüfungen bestätige ich die Häufigkeit des Frühinfiltrates der Lungen und den hier geschilderten Charakter und Verlauf. Manche dieser Krankheitsfälle hielt man bisher fälschlich doch für ältere Tuberkulosen, indem man der Anamnese nicht getraut hatte und an die so rasche Entwicklung nicht glauben wollte. Es kann aber kein Zweifel mehr sein, dass die Entwicklung des Frühinfiltrates in der Tat sehr rasch erfolgt.

Einzelne dieser Fälle imponierten zuerst als Pneumonie (plötzlicher rascher Beginn, Schüttelfrost, starke Leukozytose und kritischer Abfall der Temperatur) —; erst nach längerer Zeit wurden die Bazillen gefunden. In dieser Hinsicht ist eingehendste kritische Analyse der Pneumonie unbedingt geboten, besonders auch zur Beurteilung der Therapie.

Einige Zeit hielt ich Sanokrysin doch für sehr bedeutungsvoll für die Behandlung der akuten exsudativen Tuberkulose. Es muss aber auch hier zunächst die ganz besondere Stellung des Frühexsudats berücksichtigt werden.

Herr v. Romberg (München):

Es ist sehr dankenswert, dass Herr Assmann, der die neuen Anschauungen von der Entwicklung der Lungentuberkulose so verdienstvoll gefördert hat, die wichtige Frage der tuberkulösen Frühinfiltrate auch in diesem Jahre unserem Kongress vortrug. Mit vollem Rechte betonte er den verschiedenen Sitz der Veränderung. Meist projiziert sie sich unter das Schlüsselbein. Bei grösserer Ausdehnung kann sie es aber nach oben überragen. Sie findet sich, wenngleich viel seltener, auch in der Höhe der Lungenpforte und in den Unterlappen. Wie oft das Frühinfiltrat den Anfang der chronischen Lungentuberkulose bildet, wird sich endgültig erst auf Grund grosser Zahlenreihen abschätzen lassen. Mir scheint diese Entstehung ganz vorzuwiegen. Aber auch von den geringfügigen Spitzenveränderungen kann die chronische Erkrankung, wenngleich selten, ihren Ausgang nehmen. Auch an andere Möglichkeiten (hämatogene Dissemination, Durchbruch einer Bronchialdrüse in den Bronchialbaum, Ausgang vom Primäraffekt) sei erinnert.

Die Entstehung der chronischen Lungentuberkulose aus den Frühinfiltraten ist sehr mannigfaltig. Für die Deutung mancher späteren Bilder ist die Kenntnis wichtig, dass ursprünglich infraklavikulär oder hinter dem Schlüsselbein liegende Frühkavernen durch schrumpfende zirrhotische Vorgänge in ihrer Umgebung beträchtlich nach oben über das Schlüsselbein verlagert werden können. Weiter kann es zur Ausbreitung proliferativer Herde und zu ihrer Zirrhosierung kommen. Das Frühinfiltrat vernarbt, und in scheinbar apikokaudaler Richtung schreitet die Erkrankung von oben nach unten weiter. Oder eine Frühkaverne führt in derselben oder der anderen Lunge durch Aspiration zur Entwicklung eines Tochterinfiltrats, unter Umständen mit derselben Entwicklung wie der des Frühinfiltrats, mit der raschen Kavernenentstehung und mit der Möglichkeit weitgehender schneller Rückbildung der nur perifokalen Entzündung, aber auch mit den anderen vorher erwähnten Möglichkeiten. Wieder in anderen Fällen entsteht mit grosser Schnelligkeit eine käsige Bronchopneumonie oder Pneumonie mit dem allgemein bekannten Verlauf.

Auch die therapeutischen Forderungen des Herrn Assmann stimmen mit meinen Anschauungen überein. Das reine tuberkulöse Frühinfiltrat — ich möchte diese Bezeichnung der etwas zu vorausschauenden des Herrn Ulrici, präphthisisches Infiltrat, vorziehen — fordert neben Ruhe und Hebung der Kräfte in seinen frischen Stadien vor allem die Fernhaltung aller Reizwirkungen, aller arzneilichen, vor allem des Tuberkulins in jeder Form, aller physikalischen namentlich der Sonnen- und Höhen-sonnenwirkung sowie der Röntgenbestrahlung und endlich der klimatischen. Jede Höhe über 1500 m, bei manchen Kranken schon von 1000 m ist in der Regel zu vermeiden. Bei Entstehung einer Frühkaverne scheint auch mir die sofortige Anlegung des Pneumothorax das Mittel der Wahl. Bei der Schnelligkeit der Kavernenentwicklung oft in wenigen Wochen, bei der raschen Entstehung von Verwachsungen ist damit nicht zu zögern, wenngleich vereinzelte Frühkavernen auch spontan heilen. Bei rechtzeitigem Dazutun dürfen wir hoffen, der Entstehung der chronischen Lungentuberkulose aus der Frühkaverne weitgehend vorzubeugen.

Alles kommt auf die frühzeitige Erkennung dieser Zustände an. Sie beginnen akut wie eine harmlose Grippe. Physikalisch-diagnostisch ist meist kein eindeutiger Befund zu erheben. Der Nachweis von Tuberkelbazillen klärt den Ernst der Erkrankung sofort. Er gelingt aber oft nur in den ersten Wochen oder nach langen vergeblichen Bemühungen, wie ich Herrn Naegeli bestätigen kann. Nur die frühzeitige zuverlässige Röntgenuntersuchung schützt vor dem verantwortungsvollen Übersehen oder Verkennen der Frühinfiltrate und ihrer Kavernen.

Herr G. Liebermeister (Düren):

Die Befunde von Herrn Assmann und von Romberg kann ich durchaus bestätigen. Man kann die Frühinfiltrate und Frühkavernen besonders schön im stereoskopischen Röntgenbild beobachten. Man sieht dabei, dass die Herde, je höher oben sie in der Projektion erscheinen, um so mehr dorsal gelegen sind, während die mehr nach unten projizierten Herde mehr ventral liegen. Wenn man, wozu ich nur dringend raten kann, an Stelle der flächenhaften Projektion die plastische Vorstellung treten lässt, so erkennt man, dass diese Herde so gut wie immer in der Nähe des Interlobärspalts liegen, der ja ebenfalls von dorsal oben spiralig nach ventral unten zieht. Nur bei einem Teil der Fälle handelt es sich um exogene Superinfekte. Von der sehr raschen Entstehung der Herde konnte ich mich mehrfach überzeugen, ebenso von ihrer Neigung zu Zerfall. Ihre Kenntnis ist auch praktisch sehr wichtig. Gasbrustbehandlung hilft oft überraschend. Diese Herde kommen auch doppelseitig vor; dann hilft oft der doppelseitige Pneumothorax, den ich bisher schon in mehr als 20 Fällen angewandt habe. Er ist, richtig ausgeführt und durch fortlaufende Vitalkapazitätsbestimmungen kontrolliert, ungefährlich und gibt oft schöne Heilresultate. Beide Lungen verhalten sich dabei nicht wie Einzelorgane, sondern wie ein Organsystem, und es ist für ihre Funktion fast belanglos, ob wir z. B. auf einer Seite einen Pneumothorax von 2 l oder auf beiden Seiten je einen von 1 l entstehen lassen. Man kann die Vitalkapazität ohne Gefahr für die Kranken bis auf  $\frac{1}{2}$  l verringern, wird aber, wo es sich ermöglichen lässt, lieber nicht viel unter 1 l heruntergehen.

## XXVII.

I. Med. Univ.-Klinik, Augusta-Hospital, Direktor: Prof. Dr. Külbs.

### **Anthrakose und die Tuberkulose der Lungen.**

Von

Dr. Th. Wedekind (Köln a. Rh.).

Mit 6 Abbildungen.

Die Korrelation Anthrakose-Lungentuberkulose wird in den letzten Jahren immer mehr in den Kreis wissenschaftlicher Erörterungen gezogen.

Die bekannte, eigentümlich niedrige Sterblichkeitsziffer der Kohlebergarbeiter an Tuberkulose veranlasste viele Autoren, diesem Problem durch das Tierexperiment, pathologisch-anatomische und hygienische Studien näher zu treten. Ich nenne die Namen: Böhme, Carleton, Drinker, Heymann-Freudenberg, Ickert, Jötten-Arnoldi, Koopmann, Nicholson, Rona, Robin, Schlossmann u. a.

Die Ergebnisse waren sehr wechselnd und gaben meist ein indifferentes Resultat.

Ich habe mich bemüht, auf anderem Wege als bisher, diesen Fragenkomplex zu lösen und meine Versuchsergebnisse therapeutisch auszuwerten.

In der kurzen mir zur Verfügung stehenden Zeit möchte ich nicht auf die Pathogenese und Pathologie der menschlichen Anthrakose eingehen, sondern mich bemühen, durch die Schilderung eines Tierversuches die offenbare Schutzwirkung fein verteilten Kohlestaubes auf den Verlauf einer künstlich erzeugten Lungentuberkulose zu erklären.

Den Staub durch Inhalation zur Aufspeicherung zu bringen, halte ich wegen der nicht unerheblichen Reizung des Alveolarepithels für unangebracht. Ich fand eine Kohlestaubart, deren Teilchengrösse die Ausmaße eines grossen Leukozyten nicht übersteigt, und die sich in einer besonders geeigneten wässrigen Flüssigkeit leicht aufschwemmen lässt.

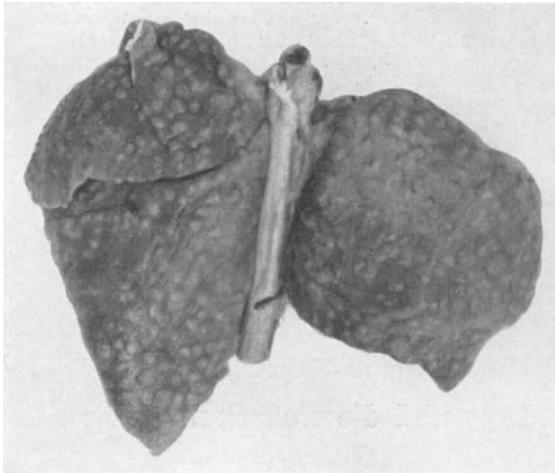


Abb. 1.

Eine Serie von gleichaltrigen Kaninchen wurde am gleichen Tage mit der gleichen Menge einer Tuberkelbazillenaufschwemmung durch Injektion in die Ohrvene infiziert. Die Behandlung erfolgte durch wöchentliche intravenöse Injektionen besagter Kohlesuspension. Darauf wurden die Tiere im Abstände von je einem Monat getötet.

Das erste (unbehandelte) Tier starb, wie zu erwarten stand, spontan an einer ausgedehnten allgemeinen Tuberkulose. Abb. 1. Das zweite Tier wies zu dieser Zeit dagegen gut umschriebene, feste, etwa linsengrosse Knötchen auf, die die ganze Lunge durchsetzen.

Abb. 2. Einen Monat weiter zeigt das dritte Tier eigentümlicherweise weit weniger tuberkulöse Herde auf als das vorige, und so weiter, bis schliesslich (Abb. 3) beim siebenten Tiere kaum noch tuberkulöse Herde äusserlich aufzufinden waren.

Die mikroskopische Untersuchung der einzelnen Organe wirft einiges Licht in diese eigentümlichen Verhältnisse.

Abb. 4. Zunächst sehen sie in der Lunge eines nicht infizierten aber anthrakotisch gemachten Tieres den Kohlestaub ganz gleichmäßig im Gewebe verteilt.

Abb. 5. In den Randpartien eines Tuberkels des zuerst getöteten Tieres findet man dagegen eine Anschoppung allerfeinsten Kohlestaubes.

Abb. 6. Hier einen Schnitt aus der Lunge des siebenten Tieres: Am Rande des Tuberkels grobkörnige Kohle, in der Mitte allerfeinster Staub.



Abb. 2.

Es erfolgt also offenbar eine Wanderung zum tuberkulösen Herde. Ich nehme an, dass der Fremdkörper durch das Kapillarendothel der Lungengefäße gespeichert wird und dann phagozytären Abtransport erfährt.

Da nun nach moderner Anschauung (Siegmond u. a.) die Phagozyten in besonderer Weise zu sogenannter „Doppelspeicherung“ befähigt sind, halte ich es für wahrscheinlich, dass die einmal losgelösten Zellen in Beziehung zum tuberkulösen Herde treten. Dass dann am Rande der Tuberkel eine Anschoppung der Kohle erfolgt, erscheint somit erklärt; ebenso ist es sehr wahrscheinlich, dass die Kohle nur in indirekter Weise ihre Wirkung entfaltet und als chemisch indifferenten Körper dem Organismus nicht schadet.

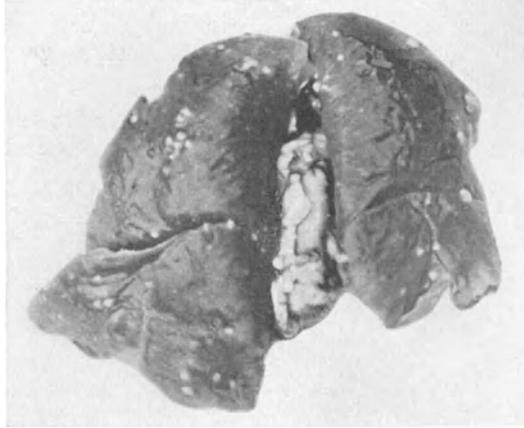


Abb. 3.

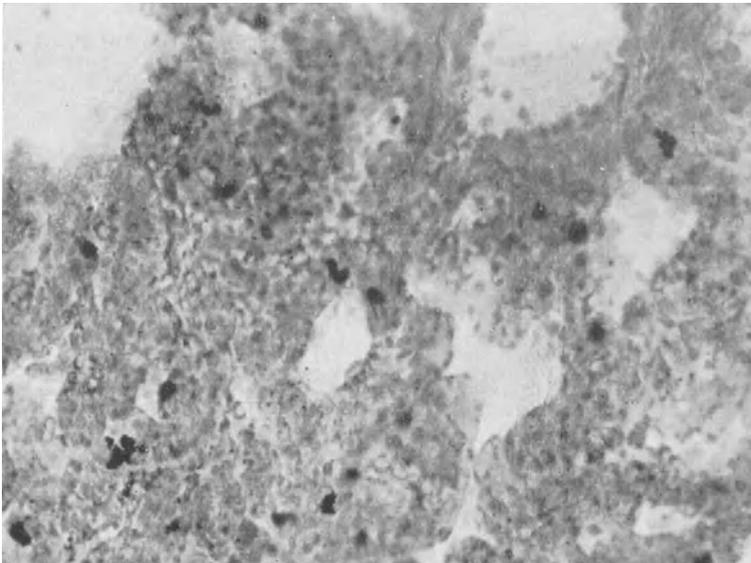


Abb. 4.

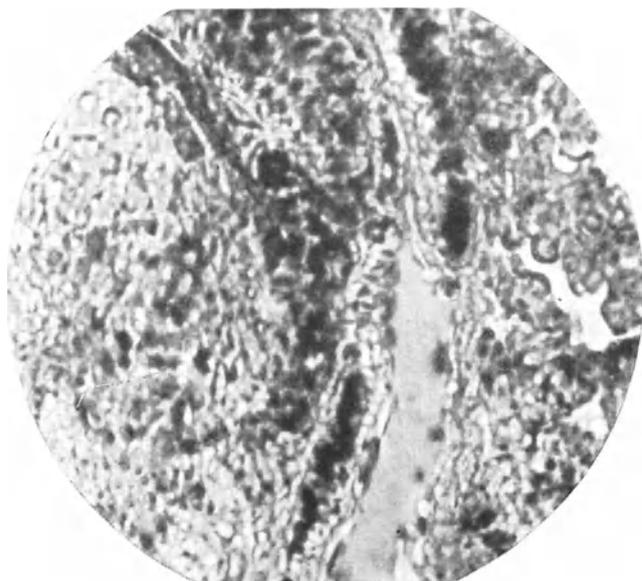


Abb. 5.

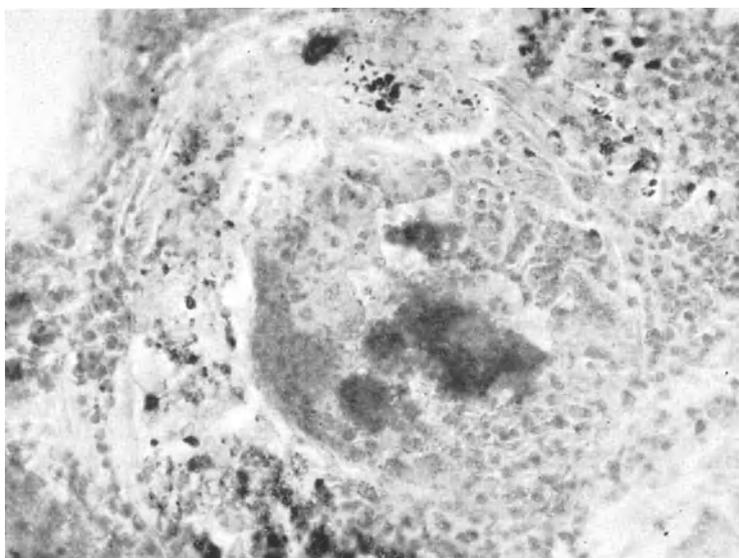


Abb. 6.

M. D. u. H.! Ich würde an dieser Stelle nicht über diesen Auszug aus meinen Versuchen sprechen, sähe ich hierin nicht einen Lichtblick in unserer bislang doch recht ärmlichen Möglichkeit, die Tuberkulose aktiv anzugreifen.

Durch die rege Interessenahme seitens meines Chefs, Herrn Professor Külbs, ist es mir möglich geworden, auf grosser Basis am Krankenbett meine Untersuchungen weiter zu führen.

Die Zeit ist noch nicht gekommen, über unsere klinischen Ergebnisse ein abschliessendes Urteil zu fällen. Aber die tierexperimentellen Untersuchungen sind einerseits interessant und eindeutig, andererseits ermutigen sie dazu, diesen Weg, wenn auch vielleicht in etwas anderer Form weiter zu beschreiten.

## XXVIII.

### Zur Frage der Asthmaätiologie, Bedeutung vergrünender Streptokokken.

Von

H. Kämmerer (München).

Mit 1 Tabelle.

Die Überprüfung unseres Münchner Asthmaterial durch genaue Anamnese (mit Fragebogen), klinische Beobachtung und Hautreaktionen liess uns zunächst erstaunen, wie selten wir eine monovalente Allergie gegen eine bestimmte Substanz oder auch gegen einige wenige bestimmte Substanzen feststellen konnten. Von 156 Fällen wussten 138, also 88% überhaupt nichts über irgendeine besondere Empfindlichkeit anzugeben. Auch auf die Frage, was nach Ansicht der Kranken die Anfälle auslöst, wusste die Mehrzahl gar nichts auszusagen, ein verhältnismässig grosser Teil schob dem Staub die Schuld zu, eine ganze Anzahl von Kranken Dingen und Reizen, die nicht als Allergene aufgefasst werden können. Auch unsere Hautproben ergaben bei unseren Kranken fast durchwegs Reaktionen mit verschiedenen Extrakten, wenn auch Epidermisschuppen, Schimmel, Staub, kurz „Luftallergene“ und „Stauballergene“, an Häufigkeit und Stärke überwogen. Suchen wir uns ein Bild zu machen, welche Substanzen denn wohl für unser Asthmaterial in erster Linie und in der Mehrzahl der Fälle in Betracht kommen, so glauben wir auf Grund unserer Erfahrungen zwei Gruppen aufstellen zu können und zwar 1. Asthma durch Luft- und Stauballergene in weitestem Sinne, d. h. kolloidale Substanzen, die in der Luft suspendiert sind und inhaliert werden, vor allem Epidermisschuppen, Bestandteile von Schimmel, Hefe und anderen Mikroorganismen. 2. Asthma im Zusammenhang mit Infektionen der oberen Luftwege, bei 66% unserer zuletzt untersuchten Fälle. Es macht den Eindruck,

dass von vielen in der Allergieforschung maßgebenden Autoren, wie Doerr, Storm van Leeuwen, Frugoni, die bakterielle Allergie nicht sehr hoch bewertet wird. Aber, wenn man darauf achtet, findet man eine numerisch wirklich sehr grosse Gruppe von Asthmatikern die nicht nur angeben, dass sie ihren ersten Anfall unmittelbar nach einer infektiösen Bronchitis oder dergleichen bekamen, die auch weiterhin berichten, Asthmaanfalle immer nur im Zusammenhang mit leichten Infektionen zu bekommen. Ich habe ja schon lange auf die Bedeutung von Infektionen hingewiesen, die zu beachten mir aber nach meinem neueren Material noch wichtiger erscheint. Neuerdings schloss sich mir Hajós an, der schreibt: „In 40% der Fälle fällt der Anfang von Asthma ganz bestimmt mit einer Bakterienerkrankung zusammen oder folgt derselben unmittelbar. Infektionskrankheiten des Respirationstraktus spielen (so berichtet er von seinem Budapester Material) die gleiche Rolle wie dies schon Kämmerer behauptet hatte“.

Wir liessen in der letzten Zeit bei allen Asthmakranken, bei denen der erste Anfall mit einer akuten Infektion der Luftwege zusammenhing, bzw. die späteren Anfälle mit solchen Zuständen oder mit Fieber einsetzten, das frische aus der Tiefe heraufgehustete Sputum bakteriologisch untersuchen und fanden fast regelmäßig Streptokokken, in der Mehrzahl der Fälle vergrünende aus der Gruppe des *Streptococcus viridans*, bzw. der Pneumokokken. Beifolgende tabellarische Übersicht über unsere letzten Fälle wird ihnen das noch deutlicher machen. (Vergl. Tabelle: Bakteriologische Sputumbefunde.)

Unter 49 gezüchteten Bakterienarten hatten wir 35mal Streptokokken, davon wieder 25mal vergrünende, siebenmal hämolytische Streptokokken, viermal *Micrococcus catarrhalis*. Von 22 zuletzt untersuchten, auf bakterielles Asthma verdächtigen Patienten hatten nur vier keine vergrünenden Streptokokken im Sputum. Diese besondere Häufigkeit vergrünender Streptokokken ist recht auffallend. Nicht nur aus unseren eigenen bakteriologischen Befunden, sondern auch aus denen anderer Autoren, vor allem des Amerikaners Thomas mit seinem grossen Asthmaterial scheint mir hervorzugehen, dass von den in Betracht kommenden Bakterien der *Streptococcus viridans*, bzw. vergrünende Streptokokken die wichtigste Rolle spielen. Thomas fand bei 180 untersuchten Asthmapatienten 311mal *Streptococcus viridans*, alle anderen Arten bedeutend weniger. Auch gaben ihm Vakzinen von *Streptococcus viridans* neben dem *Staphylococcus aureus* am meisten positive Hautreaktionen bei Asthmatikern, jedenfalls war dies bei *Streptococcus haemolyticus* viel seltener der Fall. — Man könnte vielleicht auch an einen gewissen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Befunds vergrünender Streptokokken und der Häufigkeit überstandener Pneumonie bei Asthmatikern denken.

Die Bedeutung von Streptokokken überhaupt für die Asthmagenese wird neuerdings auch noch von einigen anderen Autoren hervorgehoben. So fand Haibe (Namur) in zehnjähriger Erfahrung bei 80%

## Bakteriologische Sputumbefunde.

Nr.	Namen- zeichen u. Geschlecht	Datum	Anamnese usw.	Bakteriologische Sputumbefunde
1	T. w.	4. 8. 24. 11.	Anschliessend an Grippe	Streptococcus haemolyticus Vergrünende und hämo- lytische Streptokokken
2	S. m.	6. 10. 15. 10.	Anschliessend an starke Bronchitis	Streptococcus haemolyticus Vergrünende und hämoly- tische Streptokokken
3	V. w.	12. 10. 1. 12.	Unmittelbar an- schliessend an Grippe	Streptococcus viridans Streptococcus viridans
4	F. m.	12. 10. 2. 4.	Im Anschluss an Bronchitis	Streptococcus viridans Vergrünende und anhämo- lisierende Streptokokken, Micrococcus catarrhalis
5	G. m.	10. 10. 15. 11. 24. 1. 9. 3.	Im Anschluss an Pneumonie	Streptoc. lanceol. u. mucosus Streptoc. lanceol. u. mucosus Vergrün., lanzettl. Strept. Reinkultur Vergrün. Streptok. u. Micr. catarrhalis
6	G. m.	7. 12.	Meist Bronchitis, viel Angina	Streptococcus viridans
7	H. w.	10. 12. 17. 12.	Anschliessend an Pneumonie	Kurzkettige Streptokokken Streptoc. lanceol. Streptoc. virid. Staphyloc. aureus
8	N.	9. 12.	Chronische Bron- chitis	Bunte Rachenflora, keine Streptokokken
9	M. m.	3. 12.	Im Anschluss an Bronchitis	Vergrünende Streptok. und Staphylococcus aureus
10	V. m.	10. 12.	Viel Bronchitis	Staphylococcus aureus
11	M. m.	10. 12. 13. 12. 30. 1.	Häufig Bronchitis und Schnupfen	Streptococcus viridans Streptococcus viridans nicht hämolys. Streptok. und Staphylococcus aureus
12	S. m.	31. 1.	Beginn mit Bronchitis	Vergrünende Streptokokken
13	B. m.	10. 2.	Beginn mit akutem Husten und Fieber	Vergrünende Streptok. und Staphylococcus aureus
14	P. w.	13. 2.	Anschliessend an Erkältung	Vergrünende Streptok. und Micrococcus catarrhalis

Nr.	Namen- zeichen u. Geschlecht	Datum	Anamnese usw.	Bakteriologische Sputumbefunde
15	K. m.	17. 2.	Anschliessend an Erkältung	Vergrünende lanzett- förmige Streptokokken.
16	B. m.	18. 2.	Fast stets Bronchitis † 2. III. an Pneumonie	Vergrünende Streptokokken u. influenzaartige Stäbchen
17	Sch.	24. 2.	Im Anschluss an Grippe	Hämolytische Strepto- kokken
18	St. m.	25. 2.	Im Anschluss an Erkältung	Vergrünende Streptokokken und Micrococcus catarrhalis
19	M. w.	7. 3.	Anschliessend an Lungenkatarrh, fast stets Bronchitis	Vergrünende Strepto- kokken, vereinzelte koli- artige Stäbchen
20	F. m.	12. 3.	Anschliessend an Erkältung	Vergrün. und hämolytische Streptok. Staphyloc. aureus
21	H. m.	15. 3.	Anschliessend an Erkältung, stets Bronchitis	Hämolytische Strepto- kokken
22	K. w.	2. 4.	Im Anschluss an Pneumonie	Vergrünende und anhämo- lytische Streptokokken

seiner Asthmatiker im Auswurf Streptokokken und Heckmann (Holland) sieht eine Infektion der feinsten Luftwege mit Streptokokken gar als die Grundursache des Asthmas an. Ist diese letztere Ansicht doch wohl zu weitgehend, so scheinen mir indes die Forschungen und Ansichten des bekannten Histaminforschers Koessler über die bronchospastische Wirkung gewisser Bakteriengifte bemerkenswert. Er konnte nachweisen, dass von Kokken und anderen Bakterien in vitro gebildete Gifte im pharmakodynamischen Versuch bei Meerschweinchen Bronchospasmen hervorrufen können und glaubt, dass das bakterielle Asthma beim Menschen durch Bakteriengifte verursacht wird, die in Infektionsherden ähnlich wie in seinen Laboratoriumsversuchen entstehen.

Ob man sich die Wirkung der Bakterien auf diese Weise oder durch echte Sensibilisierung oder durch Erhöhung einer unspezifischen Anfallsbereitschaft auf alle möglichen Reize infolge chronischer und rezidivierender Entzündung vorstellen soll, möchte ich dahingestellt sein lassen. Für die grosse Bedeutung insbesondere der vergrünenden Streptokokken dürfte schliesslich auch der Erfolg der Therapie mit autogenen Streptokokkenvakzinen sprechen. Wir hatten in mehreren Fällen sehr erfreuliche Erfolge, besonders wenn wir die Vakzinierung nach den ersten neun Injektionen noch längere Zeit, schliesslich alle 14 Tage, bzw. alle vier Wochen fortsetzten. Günstige Ergebnisse der Vakzinierung sind ja im allgemeinen auch von anderer Seite festgestellt worden, aber es schien mir angezeigt, die besondere Aufmerksamkeit

auf die vergrünenden Streptokokken, bzw. den *Streptococcus viridans* zu lenken. Ich möchte empfehlen, bei den zahlreichen Asthmafällen, die auf Grund von genauer Anamnese und Fragebogen eine infektiöse Grundlage wahrscheinlich erscheinen lassen, eine bakteriologische Sputumuntersuchung vorzunehmen und Autovakzine bereiten zu lassen. Wo das nicht möglich ist, rate ich in verdächtigen Fällen zu einer Vakzinierung mit vergrünenden Streptokokken, bzw. *Streptococcus viridans*. Auch halte ich für rätlich, jeder Vakzine, die für Asthmatiker verwandt wird, vergrünende Streptokokken hinzuzufügen.

## XXIX.

**Die Hautidiosynkrasie bei Asthmatikern und Nichtasthmatikern.**

Von

**W. Berger (Innsbruck).**

Mit 3 Abbildungen.

Im Anschlusse an die Asthmaaussprache auf unserem Kongresse vor zwei Jahren, in der ich unter anderem als wünschenswert bezeichnete, dass die Frage der Idiosynkrasie der Haut bei Asthma und anderen inneren Krankheiten an den verschiedenen Orten mit vergleichbarer Methodik weiter verfolgt werde, haben Herr Hansen in Heidelberg an der Klinik von Herrn Geheimrat Krehl und ich in Innsbruck an der Klinik von Professor Steyrer Untersuchungen mit den gleichen Extrakten und nach einem gemeinsamen Plan vorgenommen. Ich möchte an dieser Stelle auf eine Erörterung der Ausbeute für die Diagnose der Anfallursachen verzichten und mich darauf beschränken einige Erfahrungen allgemeiner Natur vorzubringen, die ich in Innsbruck gemeinsam mit den Herren Heuer, Ludwig und Hittmair-Wels bei 50 Asthmatikern und über 100 Nichtasthmatikern gewonnen habe.

Zuerst eine theoretische und einige kurze methodische Vorbemerkungen.

Zur Theorie des Antikörpernachweises in der Haut.

Die erste Vorbemerkung bezieht sich auf die jedem, der mit spezifischen Reaktionen in der Haut zu arbeiten beginnt, sich aufdrängende Frage: Warum wird das Vorhandensein spezifischer Antikörper in der Haut das einmal durch eine negative Reaktion (z. B. Diphtheriehautprobe nach Schick), das anderemal aber durch eine positive Reaktion (idiosynkratische Hautproben nach Blackley,

Prausnitz, Cooke u. a.) angezeigt? Die Antwort lautet etwas schematisierend und vereinfachend: Das Zustandekommen einer sichtbaren oder „positiven“ Reaktion an der Eintrittspforte eines Allergens hängt bei Vorhandensein von spezifischen Antikörpern in der Haut davon ab, ob

1. das eingebrachte Allergen eine primäre Toxizität (bzw. pharmakodynamisch reizende Wirkung) besitzt oder nicht und

2. ob die Antigen-Antikörperreaktion eine etwaige primäre Toxizität neutralisiert und ob sie einen sekundären zytotoxischen Effekt entfaltet.

Die bakteriellen Toxine (Diphtherietoxin, Scharlachstreptokokkentoxin) sind für die Haut primär toxisch. Die Vereinigung von Antigen und Antikörper verläuft mit einer Neutralisierung der primären Toxizität und ohne zytotoxischen Effekt. Der Nichtimmunisierte wird in diesem Fall positiv, der Antikörperträger wird negativ reagieren (Toxintyp der Antigen-Antikörperreaktion in der Haut). Die anaphylaktischen und idiosynkratischen Allergene sind grösstenteils primär ungiftig. Die Vereinigung von Antigen und Antikörper verläuft dabei anders als bei den Toxinen — vielleicht stürmischer oder zellständiger — so dass sie überall, wo das Milieu lebende Zellen enthält, zu einem zytotoxischen Effekt führt. Hier wird der Nichtimmunisierte negativ und der Antikörperträger wird positiv reagieren. (Idiosynkrasietyp der Antigen-Antikörperreaktion in der Haut.) Ähnliches dürfte für die meist mit längerer Inkubation verbundenen infektiös-allergischen Reaktionen der Haut (Pirquetprobe, Malleinprobe, Echinokokkusreaktion) zutreffen. Die Unterschiede im zeitlichen Ablauf der idiosynkratischen und der infektiös-allergischen Reaktionen müssen nicht von wesentlicher Bedeutung sein. Wir fanden unter den idiosynkratischen Reaktionsformen in der überwiegenden Mehrzahl zwar Sofortreaktionen nach wenigen Minuten, in einigen Fällen aber auch verzögerte Reaktionen erst nach drei bis sechs Stunden und auch ausgesprochene Spätreaktionen, die erst bei der Nachkontrolle nach 24 Stunden beobachtet wurden. Die letztgenannten Phänomene könnten die Brücke zwischen den idiosynkratischen Sofortreaktionen und den infektiös-allergischen Spätreaktionen nicht nur hinsichtlich des zeitlichen Ablaufes, sondern auch hinsichtlich der Reaktionsform abgeben, da sich bei allen Spätreaktionen an Stelle der urtikariellen Quaddel, wie sie bei der Sofortreaktion beobachtet wird, eine Papel klinisch ähnlich der Pirquetpapel, bildete. Untersuchungen über den histologischen Bau solcher idiosynkratischer Spätreaktionen sind im Gange.

Die weiteren theoretisch möglichen Kombinationen (positive primäre und sekundäre Toxizität bzw. negative primäre und sekundäre Toxizität) gestatten keine Sichtbarmachung einer in der Haut ablaufenden Antigen-Antikörperreaktion und keine Unterscheidung im Wege der Kutanproben zwischen Menschen, die Antikörperträger sind und solche, die es nicht sind. Ungeeignet wären schliesslich auch jene Fälle, in denen eine primäre Toxizität des Allergens durch die Antigen-Antikörperreaktion nicht neutralisiert wird, falls nicht etwa die Reaktionsform bei der primären Toxizität und bei der sekundären eine unterscheidbare ist.

Schema zur Theorie der Antigen-Antikörperreaktion  
in der Haut.

Primäre Toxizität des Allergens	Zytotoxischer Effekt der Antigen-Antikörperreaktion	Hautprobe
1. +	+	ungeeignet
2. + Diphtherietoxin Scharlachtoxin	—	negativ = Antikörper
3. — a) idiosynkra- tische Allergene b) Tuberkulin, Mallein, Ecchin- antigen usw.	+	positiv = Antikörper
4. —	—	ungeeignet

Im Prinzip liegt in dem Gegensatz zwischen Toxintyp und Idiosynkrasietyp der Hautproben in der Haut ein Pendant dessen vor, was uns am ganzen Organismus geläufig ist. Am Gesamtorganismus führt auch die Antigen-Antikörperreaktion das einemal zum Schutz (Schutzwirkungen antitoxischer Sera), das anderemal zu schwerem Schaden (tödlicher anaphylaktischer Schock). Die Anwendung der von Doerr für die Antikörperreaktionen im allgemeinen scharf herausgearbeiteten und auseinandergehaltenen Rolle von primärer Toxizität des Allergens und sekundärem zytotoxischem Effekt der Antigen-Antikörperreaktion auf die Verhältnisse in der Haut schafft uns auch für diese eine verständliche Erklärung des auf den ersten Blick widerspruchsvollen Verhaltens. Es wird dadurch die Verwirrung beseitigt, welche durch die Verschiedenheit der sichtbaren Folgen der Antigen-Antikörperreaktion und durch die für den Fall der positiven allergischen Hautreaktionen wie für den Fall der Anaphylaxie wörtlich nicht zutreffende Bezeichnung einer „Immunitäts“-reaktion vielfach gestiftet wurde.

Zur Methodik der idiosynkratischen Hautproben.

Über die Ablesung positiver Hautreaktionen braucht bei den grossen Reaktionen nichts weiter gesagt zu werden, bei den schwächeren Grenzreaktionen erfordert die Beurteilung jedoch ziemliche Erfahrung. Die verschiedenen Grade der Hautreaktionen lernen Sie am einfachsten kennen, wenn Sie beim Allergiker fortschreitende Verdünnungen des spezifischen Allergens (in der Abb. 2 handelt es sich um Verdünnungen eines Pollenextraktes) intrakutan im Injektionsverfahren einspritzen oder kutan im Ritzverfahren einbringen. Das Ritzverfahren ist (vgl. Abb. 3) viel weniger empfindlich (Grenzwert dritte Verdünnung) als das Injektionsverfahren (Grenzwert achte Verdünnung). Das Injektionsverfahren eignet sich daher besonders für solche Allergene, bei denen wir die eigentlich wirksamen Stoffe nicht in sehr hoher Konzentration darstellen können. Die gezeigte Reihe von Hautproben lässt uns als Zeichen positiver Reaktion in erster Linie die Grösse und Ver-

weildauer der Quaddel über die Kontrollquaddel hinaus erkennen, in zweiter Linie Stärke und Dauer der Rötung oder urtikariellen Anämie und Pseudopodienbildung der Quaddel sowie in dritter Linie die — konstitutionell und konditionell stark beeinflussbare — Hofbildung, alles wieder in Relation zu den Kontrollproben. Die Art der Verdünnungsflüssigkeit (physiologische Kochsalzlösung, Normosal, Coca-lösung) spielt eine untergeordnete Rolle. Dagegen erweist sich namentlich bei den Grenzreaktionen das Injektionsvolumen als sehr beachtenswert.

Je umfangreicher die Hautprüfung wird, desto vordringlicher wird auch die Forderung nach einer übersichtlichen Protokollierung. Ich erlaube mir folgende graphische Methode vorzuschlagen, die nach der projizierten Zeichenschrift ohne weiteres verständlich ist (Abb. 3).

Zeichenschrift.

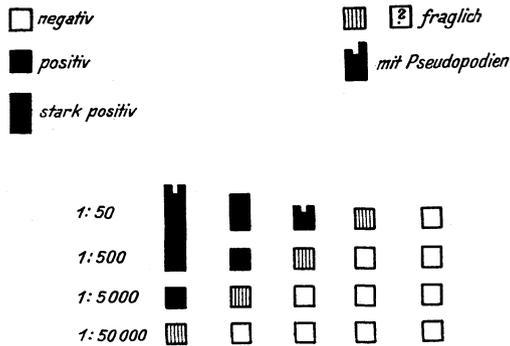


Abb. 3.

Diese Zeichenschrift gestattet erstens eine Berücksichtigung der Stärke der einzelnen Reaktionen in einer den praktischen Zwecken genügenden Abstufung und zweitens eine Darstellung der Verdünnungsmöglichkeit für den Fall als mehrere Verdünnungen injiziert werden. Durch Aneinanderreihung der mit den einzelnen Allergenen gewonnenen Reaktionen erhalten Sie damit ein qualitatives und in gewissen Grenzen auch quantitatives Spektrum der Hautidiosynkrasie.

Wir protokollieren grundsätzlich zunächst die Quaddelgröße und Hofgröße von wenigstens zwei Kontrollreaktionen sowie von sämtlichen positiven Reaktionen in Millimetern zur Zeit ihrer maximalen Entwicklung unter Beifügung der Farbe, etwaiger Pseudopodienbildung und der Persistenz der positiven Reaktion gegenüber der Kontrollquaddel. An Hand dieser Angaben wird die Zeichnung angefertigt, die nicht mehr auf absoluten Zahlen, sondern auf der Relation zur Kontrolle sich aufbaut und unsere Beurteilung der Reaktion zum Ausdruck bringt. Bei einem Injektionsvolumen von 0,05 ccm verbuchten wir eine einfach positive Reaktion, wenn die Quaddelgröße die Kontrollquaddel um mehr als 4 mm überstieg und eine stark positive Reaktion, wenn der Quaddeldurchmesser mehr als 17 mm betrug. Bei Verwendung eines Injektionsvolumens von 0,01 ccm werden diese Zahlen entsprechend kleiner (nicht nur absolut, sondern auch relativ

zur Kontrolle). Diese graphische Protokollierung hat neben ihrer guten Übersichtlichkeit den Vorteil, dass das endgültige Protokoll die durch Veränderung des Injektionsvolumens oder des unspezifischen Teiles der Reaktion bedingten Schwankungen schon berücksichtigt, und so einigermaßen einen Vergleich der Untersuchungen zu verschiedenen Zeiten und mit verschiedenem Injektionsvolumen ermöglicht. Bei einiger Übung und wenn kein Wert auf spätere Verwertung der Zahlen gelegt wird, kann natürlich die graphische Protokollierung in sehr zeitsparender Weise auch unmittelbar bei der Ablesung erfolgen.

Zur intrakutanen Prüfung kamen vierzig bis fünfzig verschiedene Stoffe (Abb. 4 und 5), nämlich zehn verschiedene Sorten von Haaren, ferner Gänse- und Hühnerfedern, elf verschiedene Zerealien in drei Gruppen, vier Fleischsorten mit Pferdeserum zu einer Gruppe vereinigt, Fasern von Baumwolle und Hanf, fünf Gemüsearten, die Sporen von fünf Schimmelpilzarten, der Dotter und das Klar von Hühneri, Aolan- und Marktmilch sowie als Maß der unspezifischen intrakutanen Reaktivität Pepton oder Histamin. Sämtliche Extrakte wurden von K. Hansen in Heidelberg mit Unterstützung der Notgemeinschaft deutscher Wissenschaft hergestellt. Die Prüfung erfolgte in mehreren Sitzungen. Die Belästigung der Injizierten ist, wie ich aus eigener Erfahrung sagen kann, und wie auch die grosse Zahl von Kontrollfällen, die sich zur Verfügung stellten, lehrt, bei Verwendung scharfer und feinsten (Nr. 20) Kanülen lange nicht so bedeutend, wie es auf den ersten Anblick den Anschein hat.

In jedem Falle erfolgte eine vergleichende Anwendung von Einzelallergenen und Gruppenallergenen. Das war zur Sammlung von Erfahrungen über die diagnostische Anwendbarkeit von Gruppenallergenen notwendig. Voraussetzung für einen solchen Vergleich war die Verwendung derselben Konzentration der einzelnen Allergene in dem Gruppenextrakt wie im Extrakt des Einzelallergens. Dieser Vergleich ergab in qualitativer Hinsicht in der Regel, aber auch nicht ausnahmslos Übereinstimmung, in quantitativer Hinsicht häufig ein Überwiegen der Gruppenreaktion über die stärkste Einzelreaktion (Verstärkung durch nahestehende Allergene der Gruppe), jedoch bei zwei und drei positiven Einzelreaktionen nicht streng additiv etwa im Sinne einer Verdopplung oder Verdreifachung der Quaddelgrösse, mitunter ergab er aber auch grössere Unstimmigkeiten zwischen Gruppenallergen und Einzelallergen. So sahen wir positive Gruppenreaktion ohne irgend eine positive Reaktion der Einzelallergene, paradoxerweise aber auch negative Gruppenreaktion bei positiven Einzelallergenen (Abb. 6), so dass bei ausschliesslicher Anwendung von Gruppenallergenen mitunter ganz bedeutende Sensibilisierungen übersehen werden können. Die systematische Prüfung mit Einzelallergenen erscheint der Beschränkung auf Gruppenallergene prinzipiell überlegen. Bei wiederholter Untersuchung verschwinden gewöhnlich solche Unstimmigkeiten, ein Beweis, dass sie in erster Linie auf die unvermeidlichen Variationen des Injektionsvolumens, des Injektionsortes und anderer örtlicher,

unspezifischer Einflüsse zurückzuführen sind. Dadurch wird für die praktisch-diagnostische Anwendung der Nachteil solcher Unstimmigkeiten einigermaßen ausgeglichen, denn die wiederholte Prüfung ist ohnedies auch wegen gewisser Schwankungen der allergischen Reaktionen in der Haut anzustreben.

In der Regel sahen wir bei wiederholter Prüfung an der gleichen Person eine zwar nicht absolute aber eine qualitative und quantitative Übereinstimmung, die als eine sehr gute zu bezeichnen ist, wenn man die vielfachen methodischen, unspezifischen und spezifischen Einflüsse in Rechnung zieht, denen die Reaktion unterworfen ist. Ausnahmsweise fanden wir aber doch auch bei einem und demselben Kranken in schweren Anfallsperioden die Empfindlichkeit fast ausgelöscht, während sie im Intervall nachweisbar war, und in einem anderen Fall — dem einzigen, in dem uns eine Überdosierung zugestossen ist — glauben wir eine solche Auslöschung durch diese Überdosierung selbst provoziert zu haben (Abb. 8). Es sei dabei betont, dass in diesem Falle die offenkundig den Anfall auslösenden, führenden Allergene der Mehlgruppe nicht nur gegen sich selbst, sondern auch gegen die übrigen Allergene desensibilisiert haben. Wir möchten jedoch aus dieser Einzelbeobachtung keineswegs eine allgemeine Empfehlung unspezifischer Desensibilisierung ableiten.

#### Ergebnisse bei Asthmatikern.

Als Ergebnis der ausgedehnten systematischen Prüfung der Hautidiosynkrasie bei fünfzig sicheren und dreizehn fraglichen Asthmatikern aus den Alpenländern (Tirol und Oberösterreich) können wir an Hand der folgenden Abbildung (Abb. 9), welche Beispiele herausgreift, folgende Beobachtungen erörtern:

1. Die Ausbeute an positiven Reaktionen war mit den von Hansen hergestellten Extrakten, deren Spezifität durch zahllose Kontrollen erwiesen ist, eine ausserordentlich grosse. Drei-viertel unserer Asthmatiker haben wir mit stark ausgefülltem Spektrum der Hautidiosynkrasie und nur ein Viertel mit mehr oder weniger leerem Spektrum gefunden. Nur ein Zehntel unserer Asthmatiker hatte keine sichere positive Reaktion.

2. Bei den positiven Fällen war die Zahl der spezifisch wirksamen Stoffe ziemlich gross. An Häufigkeit und Stärke marschierten die Zerealien und unter diesen die Kleien an der Spitze. Ihnen kamen zunächst die Haare von Säugetieren. Sehr starke, aber nicht sehr häufige Reaktionen ergaben Eier. Die Fälle mit Blütenstaubasthma hatten neben starken Pollenreaktionen verschiedentlich auch Allergien gegen Haare, Zerealien, Fleisch oder Gemüse.

3. Kein Spektrum gleicht genau dem anderen, die Kombination der Gruppen sowie der Einzelallergene innerhalb derselben wechselt von Fall zu Fall, ein deutlicher Ausdruck der Spezifität der Reaktion.

4. Ein strenges Zusammengehen von Eosinophilie und Hautidiosynkrasie war nicht zu verzeichnen. Auch bei ganz negativem Ausfall

der Hautproben wurden zum Teil Eosinophilien bis zu 9% gefunden, so hoch wie in Fällen mit ausgedehntestem Idiosynkrasiespektrum (Abb. 9).

Dieser kurze Überblick über die Verhältnisse bei den Asthmatikern muss genügen. Auf Einzelheiten einzugehen gebietet die Zeit.

Spektren der Hautidiosynkrasie bei Bronchialasthma.

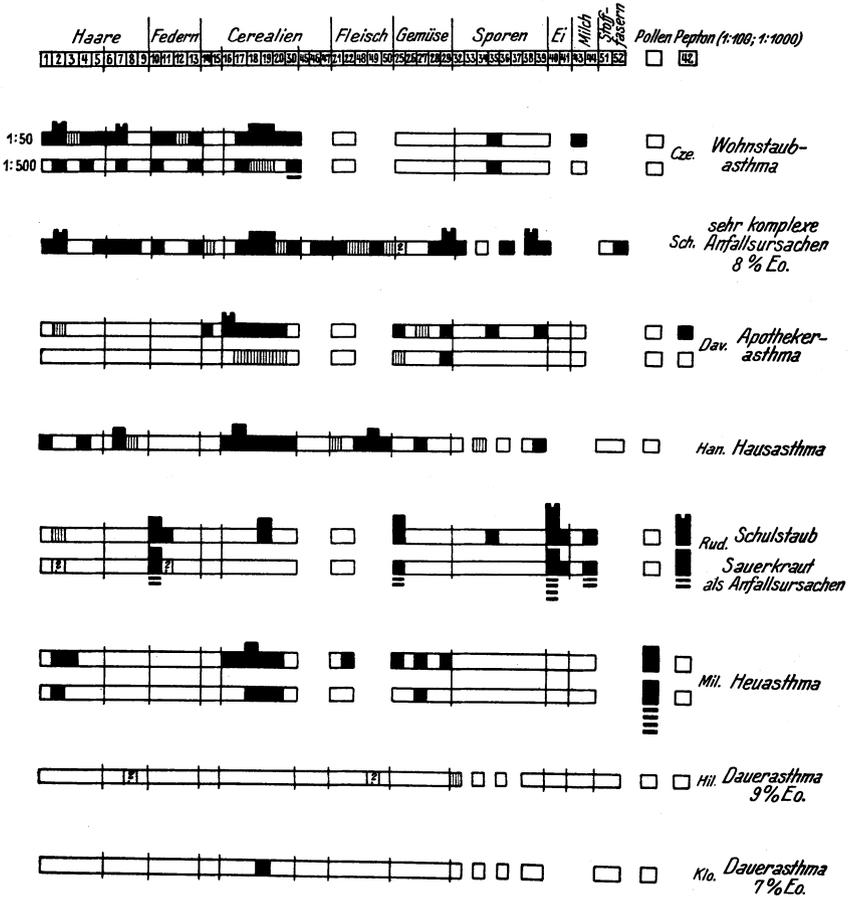


Abb. 9.

Ergebnisse bei Nichtasthmatikern.

Wir legten weiterhin aus verschiedenen Erwägungen besonderen Wert auf die Beschaffung eines Kontrollmaterials, das ebensowohl streng vergleichbar untersucht als auch genügend gross ist. Gerade in dieser Beziehung klafft, wenigstens in der deutschen Literatur, noch eine grosse Lücke. Als Kontrollen dienten Personen, bei denen weder die Anamnese noch die Untersuchung Anhaltspunkte für einen allergischen Zustand oder eine einschlägige, erbliche Belastung ergeben haben. Wir



hängig von der Aufdeckung der Anfallsursachen im einzelnen Falle ist die Häufigkeit und Stärke von Hautsensibilisierung beim Bronchialasthma ein sehr suggestiver Beweis für die Häufigkeit allergischer Asthmaformen.

2. Nicht alle Kontrollfälle aus klinischem Material waren so absolut negativ wie die Soldaten. Die wenigen positiven Ausnahmen fanden aber gewöhnlich eine plausible Erklärung. Die Analyse der Hautidiosynkrasie war sehr häufig — und das wird für ihre diagnostische Anwendung von Bedeutung werden — der Anlass zur Aufdeckung verborgener idiosynkratischer Zustände bzw. konstitutioneller oder konditioneller Faktoren, die eine Sensibilisierung begünstigen. Die neuerliche Anamnese brachte in solchen Fällen mit positiven Hautreaktionen vergessene allergische Krankheiten (Ekzeme, flüchtige Ödeme, Urtikaria, Migräne, ein leichtes Heufieber oder asthmoide Bronchitiden) an den Tag bzw. eine erbliche Belastung oder eine vermehrte Sensibilisierbarkeit von den Schleimhäuten aus, z. B. durch Enteritis (drei Fälle), Alkoholmissbrauch (einer von zwei Fällen) oder infektiöse Katarrhe der Luftwege.

3. Die Prüfung der Hautidiosynkrasie bei sogenannten Nichtallergikern ist auch eine Methode zur Untersuchung der Frage, ob allergische Mechanismen bei Krankheiten, die wir bisher nicht zum Formenkreis der allergischen Krankheiten zählen, irgendeine Rolle spielen. Als Beispiel für die in dieser Richtung möglichen Gedankengänge möchte ich das Ulcus ventriculi wählen (Abb. 12). Es könnte dabei eine vermehrte Sensibilisierbarkeit bedingt sein, entweder durch das Loch in der Schleimhautbarriere oder aber durch dieselbe angioneurotische Konstitution, welche die Ulkusdisposition ausmacht, die mit der Konstitution mancher Asthmatiker verwandte Züge aufweist. Wir verfügen über zwei Beobachtungen, einer Trias von Nischenulcus — Bronchialasthma — grosses Spektrum der Hautidiosynkrasie. Bei der Häufigkeit beider Krankheiten ist dieses doch immerhin nicht häufige Zusammentreffen in keiner Richtung beweisend. Abgesehen von diesen zwei Fällen lassen die Spektren der Ulkusträger und Magenneurotiker zwar vielleicht etwas häufiger und stärker Sensibilisierungen erkennen als dem Bevölkerungsanteil entspricht. Unsere Zahlen sind aber noch zu klein und zu wenig eindeutig und besagen höchstens so viel, dass die weitere Verfolgung dieses Gedankenganges an grösserem Material prüfenswert erscheint. Sollte sich herausstellen, dass bei Ulkuskranken Hautidiosynkrasien gehäuft auftreten, so wäre zu prüfen, ob bei schon bestehendem Ulkus gewisse Symptome (Krampfanfälle) auf idiosynkratischem Wege ausgelöst werden können und es wäre weiter zu ermitteln, ob die Hautidiosynkrasie schon vor Bestehen eines Ulkus nachweisbar ist, was für eine konstitutionell vermehrte Sensibilisierbarkeit der Ulkusträger spräche. Nur in diesem Falle könnte an eine gelegentliche idiosynkratische Auslösung des zur Ulzeration führenden Angiospasmus gedacht werden, was jedoch vorerst eine reine Vermutung und Arbeitshypothese bedeutet.

4. Die Untersuchungen der Hautidiosynkrasie an Kontrollmaterial ermöglichen schliesslich am Menschen ein Studium jener Faktoren, die für die Entstehung einer idiosynkratischen Sensibilisierung verantwortlich sind, nämlich der Konstitution, konditioneller Momente, die durch vermehrte Permeabilität der Haut und Schleimhäute oder auf anderem Wege die Sensibilisierbarkeit bewirken oder erhöhen und der Exposition (Doerr). Zum Konstitutionsfaktor erhebt sich bei der offenkundigen Beziehung einer besonderen nervösen Artung zum Asthma „nervosum“ — einschliesslich seiner allergischen Formen — die Frage, ob bei den allergischen Asthmaformen eine besondere nervöse Körperverfassung die gesteigerte Sensibilisierbarkeit bedingt. Untersuchungen an Neuropathen und Neurotikern sowie an Menschen mit labiler Gefässfunktion (sogenannte Angioneurotiker mit vasikulärem Schwindel, mit Herz- und Gefässneurosen oder auch nur mit lebhaft erethischen Hautgefässen, wie sie durch starke Hofbildung bei unspezifischen Hautreizen verraten wird) ergab jedoch keine ungewöhnliche Häufung der Hautidiosynkrasie (Abb. 12), jedenfalls keine entfernt so häufige und starke, wie wir sie in der gleichen Bevölkerung und mit den gleichen Allergenen bei Asthma und anderen allergischen Krankheiten gefunden haben. Von Fällen mit Urticaria facticia besitzen wir noch nicht genügende Erfahrung. Die genannten im Nervensystem abwegigen Körperverfassungen einschliesslich der besonderen Ansprechbarkeit der Hautgefässe (Dermographismus) besitzen demnach keineswegs generell eine gesteigerte Sensibilisierbarkeit und jenen konstitutionellen Erbfaktor, welcher die Entstehung eines allergischen Asthmas begünstigt. Mit dieser Erfahrung stimmen auch die vielfachen Beobachtungen überein, dass sich unter den Asthmatikern doch auch in nervös-psychischer Hinsicht durchaus normale Individuen finden und dass wir wiederholt stark positive spezifische Reaktionen in mechanisch und unspezifisch chemisch sehr wenig reizbarer Haut gefunden haben.

Auch die Untersuchung des Expositionsfaktors kann durch die Prüfung der Hautreaktionen gefördert werden. Die Zerealien gaben in unserem Material die häufigsten und stärksten Reaktionen. Sie erwiesen sich dadurch als Allergene von besonderer sensibilisierender Kraft, so wie etwa das Euglobulin des Serums die anderen Eiweissfraktionen an sensibilisierender Kraft übertrifft (Dale und Hartley, Doerr und W. Berger). Es war daher von Interesse den Einfluss der Zerealien auf die Hautidiosynkrasie bei solchen Menschen zu untersuchen, die in gesteigertem Maße dem Kontakt mit Mehlen exponiert sind. Während nun, wie Sie sich erinnern, bei den 17 Soldaten und bei allen elf geprüften Zerealien nur eine einzige positive Reaktion und dass nur eine fragliche gefunden wurde, erreichte die Mehliidiosynkrasie der Haut bei sieben- und dreissig Müllern und Bäckern eine offenkundige Häufung. Nur sechs waren ohne jede Reaktion, fünfzehn hatten nur fragliche oder schwache Reaktionen, aber selbst von diesen mehr oder weniger kutan-negativen Fällen hatten sechs allergische Erkrankungen der Schleim-

häute oder der Haut und erwiesen sich trotz negativer Kutanreaktion in ihren Schleimhäuten sensibilisiert. Fünfzehn hatten sehr starke Hautreaktionen. Über die Hälfte aller in Mehlberufen tätigen Personen wurden somit spezifisch allergisiert gefunden und damit die grosse Bedeutung der Exposition für die verwendeten Mehlallergene demonstriert.

Durch die Hautproben ist das Studium der Gesetze der Allergie des Menschen in die Körperoberfläche verlegt und in eine unschädliche Form gebracht worden. Es sollte davon auch zur Klärung allgemeiner Fragen der Allergielehre Gebrauch gemacht werden, denn von jeder Förderung der Erkenntnis wird auch die praktisch-diagnostische Anwendung der Hautproben gewinnen.

XXX.

## Über Schimmelpilz-Asthma.

Von

Hansen (Heidelberg).

Durch die neuen Arbeiten über die allergische Natur des Bronchialasthmas und seine nosologische Verwandtschaft mit einer grossen Reihe anderer Krankheiten ist uns ein ganzes grosses Gebiet der Klinik neu geschenkt worden. Diese prinzipielle Erkenntnis wird nicht eingeschränkt durch die Tatsache, dass der Nachweis der speziellen Ätiologie in einzelnen Fällen nicht immer gelingt. Das hängt unzweifelhaft mit unserer noch lückenhaften Kenntnis der Allergene zusammen und mit praktischen Schwierigkeiten, die sich ihrer Erforschung im einzelnen Falle entgegensetzen. Die Zahl der Stoffe von Allergenwirkung ist ungeheuer, das hat Herr Kämmerer soeben ausgeführt, aber die Möglichkeit hier jeweils diagnostisch durchzufinden, ist gegeben durch die Kutireaktion, die man mit Extraktgemischen der Allergene anstellen kann. Durch sorgfältige Aufsplitterung gelingt dann die Identifizierung des einen oder der wenigen Allergene, die im speziellen Falle von pathogener Wirkung sind. Wie man hier diagnostisch vorgehen muss, hat Herr Berger sehr klar dargelegt.

Meine Erfahrungen an gut 100 Asthmatikern in Heidelberg decken sich prinzipiell völlig mit Bergers Befunden und gestatten trotz einer auf den ersten Blick verwirrenden Mannigfaltigkeit in 80 bis 90% der Fälle eine klärende Enthüllung der spezifischen Asthmaätiologie. Die widersprechenden Urteile anderer Autoren über die Kutireaktion rühren daher, dass keiner ausser Berger und mir genügend zahlreiche Verdünnungen desgleichen Allergens prüft, ich möchte sagen, keiner den Reaktionstiter quantitativ bestimmt.

Aber: die Kutireaktion ist selbst bei aller Vorsicht in der Beurteilung in vielen Fällen nur ein Indizium, wenn auch ein sehr gewichtiges. Wir machen die Sicherung der Diagnose abhängig von der Erfüllung weiterer Kriterien:

1. dem Nachweis des Allergens im engeren pathogenen Lebensraum des Kranken;
2. der Anfallfreiheit bei Entfernung des Kranken aus diesem Milieu;
3. der Anfallauslösung bei experimenteller Berührung mit dem Allergen;
4. der passiven Übertragbarkeit der spezifischen Hautüberempfindlichkeit im Prausnitz-Küstnerschen Versuch durch intrakutane Überimpfung von Krankenserum auf Gesunde.

Diese Erwägungen erweisen sich aber unter anderem als besonders wichtig für die Beurteilung der Schimmelpilze als Asthmaprovokatoren.

In der sonst so reichen amerikanischen Asthmaliteratur spielen die Schimmelpilze keine nennenswerte Rolle. Storm van Leeuwen hat als erster auf ihre pathogene Bedeutung beim Bronchialasthma hingewiesen und Beweise dafür erbracht. Doch mag jener Beweis, der sich auf die Kutireaktion bezieht insofern zu Diskussionen Anlass geben, als die zur Prüfung der Reaktion verwendeten Extrakte gewonnen sind aus den ganzen Pilzkulturen einschliesslich der Nährböden, welche zumeist aus Hafer, Brotteig usw. bestehen. Wir haben aber erfahren, wie Sie aus Bergers Vortrag entnehmen können, dass Getreideextrakte selbst sehr häufig Kutireaktionen bewirken, besonders bei Müllern, die ihrerseits auch häufig Pilzreaktionen zeigen. Will man demnach die Beweiskraft für die Pilzallergie erhöhen, so wird man trachten müssen, für die Kutireaktion nur solche Extrakte zu verwenden, die aus jenen Pilzbestandteilen gewonnen sind, welche bei der Verstäubung frei werden, sich dem Luftplankton beimischen und dann eingeatmet werden können, d. h. den Pilzsporen.

Ich habe nun solche Sporenextrakte hergestellt und zur Prüfung verwendet. Sie ergeben in sonst unklaren Fällen eindeutige positive Reaktionen: 15%. Es handelt sich vorwiegend um die Spezies: *Aspergillus niger*, *Asp. fumigatus*, *Penicillium glaucum* (weniger oft *Asp. glaucus*, *Nidulans* usw.).

Ich spreche hier aber nur von jenen Patienten, bei denen alle oben genannten Kriterien ausserdem erfüllt sind. Bei der Ortsbesichtigung fanden sich immer verborgene Pilzherde, die dann überimpft, gezüchtet und zu den Kutireaktionen verwendet wurden. Bei diesem Vorgehen lassen sich viele unklaren Asthmafälle aufklären.

Angesichts dieser Befunde drängt sich aber die Frage auf, ob nicht überhaupt in gewissen Grenzen eine Vereinfachung der vielfältigen Asthmaätiologie zugunsten der Schimmelpilze möglich ist? Viele Asthmatiker gelten als überempfindlich gegen bestimmte Tiere: Katzen, Schafe, Pferde usw., aber diese Tiere sind bei schlechter Pflege sehr häufig Schimmelpilzträger und verstäuben je nach den für die Sporenbildung wechselnden Bedingungen zeitweise sehr viele Sporen. Könnten nicht die letzten als Asthmaallergene wirken? und nicht die Epidermisprodukte, wie man allgemein annimmt? In einigen Fällen ist es sicher so. Ich kenne einen Fall sehr genau, der hochkatzenüberempfindlich ist, bei dem aber die Kutireaktion ganz ungewöhnlich stark (handgrosse Quaddel)

ausfällt gegenüber *Aspergillus niger*, der von der gleichen Katze gezüchtet wurde, in deren Nähe sicher und prompt der Anfall auftrat, auch wenn Patient nichts von ihrer Anwesenheit im Raum wusste. Die Kutireaktion war passiv übertragbar.

Es liegt mir angesichts vieler Schlingen, die der Allergenbeurteilung und Asthmaanalyse gelegt sind, ganz fern, diesen und einige andere sehr ähnliche Befunde generalisieren zu wollen. Aber er zeigt wenigstens zur Genüge, wie heimtückisch die Asthmaallergene einander verdecken können und wie vorsichtig man bei ihrer Bewertung zu Werke gehen muss.

Soviel ist sicher: die Rolle der Pilzsporen in der Asthmaätiologie ist von grösster Bedeutung; Erkennung und Sicherstellung in den meisten hierhingehörigen Fällen nicht sonderlich kompliziert. Im Bejahungsfall Therapie durch Beseitigung des Allergens (Trockenlegung der Wohnräume usw.) oft unschwer durchführbar.

Der Krankenhausarzt wird die Diagnose ohne Verwendung der Kutireaktion im allgemeinen nicht stellen, weil er Wohnung und Arbeitsraum seiner Patienten gewöhnlich nicht kennt. So ist es ganz in die Hand des Hausarztes gelegt, für diese Fälle die entscheidenden diagnostischen und therapeutischen Anregungen zu geben.

### XXXI.

## Zur Röntgentherapie des Asthma bronchiale.

Von

A. Müller (Rostock).

M. D. u. H.! Die Röntgenbestrahlung des A. br. ist nach jahrelanger Erfahrung ein gesicherter Besitz in unserem therapeutischen Rüstzeug geworden.

(Ich muss es mir versagen, Ihnen einen historischen Überblick über die Tatsachen zu geben, die zur Anwendung der Röntgenstrahlen führten. Ich kann Ihnen auch nicht über die vielerlei Deutungen berichten, die im Anschluss an einzelne Beobachtungen gegeben wurden.)

Fest steht heute, dass ein Teil der Astmatiker auf Bestrahlung mit einer an Heilung grenzenden Besserung reagiert.

(Zunächst sei rein klinisch festgestellt, dass der Erfolg um so leichter zu erzielen und nachhaltiger ist, je kürzer der Asthmaprotagonist zurücklag.)

Für die Beurteilung der Behandlungserfolge unerlässlich ist die Innehaltung einer durchaus gleichen Technik. (Viele der gewonnenen theoretischen und therapeutischen Resultate krankten an der mangelnden Vergleichsmöglichkeit, da Art und Menge der verabreichten Strahlen ganz verschieden sind.)

Deshalb habe ich ständig eine absolut gleichmäßige Technik angewandt. Es wurden drei Felder von je  $10 \times 15$  cm verabreicht auf die Lungenwurzel von vorne und hinten und auf die Mitte mit je  $\frac{1}{3}$  HED unter 0,5 mm  $2n+1$  mm bei 30 cm Fokushautabstand.

Unter diesen stets gleichgehaltenen Bedingungen würden nun neben Asthmapatienten möglichst immer auch eine fast gleich grosse Zahl (nicht asthmatischen und nicht vagotonischen Kontrollpersonen) bestrahlt, um so das Besondere in der Strahlenwirkung beim Asthma erfassen zu können.

Die Untersuchungen betrafen zuerst die morphologischen Blutveränderungen. Aus den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen ist bekannt, dass Hämoglobin und Erythrozytenzahl nach Rö-Bestrahlung einen gewissen Anstieg zeigen. Erst bei maximalen Dosen werden auch die roten Blutelemente geschädigt. Viel eindeutiger ist der Einfluss auf das weisse Blutbild. Die hochgradige Schädigung besonders der Lymphozyten ist ja bekannt. Etwas von diesen Tatsachen grundsätzlich Abweichendes habe ich auch beim Asthma nicht gefunden. Wichtiger sind aber in diesem Falle die eosinophilen Leukozyten. Während bei anderen Erkrankungen die Zahl der Eosinophilen regellosen Schwankungen unterworfen ist, beobachten wir beim Asthma eine ganz prägnante Verminderung auf Rö-Strahlen. Und diese Verminderung wird bei Fällen gefunden, die mit guter oder sehr guter Besserung reagieren, so dass an der ursächlichen Bedeutung dieser Erscheinung nicht zu zweifeln ist. Das war schon von den ersten Autoren, die Asthma bestrahlten, bekannt. Ich habe im weiteren Verlaufe meiner Untersuchungen die Beobachtung gemacht, dass man sich durch eine anfängliche Zunahme der Eos. jedoch nicht täuschen lassen darf. Wenn im weiteren Verlaufe Blutbilder angefertigt werden, so geht bei günstig reagierenden Fällen die Zahl der Eos. doch noch herunter, während sie bei Unbeeinflussten hoch bleibt oder gar noch ansteigt.

Damit hätten wir aus den morphologischen Blutveränderungen nach Asthmabestrahlung ganz allgemein auf eine Desensibilisierung durch die Rö-Bestrahlung zu schliessen.

Beim zweiten Teil meiner Untersuchungen wurde Na, K und Ca im Blutserum bestimmt. Auch hier ging eine Versuchsreihe von Nichtasthmatikern voraus. Sie zeigten die aus der Literatur bekannten Veränderungen. Bei den Asthmapatienten fällt nun wiederum etwas besonderes auf. Es findet sich nämlich eine, mit dem therapeutischen Erfolg in bestem Einklang stehende Abnahme des K. An der Annahme einer Vagusüberempfindlichkeit beim Asthma ist ja nicht zu zweifeln. Kraus und seine Schule haben uns die engen Beziehungen zwischen K und Vagus einerseits, Ca und Sympathikus andererseits, kennen gelehrt. Ob nun der Vagus primär zu einer K-Anhäufung führt, oder ob diese das Primäre beim Zustandekommen einer Vaguserregung ist, bleibe zunächst undiskutiert. Wahrscheinlich wird das Erstere der Fall sein.

Ein weiterer Befund scheint mir noch sehr wichtig zu sein, auf den erstmalig Kylin hinwies. Nach ihm ist der Ca-Gehalt beim Asthmatiker durchgehend niedriger als beim Normalen. Das kann ich aus meinen Versuchsreihen vollauf bestätigen. Damit ist kaum an einem Mangel der paralyisierenden Fähigkeit des Vaguspartners, also des Sympathikus, zu zweifeln.

Der Ca-Gehalt wird beim Asthma nicht eindeutig durch Rö-Strahlen beeinflusst. Die Herabsetzung des Vagustonus durch K-Verminderung reicht auch bei einem Teil der Fälle sicher aus.

Weiterhin habe ich in den Eiweißstoffwechsel beim Asthma nach Bestrahlung einen Einblick zu gewinnen versucht. Bestimmt wurden Harnstoff, Harnsäure, Rest N., Viskosität, Refraktion und Oberflächenspannung im Serum.

Der Asthmatiker verhält sich jedenfalls bei der von mir gewählten Versuchsanordnung nicht anders als der Normale. Es zeigt sich durchgehend eine geringe Vermehrung des Harnstoffs bei kaum beeinflussten Harnsäurewerten im Blute. Der Rest N. zeigte keinerlei Veränderung. Es dürfte auch kaum möglich sein, die reinen Fälle von Eiweissüberempfindlichkeit quantitativ zu fassen!

Viskosität und Eiweissgehalt des Serums zeigten im allgemeinen eine Tendenz zur Abnahme. Die Oberflächenspannung wurde in der grossen Mehrzahl der Fälle vermehrt. Knipping und Kowitz fanden in vivo Zunahme der labileren Eiweissfraktionen, in vitro jedoch das Entgegengesetzte. Sie deuten das als Erscheinung direkter Rö-Wirkung, während im Organismus die indirekten — und in diesem Falle entgegengesetzten — erstere überlagern.

Bezüglich des Eiweißstoffwechsels beim Asthmatiker konnte also nichts vom Normalen Abweichendes aufgezeigt und damit in dieser Spezialfrage mit den uns zur Verfügung stehenden Methoden vorläufig nichts die Wirkungsweise der Rö-Strahlen Erklärendes gewonnen werden.

Der letzte Abschnitt meiner Untersuchung hatte die aktuelle Reaktion des Blutes und ihre Regulationsmechanismen zum Gegenstand.

Auf dem vorigen Kongress haben vor allem Veil und Petow auf Veränderungen dieser Verhältnisse beim Asthmatiker hingewiesen. Klewitz fand  $p_H$  Alkalireserve und  $CO_2$ -Spannung im Bereiche der Norm. Petow ging bei seinen Untersuchungen über die Blutgase beim Asthma von der Tatsache aus, dass die bekannte geringere Ventilation in den Lungen zu einem höheren Gehalt des Mischblutes an Kohlensäure führen muss. Das gerade Gegenteil war der Fall: im Asthmatikerblut wurde stets ein geringer  $CO_2$ -Gehalt als normal gefunden und auch die  $CO_2$ -Bindungsfähigkeit war stets herabgesetzt. Das könnte mehrere Gründe haben. Die Überventilation führt zu verstärkter  $CO_2$ -Abdunstung, das Blut wird zu alkalisch, der Körper muss regulatorisch durch die Nieren Alkali geben, was seinen fassbaren Ausdruck in einer verminderten Alkalireserve fände. Oder es besteht eine echte Azidosis. Hierfür, sowie auch für die berechtigte Annahme, dass im Asthmatikerblut selbst andere durch Besonderheit der  $CO_2$ -Bindungskurve bedingte Veränderungen vorliegen, stellte Petow weitere Untersuchungen in Aussicht.

Nach den Untersuchungen von Kroetz wissen wir, dass kurz nach der Bestrahlung eine Azidose gefunden wird, der eine Daueralkalose folgt. Widersprechende Ergebnisse der Literatur sind auf Verschiedenheiten in der Untersuchungszeit und in der verabfolgten Strahlenmenge zurückzuführen.

Auch meine Untersuchungen zeigen, dass nach der Bestrahlung auf eine kurz dauernde azidotische Phase eine längere Alkalose folgt. Über den Zeitpunkt können wohl so ganz eindeutige Regeln nicht aufgestellt werden, vor allem können, wie Kroetz betont, am Kranken gewisse Störungen im Mineralhaushalt und in der Regulierung des Säurebasenhaushaltes eine Rolle spielen, über deren Art und Bedeutung gesicherte Vorstellungen fehlen. Unbedingt zuzustimmen ist ihm in der Forderung, die verabfolgte Strahlendosis zu berücksichtigen.

Der Säurebasenhaushalt des Asthmatikers nach Bestrahlung zeigt nur graduelle Unterschiede gegenüber den an anderen Patienten gewonnenen Ergebnissen. Auch bei ihm tritt eine kurzdauernde Azidose auf, die von längerer Alkalose gefolgt ist. Seine Verschiebung durch die Bestrahlung nach der alkalischen Seite erhält aber erhöhte Bedeutung durch die erwähnten Untersuchungen von Veil, die uns zu der Annahme einer Azidose im Anfall führen, deren Beseitigung durch die nach Röntgenwirkung eintretende Alkalose gelingt.

Ich fasse zusammen: Durch Rö-Bestrahlung bewirken wir

1. eine Abnahme der Eosinophilie, als Ausdruck einer Desensibilisierung,
2. eine Abnahme des K, damit des erhöhten Vagustonus; geringe Zunahme des an sich verminderten Ca-Gehaltes.
3. Der Eiweißstoffwechsel erleidet keine dem Asthma eigenen Veränderungen, soweit das mit den benutzten Methoden bisher feststellbar.
4. Die der Bestrahlung folgende Daueralkalose beseitigt die im Asthmaanfall vorliegende Stoffwechselrichtung. Es fällt die grössere Schwankungsbreite von pH und Alkalireserve beim Asthmatiker auf.

## XXXII.

### Über sogenannte Ulkusschmerzen.

Von

Prof. Knud Faber (Kopenhagen).

Mit 3 Kurven.

Man ist heutigen Tags im allgemeinen darüber einig, dass es gewisse typische Schmerzen gibt, die für *Ulcus ventriculi s. duodeni* charakteristisch sind. In ihrer ausgesprochensten Form bilden sie das sogenannte pylorische Syndrom. Die Schmerzen sind auf die Kardia lokalisiert, treten 1 bis 4—5 Stunden nach den Mahlzeiten auf, oft in nächtlichen Anfällen. Sie werden durch Nahrungsaufnahme oder durch Erbrechen gelindert. Ihre Bedeutung für die Diagnose des Ulkus, speziell der juxtapylorischen Ulzera, wurden von unserer Klinik durch mich und Kemp betont, in Frankreich von Soupault. In England hat Moynihan die vier bis fünf Stunden nach der Mahlzeit auftretenden Schmerzen

„Hungerschmerzen“ genannt und sie ausschliesslich auf das Duodenalgeschwür bezogen. Sie wissen auch, dass weniger ausgesprochene tardive Schmerzen, Spätschmerzen, manchmal das einzige Symptom bei einer Dyspepsie sein können. Sie treten wie die eigentlichen Hungerschmerzen ein bis mehrere Stunden nach der Mahlzeit auf und werden in der Regel auch durch Nahrungsaufnahme gelindert. Diese leichteren Fälle können natürlich gleichfalls Zeichen von Ulkus sein, aber sie finden sich weit häufiger, als man das Vorhandensein eines Ulkus annehmen kann.

Dieses ganze Schmerzsyndrom war jedoch wohlbekannt, bevor man lehrte, dass es charakteristisch für Ulkus wäre. Wenn man die deutschen Klassiker vom Ende des letzten Jahrhunderts liest, wird man ganz denselben Symptomenkomplex als charakteristisch für Hyperazidität und Gastrosuccorrhoea continua beschrieben finden. Keiner kann z. B. Riegels Beschreibung der Symptome bei diesen Zuständen lesen, ohne sich davon betroffen zu fühlen, in wie hohem Grade sie sich mit dem decken, was wir jetzt Ulkussymptome nennen. Was geschehen ist, ist in Wirklichkeit, dass man gelernt hat, die Symptome auf Ulkus zu beziehen, statt sie, wie es in der ganzen Welt üblich war, Hyperaziditätsbeschwerden zu nennen und sich damit zu begnügen. Noch hält man an diesen Vorstellungen vielerorts fest, man spricht von Azidismus, und wenn man keine genügenden Zeichen für Ulkus findet, diagnostiziert man wie ehemals eine Neurose, eine Sekretionsanomalie funktioneller Natur.

In der jüngsten Zeit sind wir jedoch instandgesetzt worden, die Ätiologie des Syndroms von einer neuen Seite aus zu beleuchten. Immer häufiger ist es geschehen, dass man wegen Ulkus gerade auf Grund dieser Symptome operiert hat und nach einer Ventrikelresektion kein Ulkus, wohl aber eine ausgesprochene Gastritis, besonders in der Pyloruspartie, eine Antrumgastritis fand. Ich selbst habe letztes Jahr solche Fälle beschrieben. Konjetzny hat andere beschrieben, der Chirurg J. Nicolaysen in Oslo hat unter 107 wegen Ulkus operierten Fällen sieben gesehen, wo nur Gastritis vorhanden war, und alle diese operierten Fälle von Gastritis hatten gerade viele Jahre typische Ulkusschmerzen, d. h. Spätschmerzen, Hungerschmerzen, pylorisches Syndrom, periodisch auftretend und auch Blutungen, ganz wie bei einem chronischen Ulkus aufgewiesen. Da erhebt sich denn mit Notwendigkeit die Frage, ob die Gastritis nicht weit häufiger als man bisher hat glauben wollen, als Ursache der sogenannten Ulkusschmerzen zu betrachten ist.

Um tiefer in die Frage einzudringen, sieht man sich genötigt, die Erklärungen zu betrachten, die man für das Verständnis dieses Phänomens aufgestellt hat, dass diese Schmerzen Spätschmerzen sind, dass sie erst eine bis mehrere Stunden nach der Mahlzeit auftreten, also wenn der Magen sich zu entleeren beginnt, und des Nachts, wenn er ganz leer ist.

Früher, als man die Schmerzen als Hyperaziditätsbeschwerden auffasste, hatte man die Erklärung gleich bei der Hand. Es war die erhöhte Azidität des Mageninhalts und, wie das Riegel lehrte, speziell die Vermehrung der sogenannten freien Säure, die die Ursache der

Schmerzen war. Sie erreichte ihre hohen Werte ja erst mehrere Stunden nach Einnahme der Mahlzeit. Nachdem der Zusammenhang mit Ulkus klar formuliert war, hat man in gleicher Weise an die Einwirkung der Säure auf das Geschwür gedacht.

Zum Studium der Verhältnisse zwischen diesen tardiven Schmerzen, den Spätschmerzen und der Magenmotilität hat Fräulein Dr. Oline Christensen auf meiner Klinik Untersuchungen mittels eines in den Magen eingeführten luftgefüllten Ballons vorgenommen. Die Art des Vorgehens war die von den Amerikanern, speziell von Cannon und Carlson, angewandte.

Über eine Einhornsche Duodenalsonde wurde eine 16 cm lange Kautschukblase gebunden, die nach Einführung der Sonde in den Magen aufgeblasen werden konnte, und auf einem Dauerkymograph werden die Druckschwankungen im Ballon aufgeschrieben. Das Versuchsindividuum liegt im Bett mit dem Rücken zum Kymographen und kann durch einen elektrischen Kontakt auf der Kurve markieren, wenn es Schmerzen fühlt.

Nach Einführung des Ballons sieht man mit dem Röntgenogramm den Ballon im Corpus ventriculi liegen.

Bei Normalen wurden folgende Verhältnisse gefunden:

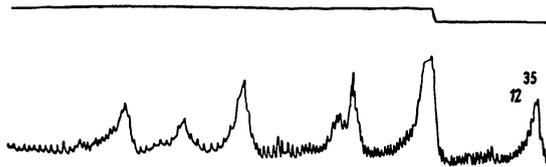
1. Nach zwölfstündigem Fasten zeigt der Magen wechselnde Perioden von Kontraktionen und eine praktisch absolute Ruhe. In den Kontraktionsperioden nehmen die Einzelkontraktionen langsam an Stärke zu, um früher oder später nach Erreichung des Maximums recht plötzlich, eventuell nach inkompletem Tetanus in Ruhe überzugehen. Die Periodendauer variiert von 20 Minuten bis ca. zwei Stunden bei Normalen, und das gilt sowohl von der Ruhe als auch den Kontraktionsperioden.

2. Wird bei Versuchsbeginn eine oder die andere Mahlzeit eingenommen, so kommt es in der ersten Zeit danach zu einer relativen Ruhe, unter der die hohen, kräftigen Ausschläge der Hungerkontraktionsperioden ganz verschwunden sind, und man auf der Kurve nur sehr viel niedrigere und breitere Wellen sieht, die in regelmäßigen, oft recht langdauernden Zwischenräumen auftreten. Die Dauer dieser relativen Ruhe ist ein bis vier Stunden oder mehr, abhängig teils von individuellen Verschiedenheiten, teils und namentlich von Art und Grösse der Mahlzeit. Darauf, d. h. wenn der Magen fast leer ist, kommt es zu einer typischen Hungerkontraktionsperiode, die wieder von absoluter Ruhe abgelöst wird.

3. Beginnt man die Untersuchung bei einem nüchternen Individuum, so zeigt es sich, dass man, wenn man mitten in einer kräftigen Kontraktionsperiode eine bestimmte Flüssigkeitsmenge in den Magen injiziert, einen Übergang zu relativer Ruhe hervorrufen kann, d. h., dass die Hungerkontraktionen aufgehört haben. Die Flüssigkeitsmenge muss über 200 ccm betragen. Die sicherste Wirkung bekommt man bei 500 ccm. Dieses Verhalten ist ganz das gleiche, mag man nun Wasser,

Haferschleim, physiologische Kochsalz-NaCl- oder eine 0,5% HCl-Salzsäurelösung anwenden.

4. Bei Patienten mit tardiven Schmerzen wurden die Untersuchungen gerade solange nach der Morgenmahlzeit vorgenommen, dass man erwarten durfte, dass sich die Schmerzen des Patienten bald einstellen würden. Die Morgenmahlzeit war meist ein Ewaldsches Probefrühstück, manchmal eine Tasse Haferschleim und in einigen Fällen eine Tasse Milch mit Ei. Die Versuchsanordnung war im übrigen wie oben beschrieben und Patient war angewiesen, den Markierungsstrom zu schliessen, sobald die Schmerzen auftraten, und wieder zu unterbrechen, sobald sie aufhören.



Kurve I.

Anfang einer Kontraktionsperiode. Schmerzmarkierung nach fünf Kontraktionswellen. Danach in einer Stunde Schmerzen und Kontraktionen.



Kurve II.

Schluss derselben Kontraktionsperiode. Schmerzmarkierung hört kurz nach den Kontraktionswellen auf.

Bei sämtlichen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass, wenn typische Schmerzen, immer auch Kontraktionen vorhanden sind. Dagegen ist das Auftreten einer Ruheperiode, selbst zu Zeiten, wo die Schmerzen intensiv sind, immer vom Aufhören derselben begleitet, und die Schmerzen finden sich danach erst wieder ein, wenn wieder Kontraktionen auftreten. Solange die relative Ruhe nach der Mahlzeit noch besteht, gibt es in diesen Fällen keine Schmerzen, aber wenn die Schmerzen sich überhaupt einstellen, pflegt die Schmerzmarkierung zu beginnen, wenn die Aufschreibung eine kürzere oder längere Strecke in der darauffolgenden „Hungerkontraktionsperiode“ erreicht hat, um dann gleichzeitig oder etwas später nach Eintritt der Ruhe wieder aufzuhören.

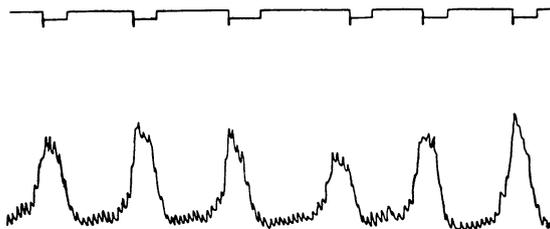
Mit Bezug auf die Schmerzangaben fallen die untersuchten Patienten in zwei verschiedene Gruppen.

Einige Patienten markierten — wenn die Schmerzen sich erst einmal eingefunden hatten — dauernd Schmerzen, solange die Kontraktionsperiode dauerte.

Bei anderen Patienten bestand dagegen eine Schmerzperiode aus einer Reihe isolierter Schmerzempfindungen, die derart markiert wurden, dass praktisch eine Schmerzmarkierung jeder einzelnen, einigermaßen ausgesprochenen Einzelkontraktion entsprach.

Diese Untersuchungen zeigen also: kein Schmerz ohne Kontraktion. Dagegen gilt umgekehrt der Satz nicht. Dieselben Patienten haben an einigen Tagen überhaupt keine Schmerzen, obwohl ihre Ventrikelkontraktionen ebenso kräftig sind, wie wenn Schmerzen vorhanden sind, ja es kommt vor, dass während der gleichen Untersuchung die erste Kontraktionsperiode schmerzfrei ist, während die zweite Kontraktionsperiode von Schmerzen begleitet wird, obwohl die Einzelkontraktionen von gleicher Stärke sind.

Die nach den bisher geltenden Anschauungen natürlichste Erklärung hierfür würde sein, das Auftreten und die Intensität der Schmerzen auf die grössere oder geringere Azidität des Mageninhalts zurückzu-



Kurve III.

Schmerzmarkierung nach jeder Kontraktionswelle.

führen. Das scheint sich jedoch bis jetzt nicht zu bestätigen. Ausgeheberte Proben des Mageninhalts während des Versuchsverlaufs ergaben keine Relation zwischen dem Aziditätsgrad einerseits und den Kontraktionen und Schmerzen andererseits. Letztere waren nicht stärker bei hoher Azidität und linderten sich nicht bei Neutralisierung. Injektion von Natriumhydroxyd oder Magnesiumoxyd in solcher Menge, dass der Mageninhalt alkalisch wurde, linderte die Schmerzen nicht und brachte die Kontraktionen nicht zum Aufhören, wenn nur kleine Flüssigkeitsmengen eingeführt wurden. Eine Lösung von 0,33% Salzsäure rief auch keine Schmerzen hervor, wenn sie nicht vorhanden waren. Natriumbikarbonat linderte manchmal, aber am besten, wenn gleichzeitig Salzsäure injiziert wurde, so dass es zu reichlicher Kohlensäureentwicklung kam.

Es geht aus diesen Untersuchungen hervor, dass die späten Schmerzen, das pylorische Syndrom, vor allem ein motorisches Phänomen ist, d. h. die Schmerzen sind genau an die Bewegungen der Magenmuskulatur, an die peristaltischen Wellen gebunden. Das geht aus ihrem genau gleichzeitigem Auftreten mit den Hungerkontraktionen und ihrem Aufhören in den Ruheperioden hervor. Man kommt hierdurch zu einem Verständnis des so charakteristischen Phänomens der Speiselinderung, da die Nahrungsaufnahme durch Füllung des

Magens das Aufhören der Hungerkontraktionen und das Eintreten einer Ruheperiode bewirkt. Es kann uns nicht verwundern, dass es besonders die juxtapylorischen Ulzera sind, die diese typischen Schmerzen machen, denn in der Pyloruspartie sind die Kontraktionswellen am stärksten ausgesprochen und schneiden am tiefsten in das Magenlumen ein, aber es kann uns auch nicht wundern, dass eine Antrumgastritis dieselben Symptome namentlich natürlich dann machen kann, wenn sie mit multiplen Erosionen verbunden ist, wie man das so häufig beobachtet. Aber selbst wenn wir nicht von einer ulzerösen Gastritis sprechen können, ist es verständlich, dass eine im Pylorusabschnitt entwickelte Gastritis auf die Kontraktionen mit Schmerzempfindung reagieren kann.

Als weitere Dokumentation hierzu kann ich einen Fall mitteilen. Ein 31jähriger Mann wurde 1927 auf unserer Klinik unter der Diagnose *Ulcus ventriculi* behandelt. In drei Jahren waren sehr ausgesprochene tardive Schmerzen vorhanden, die drei bis vier Stunden nach den Mahlzeiten, manchmal des Nachts, auftraten und in ausgesprochenem Grad durch Nahrung, ab und zu durch Erbrechen gelindert wurden. Die Untersuchung mit dem Ballon zeigte, wie gewöhnlich, dass die Schmerzen immer in einer Kontraktionsperiode auftraten, während niemals Schmerzen in den Ruheperioden vorhanden waren. Durch fraktionierte Ausheberung wurde starke Superazidität und Supersekretion nachgewiesen. 1928 kam Patient wegen der ständigen Rezidive zur Operation. Es fand sich eine sehr ausgesprochene follikuläre Antrumgastritis, kein Ulkus.

Die Verhältnisse werfen noch einmal Licht auf die grosse Bedeutung, die man der Gastritis in der Magenpathologie zuschreiben muss. Anatomisch ist es schwer, einen Magen zu finden, der nicht, jedenfalls in seinem Pylorusabschnitt, leichtere oder schwerere gastritische Veränderungen aufweist. Wir wissen, dass eine hier lokalisierte Gastritis Superazidität des Mageninhalts machen kann, wir wissen, dass sie charakteristische Spätschmerzen machen kann, also die alten, bekannten Symptome der Superazidität oder des Azidismus. Die Annahme liegt daher nahe, dass ein grosser Teil der Superazidität und die leichteren späten Schmerzen, die wir bei der Hälfte unserer Dyspeptiker finden, auf einfache Gastritis zurückzuführen sind, und dass die Schmerzen auf Kontraktionswellen in der krankhaft veränderten Magenwand beruhen.

Es ist auch möglich, dass die Gastritis, die sich ja konstant gleichzeitig mit einem chronischen Ulkus findet, für das Auftreten von Schmerzen bei Patienten mit Ulkus von Bedeutung ist. Bekanntlich ist das periodische Auftreten von Schmerzen bei der Ulkuskrankheit ein sehr charakteristisches Phänomen. Wir sehen lange Perioden von Schmerzfreiheit, selbst wenn das Ulkus ganz unverändert fortbesteht, und wir sehen diese guten Perioden besonders nach einer diätetischen Kur eintreten. Es wird ja doch von den Chirurgen mit einem gewissen

Recht betont, dass die inneren Mediziner durch ihre Kur die Schmerzen allerdings oft zum Schwinden bringen, aber nicht glauben dürfen, dass sie dadurch immer das chronische Ulkus heilen. Möglicherweise ist die Erklärung die, dass wir durch unsere Diätkur die Entzündung, die Gastritis zum Rückgang bringen, dass wir bewirken, dass sie zur Ruhe kommt, und dadurch die Schmerzen für einige Zeit zum Aufhören bringen. Diese Erklärung stützt ferner die Vorstellung, dass die späten Schmerzen ebenso ein Gastritisymptom wie ein Ulkussymptom sein können.

### Aussprache: a) über Ulkusschmerzen:

Herr Katsch (Frankfurt a. M.):

Die schönen Kurven des Herrn Faber bestätigen die Auffassung aller derer, die schon lange der Ansicht sind, dass gewisse Spätschmerzen bei Magenkranken, insbesondere bei Kranken mit parapylorischem Ulkus auf irgendwelchen motorischen Vorgängen beruhen. Die Versuche beweisen, wie mir scheint, weiterhin, dass ein solcher Spätschmerztyp auf einsetzende Hungerbewegungen zurückzuführen ist. Und zwar, wie es scheint, auf die an sich normalen Leerbewegungen des Magens. Diese führen nur bei Kranken zu unangenehmen Empfindungen oder Schmerzen, weil eine Empfindlichkeitssteigerung vorliegt — z. B. durch eine Gastritis in pylorischer Region.

Dass nicht das Ulkus an sich den bekannten Spätschmerz erzeugt, ist längst Überzeugung der sich mit dem Magen beschäftigenden Kliniker und ebenso, dass diese Spätschmerzen nicht, oder nicht in allen Fällen mit vermehrter oder veränderter Säureproduktion etwas zu tun haben<sup>1)</sup>. Dass das Sodbrennen durch motorische Vorgänge erklärt werden müsse, hat unter anderen schon Jaworski dargelegt. Wir kennen Sodbrennen oder sogenannte Säurebeschwerden bei Kranken mit geringer, ja mit fehlender Säurebildung. Gerade deswegen wurde ja von mir der Begriff „Azidismus“<sup>2)</sup> eingeführt: er soll kennzeichnen den Komplex der subjektiven Säurebeschwerden (Sodbrennen, saures Aufstossen) ohne Präjudiz darüber, wie die Säureverhältnisse sind — weil es mir unlogisch und verwirrend schien, von Superaziditätsbeschwerden zu sprechen in Fällen, wo keine Superazidität vorliegt. Ich muss leider feststellen, dass in bezug auf Inhalt und Verwendung dieses Begriffes „Azidismus“ bei dem Herrn Vortragenden ein Missverständnis vorzuliegen scheint.

Nun muss gesagt werden, dass diejenigen, die den Spätschmerz oder Magenentleerungsschmerz motorisch erklärten, bisher meist an irgendwie gesteigerte Muskelzusammenziehungen oder Spasmen dachten, nicht an die rhythmischen Leerbewegungen. Hier bringen die Versuche von Herrn Faber etwas Neues. Indessen scheint es mir wichtig, ergänzend zu bemerken, dass nicht alle Formen von Spätschmerz bei Magenkranken, die um die Zeit der Magenentleerung auftreten, entsprechend der Faberschen Deutung, auf normale (oder gesteigerte?) Leerbewegungen zurückgeführt werden können, bzw. auf eine Empfindlichkeitssteigerung diesen gegenüber. Spasmen mit mächtiger Drucksteigerung im Magen kommen bestimmt vor, gerade bei den wirklich schweren Ulkusattacken. Und in vielen solchen Attacken von Spätschmerz ist der Magen bestimmt nicht leer, sondern angefüllt mit grossen Mengen von Säure; es kann sich um mehr als ein Liter

<sup>1)</sup> Man vgl. nicht nur die zweite, sondern auch die erste Auflage des Handbuchs der Inneren Medizin von Mohr und Staehelin.

<sup>2)</sup> Handbuch der Inneren Medizin, zweite Auflage, Bd. 3, I. Teil, S. 599.

handeln. Das sind Fälle, die dem alten Reichmannschen Syndrom entsprechen. Es sei mir gestattet zu erwähnen, dass in der Arbeit von Westphal und mir über das Ulcus duodeni<sup>1)</sup>, der ersten deutschen internistischen Arbeit mit einer erheblichen Kasuistik über diese Krankheit, Röntgenbeobachtungen über Spätschmerzen bei Ulkuskranken bereits niedergelegt sind. Damals schon sprachen wir von zwei Magentypen bei Ulkuskranken im Spätschmerz; wir sprachen von hyperperistaltischen Magentypen und vom maximalsekretorischen Magentyp bei Kranken mit Ulcus duodeni. Und wenn auch mir es neuerdings näher liegt, die gewaltige Sekretion im maximalsekretorischen Anfall als reaktiv aufzufassen, hervorgerufen durch eine krampfartige Magenverschlusskrise<sup>2)</sup>, so geht doch aus dem Hinweis auf diese Fälle mit Sicherheit hervor, dass verschiedene Mechanismen, auch verschiedene motorische Mechanismen zur Erklärung der Spätschmerzen bei Magenkranken herangezogen werden müssen.

### b) über allergische Krankheiten:

Herr Ernst Fränkel (Berlin)

verwendet gemeinsam mit E. Levy Filterapparaturen mit Masken (Allergolik) zur Diagnostik allergischer Zustände und kann in gewissen Fällen die Eintrittspforte des Allergens damit bestimmen. Zugleich ermöglicht die Einsetzung verschiedenartiger Filter bei akut auslösbaren Zuständen, die Natur der Allergene im direkten Versuch zu untersuchen. Filtermasken und Filterkammern werden auch prophylaktisch und therapeutisch in Anwendung gebracht. Eine Dauerwirkung ist nur zu erklären durch die natürliche Desensibilisierung mittels unterschwelliger Allergenzufuhr bei mehrstündigem täglichem Gebrauch der Apparatur.

Herr Schwenkenbecher (Marburg):

Es dürfte kaum zweifelhaft sein, dass wir in nächster Zeit noch das eine oder andere Krankheitsbild als allergische Reaktion erkennen werden.

So sah ich kürzlich eine mit Bluteosinophilie verbundene Stomatitis, die seit Jahren jeder Behandlung widerstanden hatte. Da Patient eine grössere Anzahl sehr schlechter Kupferamalgam-Zahnplomben trug, empfahl ich deren Beseitigung. Die Stomatitis heilte. Nach mehrmaliger Quecksilberinunktion trat diese nicht wieder auf, wohl aber nach Einreibung einer schwachen Kupfersalbe in die Haut des Unterarms. Eine lokale Kutanreaktion fehlte.

Ferner bekam ein Zahnarzt, der seit einigen Jahren an Migräne litt, einen ganz aussergewöhnlich heftigen Anfall, nachdem er sich an der Ellenbeuge eine erbsengrosse Portion grauer Salbe eingerieben hatte. Die Haut selbst blieb dabei unbeeinflusst.

Eine spezifische Überempfindlichkeit der Haut gegenüber einzelnen Metallen (Quecksilber, Nickel) ist bekannt. Sollten diese — und vielleicht auch andere — Metalle, wenn sie zwar in Spuren, aber in sehr häufiger Wiederholung auf bestimmte disponierte Individuen einwirken, nicht auch andere Bilder der Allergie hervorrufen können?

Angesichts der höchst wichtigen Beobachtungen, die Fleischmann an der Hisschen Klinik bezüglich der chronischen Vergiftung mit kleinsten Quecksilbermengen bei Chemikern, Zahnärzten, Zahnplombenträgern sammelte, erscheint es mir geboten, in solchen Fällen auch auf das Vorhandensein einer spezifischen Allergie zu fahnden.

<sup>1)</sup> Das neurotische Ulcus duodeni. Mitteilung aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir., Bd. 26, Heft 3, S. 391. 1913.

<sup>2)</sup> Vgl. meine Darstellung im Handbuch der Inneren Medizin, Bd. 3, I. Teil, S. 431.

Herr Klewitz (Königsberg):

Asthmatiker, die bei der Hautimpfung nur auf ein Allergen positiv reagieren, sind selten; gewöhnlich besteht eine Überempfindlichkeit gegen mehrere Allergene. Selbst wenn man auf Grund des Impfausfalles berechtigt zu sein glaubt, eine engumgrenzte Überempfindlichkeit anzunehmen, ist man Täuschungen unterworfen. Ein Friseurgehilfe beispielsweise, der immer im Friseurladen Anfälle bekam und deshalb seinen Beruf aufgeben musste, reagierte deutlich positiv auf Menschenhaarextrakt. Er wurde Landarbeiter. Sehr bald stellten sich regelmäßige Anfälle ein, wenn er Pferde putzte, so dass er auch diesen Beruf aufgeben musste. Von einem spezifischen Desensibilisierungsverfahren ist kein Erfolg zu erwarten; eigene Versuche hatten stets ein negatives Resultat. Positives Ansprechen auf einen Bakterienextrakt beweist noch nicht, dass ein bakterielles Asthma vorliegt; auch eine erfolgreiche Behandlung mit Bakterienvakzine beweist noch nicht das Vorliegen eines bakteriellen Asthmas. Bei der Vakzinebehandlung handelt es sich ebenso um ein unspezifisches Verfahren wie bei der Tuberkulinbehandlung. Das aussichtsreichste Behandlungsverfahren ist die Röntgenbestrahlung mit anschliessender Tuberkulinkur; letztere muss aber über lange Zeit konsequent fortgesetzt werden. Die Zahl der Asthmatiker, bei denen sich therapeutisch überhaupt nichts erreichen lässt, ist gering.

Herr M. Matthes (Königsberg):

Asthmakranke sind oft ausserordentlich empfindlich gegen Tuberkulin, viel empfindlicher als Tuberkulöse. Diese Empfindlichkeit gegenüber bakteriellen Stoffen muss auch bei Versuchen mit Vakzinen beachtet werden.

Herr Leffkowitz (Berlin):

In Ergänzung zu den letzten Vorträgen kann ich über Hautreaktionen an 120 Asthmatikern berichten, die an der Abteilung von Geh.-Rat Zinn im Krankenhaus Berlin-Moabit im letzten Jahr beobachtet und behandelt wurden. Die verwendeten Extrakte verdanken wir zum Teil der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Hansen-Heidelberg; zum Teil wurden sie von uns selbst, zum grössten Teil im Berliner Robert-Koch-Institut unter Leitung von Prof. Coca (New York) hergestellt.

Sehr häufig ist die Identifizierung eines spezifischen Allergens nicht möglich. Wertvoller wird die Hautreaktion in Verbindung mit einer sorgfältig erhobenen Anamnese. — Auch bei den stärksten Extraktverdünnungen haben wir vielfach polyvalente Hautüberempfindlichkeit gesehen.

Gruppenreaktionen führen wir nicht mehr aus, seitdem wir uns davon überzeugt haben, dass sie oft täuschen.

In der Behandlung hat sich das von Storm van Leeuwen eingeführte Tuberkulin am besten bewährt. Seine Wirkung setzt allerdings erst etwa drei bis vier Monate nach Beginn der subepidermal ausgeführten Kur ein. Schneller und anscheinend ebenso nachhaltig wirkt eine vorsichtige subkutane Desensibilisierung mit Staubextrakt.

In Fällen ohne positive Hautreaktion haben sich mehrmals Kaseinjektionen nach Coca bewährt, welche auch eine gute Unterstützung der Staubbehandlung darstellen. Hierher gehören auch einige Kranke mit chronischer Bronchitis ohne Asthma.

Trotz einzelner guter Erfolge müssen wir noch weitere Erfahrungen abwarten, um über die Desensibilisierungsbehandlung ein Urteil abgeben zu können.

Herr H. Kämmerer (München):

Ich möchte auf die Bemerkung von Herrn Klewitz erwidern, dass er mich missverstanden hat, wenn er meint, ich nehme für das infektiös bedingte Asthma ohne weiteres eine spezifische Sensibilisierung mit Bakterien-substanzen an. Vielmehr glaube ich, dass wir darüber gar nichts Bestimmtes wissen und wollte nur hervorheben, wie wichtig es ist, auf die Beziehung des Asthmas zu Infektionen zu achten und wie auffallend der so häufige Befund vergrünender Streptokokken ist. Auch fällt es mir nicht ein, die erfolgreiche Behandlung mit Streptokokkenvakzin in solchen Fällen etwa für eine spezifische Desensibilisierung anzusehen. Ich wollte nur die tatsächlich günstige praktische Wirkung in manchen Fällen hervorheben, ob diese Wirkung aber spezifisch oder unspezifisch, wie etwa die des Tuberkulins ist, darüber ist vorläufig gar nichts auszusagen. Ich möchte nochmals dringend raten, den Zusammenhängen vieler Asthmafälle mit Infektionen — insbesondere anscheinend vergrünender Streptokokken — nachzugehen und zutreffendenfalls Vakzinetherapie zu verwenden.

Herr Hansen (Heidelberg):

1. Hinsichtlich Mono- und Polyvalenz der Asthmaallergene teile ich die Meinungen nicht, die darauf ausgehen zu müssen glauben, schon im Ansatz die Analyse zu verwischen. Es ist erstens nicht so, dass immer ein polyvalentes Asthma bestünde und wenn, so ist die Wertigkeit der Allergene quantitativ oft sehr stark abgestuft, so sehr, dass praktisch eher weniger als viele Allergene pathogen wirken. Berger und ich legen grössten Wert darauf, die Beurteilung der Kutireaktion zu binden an grösste Verdünnung der Extrakte und nicht an einen hochwirksamen konzentrierten Extrakt. Wir haben das im Vortrag erwähnt und werden in absehbarer Zeit unser beweisendes Material unterbreiten.

2. Damit ist schon gesagt, dass wir die Kutireaktion, wenn nur bedachtsam angestellt, hochbewerten, wenn auch, wie ich im Vortrag ausführte, beweisend zumeist nur die Erfüllung auch der anderen Kriterien ist. Ich halte es nicht für gut, die Kutireaktion auf Grund von Eindrückern jetzt schon abzulehnen, in einem Augenblick, in dem sie uns immer noch der sicherste Führer durch das Labyrinth der Asthmaätiologie ist, aber andererseits bin ich insofern ganz der Meinung der Vorredner, dass sehr viel Erfahrung und Vorsicht für die Bewertung der Reaktion herangezogen werden müssen. Darum scheint sie mir auch heute noch nicht in die Hand des praktischen Arztes zu gehören.

3. Die Frage des Bakterienasthmas scheint mir nach der Literatur nicht spruchreif; eigene Untersuchungen darüber habe ich noch nicht angestellt, so dass ich auch noch kein Urteil über die Gründe der Unstimmigkeiten bei verschiedenen Untersuchern mir bilden konnte.

4. Die Frage der Desensibilisierung des Asthmaticus scheint mir heute ebensowenig geklärt, doch möchte ich aus den Misserfolgen kein Prinzip der Ablehnung machen, wenn ich bedenke, dass doch in einem Fall von sehr schwerem Asthma die Desensibilisierung fast mit absoluter Sicherheit gelingt, nämlich beim Pollenasthma. Aber hier kennen wir die Allergene sehr viel genauer und sind sicher während der Desensibilisierung geschützt vor gleichzeitigen unübersichtbaren Überschwemmungen mit dem Allergen auf anderen Wegen. Darum ist es besser die Entwicklung der Dinge abzuwarten, als sie leichtfertig vorzeitig zu unterbrechen.

5. Tuberkulintherapie des Asthmas mag gut sein. Klewitz und Storm setzen sich sehr dafür ein. Den Patienten sich selbst spritzen lassen, würde ich jedoch nimmermehr gestatten, seit ich einen Asthmaticus sah, der sich mit Tuberkulin wochenlang um 38,5 hielt, was sein Arzt wahrscheinlich nicht beabsichtigt hatte.

Herr W. Berger (Schlusswort):

Die Frage der Spezifität ist bei den ohne unser Zutun entstandenen Allergien des Menschen aus mehrfachen Gründen schwieriger zu prüfen als bei den experimentellen Immunisierungen der Tiere und kann durch mancherlei Umstände verschleiert werden. Es ist aber daran zu denken, dass gerade die an die Spezifität der bekannten Antigen-Antikörperreaktionen erinnernden Auslösungsverhältnisse mancher Idiosynkrasien die so ausserordentlich fördernde Analogisierung von Idiosynkrasie und Anaphylaxie veranlasst haben und dass das Spezifitätsproblem doch einmal für die Therapie eine grössere Bedeutung gewinnen könnte, weshalb wir es nicht vorzeitig abtun sollen. Die idealen Voraussetzungen zu seiner Prüfung wären im einzelnen Falle erstens Isolierung und chemische Definition des Allergens oder mit anderen Worten ein Arbeiten mit reinen und wohldefinierten Allergenen, zweitens Sicherstellung eines ausreichenden spezifischen Allergenkontaktes, drittens Ausschliessung anderweitiger Allergenkontakte. Die meisten Einwendungen gegen die Spezifität der Idiosynkrasien werden durch die teilweise Unerfüllbarkeit dieser Forderungen, namentlich der ersten und letzten unsicher gemacht. Die Mehrzahl aller Allergene des täglichen Lebens sind höchst kompliziert gebaute organische Stoffe und sogar bunte Gemische von solchen. Solche Allergene werden ebenso gegen mehrere Stoffe sensibilisieren wie das Pferdeserum gegen jede seiner Fraktionen sensibilisiert, so dass die auch tatsächlich in der Haut nachgewiesene Sensibilisierung gegen eine Mehrzahl von Stoffen von vornherein zu erwarten war. Die eigentlich sensibilisierenden Elementarallergene können nach den Erfahrungen bei den Arznei-idiosynkrasien relativ einfache Verbindungen sein und sind als solche bei den wenigsten Allergenen bekannt. Die gleichen chemischen Komplexe können in chemisch und biologisch scheinbar gar nicht verwandten Substanzen enthalten sein. Es sei an die von Widal, Abrami und Joltrain analysierten Verhältnisse bei Gichtikern mit Allergie gegen Rotweine des eigenen Gebrauches, aber auch gegen gewisse nach ihren Eigenschaften und Standorten ganz fernstehende und niemals genossene Sorten, die aber nach dem Ausfall der Hautproben doch dasselbe, nicht näher definierte Allergen enthalten, erinnert. Es lässt somit sogar eine Reaktion mit scheinbar nicht verwandten Stoffen oder mit Stoffen, mit denen der Betreffende nachweislich nie in Kontakt gewesen ist — ein Nachweis der aus den gleichen Gründen der unbekanntenen chemischen Natur der eigentlichen allergenen Verbindungen schwer bindend zu führen ist — die Spezifität der Sensibilisierung nicht einwandfrei ausschliessen. Zur Erklärung scheinbarer Unspezifitäten der Hautallergie wird am häufigsten das unspezifische Übergreifen der artspezifischen Präzipitine auf andere artspezifisch nicht verwandte Serumarten bei Sensibilisierung mit übergrossen Mengen eines bestimmten Tierserums verwiesen. Die Möglichkeit einer Unspezifität in diesem Sinne ist bei den Idiosynkrasien des Menschen zuzugeben. Letzten Endes ist aber der Grund des scheinbar unspezifischen Übergreifens im zitierten Tierexperiment auch nicht geklärt. Eine genauere Einsicht könnte auch hier einmal eine chemospezifische Erklärung bringen.

In Fällen, in denen die eingangs aufgestellten Forderungen erfüllt werden können, ist eine Prüfung der Spezifität mit Hilfe der Hautallergie in zwei Richtungen möglich. Wir können erstens prüfen: Sensibilisiert ein Allergen oder Allergengemenge nur gegen sich selbst und zweitens rufen die als diagnostische Allergene verwendeten Stoffe nur bei einem bestimmten Bevölkerungsanteil und da die verschiedenen Allergene bei verschiedenen Menschen positive Reaktionen hervor. Zur ersten Fragestellung liefern die Berufsidiosynkrasien einen wichtigen Beweis für die Spezifität der Entstehung der Idiosynkrasie, z. B. gerade die hier berichteten Mehlidiosynkrasien der Haut bei Angehörigen von Mehlberufen für die Sensibilisierung durch Mehl gegen Mehl. Jene Fälle, in denen wir es mit reinen wohldefi-

nierten und nicht alltäglichen Allergenen zu tun haben, wie manche Arzneidiosynkrasien und Chemikalienidiosynkrasien, z. B. die heute von Herrn Schwenkenbecher beschriebene Kupferidiosynkrasie sprechen gerade für eine sehr scharfe und ausgeprägte Chemospezifität. Zur zweiten Fragestellung können am eigenen Material für jeden einzelnen Extrakt die bei sämtlichen geprüften Personen erhaltenen Reaktionen zusammengestellt werden, und es kann dadurch einwandfrei dargetan werden, dass die verwendeten noch relativ komplexen Allergene (Extrakte aus Haaren, Zerealien, Fleisch usw.) Reaktionen von spezifischer Einstellung auslösen.

Auch in Fällen, in denen mit Hilfe der Hautproben die Anfallsursachen nicht entdeckt werden können, weil eben nicht alle in der Haut positiv reagierenden Stoffe auch auf Schleimhaut oder Asthmaapparat wirken oder weil die eigentlich wirksamen Asthmaallergene nicht in der verwendeten Flüssigkeitsreihe enthalten sind, kann die systematische Prüfung von diagnostischem Wert sein, indem durch ein grösseres Idiosynkrasiespektrum der Untersuchte als ein zur Sensibilisierung und damit zu allergischem Asthma besonders Disponierter gestempelt wird. In dieser Richtung liegt auch der Wert der, heuristisch wenig ergiebigen ganz komplexen Allergengemenge, als deren Repräsentant der Stormsche Menschenhaarextrakt gelten kann, der neben der menschlichen Epidermis die Gesamtheit der von den Haaren als Staubfänger aufgenommenen Luftallergene aus der Umgebung der betreffenden Menschen enthält. Unspezifische Beimengungen histaminartiger Stoffe sind bei solchen schwer übersehbaren Präparaten nicht immer mit wünschenswerter Sicherheit auszuschliessen. Sie geben auch keine Vorstellung über den Umfang der Sensibilisierung.

Zu dem Fall von Haarasthma bei einem Friseur (Matthes) passt eine in Innsbruck gemachte Beobachtung (Heuer) bei einem Friseur, der jedesmal, wenn eine Haarspitze auf seine Haut trifft, eine urtikarielle Quaddel wie bei der Stichreaktion nach Lewis bekommt, dessen Haut also gegen die an Menschenhaaren haftenden Allergene sensibilisiert ist. Es fällt überhaupt auf, dass die wirksamsten Allergene so häufig epidermalen Gebilden des Tier- und Pflanzenreiches (Haare, Federn, Schuppen, bei unseren Zerealien war die Kleie stets am wirksamsten) entstammen und dass die wichtigsten Allergien ektodermal lokalisiert sind.

### XXXIII.

## Über den Einfluss vitaminreicher Rohfruchtsäfte auf die Magenarbeit.

Von

Priv.-Doz. Dr. Kurt Gutzeit (Breslau).

Die diätetische Behandlung chronischer Magenerkrankungen wird den Ansprüchen der modernen Ernährungslehre nicht mehr gerecht. Sie berücksichtigt zwar die Schonung des kranken Organs vor mechanischen und chemischen Insulten, vernachlässigt aber die Zufuhr einer qualitativ ausreichenden Kost. Ist in einer an Butter, Eiern, Milch und Sahne reichen Kostform Vitamin A und B in genügender Menge enthalten, so fehlt Vitamin C (das sich vornehmlich in grünen Gemüsen und in Früchten findet) den gebräuchlichen Ulkusdiäten fast ganz.

Die Durchführung einer einseitigen Kost über Wochen und Monate aber kann für den Organismus nicht gleichgültig sein. Ob eine Vitaminverarmung des Körpers der Heilung eines ulzerösen Magenwanddefektes selbst hinderlich im Wege steht, bleibe dahingestellt, sicher kann sie Anlass zum Ausbruch von Magenkrankheiten werden, was wir unter allen Umständen vermeiden müssen.

Zu diesem Gedanken von Herrn Prof. Dr. Stepp angeregt, wollten wir mit unseren Untersuchungen die Wege finden, auf denen es möglich ist, die üblichen Magendiäten zu einer vollwertigen, den Ergebnissen der modernen Vitaminforschung Rechnung tragenden Kostform aufzubauen.

Die Prüfung von Gemüsesäften auf die Magensekretion durch Orłowski und die weniger Fruchtsäfte durch Pavlović hat bislang zu einer praktischen Anwendung in der Diätetik der Magenkrankungen unseres Wissens nicht geführt.

Wir haben in Gemeinschaft mit Herrn Med.-Prakt. Krömer bei 70 Magenkranken und -Gesunden in 160 Einzeluntersuchungen die Wirkung frischer Fruchtsäfte auf die Nüchternsekretion, den Einfluss solcher Säfte als Beikost zu einer Grundnahrung geprüft, eventuelle Unterschiede bei Norm- und Peraziden und die subjektive Verträglichkeit der Obstsäfte bei Peraziditätsbeschwerden beachtet.

Dazu wurden frische Säfte von Apfelsinen, Zitronen, Äpfeln, Birnen, Trauben, Bananen und Tomaten durch Pressen roher Früchte gewonnen und klar filtriert. In Mengen von 10 bis 25 ccm gaben wir sie teils unverdünnt, teils als Beigabe zum Katschschen Koffeintrunk oder zu einer Mehlsuppe durch die Sonde, entheberten fraktioniert nach bekannter Methode (Katsch) und kontrollierten die Entleerungszeiten röntgenologisch. Die erhaltenen Werte wurden mit den bei reinem Koffein- und Mehlsuppen trank gewonnenen verglichen.

Dabei ergab sich folgendes: Nüchtern verursachen alle untersuchten Säfte hohe Aziditätssteigerungen für ca. 30 bis 60 Min.

Als Beikost gereicht ist ihr Einfluss nach Art und Menge verschieden.

Apfelsinen- und Zitronensäfte steigern in kleinen Mengen (10 ccm) die freie Säure nicht, die Gesamtsäure hingegen meist, während bei grösseren Mengen (25 ccm) auch die ungebundene Säure über das Niveau der Grundkost sich erhebt. Entspricht diese Aziditätssteigerung bei Apfelsinensäften, wie die Messung der  $H^+$ -Konzentration (Chinhydronelektrode) im Magensaft ergibt und wie man aus dem völlig gleichen Verhalten der mit  $NaHCO_3$  gepufferten Säfte schliessen kann, einer wahren Vermehrung der  $HCl$ -Abscheidung, so kann sie bei Zitronensäften als Ausdruck der zugeführten organischen Säure angesehen werden, weil Pufferung die freie Säure zur Norm erniedrigt und Verschiebungen der aktuellen Reaktion nicht auftreten.

Apfel- und Birnensäfte verdanken ihre gelegentlich sehr ausgesprochene Anregung der Säureabscheidung offenbar ihrem hohen Zuckergehalt, der auch bei Bananen eine säurelockende Wirkung stets erkennen lässt. Doch scheint bei Apfelsäften ausserdem noch eine individuelle, von der Person des Empfängers abhängige Komponente aziditätsbestimmend mitzuwirken.

Weitaus am günstigsten liegen die Verhältnisse bei Zusatz von Trauben- und Tomatensäften zur erwähnten Grundkost. Selbst grössere Mengen (25 ccm) bleiben auf die Säurekurve ohne erkennbaren Einfluss.

So dürfen wir zusammenfassend sagen, dass Apfelsinen-, Zitronen-, Trauben- und Tomatensäfte die Azidität des Magensaftes im allgemeinen nicht erhöhen, dass bei Apfel-, Birnen- und Bananensäften jedoch mit einer Steigerung gerechnet werden kann.

Weiterhin haben sich unsere Beobachtungen mit dem Einfluss obiger Säfte auf die Entleerungszeit und auf die Nachsekretion des Magens befasst. Erstere konnte am Verschwinden der Blaufärbung der entheberten Flüssigkeit und an der Röntgenkontrolle einer  $\text{BaSO}_4$ -Mahlzeit mit und ohne Fruchtsaftzusatz gut bemessen, letztere durch fraktionierte Ausheberung bis zum Sekretionsschluss erkannt werden. Dabei stellte sich heraus, dass saure Säfte die Entleerungszeiten meist verlängern, die Nachsekretion eher verringern, süsse hingegen die Austreibung beschleunigen, aber die Nachsekretion meist verlängern und vermehren.

Irgendwelche wesentlichen Unterschiede zwischen Subaziden, Normaziden und Peraziden in der Reaktion auf den Fruchtsaftzusatz haben sich bei unseren Untersuchungen nicht erkennen lassen.

Die praktische Nutzenanwendung unserer Ergebnisse zogen wir in der Weise, dass wir Kranken mit Perazidität und Sekretionssteigerungen zusammen mit der üblichen Breikost oder unmittelbar im Anschluss an dieselbe zwei bis dreimal täglich je 10 ccm Fruchtsaft gaben. Bei dieser Form der Verabreichung führten nur Apfel- und Birnensäfte gelegentlich, Bananensäfte immer zu deutlichen Aziditätsbeschwerden. Dagegen werden nicht nur Apfelsinen- und -Zitronensäfte, wie auch Berlet und Dennich in soeben veröffentlichten Untersuchungen fanden, sondern vor allem auch Trauben- und Tomatensäfte bei geeigneter Verabreichung von Magenkranken beschwerdelos vertragen. Hierin dürfen wir eine schöne praktische Bestätigung unserer Untersuchungsbefunde erblicken.

Es hat sich somit ergeben, dass 1. der Zusatz frischer Säfte von Trauben, Zitronen, Apfelsinen und Tomaten zur Ulkusdiät die durch die Schonungskost geschaffenen günstigen Heilungsbedingungen innerhalb des Magens

nicht verschlechtert, während 2. konzentrierte reine Obstsäfte als Nüchterntrunk vermöge ihrer die Magensekretion stark anregenden Wirkung ein gutes Mittel gegen Depressionszustände des Magens, Subaziditäten und Appetitstörungen darstellen.

## XXXIV.

**Tumor der Langerhanschen Inseln mit Hyperinsulinismus.**

Von

**Russell M. Wilder, Ph. D. M. D.**

Professor der Medizin an der Mayo Foundation (Rochester, Minnesota).

Mit 3 Tafeln.

M. H.! Zu allererst möchte ich dem Vorstand und den Mitgliedern dieses Kongresses für die Freundlichkeit und das Entgegenkommen, womit Sie mir einen Platz auf dem Programm einräumten, meinen besten Dank aussprechen. Ich erkenne die mir zugeteilte Ehre vollauf an.

Mein Vortrag behandelt ein klinisches Bild, das sich bisher entweder der Erkennung entzog oder dessen Grundlagen nicht die gebührende Anerkennung fanden. Es handelt sich um einen Zustand von übermäßiger Insulinproduktion, verbunden mit Hypoglykämie und periodischen epileptiformen Krämpfen, ein Zustand, dem ein Tumor der Langerhansschen Inseln zugrunde liegt. Es ist ein Gegensatz zum Diabetes mellitus, etwa wie nach Plummer ein Adenom (oder Karzinom) der Schilddrüse zum Hyperthyroidismus führen kann. Es existiert, wie mir scheint, ein vollkommener Parallelismus zwischen Tumor der Inseln mit überschüssiger Insulinproduktion und Tumor der Schilddrüse mit Hyperthyroidismus. In beiden Fällen besteht eine Hyperplasie der Zellen mit Bildung mehr oder weniger typischer neuer Acini einer endokrinen Drüse und in Folge davon eine Überproduktion der spezifischen Sekrete.

In der Literatur finden sich einige zwanzig Adenome der Inseln, deren Vorhandensein aber nicht zu Lebzeiten vermutet wurde, so dass wir klinische Einzelheiten vermissen. Nur Rollett erörtert die Möglichkeit, dass diesen Adenomen physiologische Bedeutung zukommen könnte. Karzinom der Inseln darf wohl als eine äußerste Seltenheit angesehen werden.

Unser Fall, der erste, war der: Der Patient im Alter von 40 Jahren war Arzt.

Ein Vetter starb an einer nicht weiter definierten Krankheit mit ähnlichen Symptomen wie in unserem Falle. Die Familiengeschichte ist sonst o. B. Infolge von Schmerzen im Epigastrium, die auf Magengeschwür zurückgeführt wurden, wurde Patient 1919, nicht in Rochester,

operiert. Obwohl kein Geschwür gefunden wurde, wurde eine Gastroenterostomie angelegt. Nierenkolik trat 1924 ein. Bei dieser Gelegenheit wurde Zucker im Urin gefunden und Behandlung mit Diät unternommen. Der Patient wurde 1922 und 1925 in der Mayo Clinic untersucht, ohne zu einer Diagnose zu kommen. Das Blut wurde wiederholt auf Wassermann untersucht, jedesmal negativ. Auch die Spinalflüssigkeit war negativ. Der Nüchternblutzucker war normal, während der Urin bei gewöhnlicher Diät Spuren von Zucker enthielt.

Achtzehn Monate vor seinem letzten Besuche begann er über folgende Symptome zu klagen. Periodische Anfälle von Schwäche, Zittern, Schweißausbruch und Parästhesie der Zunge stellten sich ein. Diese Symptomen nahmen mit der Zeit an Häufigkeit und Schwere zu, traten besonders nach aussergewöhnlichen Anstrengungen auf und bei Verzögerung der Mahlzeiten, Einnahme von Süßigkeiten behoben die Anfälle sofort. Im November 1925 ereignete sich ein Anfall mit Krämpfen und Bewusstlosigkeit, ein anderer im Mai 1926. Nach zwei Stunden wurde dieser Anfall durch intravenöse Traubenzuckereinspritzung behoben. Danach ass Patient alle zwei Stunden Süßigkeiten zur Verhütung solcher Anfälle. Das Körpergewicht fiel von 77 auf 53 kg in 1918, blieb bis Frühjahr 1926 subnormal, um dann wieder allmählich auf 73 kg anzusteigen.

Status praesens, 26. Oktober 1926. Der 175 cm grosse Patient hat ein mäßiges Fettpolster, ist von mehr weiblichem Typus, graubleicher Farbe. Hinter dem linken Ohr findet sich ein Furunkel. Die Leisten- und die Geschlechtsteile sind mit Ekzem behaftet. Die Leber ist bedeutend vergrößert mit abgerundetem Rand, aber nicht empfindlich. Der Blutdruck ist 100/90, die Pulszahl 60, Wassermann negativ, Urin negativ, Hämoglobin 60%. Erythrozyten 3,866,000, Leukozyten 15,600 mit 77% polymorphkernigen Neutrophilen. Sonst bietet das Blutbild nichts Bemerkenswertes.

Die hypoglykämische Reaktion, durch Nahrungskarenz hervorgerufen, möge durch eine Beobachtung vom 31. Oktober illustriert werden (Taf. 1).

Eine frühere Mitteilung enthält die Resultate ziemlich ausgedehnter klinischer Studien, die an diesem Falle ausgeführt wurden. Hier möchte ich nur bemerken, dass die Fähigkeit der Leber Alanin zu desamidieren nicht gelitten hatte. Auch wurde weder Galle noch Phenoltetrachlorophthalein zurückgehalten.

Am 4. Dezember nahm Dr. W. J. Mayo eine Laparotomie vor, wobei ein Teil des Körpers und der Schwanz des Pankreas vergrößert gefunden wurden, sich hart anfühlten und von Knötchen durchsetzt waren. An der Leberoberfläche waren zwei kleine Geschwülste. Ein Stückchen von tumorfreier Leber wurde entfernt und sofort auf Glykogen untersucht (Methode Pflüger). Es enthielt 3,49% Glykogen.

Der weitere Verlauf stand unter dem Zeichen einer allmählich sich immer mehr steigernden Notwendigkeit der Zuckerezufuhr. Nur

stündliche Zuckergaben, Tag und Nacht, konnte eine Hypoglykämie mit Verlust des Bewusstseins verhüten.

Exitus erfolgte 3. Januar 1927 und innerhalb von zwei Stunden wurde die Sektion von Professor Robertson vorgenommen. Die Hauptergebnisse dieser Autopsie sind in den Tafeln zusammengestellt (Taf. 2 und 3).

Dass die Zellen dieser Tumoren tatsächlich Inselzelleneigenschaften besaßen, konnte durch die Wirkung von Gewebsextrakten weiter bewiesen werden. Dr. Powers, der diese Experimente an vorher standardisierten Kaninchen anstellte, schätzte, dass 100 g Tumorgewebe von der Leber zum mindesten 40 Insuleneinheiten lieferten, während Extrakte von tumorfreiem Lebergewebe keine Insulinwirkung entfalteten.

Dieser Fall ist von mehrfacher Bedeutung. Einmal ist er, soweit mir bekannt, der erste Fall eines von den Inselzellen ausgehenden metastasierenden Karzinoms; des zweiten beweist er, dass die Krebszellen einer Metastase die Funktion ihrer Elternzellen beibehalten können und zum dritten dass Inselzellentumoren die Überproduktion von Insulin anzuregen imstande sind.

In Gemeinschaft mit meinen Assistenten Allan und Powers und mit Professor H. E. Robertson berichtete ich diesen Fall im Jahre 1927. Einige Wochen nach seiner Veröffentlichung fand mein Freund Dr. Thalhimer aus Milwaukee aus Anlass der Nekropsie einer in epileptiformen Krämpfen gestorbenen Frau einen Pankreastumor mit inselähnlichen Zellen. Diese Frau hatte 2½ Jahre an ähnlichen Symptomen gelitten. Leider war der Zustand zu Lebzeiten nicht erkannt worden, so dass die klinischen und biochemischen Daten weniger eingehend sind. Immerhin war der Blutzucker dreimal bestimmt worden. Alle Bestimmungen gaben niedrige Werte, einer so niedrig, dass er nicht am Kolorimeter abgelesen werden konnte. Die beiden anderen Werte waren 0,033 und 0,060%. Klinisch wurden weiter keine bemerkenswerten Abweichungen festgestellt.

In diesem Falle blieb der Tumor auf das Pankreas beschränkt. Metastasen wurden nicht gefunden. Der Tumor stellte eine unregelmäßig sphärische Masse von etwa 2 cm Durchmesser dar und war von einer Kapsel umgeben. Mikroskopisch stellte sich heraus, dass die Zellen des Tumors in die Kapsel eingedrungen waren und sie an Stellen beinahe ganz durchsetzt hatten. Dr. Thalhimer hält den Tumor für ein Karzinom niedrigen Malignitätsgrades, ohne es jedoch in Abwesenheit von Metastasen beweisen zu können. Professor R. R. Bensley aus Chicago, dessen Studien über die Morphologie der Pankreaszellen wohl allgemein bekannt sind, gibt den Inselcharakter dieser Tumorzellen zu; eine Ansicht, mit der auch H. E. Robertson übereinstimmt.

Die Zellen dieses Tumors sind mehr gleichmäßig als die unseres Falles, aber die Unterschiede könnten sich eventuell durch das schnellere Wachstum unseres Tumors sowie durch die Unterschiede in der Blutversorgung erklären lassen. Die äusserst sorgfältige Nekropsie im Falle Murphy und Thalhimer förderte keine andere Läsion zutage, die

als Ursache für die Symptome der Patientin oder für ihre Hypoglykämie gelten könnte. Wir werden wohl auch hier mit einem — dem zweiten — Falle von Inselzellentumor mit Überproduktion von Insulin zu rechnen haben. Ob dieser Tumor bösartiger (Karzinom) oder gutartiger (Adenom) Natur war, ist von untergeordneter Bedeutung. Im Vordergrund des Interesses steht die Überproduktion von Insulin, nachgewiesen im ersten, weniger sicher im zweiten Falle.

Ist einmal die Aufmerksamkeit der Klinik auf dieses Krankheitsbild wachgerufen, so dürften wohl andere Fälle von Inseltumoren mit Überproduktion von Insulin nicht lange auf sich warten lassen. Es ist möglich, dass der von Wagner und Parnass so gründlich untersuchte Fall von Hypoglykämie sowie der 1926 von Stenström beschriebene Fall auch hierher gehören. Es ist nicht zu erwarten, dass alle Inseltumoren überschüssiges Insulin produzieren werden, ebensowenig wie alle Adenome der Schilddrüse zum Hyperthyreoidismus führen. Wahrscheinlich wird man zwischen Tumoren der Inseln mit Überproduktion von Insulin und solchen ohne diese Überproduktion unterscheiden müssen, ebenso wie wir zwischen Adenomen der Schilddrüse mit und solchen ohne Hyperthyroidismus unterscheiden.

Tafel 1.

Die hypoglykämische Reaktion (Nahrungskarenz)

31. Oktober 1926

Zeit		Blutdruck		Blutzucker	Bemerkungen
Stund.	Min.	Syst.	Diast.	mg <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	
—	—	110	60	85	Normales Empfinden
3	20	—	—	55	Furcht, Parästhesie
3	35	—	—	—	Schweiss, Tremor
4	—	—	—	36	Zucken des Gesichtes, Sprache faselnd
4	15	134	60	27	Klonische Krämpfe, Bewusstlosigkeit
4	25	122	48	65	15 g Glukose gegeben Vernünftige Unterhaltung, wiederhergestellt.

Tafel 2.

Die Hauptergebnisse der Autopsie.

Pankreas:

Gewicht 120 g.

Kopf und grösserer Teil des Körpers normal in Erscheinung.

Ein Teil des Körpers und der Schwanz hart, dick, enthält Knötchen von wenigen Millimetern zu 1,3 cm im Durchmesser, tief im dicken Bindegewebe vergraben.

## Lymphknoten:

In der Gegend von Magen und Pankreas, unregelmäßig vergrößert, hart und beim Durchschnitt ziemlich grau.

## Leber:

Gewicht 3,392 g!! (Glykogen 8,25%!! freier Zucker 0).

Oberfläche glatt, glänzend, perlgrau. Tumoren, diskrete sphärische Massen von wenigen Millimetern bis zu 6 cm im Durchmesser.

## Tafel 3.

## Mikroskopische Untersuchung.

## Pankreas:

Massen von Tumorzellen tief vergraben in Stroma, die den Inselzellen ähnlich sind.

Nirgends ausserhalb der Knötchen irgendwelche Hypertrophie oder Hyperplasie der Inseln.

## Lymphknoten:

Gleichartig aber festere Massen von Tumorzellen; wenige Blutkapillaren.

## Leber:

Tumoren: Massen von Tumorzellen, ähnlich denen im Pankreas, viele engverbunden mit Bluträumen.

Leberzellen mit Glykogen überfüllt (Bests Karminfärbung) enthalten ebenfalls viele Fettröpfchen (Sudan III).

## Literatur.

1. Plummer, H. S., Functions of the Normal and Abnormal Thyroid Gland, Oxford Medicine, New York, Oxford University Press, 1922, Bd. 3, S. 839 bis 870.
2. Rollett, Humbert, Über ein reines Adenom des Pankreas, Frankf. Zeitschr. f. Path., 1912, Bd. 10, S. 268—277.
3. Wilder, R. M., Allan, F. N., Power, M. H. and Robertson, H. S., Carcinoma of the Islands of the Pancreas, Journ. Am. Med. Assoc. 1927, Bd. 89, S. 348—355.
4. Murphy, F. D. and Thalhimer, W., Carcinoma of the Islands of the Pancreas, In Press.
5. Stenström, Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1926.
6. Wagner, R. und Parnass, J. K., Über eine eigenartige Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 25, S. 490—496.

## Aussprache.

## Herr Minkowski (Wiesbaden):

Die höchst bemerkenswerte Mitteilung des Herrn Wilder ist nach verschiedener Richtung von grösster Bedeutung: Wir haben ein neues Krankheitsbild auf organischer Grundlage kennen gelernt, den durch schrankenlose Wucherung der Inselzellen hervorgerufenen Hyperinsulinismus, den der Vortragende mit Recht dem Hyperthyreoidismus bei der Basedowschen Krankheit an die Seite stellt. Wir haben mit Interesse gehört, dass wir dem Symptomenbild nicht machtlos gegenüberstehen, sondern die durch die Hypoglykämie hervorgerufenen Krämpfe durch rechtzeitige Kohlenhydratzufuhr zu beseitigen vermögen.

Aber darüber hinaus sind die Beobachtungen des Herrn Wilder auch für die Geschwulstlehre von grösster Bedeutung. Sie bringen einen Beweis dafür, dass die wuchernden Zellen bei malignen Neubildungen die spezifischen Funktionen der Zellen beibehalten können, denen sie entstammen. Diese Tatsache ist wohl zuerst von Naunyn hervorgehoben, der in einer seiner ersten Arbeiten<sup>1)</sup> dafür eintrat, dass die Geschwulstzellen beim malignen Adenom und Leberkarzinom die Fähigkeit der Gallenbildung beibehalten können. Für das Pankreaskarzinom hat Hansemann<sup>2)</sup> diese Möglichkeit eingehender besprochen. Er schliesst: „So glaube ich denn, dass das Ausbleiben des Diabetes beim diffusen Krebs des Pankreas darauf zurückzuführen ist, dass die Krebsparenchymzellen als Nachkommen der sekretorischen Pankreaszellen die positiven Funktionen dieser Zellen noch in genügender Weise übernehmen können.“ Herr Wilder hat uns gezeigt, dass unter Umständen sogar eine übermäßige Funktion der neugebildeten Zellen zu besondern Krankheitserscheinungen führen kann. Es ist zu erwarten, dass die Zahl solcher Beobachtungen sich mehren wird, nachdem einmal die Aufmerksamkeit auf das durch Herrn Wilder beschriebene Krankheitsbild hingelenkt ist.

Herr Snapper (Amsterdam):

macht Mitteilung von einem ähnlichen Falle, der in den letzten Monaten in seiner Klinik beobachtet wird. Es handelt sich um einen Jungen, sieben Jahre alt, a terme geboren. Gleich nach der Geburt nahm er schnell an Gewicht zu. Acht Monate alt wurde er in der hiesigen Kinderklinik aufgenommen. Im Bauche war ein grosser Tumor; Lebertumor oder Tumor neben der Leber? Bei der Probelaaparatomie wurde eine Fettleber gefunden; Probeexzision wurde nicht gemacht. Nachher wurde der Knabe verschiedentlich in der Kinderklinik aufgenommen wegen Fettsucht und Anfällen von periodischem Erbrechen. Jetzt hat er normale Intelligenz, sieht aus wie ein Fall von Dystrophia adiposo-genitalis. Fundus oculi normal. Abdomen prominent mit grosser Leber. Reaktion von Wassermann und Pirquet negativ. Auf der Schädelfoto keine Abweichungen. Dieser Fall gleicht dem vor einigen Jahren von Parnas und Wagner beschriebenen. Auch unser Kind hat nüchtern starke Azetonurie und exzessive Hypoglykämie (0,03—0,046%). Bei diesem niedrigen Blutzuckergehalt völliges Wohlbefinden. Das Kind von Parnas und Wagner hatte Neigung zu Glukosurie nach Glukosegaben, unser Kind hat keine Glukosurie nach Glukosezufuhr und der Blutzucker steigt nur bis 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub>. Die Blutzuckerkurve ist dabei aber doch biphasisch, wie es bei schweren Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel vorkommt. Nach Adrenalineinspritzung tritt eine starke Erhöhung des Grundstoffwechsels mit starker Ketosis auf. Die Frage ist: kann dieses Kind kein Glykogen ablagern oder wird Glykogen wohl abgelagert doch zu stark festgehalten? In diesem Zusammenhang sind zwei Sachen wichtig: a) wir sind gewohnt anzunehmen, dass Ketosis auf glykogenfreie Organe hinweist. Tatsächlich ist hier auch eine Fettleber gefunden; b) wenn bei unserem Kinde, wie im Falle Wilders, ein Hyperinsulinismus besteht, dann ist es merkwürdig, dass in unserem Fall eine kleine Insulineinspritzung einen starken hypoglykämischen Schock verursacht hat. Man sollte doch denken, dass das Kind grosse Mengen Insulin gewohnt wäre. Auffallend ist, dass der Blutzucker bei dem hypoglykämischen Schock, durch Insulin verursacht, nicht viel niedriger wurde.

<sup>1)</sup> Naunyn, Über die Entwicklung der Leberkrebse, Reicherts und du Bois' Arch., 1866. — Gesammelte Abhandlungen von Naunyn Bd. I, S. 110.

<sup>2)</sup> Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XXVI, 1894.

XXXV.

## Über Insulinwirkung und Glukosefixation.

Von

Karl Harpuder (Wiesbaden).

In einer Mitteilung in der klinischen Wochenschrift habe ich kürzlich gezeigt, dass die von Löwy und Mitarbeitern gefundene Steigerung der Glukosefixation an rote Blutkörperchen durch Zusatz von Insulin im Reagensglas zur Zeit nicht genügend reproduzierbar ist. Löwy hat meine Angaben inzwischen ebenfalls in der klinischen Wochenschrift sachlich bestätigt, wenn er auch versucht hat, mir in meine vorsichtigen Schlussfolgerungen eine Fehlerbreite von 10% für meine Versuche hineinzuinterpretieren, von der in meinen technischen Angaben natürlich keine Rede war. Ich habe damals auch gezeigt, dass Gänseerythrozyten in Dextrose-Ringerlösung auf Insulinzusatz keine Atmungssteigerung bekommen. Das macht die von Löwy selbst geäußerte Vermutung, die wirksame Substanz der Insulinpräparate habe sich in der letzten Zeit bei der fabrikmäßigen Herstellung verändert und komme erst im Organismus richtig zur Geltung, nicht aber in vitro, schwer verständlich, denn voraussichtlich müsste die lebende, als Testobjekt geeignete Zelle die Möglichkeit zur Aktivierung des Insulins haben.

Es erschien mir aber seiner Zeit nach den unbefriedigenden Ergebnissen der Reagensglasversuche auch notwendig, festzustellen, ob vom Körper selbst produziertes Insulin im eigenen Plasma eine vermehrte Glukosefixation bewirkt. Um eine Hyperinsulinämie zu erzeugen, habe ich bei gesunden Menschen nach den Angaben der Löwyschen Schule nüchtern 100 g Rohrzucker gegeben und habe vor und drei Stunden nach diesem Zuckerfrühstück 10 ccm Blut in Fluorid aufgefangen. Die Glukosefixation wurde mit den Körperchen der ersten Blutentnahme im ersten und zweiten Plasma bestimmt. Die Gesamtglukosekonzentration bewegte sich um 0,5%. Zuckerbestimmung nach Hagedorn-Jensen. Im ganzen zehn Versuche. Es zeigte sich in der Tat bei acht von diesen zehn Versuchen im Plasma 2 nach dem Frühstück eine Steigerung der Glukosefixation, die sich zwischen 2 und 11% des Glukoseangebots hielt, zwei Versuche dagegen fielen negativ aus. Ich befinde mich mit diesen Ergebnissen in ausreichender Übereinstimmung mit Löwy, der beim Kaninchen neuerdings nach Glukoseapplikation in einzelnen Fällen die vermehrte Zuckerfixation vermisst. Der Unterschied in der prozentualen Stärke der Glukosemehrfixation bei Löwy und mir ist nur scheinbar, er rührt daher, dass Löwy auf die Glukosefixation berechnet, ich auf die Gesamtzuckerkonzentration, weil die Fehlerquellen der Methodik ja auch die Bestimmung der gesamten Glukose betreffen.

Da aber die Steigerung der Glukosefixation im Reagensglas nicht mehr gelingt, scheint mir die Verwendung der eben angeführten Resultate in dem von Löwy angegebenen Sinn — maßgebende Eigenschaft des Insulins ist die Steigerung der Zuckerfixation, Hyperinsulinämie kann durch die gesteigerte Zuckerfixation nachgewiesen werden — noch nicht von vornherein erlaubt. Es scheint mir vorher der bis jetzt nicht geführte Nachweis erforderlich, dass die Steigerung der Zuckerbindung spezifisch ist, d. h. erstens dass nur Dextrose und nicht andere Körper in erhöhtem Maße von den Erythrozyten gebunden werden und zweitens dass die Steigerung der Glukosebindung nur nach Kohlehydratmahlzeiten, nicht nach Eiweiss- und Fettzufuhr und dergleichen auftritt.

Ich habe dem Plasma vor und nach Rohrzuckerfrühstück Lävulose, Galaktose, Harnstoff, Ammoniumsalm und Farbstoffe zugesetzt. Vier Versuche mit Lävulose und vier weitere mit Galaktose ergaben sämtlich eine Mehrfixation, die sich in den gleichen Grenzen wie bei der Dextrose bewegte. In acht Versuchen mit Harnstoff fand sich nach dem Zuckerfrühstück ein um 5 bis 17% gesteigerter Übertritt desselben an die Erythrozyten, zweimal waren die Werte annähernd gleich, in einem Fall war die Harnstoffkonzentration im Plasma 2 grösser als im Plasma 1. Viermal setzte ich dem Plasma Ammoniumoxalat in isotonischer Lösung zu und erhielt nach dem Rohrzuckerfrühstück einen um 11 bis 33% stärkeren Schwund des Ammonium-Ions als im Nüchternplasma. Die Farbstoffversuche, angestellt mit Methylenblau, Trypanblau, Kongorot und Methylrot, ergaben keine verwertbaren Differenzen. Im ganzen scheint mir aus meinen Versuchen mit genügender Sicherheit hervorzugehen, dass die Erythrozyten des Nüchternblutes in dem Plasma nach der Zuckermahlzeit im Sinne einer allgemeineren Permeabilitätsveränderung oder Veränderung des Adsorptionsvermögens beeinflusst werden, nicht aber spezifisch in ihrem Glukosebindungsvermögen.

In sieben weiteren Versuchen habe ich statt Rohrzucker ein Frühstück aus Bouillon, Fleisch und Fett gegeben und habe wie vorhin das Nüchternplasma und das drei Stunden nach dieser Mahlzeit gewonnene, meist stark lipämische Plasma auf Glukosefixation untersucht. Ich fand fünfmal im Plasma 2 die Glukosebindung um 3 bis 7% höher als im Plasma 1, zwei Versuche ergaben gleiche Werte.

Nach diesen Feststellungen scheint es mir nicht erlaubt, die Glukosebindung im Plasma als eine spezifische, nur vom Insulin abhängige Grösse zu betrachten. Es ist wohl möglich, dass die Steigerung der Glukosefixation nach Zuckerapplikation direkt oder indirekt von einer Hyperinsulinämie abhängt. Aber von einem so wenig spezifischen Befund aus die Wirkung des Insulins zu erklären, erscheint mir kaum durchführbar, auf ihm einen Nachweis des Insulins aufzubauen, unmöglich. Daran ändern meiner Meinung nach auch Versuche mit Giften des autonomen Nervensystems oder mit der Pankreasextirpation nichts, denn keiner dieser Eingriffe schaltet isoliert das Inselsystem aus.

## XXXVI.

**Experimentelle Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung des Zuckeraustausches innerhalb tierischer Gewebe.**

Von

**Rudolf Stahl und Karl Bahn (Rostock).**

Im Verlaufe eingehender Studien über die Wirkung des Synthalins in der klinischen Anwendung machten wir immer wieder die Beobachtung, dass das Synthalin zwar den Urinzucker zum Verschwinden brachte, aber in einer ganzen Anzahl von Fällen — durchaus nicht in allen — einen hohen Blutzuckerwert geradezu „konservierte“. Diese Tatsache, auf die auch schon von anderer Seite hingewiesen wurde, ist aus Tab. 1 ersichtlich. Vor der Behandlung entsprach einem Blutzuckerwert von 35 mg% ein Harnzucker von 2,9%. Durch Insulin wurde der Blutzucker bis auf 0,185 mg% bei fehlendem Urinzucker herabgedrückt. Nach längerer Synthalinbehandlung entsprach zuckerfreiem Urin wieder der anfängliche hohe Blutzuckerwert. Man kann hier wohl mit Hans Curschmann von einer „Verschleierung“ des Diabetes sprechen.

Um diesen Unterschied in der Insulin- und Synthalinwirkung experimentell zu erfassen und unserem Verständnis näher zu rücken, untersuchten wir, inwieweit die Permeabilität tierischer Gewebe nach Vorbehandlung mit diesen Stoffen eine Änderung erfährt. Die Versuchsanordnung mit der Wintersteinschen Zelle war folgende. Weissen Mäusen wurde 20 E-Insulin, bzw. 20 mg Synthalin eingespritzt, und soweit sie nicht von selbst verendet waren, nach zwei Stunden dekapitiert. Die muskulöse Bauchwandschicht wurde dann über das freie Ende eines Glasrohres gespannt und dieses mit 0,3%iger Traubenzuckerlösung beschickt. Das ganze wurde in isotonische Lösungen, zunächst physiologische NaCl-Lösung, hineingehängt. Einen Überblick über die Mengen des nach 12 Stunden hindurch diffundierten Traubenzuckers gibt Tab. 2.

Daraus ersehen wir, dass Vorbehandlung mit Insulin zu einer Vermehrung der Permeabilität, solche mit Synthalin zu einer Verminderung führt.

Dieses Hauptergebnis wird nicht dadurch berührt, dass bei beiden Stoffen eine Beeinflussung in einzelnen Fällen ganz ausbleiben oder sogar eine umgekehrte sein kann.

Weiterhin untersuchten wir den Einfluss des Ionenmilieus auf diese Versuche. In die äussere Kammer der Zelle wurden isotonische Lösungen mit einer H-Ionenkonzentration von  $p_H$  4 bis zu  $p_H$  8,5 gegeben, doch konnten wir bei dieser Versuchsanordnung keine ein-

deutigen Modifikationen der Permeabilität erhalten, obgleich Loewische Versuche mit anderer Methodik eine Inaktivierung des Insulins durch starkes Alkali ergeben hatten.

Um so schöner und eindeutiger zeigte sich jedoch der Einfluss von K- und Ca-Ionen in unseren Versuchen. Die letzte Tabelle lässt erkennen, dass die Ca-Ionen einen die Permeabilität befördernden Einfluss auf die Insulin- wie Synthalinwirkung ausübt, und dass das Kalium in allen Fällen eine Hemmung bewirkt.

Überblicken wir die Versuchsergebnisse, so kann man sagen, dass die Insulin- und Synthalinwirkung sich in unserer Versuchsanordnung als eine entgegengerichtete erweist und damit eine Übereinstimmung zeigt mit den verschiedenartigen Wirkungen am Blutzucker des Menschen. Will man nun mit der Loewischen Theorie annehmen, dass die günstige Wirkung des Insulins in einer Permeabilitätsvermehrung der Zellmembranen besteht, so dass der Zucker einerseits besser in die Leberzellen zur Aufspeicherung, andererseits in die Körperzellen zur Verbrennung gelangen kann und so der Blutzucker sinkt, so liefern uns unsere Untersuchungen eine Erklärung dafür, warum uns bisher noch das Synthalin in seiner Wirkung in der Therapie in vielen Fällen enttäuschte.

Zweitens zeigt sich in unseren Versuchen, wie ungleichmäßig das Insulin in den verschiedenen Fällen wirkt, ein Spiegelbild der meist guten, mitunter auch mittleren und schlechten Wirkung des Insulins auch beim Menschen. Ähnlich verschieden verhält sich das Synthalin.

Suchen wir nach den Gründen für diese unterschiedlichen Wirkungen, so sehen wir in dem Kalzium und Kalium Beispiele für Faktoren, die im Experiment, wie wohl auch beim Menschen den Effekt der Behandlung weitgehend modifizieren, ja mitunter sie in das Gegenteil umkehren können. Die H-Ionenkonzentration, soweit sie sich in physiologischen Grenzen ändert, scheint hier keine Rolle zu spielen.

### Aussprache.

Herr Frank (Breslau):

Aus den Untersuchungen des Herrn Stahl ist zu erkennen, dass gelegentlich beim jugendlichen Diabetiker, wenn man das Insulin weglässt und durch Synthalin ersetzt, der Blutzucker ansteigt, ohne dass Zucker im Harn auftritt. Ich halte den Ausdruck „Verschleierung des Diabetes“ für dieses Verhalten der Patienten nicht für sehr glücklich und kann auch nicht die Überzeugung gewinnen, dass durch das Synthalin eine Nierendichtung bewirkt wird. Ich glaube, man sollte erhöhten Blutzuckergehalt nicht ohne weiteres einer Überschwemmung der Säfte und Gewebe mit Zucker gleichsetzen. Auch bei den insulinbehandelten Patienten finden wir gar nicht so selten, dass der Nüchternblutzucker auffällig hoch ist (0,2 bis 0,3%), ohne dass Zucker im Harn erscheint. Verfolgt man bei den unter Synthalinbehandlung stehenden Patienten den Blutzucker über den ganzen Tag, so findet man häufig, dass er nach der Nahrungsaufnahme nicht ansteigt, dass im Gegenteil der Nüchternwert wie beim Insulin der höchste Wert der 24stündigen Periode ist.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit einige allgemeine Bemerkungen über die Blutzuckerfrage bei der Synthalinbehandlung machen: Es wird dem Synthalin öfter vorgeworfen, dass es den hohen Blutzuckerspiegel des Zuckerkranken nur unvollkommen beeinflusse. Daran ist soviel richtig, dass man nicht wie mit Hilfe des Insulins unter allen Umständen einen normalen Blutzuckerwert erzwingen kann. Die Dinge liegen folgendermaßen: Wird die Beseitigung von möglichst viel Zucker aus dem Harn erstrebt, d. h. ist der Patient auf eine Ausscheidung von etwa 40 bis 45 g Zucker eingestellt, dann ist nach erreichter Zuckerfreiheit des Harns der Nüchternblutzucker oft nur bis zum sogenannten Schwellenwert gesenkt, der ja gewöhnlich bei 0,17 bis 0,19%, bei lange bestehendem Diabetes aber manchmal auch bedeutend höher liegt. In jedem Falle ist der Zuckerspiegel aber immer wesentlich tiefer als der Ausgangswert des unbehandelten Patienten. Wird der Patient auf eine geringe Zuckerausscheidung eingestellt oder ist die Zuckerausscheidung wie bei vielen älteren Personen, insbesondere solchen mit hohem Blutdruck, von vornherein trotz hohen Blutzuckers gering, so tritt die Wirkung des Synthalins auf den Blutzucker oft sehr deutlich hervor, und man kann ihn dann auch auf den Normalwert herunterbringen. Ich habe Normoglykämie nach Synthalin in einer nicht geringen Zahl von Fällen gesehen.

Ich möchte übrigens bei dieser Gelegenheit fragen, ob das moderne Bestreben, den Blutzucker möglichst zur Norm zurückzuführen, nicht übertrieben ist. Für mich wenigstens ist bis jetzt nicht in überzeugender Weise dargetan, dass bei Kranken, die man dauernd auf Blutzuckerwerten von 0,16 bis 0,18% hält, schädliche Folgen eintreten. Wohl aber habe ich mit anderen (Hijmans van den Bergh, Hetenyi, amerikanischen Autoren) den Eindruck, dass bei Patienten mit Arteriosklerose, insbesondere mit Sklerose der Koronararterien, eine bruske Senkung des Blutzuckers und ein zu niedriger Blutzuckerspiegel keineswegs gleichgültig ist, und ich möchte glauben, dass „Hypoglykämie“ in diesen Fällen ein relativer Begriff ist, und dass eine „hypoglykämische“ Beeinträchtigung des Herzens schon stattfinden kann, wenn der Blutzucker sich noch ziemlich weit über der Norm befindet. Ich meine (und ich entnehme das unter anderem auch aus dem Nutzen der „Traubenzuckertherapie“), dass diese Herzen viel Zucker benötigen und auf einen mäßig erhöhten Zuckergehalt des sie durchströmenden Blutes eingestellt sind; mit anderen Worten: ich halte es nicht für richtig, bei älteren Diabetikern den Blutzucker mit Gewalt unter 150 bis 160 mg-% zu drücken.

Herr R. Staehelin (Basel):

Dr. Staub hat in Ergänzung seiner Versuche am leberlosen Dale-Präparat, die im Gegensatz zum Insulin bei Synthalin eine Bildung von Milchsäure ergaben, auch eine Laktazidurie nachgewiesen.

Herr H. Curschmann (Rostock):

Wir sind zu der Überzeugung der Verschleierung der Stoffwechsellage durch das Synthalin erst allmählich gekommen, nachdem wir anfangs gute Erfolge erzielt hatten; aber nur bezüglich des Harnzuckers. Die Wirkung des Synthalins auf den Blutzucker erwies sich mit der Zeit als immer mangelhafter. Und zwar blieben die Blutzuckerwerte solcher Kranken hoch (0,3% und höher bei fehlendem oder geringem Harnzucker), nachdem das Synthalin lange Zeit weggelassen und durch Insulin ersetzt worden war. Es bedurfte dann einer wesentlichen Steigerung des Insulins auf 70 bis 80 E., um den Blutzucker zu vermindern; während diese Fälle vor der Synthalin-kur nur etwa 25 bis 30 E. Insulin bedurften, um ihren Blutzucker zu normalisieren. Herr Frank geht fehl, wenn er bei dieser Frage auf das

angebliche Bedürfnis der älteren Leute zu einer gewissen Höhe des Blutzuckerspiegels (Th. Büdingen) rekurriert. Denn in unserem Material überwogen, wie an den meisten Kliniken, die jugendlichen Diabetiker bei weitem, für die die Büdingensche Lehre nicht passt. Gewiss ist durch die Stahlschen Untersuchungen die von uns und anderen vermutete erhöhte Dichtung der Niere durch das Synthalin noch nicht erwiesen. Aber diese Untersuchungen haben ohne Zweifel den Weg gezeigt, auf dem künftig solche Untersuchungen zu gehen haben.

## XXXVII.

## **Experimentelle Untersuchungen über die zentrale Regulation der Insulin- und Glykämienabgabe sowie des Blutdrucks und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Zuckerharnruhr und der Hypertonie.**

Von

Prof. Dr. med. Erich Leschke (Berlin).

Durch die Untersuchungen von Loewi und seinen Mitarbeitern haben wir in der Zuckerzehrung der roten Blutkörperchen eine biologische Methode zur Bestimmung des Insulins und Glykämins im Reagensglas bekommen. Es war darum von Interesse, den Einfluss des Zuckerstiches auf die Insulin- und Glykämienabgabe zu untersuchen.

Durch den Zuckerstich wird die Insulinabgabe des Pankreas gehemmt, dagegen die Glykämienabgabe der Leber gesteigert. Nach Splanchnikusdurchschneidung oder Entnervung der Nebennieren ist das nicht mehr der Fall.

Die Zuckerzehrung der roten Blutkörperchen nimmt nach dem Zuckerstich im Blut der Pankreasvene bzw. Pfortader stärker ab als im peripheren Blut, infolge der hier sich zuerst bemerkbar machenden Hemmung der Insulinabgabe. Meist nimmt die Zuckerzehrung noch weiter ab im Blut der Lebervene, infolge der Glykämienabgabe von seiten der Leber, welche die Zuckeraufnahme der roten Blutkörperchen ihrerseits hemmt.

Insulinmangel und Glykämienzunahme wirken also im gleichen Sinne hemmend auf die Zuckerfixation an die Zellstrukturen.

Bellafolin und Ergotamin haben auf die Wirksamkeit des Zuckerstiches keinen Einfluss und heben auch dementsprechend die Veränderungen der Insulin- und Glykämienabgabe nicht auf. Die Wirkung des Zuckerstiches zeigt sich zunächst in der Erhöhung des Blut-

zuckers der Pfortader und noch stärker der Lebervene. Der Zuckergehalt übertrifft hier den des Herzblutes des linken Kammer- und des peripheren Venenblutes um ein Beträchtliches.

Die Lokalisation des Zuckerstiches im verlängerten Mark und im Zwischenhirn wurde durch Serienschnitte kontrolliert. (Demonstration von Kurven und Mikrophotogrammen. Wegen der technischen Einzelheiten muss auf die ausführliche Veröffentlichung der gemeinschaftlich mit Fräulein Dr. B. Finkelstein ausgeführten Versuche in der Zeitschrift für experimentelle Medizin verwiesen werden.)

Bei Ausschaltung der zentralen Regulation durch Entauptung ohne Blutverlust und mit künstlicher Atmung und Erwärmung (Versuche an dekapitierten Katzen) steigt der Blutzucker ähnlich wie beim Zuckerstich, wenn auch nicht so stark, in der ersten Stunde, um dann wieder abzusinken. Auch hier findet sich die verminderte Zuckerzehrung. Intravenöse Injektion von Adrenalin führt zu mäßiger Steigerung des Blutdruckes und Blutzuckers und weiterem Absinken der Zuckerzehrung infolge der Glykäminausschüttung.

Durchschneidung bei der Nervi splanchnici beim Hunde oder Entnervung der Nebenniere führt zu einer bleibenden Blutdrucksenkung von 120 auf 60 mm Hg, während der Blutzucker auf seinem normalen Niveau bleibt. Dagegen reagieren Tiere mit durchtrenntem Splanchnikus schwächer auf Adrenalin als normale. Sowohl die Blutdruck- wie die Blutzuckersteigerung ist nur eine geringe, obwohl der Angriffspunkt des Adrenalins doch eine peripherere ist. Durch die Splanchnikusausschaltung wird das Gleichgewicht im vegetativen System zugunsten des Vagus so stark verschoben, dass die Adrenalinwirkung dadurch erheblich gedämpft wird.

Wenn der von mir vertretene Standpunkt richtig ist, dass der typische Diabetes melitus und ebenso die essentielle Hypertonie auf einer Regulationsstörung des Zwischenhirns beruhen, so ergibt sich aus dieser Auffassung und den mitgeteilten Versuchen die Möglichkeit einer chirurgischen Behandlung der Zuckerkrankheit durch Entnervung der Nebennieren unter möglichster Schonung der übrigen für die Erhaltung des Blutdruckes notwendigen Splanchnikusfasern und der essentiellen Hypertonie durch Splanchnikotomie.

## XXXVIII.

(Aus der Mediz. Klinik zu Kiel. Direktor: Prof. Schittenhelm.)

## Über den Einfluss von Insulinmastkuren und von verschiedener Ernährung auf den Blutzucker.

Von

F. Schellong und H. Kramer.

Die Untersuchungen, die wir hiermit vorlegen wollen, schliessen sich an schon veröffentlichte Resultate aus Gaswechselforsuchen an, die der eine von uns im Verlaufe von Insulinmastkuren angestellt hat (Schellong und Hufschmid, Klin. Woch. 1927, 1888). Bekanntlich führen die von Falta eingeführten Insulinmastkuren zu erheblicher Vermehrung von Körpergewicht bei gewissen Formen von endogener Magerkeit. Durch die erwähnten Gaswechselforsuche hatten wir festgestellt, dass die Kurve des R. Q. (nach Insulininjektion + Kohlehydratdarreichung), die während einer Periode des ansteigenden Gewichtes erhalten wird, solche, die zu andern Zeiten gewonnen sind, erheblich überragt. Wir schlossen daraus, dass durch die Insulinmastkur die Produktion endogenen Insulins angeregt wird und lieferten damit eine experimentelle Bestätigung einer schon von Falta geäußerten Anschauung.

Es lag nun nahe, dieses Verhalten der Insulinproduktion auch an alimentären Blutzuckerkurven aufzuzeigen, die vor und während der Insulinmastkur gewonnen sind. Nach den grundlegenden Untersuchungen von Staub, Pollak, der Faltaschen Schule u. a. darf man annehmen, dass das Absinken der alimentären Hyperglykämie durch zunehmende Insulinsekretion bewirkt wird, die ihrerseits durch den Blutzuckeranstieg ausgelöst wird. Staub hat ferner darauf hingewiesen, dass die Hypoglykämie, die sich an die Hyperglykämie anschließt, durch eine überschüssige Insulinsekretion zu erklären sei, und von Depisch und Hasenöhrle ist dieser hypoglykämische Anteil der Blutzuckerkurve als Ausdruck der Leistungsfähigkeit und Reizbarkeit des Inselorganes bewertet worden. Diese Autoren haben auch bei einer ihrer Mastkuren mit Zuckerfrühstück gezeigt, dass die Hypoglykämie im Verlauf dieser Kur stärker werden kann.

Wir untersuchten nun bei 14 weiblichen Patienten, wie sich die alimentären Blutzuckerkurven vor und während der Insulinmastkur verhalten. Wir gaben nüchtern 75 g Rohrzucker in 200 ccm Wasser und bestimmten den Blutzucker in kürzeren Intervallen, nämlich alle 20 Minuten zwei Stunden hindurch. Mit dieser Anordnung fanden wir die Zunahme der Hypoglykämie während der Kur nicht so ausgesprochen, wie sie Depisch und Hasenöhrle bei ihrem Fall mit ihrer Methode beobachtet haben. Viel charakteristischer schon war ein anderes Zeichen, das Sie an den hier demonstrierten Blutzuckerkurven sehen:

der frühere Abfall der Hyperglykämie, der während einer Insulinmastkur schon nach meist 40 Minuten eintritt, während vor der Kur die Kurve sich gewöhnlich erst nach 60 Minuten zu senken beginnt.

Dieser frühere Abfall spricht für eine früher einsetzende Insulinsekretion und damit für eine leichtere Ansprechbarkeit des Inselorganes als Folge der Insulinmastkur. Wir fanden weiterhin auch in der Blutzuckerkurve Zeichen der „scheinbaren Gewöhnung“ an Insulin während der Mastkur, die Schellong und Hufschmid in Gasstoffwechselfersuchen aufzeigten; doch können wir hierauf wegen der Kürze der Zeit nicht näher eingehen.

Besonders interessant scheint es uns nun aber, dass auch der Anstieg der Blutzuckerkurve verändert ist, und darauf möchten wir heute besonders die Aufmerksamkeit lenken. Er ist nämlich während des Gewichtsanstieges bei der Insulinmastkur steiler als vor der Mastkur, erreicht das Maximum früher, und dieses Maximum ist ebenso hoch wie in dem Versuch vor Einleitung der Behandlung. Die Ursache dieses steileren Anstieges möchten wir hier erörtern.

Es ist ja bekanntlich eine Streitfrage, ob der relativ schnelle Anstieg des Blutzuckers im peripheren venösen Blute nach peroraler Zuckergabe dadurch zustande kommt, dass der peroral einverleibte Zucker aus dem Darm resorbiert wird oder ob der Zucker eine Reizwirkung ausübt, die reflektorisch zu einer Ausschüttung des Leberglykogens führt. Bei unsern Beobachtungen würde die Frage also so zu stellen sein: ist der steilere Anstieg der alimentären Blutzuckerkurve während der Insulinmastkur dadurch bedingt, dass die Resorption des Zuckers aus dem Darm beschleunigt ist, oder handelt es sich um eine Beschleunigung bzw. Vermehrung der reflektorisch bedingten Zuckerausschüttung? Die erste Möglichkeit wäre an und für sich durchaus gegeben, denn Untersuchungen von Koref und Mautner haben gezeigt, dass unter Insulin eine sehr bedeutende Resorptionsbeschleunigung vom Magendarmtrakt einsetzt. Trotzdem müssen wir sie zugunsten der anderen Möglichkeit ablehnen. Denn wäre in unsern Kurven der beschleunigte Anstieg des Blutzuckers tatsächlich mit einer Resorptionsbeschleunigung als Folge vermehrter endogener Insulinproduktion in Zusammenhang zu bringen, so müsste man unter allen Umständen erwarten, dass diese Insulinwirkung sich auch auf die Höhe der Blutzuckerkurve geltend macht, mit andern Worten, dass der Blutzucker nicht so hoch anwächst wie in den Kurven mit langsamerem Anstieg vor Einleitung der Mastkur. Das ist aber wie gesagt nicht der Fall.

Die Beobachtungen sprechen deswegen für die sogenannte „Reiztheorie“: der Anstieg des Blutzuckers während der Insulinkur kann nur deswegen beschleunigt sein, weil eine beschleunigte initiale Zuckermobilisation (wahrscheinlich aus der Leber) stattfindet. Es ist also der Schluss gerechtfertigt, dass durch eine Insulinmastkur nicht nur das Inselorgan als wichtiger hormonaler Regulator des Zuckerstoffwechsels getroffen und „trainiert“ wird, sondern dass auf die gesamte Blutzuckerregulation ein Einfluss ausgeübt

wird, speziell auch auf diejenigen Faktoren, welche eine dem Insulin entgegengesetzte Wirkung entfalten. Es liegt hier natürlich nahe, den primären Anstieg der alimentären Blutzuckerkurve mit dem von Löwi nachgewiesenen Antagonisten des Insulins, dem Glykämmin, in Verbindung zu bringen. Dass der aus dem Darm resorbierte Zucker auf den weiteren Verlauf der Blutzuckerkurve einen maßgebenden Einfluss ausübt, kann nicht zweifelhaft sein; „Resorptionstheorie“ und „Reiztheorie“ schliessen einander nicht aus, und wir wollen nur die primäre anfängliche Steilheit der Kurve als Reizwirkung auffassen.

Die geschilderte Beeinflussung der Blutzuckerregulation durch eine Insulinmastkur wird wohl im wesentlichen durch die reichliche Kohlehydratzufuhr bewirkt. Auch in einigen Fällen von Mastkuren mit dem Zuckerfrühstück nach Depisch und Hasenöhrle haben wir die gleichen charakteristischen Veränderungen gefunden. Es ist nun durch Staub, Stenström und andere Untersucher bekannt, dass nach mehrtägiger Kohlehydratkarenz die alimentäre Blutzuckerkurve bedeutend höher und protrahierter verläuft. Wir haben unser Augenmerk in besonderen Versuchen speziell darauf gerichtet, wie sich der ansteigende Schenkel der Blutzuckerkurve nach einer fünftägigen kohlehydratfreien Kost (Gemüse — Fett — Diät) verhält. Es ergab sich, dass die Steilheit des ansteigenden Schenkels dadurch nicht immer beeinflusst, sicher aber nicht verringert wird, häufig sogar zunimmt. (Projektion). Wenn man also aus dem hohen Anstieg und dem protrahierten Verlauf der Blutzuckerkurve nach Kohlehydratkarenz mit Staub schliessen darf, dass die Insulinsekretion herabgesetzt ist, so ergibt sich eine solche Verminderung nicht bezüglich des Antagonisten des Insulins. Die reflektorische Zuckermobilisation (bzw. Glykämminwirkung) wird vielmehr durch fünftägige Kohlehydratkarenz häufig sogar vermehrt.

Es wird von Interesse sein, diese Untersuchungen auch an Diabetikern durchzuführen.

### XXXIX.

## Die Blutzuckerkurven bei den chronischen idiopathischen Steatorrhoen.

Von

Th. E. Hess Thaysen (Kopenhagen).

Mit 2 Tabellen und 6 Kurven.

M. H.! Ich werde heute die Ehre haben über einige Untersuchungen der Blutzuckerkurve nach peroraler Eingabe von Glykose in Fällen chronischer idiopathischer Steatorrhoe zu berichten. Ferner möchte ich einige Untersuchungen mitteilen, die zum Teil von den Ergebnissen der Untersuchungen über die Regulation des Blutzuckers veranlasst worden sind, insofern sie zum Verständnis der Pathogenese der chronischen idiopathischen Steatorrhoen beitragen können.

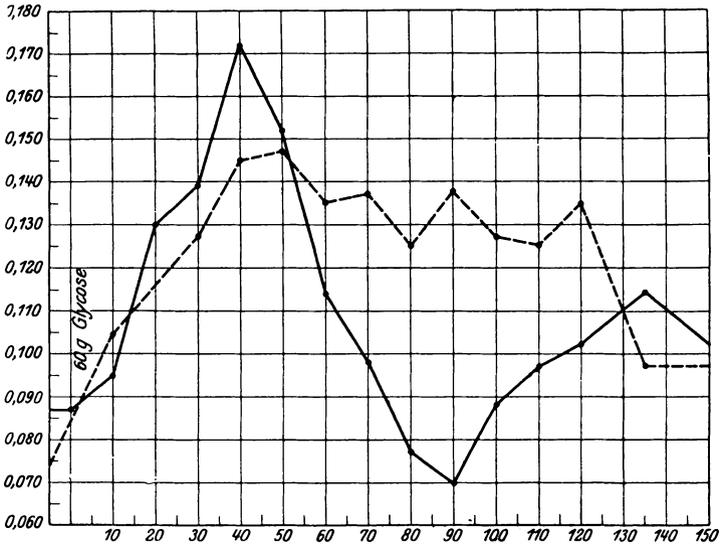
In dieser Krankheitsgruppe fasse ich die folgenden drei Krankheiten die tropische Sprue, die sogenannte nicht tropische Sprue und die von dem Engländer Gee als coeliac affection, von dem Amerikaner Herter als intestinaler Infantilismus beschriebene Krankheit zusammen. Diese drei Krankheiten sind in ihrer Entstehungsweise, Symptomatologie, Verlauf und Prognose sowie in ihrer pathologischen Anatomie einander so ähnlich, dass der Gedanke naheliegt, dass ihre Ätiologie auch dieselbe sein muss. So lange aber diese noch unbekannt ist, oder bis ein tiefgreifender Unterschied zwischen diesen Krankheiten nachgewiesen wird, scheint es mir berechtigt sie in einer Krankheitsgruppe zusammenzufassen, einerseits um ihre nahe Verwandtschaft zu pointieren, anderseits um sie von den übrigen Formen der chronischen Steatorrhoe die pankreatogene, die acholische und die enterogene zu trennen.

Meine Untersuchungen beziehen sich vorzugsweise auf sieben Fälle nicht tropischer Sprue, ausserdem habe ich vier Fälle tropischer Sprue und einen Fall Gee-Herter-Krankheit untersuchen können, im ganzen also zwölf Fälle chronischer idiopathischer Steatorrhoe, als dreizehnter Fall kommt noch der von Holst beschriebene in Betracht.

Die nicht tropische Sprue ist eine wenig beachtete Krankheit, die ersten näher untersuchten Fälle sind von Richartz am hiesigen Kongress in 1905 mitgeteilt, später ist ein Fall in Deutschland (Schäffer), ein Fall in England (Manson-Bahr) und zwei Fälle in Amerika (Blumgart, Lambricht) beobachtet worden. Im Lauf der letzten 4 bis 5 Jahre habe ich acht Fälle untersuchen können, ein weiterer Fall ist von Holst beschrieben worden, so dass im ganzen neun Fälle, die alle in Kopenhagen entstanden waren, innerhalb relativ kurzer Zeit beobachtet worden sind. Die Krankheit scheint somit häufiger als gedacht aufzutreten, sie wird mit der pankreatogenen Fettdiarrhoe verwechselt, eine Krankheit, mit welcher sie nichts zu tun hat.

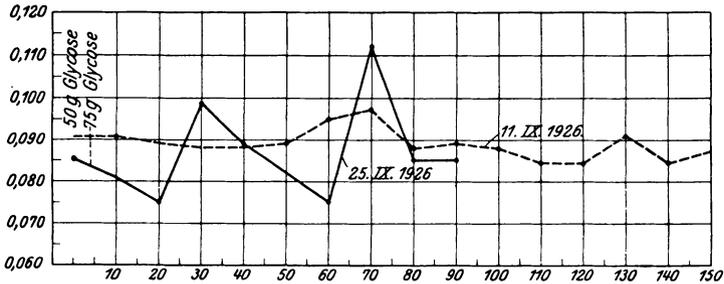
Bevor ich Ihnen die Kurven zeige, möchte ich einige Bemerkungen vorausschicken. Die Blutzuckerwerte sind mit der Methode von Hagedorn und Normann Jensen bestimmt, jede 10. seltener, jede 15. Minute ist eine Blutprobe aus dem Ohrappen zur Untersuchung genommen. Die Steigung der Kurve, d. h. die Differenz zwischen dem höchsten Blutzuckerwert und dem nüchternen Wert beträgt nach Hagedorn, K. M. Hansen und anderen durchschnittlich c: 65 mg %, vorausgesetzt, dass ungefähr 60 g Glykose gegeben wird, und dass die Blutproben jede 10. und mindestens jede 15. Minute entnommen werden. Eine Kurve, die eine Steigung bis 40 mg % zeigt, werde ich eine „niedrige Kurve“ nennen<sup>1)</sup>. Ich zeige Ihnen jetzt einige Beispiele solcher niedrigen Kurven, erst zum Vergleich eine Kurve eines Falles nicht tropischer Sprue mit einer normalen Steigung.

<sup>1)</sup> Die Untersuchungen Hagedorns, K. M. Hansens und Lottrup-Andersens über die Steigung der Blutzuckerkurve bei Normalen haben gezeigt, dass man niedrige Steigungen, d. h. Steigungen bis 40 mg % oder weniger bei 3 der untersuchten 43 Normalen oder in 4 von zirka 80 Kurven als ein inkonstantes Phänomen findet.



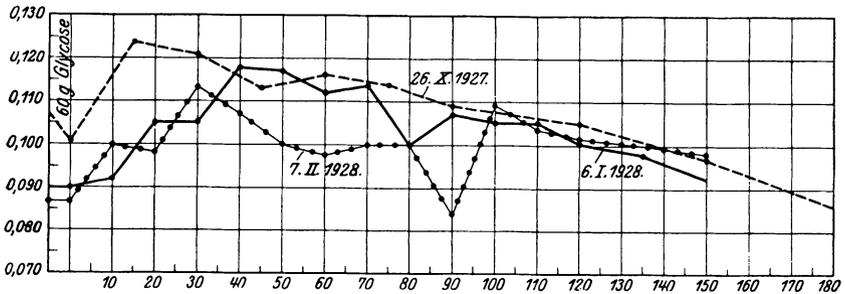
Kurve I. 56 jähr. ♀ S. V. Nicht tropische Sprue.

Totale Steigung 84 mgr % ————— 27/1—28, 73 mgr % ----- 28/2—28



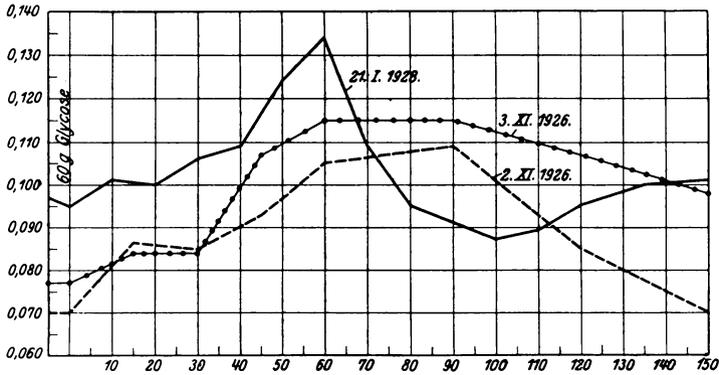
Kurve II. 33 jähr. ♀ (Holst's Fall) Nicht tropische Sprue.

Totale Steigung 6 mgr % ————— 11/9—26, 27 mgr % ----- 25/9—26

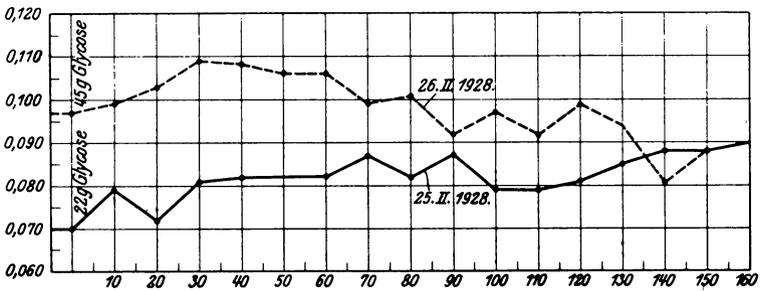


Kurve III. 45 jähr. ♀ A. B. Nicht tropische Sprue.

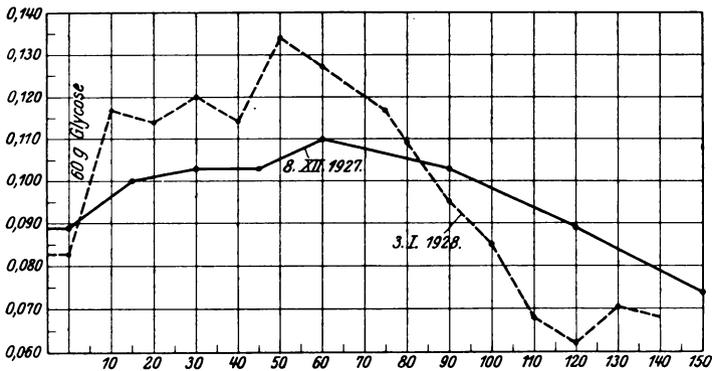
Totale Steigung 20 mgr % ————— 26/10—27, 28 mgr % ----- 6/1—28  
27 mgr % . . . . . 7/2—28



Kurve IV. 38jähr. ♀ E. H. Nicht tropische Sprue.  
 Totale Steigung 39 mgr %<sub>0</sub> ----- 2/11—26, 38 mgr %<sub>0</sub> . . . . 3/11—26,  
 37 mgr %<sub>0</sub> ————— 21/1—28.



Kurve V. 11jähr. ♀ E. P. Gee-Hertersche Krankheit.  
 Totale Steigung 17 mgr %<sub>0</sub> ————— 25/2—28, 12 mgr %<sub>0</sub> ----- 26/2—28.



Kurve VI. 47jähr. ♂ Ö. Tropische Sprue.  
 Totale Steigung 21 mgr %<sub>0</sub> ————— 8/12—27, 51 mgr %<sub>0</sub> ----- 3/1—28.  
 Leichte aliment. Glykosurie Schwelle c. 0,130.

Tabelle I.  
Nicht tropische Sprue.

Name, Alter, Ge- schlecht	Datum der Blut- zucker- unter- suchung	Steigung in mg %	Datum der Unter- suchung	Basäl- stoff- wechsel 100 % normal	Datum der Unter- suchung	Respi- rator. Quotient	Symptome (nicht trop. Sprue)
44 ♂ M.	19. 8.25	27	—	—	—	—	Fettdiarrhoe, pern. Anämie Tetanie
	20. 1.26	41	—	—	—	—	
43 ♀ A. B.	26.10.27	20	22. 3.26	+ 42,6	2. 3.28	0,69	Fettdiarrhoe, Anämie Pigmentierung Leichte Struma Tachykardie
	6. 1.28	28	—	+ 42,1	—	—	
	7. 2.28	27	2. 3.28	+ 42 + 35	9. 3.28	0,75 0,74	
33 ♀ Holst.	11. 9.26	6	—	÷ 7,3	—	—	Fettdiarrhoe, pern. Anämie Tetanie
	25. 9.26	27	—	÷ 11	—	—	
36 ♀ E. H.	3.11.26	39	19.11.27	+ 16	—	—	Fettdiarrhoe, Anämie Pigmentierung
	4.11.26	38	—	+ 21	—	—	
	21. 1.28	37	—	—	—	—	Keine Steatorrhoe Tetanie Tetanie gebessert Tetanie ausgesprochen
	13. 3.28	77	8. 3.28	+ 18	8. 3.28	0,83	
	20. 3.28	81	—	+ 18	—	0,83	
	4. 4.28	21	—	—	—	—	
17. 4.28	60	—	—	—	—		
32 ♂ E. N.	21. 1.26	40	29. 2.28	÷ 18,3	—	—	Fettdiarrhoe, Anämie
	13. 2.27	56	—	÷ 18,9	—	—	
	14. 1.28	50	—	—	13. 3.28	0,81 0,80	
54 ♂ R. S.	29. 5.25	55	—	—	—	—	Fettdiarrhoe, pern. Anämie Tetanie Pigmentierung
	21. 3.28	50	15. 3.28	+ 16,8 + 19,8	15. 3.28	0,89 0,86	
56 ♀ S. V.	27. 1.28	84	—	—	—	—	Keine Steatorrhoe Früher Fett- diarrhoe pern. Anämie
	16. 2.28	73	17. 3.28	+ 9,3 + 9,3	17. 3.28	0,78 0,78	
57 ♀ K. W.	14.10.26	82	—	—	—	—	Keine Steatorrhoe Früher Fett- diarrhoe, pern. Anämie
	4. 2.28	84	—	—	—	—	

Tabelle II.  
Gee-Herter-Krankheit, tropische Sprue.

Name, Alter, Geschlecht	Datum der Blutzuckeruntersuchung	Steigung in mg %	Datum der Untersuchung	Basalstoffwechsel 100 % normal	Datum der Untersuchung	Respirator. Quotient	Symptome (Gee-Herter-Krankheit, trop. Sprue)
11 ♀ E. P.	15. 2.28 16. 2.28	17 12	12. 3. 28 —	+ 43 —	12. 3. 28 —	0,89 0,86	Gee-Herter-Krankh., Tetanie, Pigmentierung
47 ♂ Ö.	8.12.27 3. 1.28	22 54	9. 1. 28 9. 1. 28	÷ 1 ÷ 2	— —	— —	Alte trop. Sprue nicht symptomfrei Tetanie
67 ♂ W. S.	10. 1.28	79	—	—	—	—	Geheilte trop. Sprue
49 ♂ C. A.	1.12.25	62 (88 g G.)	—	—	—	—	Akute trop. Sprue, Fettverlust 17 g p. die.
49 ♂ H. K.	5. 6.25	80	—	—	—	—	Geheilte akute trop. Sprue
6 ♂ H. S.	—	—	—	+ 19,4	—	0,77 0,81	Gee-Herter-Krankheit nach Schaap
8 ♀ N. Z.	—	—	—	+ 33,3	—	0,79 0,89	
?	—	—	—	—	—	0,76 0,82	Gee-Herter-Krankheit nach Mc Crudden
? A. V.	—	—	—	normal	—	—	Gee-Herter-Krankheit nach Lehndorff u. Mautner

Soweit meine Erfahrungen reichen, habe ich bei keiner anderen Krankheit so häufig solche niedrigen Kurven gesehen, sie müssen vorläufig als für die chronischen idiopathischen Steatorrhoen besonders charakteristisch angesehen werden.

In den Tabellen 1 und 2 sind die Resultate meiner Untersuchungen zusammengestellt. Was zuerst die acht Fälle nicht tropischer Sprue betrifft (Holsts Fall mitgerechnet), finden wir in vier Fällen eine deutliche niedrige Kurve, in zwei Fällen ist die Steigung nahe der unteren Grenze des normalen Durchschnittswerts, in den letzten zwei Fällen war die Steigung normal und die Tabelle zeigt, dass diese zwei Fälle zur Zeit der Untersuchung eben keine Steatorrhoe hatten und sehr gebessert aber nicht ganz symptomfrei waren.

Im Falle der Gee-Herterschen Krankheit mit starker Steatorrhoe war die Kurve sehr niedrig, in einem Falle chronischer tropischer Sprue

fanden wir bei der ersten Untersuchung eine niedrige Kurve, bei der letzten — nach einmonatlicher Behandlung — war die Kurve bedeutend höher, aber erreichte noch nicht den Durchschnittswert für normale 65 mg %<sub>0</sub>. In einem anderen Falle chronischer tropischer geheilter Sprue war die Kurve normal. Weiter fanden wir in einem Falle akuter tropischer Sprue eine normale Steigung, in diesem Falle wurde mehr Glykose als sonst gegeben: 88 g und die Fettausscheidung war nur wenig erhöht, 17 g pro die, in einem anderen Falle geheilter akuter tropischer Sprue war die Kurve normal. Im ganzen scheint also aus diesen Untersuchungen hervorzugehen, dass die Kurve mit der Heilung der Krankheit normal wird. Niedrige Kurven finden wir also in 6 von 13 Fällen chronischer idiopathischer Steatorrhoe oder in 15 der ausgeführten 30 Kurven, Von diesen 13 Patienten müssen die 2 als geheilt angesehen werden (W. S. und H. K.).

Fall E. H. zeigt ein besonderes Verhalten. Bei den ersten Untersuchungen fanden wir niedrige Kurven, die Patientin bekam dann eine Tetanie und während dieser wurde die Kurve völlig normal, nach Behandlung der Tetanie mit Kalk und Parathyreoidin wurde die Kurve wieder sehr niedrig, Steigung 21 mg%.

Die Abflachung der Blutzuckerkurve kann nicht von einer mangelhaften Resorption der Glykose erklärt werden, ein Gedanke der vielleicht nicht allzufern ist, wenn wir erinnern, dass das Hauptsymptom der chronischen idiopathischen Steatorrhoe eine Störung der Resorption des Fettes und in seltenen Fällen auch der Abbauprodukte des Eiweisses ist. Untersuchungen des respiratorischen Quotienten vor und nach Glykoseeingebe haben nämlich gezeigt, dass die Glykose resorbiert wird. Sie ist wahrscheinlich als eine Störung der peripheren Blutzuckerregulation aufzufassen.

Sie sehen ferner aus den Tabellen, dass wir bei diesen Krankheiten Symptome vorfinden, die als Störungen der Funktion der endokrinen Drüsen aufgefasst werden können. Der Grundumsatz ist in den meisten der untersuchten Fälle erhöht gefunden bis 43%, zweimal ist eine Erniedrigung nachgewiesen, nur einmal war er normal, in einem Falle tropischer Sprue.

Bei der Gee-Herter-Krankheit ist auch von anderen eine Erhöhung des Grundumsatzes gefunden (Schaap, Mc. Crudden und Fales), einmal war er normal (Lehndorff und Mautner).

Weiter finden wir als Zeichen endokriner Störungen eine Tetanie in fünf und abnorme Pigmentierungen in weiteren vier Fällen. Die Störung der endokrinen Drüsen scheint mir so sehr in den Vordergrund zu rücken, dass man es überlegen muss, ob die Steatorrhoe nicht eher als Zeichen einer endokrinen Störung aufzufassen ist, als dass die endokrinen Störungen die Folge der Resorptionsstörung sind. Finden wir doch in Fällen, wo die Steatorrhoe aufgehört ist, noch Zeichen endokriner Störungen, wie Tetanie und abnormer Grundumsatz und in einem Falle (A. B.) fanden wir einen erhöhten Grundumsatz, leichte Struma und Tachykardie, ein Jahr bevor die Steatorrhoe auftrat. Wir dürfen

vielleicht deshalb eher von den chronischen endokrinen Steatorrhoen sprechen als von den chronischen idiopathischen Steatorrhoen. Weitere Untersuchungen müssen aber zeigen, ob diese Auffassung berechtigt ist.

#### Literatur.

- Andersen-Lottrup, Blodsukkeret ved senil Corticalcataract 1928. Kopenhagen.  
 Manson-Bahr, Manson tropical diseases. 1921. (Sprue).  
 Blumgart, Arch. of int. Med. 32, 1923, S. 113.  
 Crudden, Mc. und Fales, Journ. experim. Med. 15, 1912, S. 113.  
 Gee, S., The coeliac affection, St. Bartolomews Hospt. Reports 24, 1888.  
 Hagedorn, Undersg. over Blodsukkerregulationen 1921, Gyldendal, Kopenhagen.  
 Hansen, K. M., Investigat. on the Bloodsugar. Copenhagen 1923.  
 Herter, Intestinaler Infantilismus. Deutike Wien 1909.  
 Holst, Acta med. scandinav. 66, 1927, S. 74.  
 Lambright, Americ. journ. med. science 171, 1926, S. 515.  
 Lehndorff und Mautner, Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Vol. 31.  
 Richartz, Verh. d. deutsch. Kongresses f. inn. Med. Wiesbaden 1905.  
 Schaap, Intestinal Infantilisme. Utrecht. (Oosthoek) 1923.  
 Schäffer, Klin. W. 1923, Nr. 24.  
 Thaysen, Th. E., Hess, Ugeskrift f. Laeger 1924, Nr. 4.  
 Thaysen, Th. E., Hess, Acta med. scandinav. 64, 1926, S. 325.

#### Aussprache.

Herr Brugsch (Halle)

weist darauf hin, dass man die Steatorrhoe heute näher daraufhin analysieren könne, ob es sich nur um Resorptionsstörung seitens des Darms oder um Sekretionsstörung des Pankreas oder, was mir von besonderer Bedeutung zu sein scheint, um solche seitens der Leber handelt. Die Galle spielt für die Resorption der Fettsäuren eine besondere Rolle, weil die Gallensäuren wasserunlösliche Körper, daher auch Fettsäuren und Seifen, zu lösen imstande sind. Eine Störung im Gallensäurestoffwechsel der Leber kann also auch Steatorrhoe verursachen. Es scheint mir doch das Symptom der Anämie, Pigmentierung (Eisenablagerung) mit samt der Steatorrhoe weniger auf eine Störung der inneren Sekretion hinzuweisen, als auf die Leber zu deuten.

Herr Thaysen (Schlusswort):

Die chronischen idiopathischen Steatorrhoen haben nichts mit einer Änderung der äusseren Funktion des Pankreas zu tun. Ich habe Duodenalsondierungen gemacht und normale Fermentwerte gefunden, aber auf die Untersuchung der Fermente im Duodenalsaft für die Diagnostik der Pankreaserkrankungen möchte ich vorläufig keinen grösseren Wert legen.

Von englischen Forschern ist der Gedanke mehrmals geäussert worden, dass die Sprue eine Lebererkrankung sei, aber soweit mir bekannt ist, wieder verlassen. Pathologisch-anatomisch nachweisbare Veränderungen sind nie sicher nachgewiesen ausser einer Atrophie des Organs, als Teilerscheinung der allgemeinen Atrophie der inneren Organe. In dem relativ häufigen Vorhandensein eines perniziösen Blutbildes ein Beweis für die hepatogene Entstehung dieser Krankheiten zu suchen, ist wohl kaum erlaubt.

## XL.

**Untersuchungen über den Hungerdiabetes.**

Von

Privatdozent Dr. M. Nothmann und Prof. Dr. R. Cobet (Breslau).

Mit 2 Abbildungen.

Hofmeister hat als Hungerdiabetes eine Form der Glykosurie beschrieben, die er bei Hunden regelmäßig auftreten sah, wenn er den Tieren längere Zeit die Nahrung völlig entzog und sie dann mit einer grösseren Kohlenhydratmenge belastete. Mit dem Wesen dieser Erscheinung beschäftigen sich die Experimente, über die im folgenden berichtet werden soll. Sie stellen eine Fortsetzung unserer früheren, im letzten Jahre hier vorgetragenen Untersuchungen dar, bei denen wir den Einfluss verschiedener Kostformen auf die Insulinausscheidung im Harn des gesunden Menschen verfolgten und unter anderem gefunden hatten, dass die Insulinausscheidung bei kohlenhydratarmer Ernährung z. B. in Form der Gemüsetage abnimmt. Dieser Befund legte den Gedanken nahe, dass bei Kohlenhydratentziehung die Insulinproduktion und -abgabe des Pankreas geringer sei als sonst, und dass auch das Auftreten des Hungerdiabetes mit einem verminderten Hormongehalt der Drüse zusammenhänge. Um diese Frage zu prüfen, haben wir nunmehr den Insulingehalt der Bauchspeicheldrüsen selbst bestimmt und zwar einerseits bei Hunden, die entsprechend lange gehungert hatten, und andererseits bei in der üblichen Weise gefütterten Kontrolltieren. Dabei wurden für die einzelnen Versuchsreihen möglichst Hunde des gleichen Wurfes ausgewählt, weil uns nur dann die gefundenen Werte wirklich vergleichbar erschienen.

Zunächst möchten wir bemerken, dass es uns, auch wenn wir die gleichen Versuchsbedingungen wie Hofmeister selbst wählten, doch entschieden schwerer gelungen ist, bei den Hungerhunden eine Glykosurie zu erzeugen, als dem Entdecker des Hungerdiabetes selbst. Bei älteren Tieren im Gewicht von 8 bis 12 kg dauerte es oft 4 bis 6 Wochen, bis nach Kohlenhydratbelastung Zucker im Harn erschien. Bei kleineren Hunden war die Glykosurie etwas leichter zu erreichen. Hier trat sie oft schon nach 8 bis 12tägiger Karenz auf. Die ausgeschiedenen Mengen waren trotz grosser Belastung gering. Auch wenn wir den 3 bis 4 kg schweren Tieren 60 g Stärke gaben, fanden wir niemals im Harn eine Zuckerkonzentration von mehr als 0,4%.

Am auffälligsten erscheint uns aber der Ablauf der Blutzuckerkurve nach einer solchen Kohlenhydratbelastung. Ein Beispiel möge das erläutern:

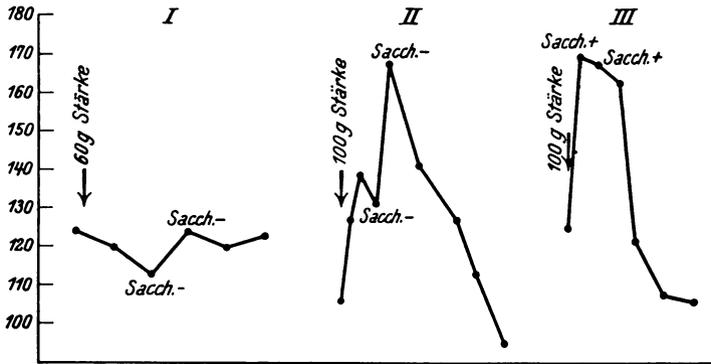


Abb. 1. Blutzuckerkurve nach Belastung mit Stärke.  
 Nr. I nach 8 Karenztagen. Nr. II nach weiteren 9 Karenztagen.  
 Nr. III nach weiteren 14 Karenztagen.

Bei dem Tiere, von dem diese Blutzuckerkurven stammen, war, nachdem es acht Tage gehungert hatte, die Zufuhr von 60 g Stärke noch ohne Einfluss auf den Blutzucker. Eine Glykosurie trat nicht auf. Nach weiterer 9tägiger Karenz wurden dann erneut 100 g Stärke zugeführt. Nunmehr stieg die Blutzuckerkurve an und erreichte nach  $2\frac{1}{2}$  Stunden mit 168 mg% ihren Höhepunkt, doch wurde auch diesmal kein Zucker im Harn ausgeschieden. Nach abermaliger Karenz von 14 Tagen wurde das Tier noch einmal mit 100 g Stärke belastet. Obwohl nun auch bei diesem Versuch die Blutzuckerkurve in derselben Weise verläuft wie vorher und nur bis 170 mg% in die Höhe ging, kam es jetzt zur Glykosurie, und zwar wurde zur Zeit, wo der Blutzucker seinen Höchstwert erreicht hatte, 30 ccm Harn mit einem Zuckergehalt von 0,2% und  $\frac{1}{2}$  Stunde später nochmals 40 ccm mit 0,3% Zucker entleert.

In anderen Versuchen ist der Blutzucker gelegentlich auch über 200 mg% angestiegen. Bemerkenswert war aber auch dann, dass im Harn der Zucker schon erschien, während der Blutzucker noch im Ansteigen begriffen war und den Wert von 130 bis 140 mg% noch nicht überschritten hatte, in zwei Fällen sogar schon bei 110 mg%.

Es erscheint uns daher sehr fraglich, ob man diese Glykosurie wirklich als Hunger„diabetes“ bezeichnen darf, oder ob hier nicht vielmehr eine Form der Zuckerausscheidung vorliegt, die man seit Lépine und Klemperer als renale Glykosurie bezeichnet.

Bestimmt man nun bei Tieren, bei denen man durch lang anhaltende Karenz eine Glykosurie nach Kohlenhydratbelastung erzeugen konnte, auf biologischem Wege den Insulingehalt des Pankreas, wie wir es in früheren Arbeiten beschrieben haben, so findet man, dass der Gehalt der Bauchspeicheldrüse an Pankreashormon bei den Karenztieren um ein mehrfaches geringer ist, als bei den normal gefütterten Kontrolltieren. Dieser Unterschied zeigt sich nicht nur bei Betrachtung der absoluten Werte, sondern noch mehr dann, wenn man den Prozentgehalt für die

Trockensubstanz der Drüse berechnet. In fünf Versuchsreihen wurden gleichsinnige Ergebnisse erzielt; das folgende Bild (Abb. 2) gibt die Befunde wieder, die wir an fünf Hunden des gleichen Wurfes erheben konnten.

Bei zwei Tieren (I u. II), die 14 Tage gehungert hatten, fanden wir im Pankreas einen Insulingehalt, der, auf 100 g trockene Drüse berechnet, 225 bzw. 355 Einheiten oder auf 1 g  $2\frac{1}{4}$  bzw.  $3\frac{1}{2}$  alte klinische Einheiten ergibt. Bei dem normal gefütterten Kontrolltier (III) hingegen betrug der entsprechende Wert  $9\frac{1}{2}$  Einheiten. Bemerket sei noch, dass die Hunde bei diesen Versuchen zur Pankreasentnahme früh nüchtern

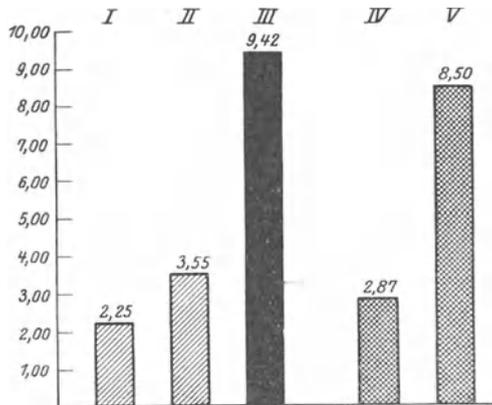


Abb. 2. Der Insulingehalt des Pankreas auf 1 g trockene Drüse berechnet.  
 a) Beim Hungertier (I u. II) und beim normal gefütterten Kontrolltier (III).  
 b) Beim Karentier nach einmaliger K. H.-Belastung (IV) und beim normal gefütterten Kontrolltier nach einmaliger K. H.-Belastung (V).

getötet worden waren. Bei zwei weiteren Tieren des gleichen Wurfes (IV u. V) geschah das erst, nachdem noch vorher eine Kohlenhydratbelastung stattgefunden hatte. Dabei fand sich bei dem einen (IV), das vorher 17 Tage gehungert hatte,  $2\frac{1}{2}$  Stunden nach der Stärkemahlzeit, nachdem bereits 30 ccm Harn mit 0,3% Zucker ausgeschieden worden waren, und der Blutzucker nur bis 172 mg% angestiegen war, noch ein Insulingehalt von fast drei Einheiten pro Gramm Drüse, eine Menge von gleicher Grössenordnung wie bei den übrigen Karentzieren. Diese Tatsache erklärt uns auch, weshalb der Blutzucker bei der starken Belastung nicht höher ansteigt. Es ist nach der langen Karenz in der Bauchspeicheldrüse zwar sicher viel weniger, aber doch noch genügend Insulin vorhanden, und es wird von dem Organ offenbar auch noch ausreichend Hormon an den Gesamtorganismus abgegeben, um den Blutzucker nicht auf Werte ansteigen zu lassen, wie wir sie beim echten Diabetes mellitus erwarten müssen.

Beim normal gefütterten Kontrolltier (V), welches etwa 3 Stunden vor der Entnahme des Pankreas ebenfalls eine reichliche Kohlenhydratmahlzeit erhalten hatte, fanden wir hingegen einen Insulingehalt von

8½ Einheiten pro Gramm Drüse, eine Menge, die der des normalen, aber nicht vorher mit Kohlenhydraten belasteten Kontrolltieres durchaus entspricht. Trotz des grossen Reizes durch die zugeführten Kohlenhydrate und trotz des Insulinverbrauchs bei deren Verwertung ist der Gehalt der Bauchspeicheldrüse an Hormon also unverändert geblieben. Der Reiz der Kohlenhydratbelastung hat offenbar bei beiden Tieren, sowohl beim Karentier als auch beim normal gefütterten, zu einer hinreichenden Neuproduktion an Insulin geführt.

Zusammenfassend ist zu sagen: Beim Hungerdiabetes des Hundes handelt es sich anscheinend um eine Form der Zuckerausscheidung, die zu dem Typus der sogenannten renalen Glykosurie gehört, und die mit der erheblichen Abnahme an Insulin in der Bauchspeicheldrüse beim Hungertier wahrscheinlich nicht in Zusammenhang steht. Diese Abnahme darf also nicht zu der Ansicht verführen, dass den Karentieren zu wenig Insulin zur Verfügung steht; denn es lässt sich zeigen, dass bei einem Kohlenhydratreiz die Drüse noch Insulin in ausreichenden Mengen produziert; der in ihr dann noch vorhandene Gehalt an Hormon kann also nicht lediglich als Rest früherer Reservevorräte aufgefasst werden.

#### XLI.

### **Insulinwirkung und Muskelarbeit. (Nach gemeinsam mit Dr. Cramer durchgeführten Untersuchungen.)**

Von

Prof. Dr. M. Bürger (Kiel).

Mit 2 Tabellen.

M. H.! Vor sieben Jahren habe ich an dieser Stelle über die Wirkung der Muskelarbeit auf den Stoffwechsel des zuckerkranken Menschen Ihnen vorgetragen. Während der Stoffwechselgesunde im nüchternen Zustande eine Arbeit von 20000 mkg in einer halben Stunde durchgeführt, nach einem vorübergehenden Anstieg des Blutzuckers eine sehr rasche und weitgehende Verminderung desselben bis um etwa 50% des Ausgangswerts antwortet (Zschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. V, S. 125), wie ich bereits im Jahre 1914 nachgewiesen habe; dagegen verhält sich der Zuckerkranke, solange er diätetisch nicht beeinflusst ist, wesentlich anders: Er beantwortet nämlich den gleichen Arbeitsreiz paradoxer Weise mit einer über Stunden anhaltenden erheblichen Vermehrung des Blutzuckers. Diese eigentümliche Tatsache habe ich mir als den Effekt eines tropischen Reflexes gedeutet, welcher auf den Bahnen von der Muskulatur zum Claude-Bernardschen Zentrum und von hier zentrifugal über den Splanchnikus zur Leber verläuft und eine abundante Glykogenausschüttung, die weit über das physiologische Maß hinausgeht, zur Folge hat. (A. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 87, S. 233, 1920.) Dieser Deutung der von mir beobachteten Tatsachen haben sich unter anderen von Noorden und Isaak angeschlossen.

Schon in den Anfängen der Insulintherapie ist es den Amerikanern, vor allem Lawrence, aufgefallen, dass körperlich tätige Menschen gegen Insulin empfindlicher sind als solche, die im wesentlichen körperliche Ruhe einhalten, was von Gerb und Hoffmann bestätigt wurde. Ich habe nun die Kombination von genau dosierter körperlicher Arbeit mit gleichzeitiger Applikation von Insulin im Vergleich mit der isolierten Wirkung der einzelnen angeführten Faktoren zum Gegenstand einer systematischen Untersuchung gemacht und zeige Ihnen aus einer grösseren Untersuchungsreihe ein Beispiel. Ein Diabetiker, welcher bei 50 Kohlehydraten, 200 Fett und 1500 Gemüse 20 bis 30 g Zucker und Spuren Azeton ausscheidet, beantwortet am 4. Februar 1927 eine Arbeit von 20000 mkg mit einer Blutzuckererhöhung von 117 auf 177 mg% (Reihe B). Noch vier Stunden nach beendeter Arbeit liegt der Blutzucker über dem Ausgangswert. Ein Monat später ist die Reaktion auf die Arbeit schon wesentlich geringer (Reihe B). Am übernächsten Tage werden zehn Einheiten Insulin Wellcom injiziert mit dem Effekt einer Blutzuckererniedrigung von 35 mg% (Reihe C). Wird aber gleichzeitig Arbeit geleistet in demselben Ausmaß wie in den Vorversuchen und die gleiche Dosis Insulin gegeben, so hat diese Kombination von Insulin und Arbeit eine Verminderung des Blutzuckerwertes von 70 mg zur Folge (Reihe D).

Tabelle I.

Steinicke, 26jähr. Insulin: 8 Uhr 5 Min., Arbeit: 8 Uhr 5 Min. bis 8 Uhr 35 Min.

Zeit der Entnahme	A	B	AI	BI	C	D
	Nüchternkurve 20 000 kgm %	Arbeitskurve 20 000 kgm %	Nüchternkurve %	Arbeitskurve 10 000 kgm %	Insulinkurve 10 E. I. W. + 20 g K. H. %	Kombinationskurve (Insulin + Arbeit) 10 E. I. W. + 20 g K. H. + 20 000 kgm %
8 Uhr	0,124	0,117	0,149	0,142	0,123	0,132
9 „	0,120	0,171	0,142	0,159	0,102	0,095
10 „	0,119	0,177	0,141	0,130	0,098	0,066
11 „	0,120	0,150	0,138	0,128	0,101	0,071
12 „	0,121	0,131	0,135	0,138	0,088	0,073

Die Untersuchungen wurden an einer grossen Reihe von gesunden und zuckerkranken Menschen in gleicher Weise durchgeführt und hatten im Prinzip stets das gleiche Resultat:

Während Arbeit den Blutzuckerwert in der oben geschilderten Weise für Stunden in die Höhe treibt, hat die Kombination von Insulin und Muskelarbeit stets einen die alleinige Insulinwirkung oft um ein Vielfaches übersteigenden Effekt in bezug auf die Blutzuckerverminderung.

Die Deutung dieser auffallenden Beobachtung habe ich mir folgendermaßen zurechtgelegt:

Die Muskelarbeit wirkt einerseits auf dem Wege des tropischen Reflexes auf die Leber ein mit dem Effekt einer Glykogenmobilisation, andererseits wirkt sie in bekannter Weise auf das Kapillargebiet der arbeitenden Muskulatur im Sinne einer Erweiterung des gesamten Stromgebietes. Dem Insulin steht eine breitere Angriffsfläche offen für den Fall, dass sein Hauptwirkungsort eben die Muskulatur ist.

Um diese Annahme zu beweisen, habe ich mit meinem Mitarbeiter Dr. Cramer folgende Untersuchungen an Hunden durchgeführt: Ich habe die Insulinwirkung einerseits bei normalen Zirkulationsverhältnissen, andererseits bei abgedrosselter Muskulatur nach Abklemmung der Iliacae und Subclaviae geprüft. Sie sehen an den beigegebenen Kurven den Erfolg dieses Vorgehens. Bei abgedrosselter Extremitätenmuskulatur hat das Insulin, in der Menge von 0,4 klinischen Einheiten intravenös appliziert, keine oder eine sehr geringe Wirkung in bezug auf die Blutzucker Verminderung. Tritt eine kleine Depression der Blutzuckerkurve ein, so ist sie innerhalb der ersten 1½ Stunden nach der Injektion immer wieder ausgeglichen. Wird jetzt die Zirkulation wieder freigegeben und gleiche Insulindosis noch einmal appliziert, so setzt nunmehr ein rapider Blutzuckersturz ein, der etwa nach 1½ Stunden seinen Tiefpunkt erreicht, ohne jemals in dieser Zeit auf die Norm zurückzukehren.

Ich gebe aus unseren Versuchen ein Beispiel hier wieder:

Tabelle II.

Hund 6. Gewicht 20,6 kg. 20. 3. 1928.

Zeit der Blutentnahme	Blutzucker in mg-%	Bemerkungen
8h 45'	81	8h 46' 8 ccm Somnifen intravenös
10h 36'	90	8h 55' bis 9h 35' Abklemmung der Arterien
10h 57'	114	10h 37' 10. E. I. W. intravenös
11h 17'	92	—
11h 37'	83	—
11h 57'	83	—
12h 17'	79	12h 22' Muskeldurchblutung freigegeben
12h 42'	63	12h 33' 10. E. I. W.
1h 2'	54	—
1h 22'	43	—
1h 42'	41	—
2h 2'	36	—

Die bei abgeklemmten Muskelarterien gegebene Insulindosis (10h 37') hat einen geringen rasch abklingenden Effekt. Die bei freigegebener Muskeldurchblutung applizierte gleichgrosse Insulindosis 12h 33' bewirkt den typischen Blutzuckersturz.

Die Versuche haben bei der verschiedensten Variation stets das gleiche wesentliche Resultat gehabt, dass die Ausschaltung der Extremitätenmuskulatur die Insulinwirkung, gemessen an der Blutzuckerverminderung, aufgehoben wird. Wir sind nach diesen Untersuchungen der Überzeugung, dass der Hauptangriffspunkt des Insulins in bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel in der Muskulatur zu suchen ist. Ältere Untersuchungen von Cori und Mitarbeitern, von Frank und Mitarbeitern, die das gleiche Resultat durch Beobachtung des arteriovenösen Zuckergefälles bei der Passage des Blutes durch die Muskulatur suchten, hatten keine so eindeutigen Resultate. Ausführliche Veröffentlichung in d. 2. F. d. Ges. exp. Med. 1928 (Krausfestschrift).

### Aussprache.

Herr E. Toenniessen (Kassel):

Die Wirkung des Insulins auf den Stoffwechsel besteht, wenn man sie als ganzes betrachtet, in einer Koppelung von Synthesen und Oxydationen. Bei richtiger Dosierung überwiegen die Synthesen und es kommt zum Ansatz von Eiweiss, Fett und Kohlehydrat sowie zur Verminderung des Sauerstoffverbrauchs. Wir überblicken aber bisher die Wirkung des Insulins nur summarisch, gewissermaßen als Bilanz und deshalb möchte ich Ihnen jetzt zwei neue Befunde über den intermediären Kohlehydratstoffwechsel, also über die Einzelprozesse des Geschehens mitteilen.

Erstens die Bildung von Fett aus Kohlehydrat. Sie kann theoretisch nur über den Azetaldehyd erfolgen. Der Azetaldehyd ist, wie ich schon öfter betont habe, kein Oxydationsprodukt des Zuckers, sondern ein Zwischenprodukt bei der Umwandlung von Zucker in Fett. Dekompensierte Diabetiker haben fast keinen Azetaldehyd im Harn: sobald sie aber durch Insulin in positive Stoffwechsellage kommen, tritt Azetaldehyd in grösseren Mengen auf. Dies ist als Beginn der Fettbildung aus Kohlehydrat aufzufassen. Da nach neueren Untersuchungen aus höheren Kohlehydraten ziemlich leicht Aldehyde abgespalten werden können, wird der Azetaldehyd vielleicht aus Glykogen direkt, ohne tieferen Abbau des Zuckermoleküls gebildet.

Der zweite Befund, den ich Ihnen mitteilen möchte, betrifft den oxydativen Abbau der Kohlehydrate. Auf dem vorjährigen Kongress schilderte ich Ihnen bereits die Spaltung der Brenztraubensäure in Essigsäure und Ameisensäure. Als nächste Oxydationsstufe wäre nach Thunberg und Wieland die Dehydrierung zweier Moleküle Essigsäure zu einem Molekül Bernsteinsäure zu erwarten. Dieser Vorgang konnte bei Durchströmung der Hinterextremitäten von Kaninchen mit defibriniertem Blut, Ringerlösung und neutralisierter Brenztraubensäure nachgewiesen werden. Kontrollen verliefen negativ. Damit ist die Bernsteinsäure als Zwischenprodukt des oxydativen Kohlehydratabbaus sichergestellt und ihre Entstehung aus Essigsäure durch primäre Dehydrierung (nach der Wielandschen Theorie) nachgewiesen.

Herr D. Adlersberg (Wien):

Die interessanten Befunde von Nothmann und Cobet zeigen mehrere Berührungspunkte mit Untersuchungen, die Porges und mich seit längerer Zeit beschäftigen. Man gewinnt ja klinisch immer mehr den Eindruck, dass für das Ausmaß der Beeinflussung der Glykosurie durch Diätmaßnahmen und Insulin nicht nur die Höhe des Blutzuckers, sondern auch die individuell

sehr verschiedene Durchlässigkeit des Nierenfilters für Zucker von Bedeutung ist. Namentlich bei unserem fettarmen Diabetikerregime, das relativ viel Kohlehydrat bzw. Eiweiss dem Patienten erlaubt, sehen wir mitunter auch bei unverändertem Blutzucker einen günstigen Einfluss auf die Glykosurie. Eine analoge Vermutung wurde ja schon anlässlich der Haferkuren ausgesprochen (von Noorden).

Ein sehr geeignetes Objekt zum Studium der Durchlässigkeit der Nierenfilter für Zucker bilden die Fälle von renalem Diabetes. Es wurde nach gleicher Kohlehydratbelastung die Blutzucker- und Harnzuckerkurve einmal nach sehr kohlehydratreicher, ein zweites Mal nach kohlehydratarmer bzw. -freier Vorperiode untersucht. Es zeigte sich, dass die Nieren nach kohlehydratreicher Diät im Verhältnis weniger durchlässig für Zucker waren, als nach kohlehydratfreier Diät. Diese Befunde mögen auch erklären, warum Fälle dieser Art so eigenartig torpid auf Diätänderungen reagieren. Es wird eben das höhere Blutzuckerniveau bei kohlehydratreicher Kost durch eine geringere Durchlässigkeit der Niere kompensiert. Das Gegenteil wäre bei kohlehydratarmer Kost der Fall. Ob diese Veränderungen unmittelbar an der Niere oder höher oben in den den Kohlehydrathaushalt regulierenden Stellen sich abspielen, möge dahingestellt bleiben.

Herr Rostoski (Dresden):

Im Anschluss an die Ausführungen des Herrn Bürger möchte ich erwähnen, dass ich mit meinem Assistenten Th. Weiss beobachtet habe, dass Diabetiker bei körperlichen Anstrengungen weniger Insulin brauchen bzw. mehr Kohlehydrate vertragen. Bei sorgfältig eingestellten zuverlässigen Patienten sahen wir, dass sie bei der Entlassung aus dem Krankenhaus und Rückkehr in einen körperliche Anstrengung erfordernden Beruf zu glykoptierten Symptomen neigten. Sie mussten deshalb Leistungszulagen bekommen, die an Tagen, an denen sie weniger körperlich arbeiteten, (Sonntags) fortfielen. Auch bei Hausfrauen wirkte die tägliche Arbeit schon toleranzsteigernd für Kohlehydrate.

Herr E. F. Müller (Hamburg-Eppendorf):

Die Mitteilungen Bürgers über den Angriffspunkt des Insulins an der Muskulatur werden durch Untersuchungen mit William F. Petersen bestätigt, die bisher noch nicht veröffentlicht sind. Beim Schüttelfrost sind die Skelettmuskeln so gut wie gar nicht durchblutet. Wenn man durch intravenöse Dauerinfusionen lebender *Bact. coli* Dauerschüttelfröste bei Hunden hervorruft, wirken zu dieser Zeit selbst Insulindosen bis zu 200 und mehr bei ca. 10 kg schweren Tieren überhaupt nicht. Umgekehrt sind Schüttelfröste auf Koli-Injektionen nach vorherigen hohen Insulingaben nicht auszulösen.

Diese Beobachtungen bestätigen von anderer Versuchsordnung her die Annahme Bürgers über den Angriffspunkt des Insulins an der Muskulatur.

Herr Bürger (Kiel) (Schlusswort):

Zu den Bemerkungen Rostoskis erlaube ich mir darauf hinzuweisen, dass ich bereits vor sieben Jahren vor Ihnen auf diesem Kongress über die „Arbeitstherapie des Diabetes“ gesprochen habe. Seiner Zeit habe ich eine „Arbeitstoleranzprobe“ angegeben. Dieselbe bezweckte die Feststellung, wieviel Zucker bei einer Kost von bekannter Zusammenstellung durch dosierte körperliche Arbeit aus dem Harn zum Verschwinden gebracht wird. Die so gewonnenen Resultate sind für die Aufstellung eines Kostregimes bei der Entlassung der Kranken aus der Anstalt und Wiederaufnahme körperlicher Tätigkeit von erheblicher Bedeutung. Die damals



Eigene Versuche hatten die Frage zum Gegenstand, ob bestimmte Substanzen vom Blut aus einen nachweisbaren Einfluss auf die Zusammensetzung und Sekretionsgeschwindigkeit des Pankreassaftes ausüben. Zur Verwendung kamen NaCl, NaHCO<sub>3</sub> und einige Aminosäuren. Sie wurden in relativ geringer Menge intravenös verabreicht, um die dadurch gesetzten Veränderungen der Blutzusammensetzung nicht allzusehr von physiologischen Verhältnissen abweichen zu lassen.

Zur Gewinnung von Vergleichswerten war es jedoch notwendig, vorher das Verhalten verschiedener Bestandteile im Pankreassaft spontan und unter dem Einfluss einiger bekannter pankreassaftflußsteigernder Mittel zu untersuchen. Der Gehalt an Kalium, bestimmt in 13 Fällen, schwankte im spontan gewonnenen Saft zwischen 16,5 und 45,2 mg%, der an Kalzium, gewonnen an acht Fällen, zwischen 4,4 und 11,0 mg%, im Ultrafiltrat betragen die entsprechenden Werte für K 15,1 bis 21,6 und für Ca 1,4 bis 6,6. Der Chloridgehalt wechselt innerhalb weiter Grenzen, bei starkem Saftfluss nimmt er ab, bei niedrigem steigt er an. Soweit Chlor und Natrium getrennt untersucht wurden, ergaben sich annähernd gleiche Werte (so betrug in einem Fall Na 340,4 und Cl 334,4 mg%).

In einigen Versuchen wurde die Wirkung einer peroralen Salzsäureverabreichung auf den Pankreassaft untersucht, dabei wurde auch mit dem Pulfrichschen Refraktometer der Brechungsindex des Pankreassaftes fortlaufend untersucht. Es zeigte sich dabei, dass

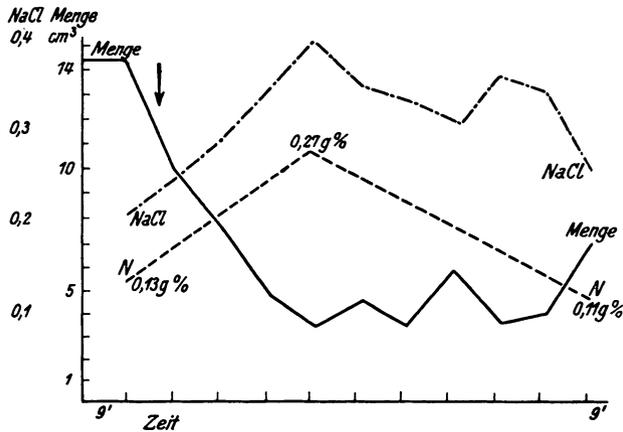
Tabelle II.  
Pankreasfistelsaft.  
HCl per os.

Menge ccm	Na Cl mg-%	Refrakto- meter Skalenteile	N mg-%
1,0	489	30,4	375
1,5	565	41,2	580
1,9	366	28,5	304
2,8	297	26,7	240
3,0	316	31,0	300
9,0	164	22,9	255
12,0	143	21,0	110
13,5	124	21,0	70
2,0	546	34,9	460
2,1	563	35,2	485
2,6	478	33,0	428
5,2	284	27,1	235
5,2	245	25,2	195

Veränderungen des Refraktometerwerts nicht nur zu Verschiebungen im Stickstoffgehalt sich gleichsinnig verhalten, sondern dass auch eine gesetzmäßige Parallelität zum Chloridgehalt zu beobachten ist. Die Ursache dieser letzteren Erscheinung ist nicht klar, sie ist aber von einer gewissen praktischen Bedeutung, da daraus hervorgeht, dass man sich durch die einfache Bestimmung des Refraktometerwertes über die Konzentration des Pankreassaftes rasch mit hinreichender Genauigkeit orientieren kann.

Aus diesen Untersuchungen geht ausserdem hervor, dass wenigstens nach Salzsäureverabreichung ein gewisser Parallelismus zwischen sekretorischer und trophischer Funktion zu beobachten ist.

Tabelle III.



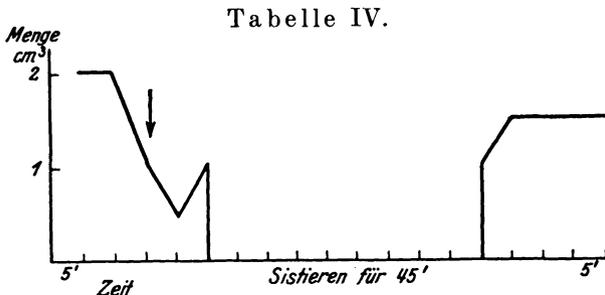
Wirkung einer NaCl-Infusion i. v. (20 cm<sup>3</sup> 10%) auf den Pankreasfistelsaft (Hund).

Nach diesen Voruntersuchungen wurde die Beziehung zwischen Blut und Pankreassaft experimentell zu klären versucht. Zu der ersten Versuchsreihe wurde eine hypertonische NaCl-Lösung gewählt. In der Mehrzahl der Versuche war der Einfluss der so künstlich erzeugten Hyperchlorämie auf Zusammensetzung und Produktion des Pankreassaftes eindeutig. Zunächst trat im Pankreassaft eine sehr viel stärkere prozentuale Erhöhung der Chloridkonzentration ein, als der Zunahme im Blut entsprochen hätte. In einem Fall stieg der Cl-Gehalt im Blut von 638 auf 708 mg% NaCl, im Pankreassaft dagegen von 677 bis auf 914 mg%. Mit dieser Steigerung geht parallel eine Abnahme der quantitativen Saftproduktion. Dieser Vorgang ist bemerkbar sowohl am spontan produzierten als auch am künstlich vermehrten Saft. Im gleichen Sinne wie der Cl-Gehalt verändert sich auch der N-Gehalt. Auch der Refraktometerwert pflegt eine analoge Veränderung zu erfahren.

Die Eindeutigkeit dieser Kochsalzwirkung liess die Frage entstehen, ob auch ein anderes Natriumsalz einen Einfluss auf die Zusammen-

setzung des Pankreassaftes und auf seine Ausflussgeschwindigkeit ausübt. Es wurde daher der Einfluss einer Natrium-Bikarbonat-Infusion untersucht. Die Anordnung der Versuche war die gleiche wie bei der Kochsalzinfusion. In allen Versuchen trat eine Zunahme der Chlorkonzentration des Pankreassaftes auf. Das Verhalten der Sekretionsgeschwindigkeit war wechselnd, teils trat Verminderung teils auch Steigerung der Sekretion ein, im ersteren Fall hielt die Chlorsteigerung an und war dann auch von einer Stickstoffzunahme begleitet, im letzteren Fall ging die Chlorzunahme in eine Abnahme, verbunden mit der allgemeinen Saftverdünnung, über.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass auch eine Veränderung des Natriumgehaltes des Blutes auf den Gehalt des Pankreassaftes an Chloriden von Einfluss ist. Auf welchem Wege die beschriebenen



Einfluss von Glykokoll (i. v.) auf die äussere Pankreassekretion (Hund).

Veränderungen zustande kommen, werden vielleicht weitere Versuche lehren.

Zu weiteren Versuchen wurde der Einfluss einiger Aminosäuren untersucht. Zur Verwendung kamen Alanin, Glykokoll und Cystin, alle in 5%iger Lösung. In der übergrossen Mehrzahl der Versuche trat sofort nach dem Hineinbringen dieser Substanzen ins Blut ein zeitweiliges völliges Sistieren der Pankreassekretion ein. Die Dauer des völligen Versagens wechselt stark, sie kann sich bis zu 50 Minuten erstrecken. Wenn die Saftproduktion wieder beginnt, so enthält das jetzt gewonnene Sekret in der Regel sehr viel mehr Chlorid als vorher; auch der Refraktometerwert ist stets erhöht.

Wenn man geneigt wäre, aus diesem Ergebnis den Schluss zu ziehen, dass eine Zunahme von Aminosäuren im Blut ganz allgemein hemmend auf die Pankreastätigkeit einwirkt, so ist doch zu bedenken, dass in den besprochenen Versuchen die Überschwemmung des Blutes mit den injizierten Substanzen sehr plötzlich geschieht. Ausserdem können gelegentlich auch nach Wiederbeginn des Saftflusses Zunahmen gegenüber der Vorperiode eintreten, die durchaus den Eindruck einer reaktiven Anregung des Sekretionsvorgangs hervorrufen.

Ohne Zweifel geht aus all diesen Untersuchungen hervor, dass die Zusammensetzung des Blutes auf die trophische und sekretorische

Funktion des Pankreas direkt einwirken kann. Für klinische Fragestellung ist hierbei von Bedeutung, dass einige Substanzen, die physiologischerweise beim Gesunden im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme im Blut in wechselnder Menge vorkommen können, Wirkungen von bestimmter Gesetzmäßigkeit entfalten können. Ein tieferer Einblick wird sich vielleicht durch eine gleichzeitige Untersuchung des Magensaftes gewinnen lassen. Das Vorliegen eines gewissen Antagonismus zwischen Magen und Pankreas erscheint nicht unmöglich. Vielleicht lassen sich auch innere Beziehungen zu Verdauungsstörungen bei gewissen Nieren- und Leberkrankheiten herstellen.

### XLIII.

Aus der Medizinischen Klinik Lindenburg der Universität Köln  
(Direktor: Geheimrat Moritz).

## Über den Augendruck im hypoglykämischen Zustand<sup>1)</sup>.

Von

Privatdozent Dr. Ernst Wiechmann und Dr. Fritz Koch.

Mit 2 Abbildungen.

M. H.! Vor 24 Jahren hat Paul Krause an dieser Stelle über eine auffallende Verminderung des Spannungszustandes der Bulbi im Coma diabeticum berichtet. Diese Beobachtung ist in der Folgezeit mannigfach bestätigt und als differentialdiagnostisches Moment gegen andere komatöse Zustände charakterisiert worden. Sollte der Hypotonie der Bulbi im Coma diabeticum ihre Stellung als differentialdiagnostisches Symptom erhalten bleiben, so musste festgestellt werden, wie sich der Augendruck im hypoglykämischen Zustand nach Insulininjektion verhält. Untersuchungen hierüber haben wir auf Anregung von Herrn Geheimrat Heine in Kiel angestellt. Auch im hypoglykämischen Zustand nach Insulininjektion findet sich eine Senkung des Augendrucks. Während unter neun Fällen von Coma diabeticum zwei normale Augendruckwerte aufwiesen, zeigten die übrigen starke Herabsetzungen des Augendrucks bis Null. Demgegenüber wiesen die Werte im hypoglykämischen Zustand zwar im Vergleich mit den Ausgangswerten Drucksenkungen auf; aber sie lagen meist an der unteren Grenze der Norm. Nur selten wurde diese untere Grenze unterschritten. Eine ausgesprochene Hypotonie der Bulbi im Koma spricht somit nach wie vor für Diabetes.

<sup>1)</sup> Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Ella Sachs-Plotz Foundation ausgeführt.

Wie kommt es zu dieser Senkung des Augendrucks im hypoglykämischen Zustand?

Wir sind gewohnt, den Blutdruck als den Hauptfaktor des Augendrucks zu betrachten. Dass die Senkung des Augendrucks im hypoglykämischen Zustand aber keinesfalls durch Veränderungen des Blutdrucks zu erklären ist, geht aus den gleichzeitig aufgenommenen Kurven vom Blutdruck und vom Augendruck einwandfrei hervor. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zwar im Verlauf der fortlaufenden Untersuchung

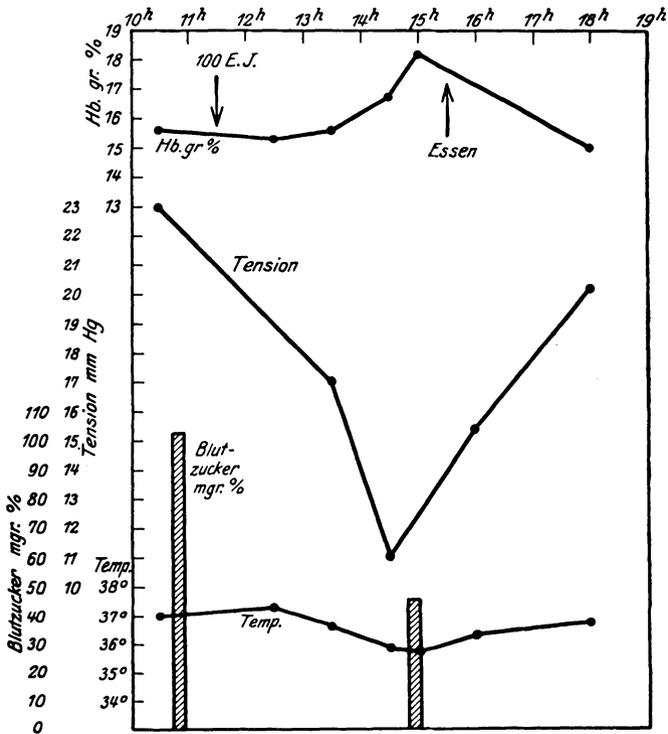


Abb. 1.

zu einer Senkung des Blutdrucks. Aber es findet sich kein Parallelismus zwischen Blutdruck und Augendruck. In manchen Fällen bleibt die Blutdruckkurve fast ungeändert. Vereinzelt kommt es sogar zu einem Anstieg des Blutdrucks während der Augendrucksenkung.

Das starke Schwitzen, das im hypoglykämischen Zustand einzutreten pflegt, veranlasste uns, eine Erklärung für die Augendrucksenkung in Veränderungen des Wasserhaushaltes zu suchen. Nach Injektion der toxischen Insulindosen kommt es zu einem erheblichen Anstieg der Hämoglobinwerte, dem nach der Nahrungsaufnahme ein Absinken folgt. Im Gegensatz hierzu sieht man im hypoglykämischen Zustand ein Absinken des Augendrucks, der nach der Nahrungsaufnahme meist

rasch wieder ansteigt. Nach den Untersuchungen Siebecks und seiner Schüler kann nun aus Schwankungen des Hämoglobingehaltes im Blut auf Veränderungen der Plasamenge geschlossen werden. Man kann annehmen, dass die Senkung des Augendrucks der Ausdruck des Einstroms von intraokularer Flüssigkeit und von Gewebsflüssigkeit in weiterem Sinne in die Blutbahn ist. Dass es infolgedessen nicht zu einer Abnahme der Hämoglobinwerte kommt, könnte sich dadurch erklären, dass die rasche und starke Wasserabgabe vom Blut durch das Schwitzen den Einstrom von Gewebsflüssigkeit überwiegt.

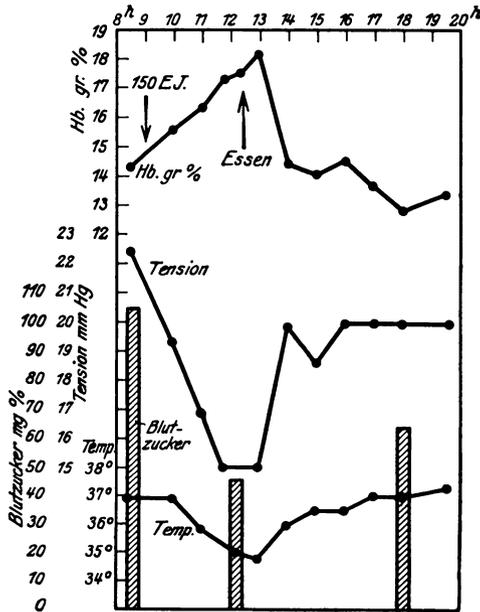


Abb. 2.

Zur Illustration der Verhältnisse sollen die Abb. 1 und 2 dienen. Aus ihnen geht eindeutig hervor, dass die Augendrucksenkung im hypoglykämischen Zustand mit erheblichen Veränderungen im Wasserhaushalt einhergeht.

## XLIV.

**Geschlechtsspezifische Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels.**

Von

Prof. Handovsky (Göttingen, Pharmakolog. Inst.).

Mit 2 Abbildungen.

Wir haben nach Veränderungen gesucht, die im Organismus gleichzeitig mit Veränderungen der Kohlehydratverteilung zustande kommen.

1. Wir fanden besonders einen Zusammenhang zwischen Cholesterinverteilung und Kohlehydratverteilung im Kaninchenorganismus. Dafür, dass überhaupt solche Zusammenhänge bestehen, gibt es vereinzelte

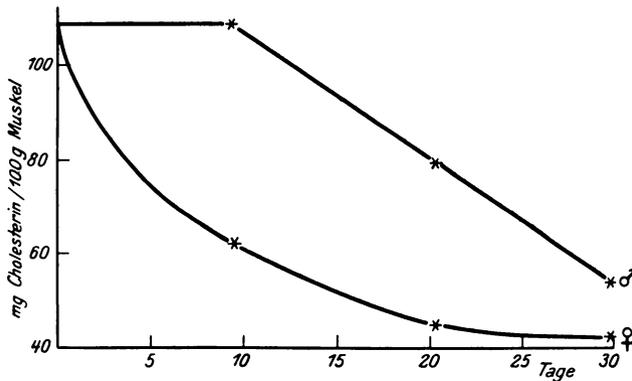


Abb. 1.

Anhaltspunkte in der Literatur. Man kann (Handovsky u. v. Trossel) durch chronische Saponinbehandlung bei Kaninchen die Cholesterinverteilung so verändern, dass das Muskelcholesterin abnimmt, das Lebercholesterin zunimmt, das Serumcholesterin ein wenig zunimmt. Hierbei verhielten sich männliche und weibliche Tiere verschieden (Abb.1).

Der männliche Muskel hält sein Cholesterin zäher fest als der weibliche.

Noch beträchtlicher sind die Unterschiede in der Beeinflussung der Kohlehydratverteilung im Organismus männlicher und weiblicher Kaninchen nach Saponinbehandlung (vgl. Abb. 2).

Auch hier zeigt sich ein zäheres Festhalten am normalen Bestand bei den männlichen Tieren, bei denen — und zwar nur bei ihnen — eine beträchtliche Hyperglykämie auftritt. Nach einer etwa 12 bis 16tägigen Behandlung ist bei beiden Geschlechtern die Veratmung des Zuckers (Abb. 1a) in der Leber auf das Vier- bis Fünffache der Norm gesteigert, im Muskel nimmt der Kohlehydratbestand (Glykogen + Zucker)

beträchtlich ab. Bei weiterer Behandlung geht der Effekt bei beiden Geschlechtern grundsätzlich auseinander. Dann kommt es zwischen dem 17. und 22. Tag zu einer zunehmenden Vergärung des Zuckers (Abb. 2g) in der Leber (gesteigerte Milchsäurebildung, Warburgs Gewebsschnittmethode), die sich und zwar nur bei den weiblichen Tieren als beträchtliche Kohlehydratanhäufung im Muskel (wahrscheinlich Synthese infolge Milchsäureüberschwemmung) dokumentiert.

2. Das waren die Voraussetzungen zu den Versuchen, die ich gemeinsam mit Dr. Tammann unternahm, um ein Verständnis für die Verschiedenheit in der Beeinflussbarkeit des Kohlehydratbestandes im Muskel männlicher und weiblicher Tiere zu gewinnen. Wir begannen damit, den Einfluss von Drüsen, die mit der Cholesterinverteilung in

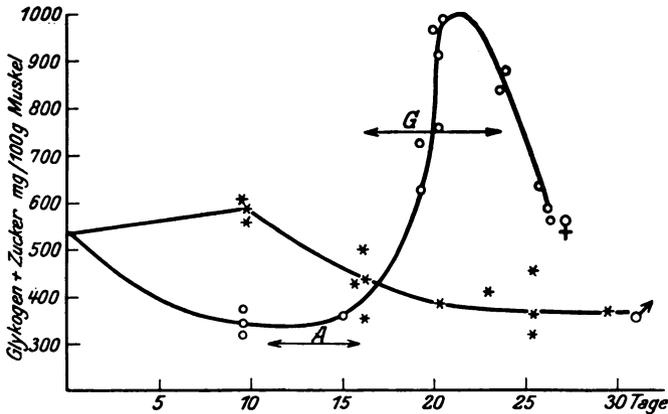


Abb. 2.

Zusammenhang gebracht werden, auf den Kohlehydratbestand der Muskeln zu untersuchen. Entfernt man männlichen Kaninchen zweizeitig beide Nebennieren, dann steigt der Kohlehydratbestand der Muskeln an, entfernt man weiblichen Kaninchen zweizeitig beide Nebennieren, dann sinkt der Kohlehydratbestand ab. Man muss also annehmen, dass die Nebennieren an der Regulierung des Kohlehydratbestandes der Muskeln teilhaben und zwar männliche und weibliche in entgegengesetztem Sinn. Entfernung der Keimdrüsen ist beim männlichen und weiblichen Geschlecht fast immer ohne Einfluss auf einen Teil des Kohlehydratstoffwechsels (Glykogen + Zuckerbestand der Muskeln); der Hoden hat einen beträchtlichen Einfluss auf den Milchsäurebestand des Muskels.

3. Chemische Analysen männlicher und weiblicher Nebennieren, die weiterhin durchzuführen begonnen wurden, ergaben bisher mit Sicherheit beträchtliche quantitative Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung, während qualitative Unterschiede bisher nur mit grosser Wahrscheinlichkeit angenommen werden können.

## XLV.

**Unterdruckbehandlung bei Morbus Basedowii.**

Von

Dr. H. Lax (Chefarzt des Zentrallaboratoriums der Liget und Park-Sanatorien in Budapest).

Mit 2 Tabellen und 1 Kurve.

Ich erlaube mir heute über ein neues Verfahren zu berichten, deren Versuche nun seit 1½ Jahren währen.

Von der wohlbekannten Tatsache ausgehend, dass die Basedowkrankheit durch Höhenluft gut beeinflusst wird, versuchte ich Basedowkranke in Budapest, also im Flachland, so unterzubringen, dass das Milieu dem der Höhenluft entspricht, und zwar dadurch, dass ich sie in einem atmosphärischen Druck verweilen liess, der ca. 100 Hg mm tiefer war, als der normale.

Dies erreichte ich dadurch, dass ich die Patienten einige Wochen hindurch täglich für mehrere Stunden in einer pneumatischen Kammer unterbrachte. Diese Kammern, die gewöhnlich zur Asthma- und Emphysembehandlung benützt werden, sind eigentlich Überdruckskammern, doch verwandelte ich sie durch Umstellung der Ventile in Kammern, in welchen ich den atmosphärischen Druck nach Belieben verringern konnte. Die Kammer ist so geräumig, dass sich darin gleichzeitig zwei bis drei Personen bequem sitzend oder liegend aufhalten können.

Die auf diese Weise behandelten Basedowkranke waren mittelschwere und schwere Fälle mit einer Grundumsatzerhöhung von 30 bis 60%, bzw. 60 bis 100%. Der Grundumsatz wurde vor dem Versuch in jedem Falle bestimmt und zwar mit der Kroghschen Vorrichtung.

In den ersten Tagen der Versuchsfolge wurde die Behandlung nur scheinbar vorgenommen, denn tatsächlich hielten sich die Patienten bei unverändertem atmosphärischem Druck in der pneumatischen Kammer auf, doch mit vollständiger Illusion einer tatsächlichen Behandlung. Dies tat ich, um dadurch den psychischen Faktor bestimmen, bzw. eliminieren zu können. Ich konstatierte, dass der Grundumsatz durch diesen Vorversuch nicht beeinflusst wurde. Ein anderer Vorversuch war, dass ich bei 14 mittelschweren und schweren Fällen Basedowkranker die spontanen Schwankungen des Grundumsatzes Wochen hindurch kontrollierte. Ich fand, dass die spontanen Schwankungen binnen zwei bis drei Wochen nicht mehr als 20 bis 25% waren.

Erst nach diesen Bestimmungen begann ich die eigentlichen Versuche. Die Patienten hielten sich zwei, drei Wochen hindurch täglich vier Stunden lang in der pneumatischen Kammer auf, in welcher ich den atmosphärischen Druck binnen einigen Minuten um 100 bis 110 Hg mm verringerte.

Die Versuche führten zu überraschend guten Erfolgen.

Tabelle I.  
Behandelte Fälle.

Nr.	Grundumsatzwert vor der Behandlung (Kalorien)	Normalwert (Kalorien)	Grundumsatzerhöhung %	Grundumsatzerhöhung am Ende der 1. Woche der Behandlung	Grundumsatzerhöhung am Ende der 2. Woche der Behandlung	Grundumsatzerhöhung am Ende der 3. Woche der Behandlung	Bemerkungen
				%	%	%	
1	2059	1273	+ 61	+ 40	+ 21	—	Grundumsatz nach 4 Wochen + 16%
2	2598	1413	+ 83	+ 69	+ 75	+ 84	Grundumsatz erhöht, Zustand verschlechtert
3	2059	1273	+ 61	+ 27	+ 18	+ 9	Grundumsatz seit 6 Monaten normal
4	1957	1452	+ 34	+ 26	+ 11	+ 8	Grundumsatz seit 4½ Monaten normal
5	1912	1450	+ 31	+ 11	+ 13	— 6	Grundumsatz seit 8 Monaten normal
6	1818	1377	+ 32	—	+ 10	+ 8	Grundumsatz nach 6 Wochen + 14%
7	1644	1333	+ 23	+ 17	+ 12	+ 0,5	Grundumsatz seit 5 Monaten normal
8	2382	1405	+ 69	+ 47	+ 32	+ 14	Grundumsatz nach 6 Wochen um 38% erhöht
9	1974	1535	+ 26	—	+ 8	—	Grundumsatz seit 6 Monaten normal
10	2764	1490	+ 85	—	—	+ 40	zur Kontrolle nicht erschienen
11	1838	1288	+ 42	+ 46	+ 58	—	zur Kontrolle nicht erschienen
12	2871	1310	+ 119	+ 106	+ 110	+ 116	Grundumsatz unverändert
13	2205	1440	+ 53	+ 40	+ 16	—	Grundumsatz nach 3 Monaten + 20%
14	2172	1381	+ 58	—	+ 20	—	Grundumsatz nach 4 Monaten + 22%
15	1980	1470	+ 34	—	+ 14	—	Grundumsatz nach 8 Wochen + 18%
16	2733	1799	+ 51	—	+ 23	+ 16	zur Kontrolle nicht erschienen
17	2172	1381	+ 58	—	+ 23	+ 20	Grundumsatz nach 1 Monat um 40% erhöht
18	2126	1376	+ 54	—	+ 11	+ 8	Grundumsatz seit 4 Monaten normal
19	1358	1047	+ 29	+ 32	—	+ 35	Grundumsatz unverändert
20	2105	1296	+ 64	—	+ 24	—	Grundumsatz nach 2½ Monaten + 20%
21	1910	1416	+ 41	+ 45	+ 42	—	Grundumsatz unverändert
22	2560	1520	+ 68	+ 72	+ 86	+ 92	Zustand verschlechtert

Nr.	Grundumsatzwert vor der Behandlung (Kalorien)	Normalwert (Kalorien)	Grundumsatzerhöhung %	Grundumsatzerhöhung	Grundumsatzerhöhung	Grundumsatzerhöhung	Bemerkungen
				am Ende der 1. Woche der Behandlung %	am Ende der 2. Woche der Behandlung %	am Ende der 3. Woche der Behandlung %	
23	2480	1490	+ 66	+ 40	+ 31	+ 32	Grundumsatz nach 4 Monaten 14%
24	2110	1380	+ 52	+ 46	+ 34	+ 30	zur Kontrolle nicht erschienen
25	2769	1767	+ 50	—	—	+ 28	zur Kontrolle nicht erschienen
26	2810	1850	+ 55	—	+ 50	—	Grundumsatz nach 3 Monaten + 48%
27	2234	1450	+ 54	—	—	+ 22	Grundumsatz nach 4 Monaten + 17%
28	1720	1310	+ 31	—	+ 16	+ 8	seither noch nicht kontrolliert
29	2910	1840	+ 58	—	—	+ 26	nach 7 Monaten + 28%
30	1821	1511	+ 25	—	—	+ 39	zur Kontrolle nicht erschienen
31	2172	1381	+ 58	—	—	+ 20	zur Kontrolle nicht erschienen
32	1838	1288	+ 42	—	—	+ 36	Zustand verschlechtert
33	1888	1425	+ 32	—	—	+ 12	Grundumsatz nach 1 Monat + 8%
34	2762	1740	+ 58	—	+ 54	—	seither noch nicht kontrolliert
35	2110	1402	+ 50	—	+ 26	—	zur Kontrolle nicht erschienen
36	2350	1600	+ 46	—	+ 12	—	seither noch nicht kontrolliert
37	2126	1376	+ 54	—	—	+ 12	Grundumsatz nach 2 Monaten + 20%
38	2740	1870	+ 46	—	+ 8	—	seither noch nicht kontrolliert

Wir vollführten diese Behandlungen bei 38 Basedowkranken. Darunter waren 29 mittelschwere und 9 schwere Fälle. Bei 28 dieser 38 Patienten (Fall 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 33, 35, 36, 37, 38) wurde der Grundumsatz durch diese Behandlung wesentlich vermindert und auch die klinischen Symptome traten zurück. Unter diesen 28 Fällen befanden sich 12, bei welchen der Grundumsatz schon während der Behandlung das normale Niveau erreichte (Fall 3, 4, 5, 6, 7, 9, 18, 28, 33, 36, 37, 38). Der erste vollständig geheilte Patient ist z. Z. seit 15 Monaten vollständig gesund. 17 Patienten zeigten auch nach Beendigung der Kur keine Rezidive. (Fall 1, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 13, 14, 15, 18, 20, 23, 27, 29, 33, 37). Von den übrigen Patienten wissen wir von 8 Patienten nichts weiteres,

Tabelle II.  
Unbehandelte Fälle.

Nr.	Grundumsatzwert vor der Behandlung (Kalorien)	Normalwert (Kalorien)	Grundumsatzerhöhung %	Grundumsatzerhöhung 1 Woche später %	Grundumsatzerhöhung 2 Wochen später %	Grundumsatzerhöhung 3 Wochen später %
1	1996	1380	+ 44	+ 42	+ 48	—
2	2084	1420	+ 46	+ 52	+ 54	+ 56
3	2316	1470	+ 57	+ 49	+ 55	+ 38
4	2758	1510	+ 82	+ 70	+ 86	—
5	2209	1396	+ 58	+ 60	+ 49	+ 52
6	1980	1376	+ 43	—	+ 48	+ 58
7	2118	1440	+ 47	+ 52	—	+ 62
8	2220	1398	+ 58	+ 60	+ 66	—
9	2380	1516	+ 56	+ 58	+ 48	+ 50
10	1996	1370	+ 45	+ 48	+ 54	—
11	2040	1420	+ 43	+ 44	+ 52	+ 46
12	2896	1436	+ 102	+ 110	+ 98	+ 116
13	1956	1314	+ 48	+ 46	—	+ 54
14	2205	1415	+ 58	+ 62	+ 78	—

da sie nicht zur Kontrolle erschienen. (Fall 10, 11, 16, 24, 25, 30, 31, 35); bei vieren sind die Kontrollversuche im Gange (Fall 28, 34, 36, 38). Von den auf die Behandlung gut reagierenden Fällen zeigten bloss drei eine später auftretende Rezidive mit abermals erhöhtem Grundumsatz und wiederholt sich einstellenden klinischen Symptomen. Unter den 10 Patienten, die auf die Unterdruckbehandlung a priori reagierten (Fall 2, 11, 12, 19, 21, 22, 26, 30, 32, 34), befanden sich drei schwere Fälle, welche wir auf Basis des sehr erhöhten Grundumsatzes und der klinischen Symptome als solche auffassen mussten (Fall 2, 12, 22). Die anderen sieben waren mittelschwere Fälle (11, 19, 21, 26, 30, 32, 34).

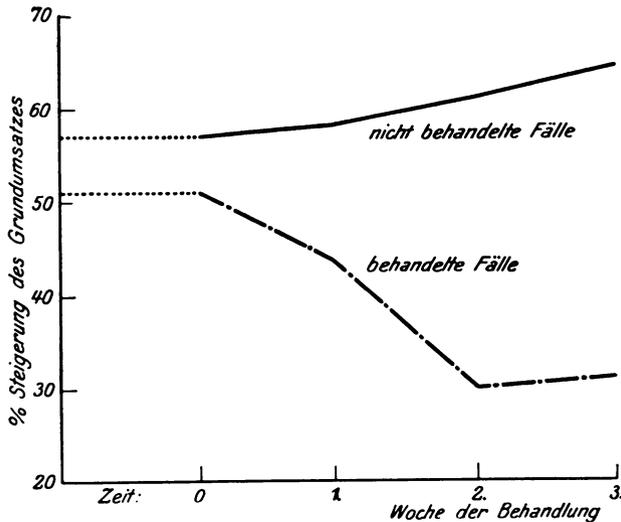
Wenn wir den Grundumsatzwert aller untersuchter Patienten zu Beginn und am Ende der ersten, zweiten und dritten Woche der Kur mit einer Durchschnittskurve ausdrücken, erhalten wir die Kurve mit ausgezogener Linie der nebenstehenden Abbildung. Die Durchschnittswerte erhielten wir dermaßen, dass wir die Prozentziffer der Grundumsatzerhöhung aller zur Behandlung gekommenen Patienten addierten und mit der Patientenzahl dividierten. Die punktierte Linie stellt die auf dieselbe Weise konstruierte Kurve der nichtbehandelten Patienten dar.

Gleichzeitig mit der Verminderung des Grundumsatzes trat auch in den objektiven klinischen Symptomen und in den subjektiven Beschwerden eine Besserung ein. Die Struma wurde kleiner, die Augensymptome und der Tremor geringer und es stellte sich eine wesentliche

Zunahme des Körpergewichtes ein. Interessant war, dass sich die Tachykardie am hartnäckigsten verhielt. Dies zeigt sich übrigens auch nach erfolgreichen Basedowoperationen. Schliesslich konnten wir aber auch bei diesen unseren Kranken eine Pulsverlangsamung verzeichnen.

Wenn wir die ganze Zeit berechnen, die die Patienten in niederem Luftdruck verbringen, erhalten wir ca. 70 bis 80 Stunden, also 3 bis 3½ Tage. Während einer so kurzen Zeit übt die Höhenluft noch keinerlei Einfluss aus; zur Erreichung eines solchen ist eine längere Zeit nötig.

Der rasche Eintritt der Wirkung bei Unterdruckkammerbehandlung ist vielleicht dadurch bedingt, dass die wiederholte akute Veränderung



Kurve I.

des Luftdruckes einen stärkeren Reiz ausübt, als der ununterbrochene gleichförmig niedere Luftdruck der Höhenluftkurorte. Als dessen Analogie können wir jenen Umstand betrachten, dass die in Höhenluft erfolgenden bekannten Blutveränderungen (Blutkörperchenzahlzunahme, Viskositätssteigerung usw.) ebenfalls in den ersten Tagen am stärksten sind, in den nächsten Tagen nur langsam fortschreiten, bis schliesslich ein Gleichgewichtszustand eintritt und das Blut keine weiteren Veränderungen mehr zeigt. Auf Grund dieser Annahme verfahren wir jetzt so, dass wir den Luftdruck während der Behandlung öfters, täglich mindestens viermal, ändern. Wir haben die Impression, dass auf diese Weise die Besserung bei den besserungsfähigen Fällen viel rascher eintritt.

Über den Wirkungsmechanismus erwähne ich vorläufig nur, dass unsere Versuche eine Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration nach der sauren Richtung zeigen, die scheinbar in der pneumatischen

Kammer ebenso auftritt, wie bekanntlicherweise in Höhenluft. Das Blut Basedowkranker ist meist alkalotisch. Die Vorstellung liegt nahe — und derartige Versuche sind im Gange —, dass die Thyroxinwirkung im azidotischen Blute geringer ist als im alkalotischen.

Wir wollen nicht behaupten, dass die gute Wirkung der Höhenluft allein durch den verringerten Sauerstoffdruck bewirkt wird. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die übrigen klimatischen Faktoren und auch die Änderung des Milieus an der Wirkung beteiligt sind. Doch ist die Möglichkeit einer mehrere Wochen oder monatelang dauernden Höhenluftkur nur wenigen gegeben. Die Behandlung in der pneumatischen Kammer ist aber auch unbemittelten Patienten zugänglich und sie werden durch dieselbe ihrer alltäglichen Beschäftigung nicht entzogen.

Ich will noch erwähnen, dass von jenen Patienten, die auf die Unterdruckbehandlung nicht reagierten, zwei sich nachher in die Tatra begaben. Der eine kam nach sechs, der andere nach vier Wochen zurück, ohne dass im klinischen Status oder im erhöhten Grundumsatz eine Änderung eingetreten wäre.

Es tauchte der Gedanke auf, die pneumatische Kammer mit der einfacheren Kuhnschen Maske zu ersetzen. Sicherlich verursacht die Kuhnsche Maske durch Erschwerung der Inspiration in der Lunge ebenfalls einen verminderten Luftdruck. Wir sahen jedoch, dass unsere Patienten zur Erreichung einer Wirkung eine geraume Zeit lang, täglich vier Stunden, in der pneumatischen Kammer verbringen müssen. Zweifelsohne vertragen aufgeregte, unruhige, meist subjektive dyspnoische Basedowsche Kranke die Kuhnsche Maske längere Zeit hindurch nicht. Bei ihnen ist selbst die Bestimmung des Grundumsatzes oft recht schwierig, obwohl der Patient nur 10 bis 15 Minuten lang durch eine Maske reinen Sauerstoff einatmet, ohne dass die Inspiration erschwert wäre.

Zusammenfassend: Es gelang bei 28 Patienten, von 38 mittelschweren und schweren Fällen Basedowscher Kranker durch Behandlung in einer Unterdruckkammer in relativ kurzer Zeit den pathologisch erhöhten Grundumsatz herabzusetzen, die Beschwerden zu vermindern, also objektiv eine Besserung respektive Genesung zu erreichen. Die Erfolge scheinen nach den Erfahrungen der verlassenen anderthalb Jahren als dauernd. Wir wollen unser Verfahren auch dazu benützen, um bei Basedowkranken aus der Reaktion auf den Unterdruck im vorhinein mit Wahrscheinlichkeit zu bestimmen, ob von einer Höhenluftkur ein Erfolg zu erwarten ist.

## XLVI.

## Depotsetzung wasserlöslicher Medikamente. (Insulindepot.)

Von

Dr. Hermann Bernhardt (Berlin-Charité).

Mit 7 Abbildungen.

M. D. u. H.! Eine 4jährige ununterbrochene Arbeit grösstenteils gemeinsam mit meinem Mitarbeiter und Freund Dr. C. B. Strauch (ehem. Assistent der chir. Klinik der Charité, Berlin) setzt mich heute in die Lage, Ihnen über ein neues, grosses Gebiet therapeutischer Möglichkeiten berichten zu können: Über die Lösung des Problems der Depotsetzung wasserlöslicher Medikamente. M. D. u. H.! Im ersten Moment werden Sie die Tragweite dieses Problems nicht ganz übersehen können. Bei der Kürze der Zeit muss ich in Schlagworten sprechen. Wir setzen dem grossen, viel bearbeiteten Gebiet der Injektionstherapie, die sich auf der von dem Engländer A. Wood 1853 eingeführten subkutanen Injektion im Laufe der Zeit aufgebaut hat, ein neues Gebiet gegenüber. Alle bisherige Injektionstherapie, so vielgestaltig sie auch durch den Wechsel des Injektionsortes geworden ist, beruht auf einer Stosswirkung, d. h. wir bringen in den Organismus in relativ sehr kurzer Zeit — oft nur Sekunden — eine ziemlich erhebliche Menge Medikament, das sich schnell einem grossen Gebiete mitteilt, starke Wirkungen erzeugt, die aber sofort wieder abwellen, da der Nachschub fehlt. Dieses für viele Fälle richtige Vorgehen erfüllt aber keineswegs alle Indikationen der Therapie. Es gibt eine grosse Reihe von Zuständen, wo uns eine langdauernde gleichmäßige Wirkung ungleich erwünschter wäre, ich erinnere nur an die Herzmittel, die endokrinen Präparate, das Atropin, Morphin usw. Oft können wir durch häufige perorale Gaben eine wenigstens annähernd gleichmäßige Wirkung erzielen, oft kommt uns die Speicherung des Medikaments am Erfolgsorgan zu Hilfe, aber es bleiben doch eine ganze Reihe von Medikamenten übrig, wo diese Verfahren versagen. Als klassisches Beispiel möchte ich Ihnen zunächst zwei Kurven von Adrenalinwirkung zeigen (Abb. 1), die Ihnen das eben Gesagte erläutern werden. Hier links sehen Sie die Ihnen allbekannte Wirkung der subkutanen Injektion von 1 ccm der gebräuchlichen  $\frac{10}{100}$  Adrenalinlösung; Sie sehen das starke schnelle Ansteigen von Puls, Blutdruck und Blutzucker und das rasche Sinken schon nach kurzer Zeit. Hier rechts sehen Sie die Verhältnisse nach Injektion von 0,3 ccm des Depotpräparates, bei dem 3 mg Adrenalin verarbeitet sind (1 ccm = 10 mg). Hier fehlt die Stosswirkung: Puls und Blutdruck bleiben fast unverändert, nur die Blutzuckerkurve zeigt als feinstes Reagenz die langdauernde fast gleichmäßige Wirkung an. (Dazu im Gegensatz das sogenannte Kampferdepot: Abb. 2.)

Herr M., 22 Jahre. Narkolepsie.

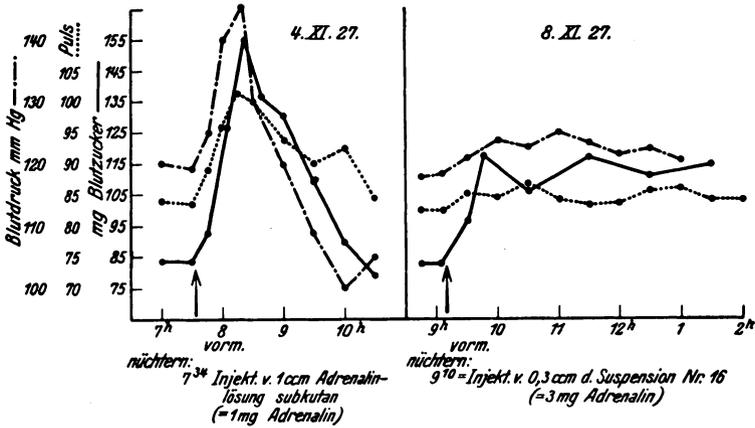
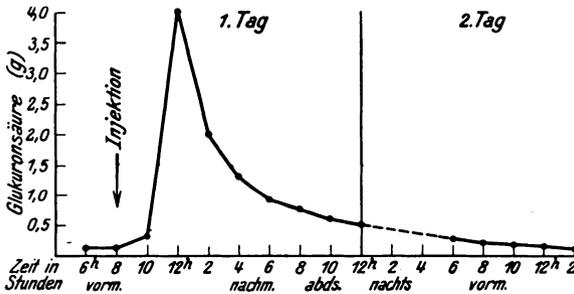


Abb. 1.



Kurve der Kampferwirkung durch zweistündliche Verfolgung der Glukuronsäureausscheidung (bestimmt nach C. Tollens) im Urin gewonnen.  
8<sup>0</sup> vorm.: Injektion von 5 ccm ol. camph. forte: intramuskulär.

Abb. 2.

Frau L. (Jodausscheidung im Urin).

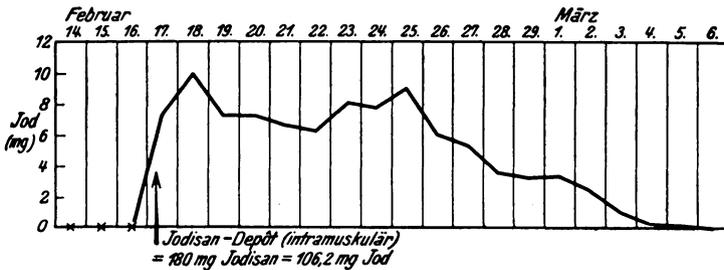


Abb. 3.

Nun einiges ganz kurz zu den Präparaten selbst. Die grossen Schwierigkeiten, die zu überwinden waren, bis wir brauchbare Präparate erhielten, kann ich nicht aufzählen. Den Gang dieser Untersuchungen

Fräulein V., 18 Jahre. Diabetes mellitus.

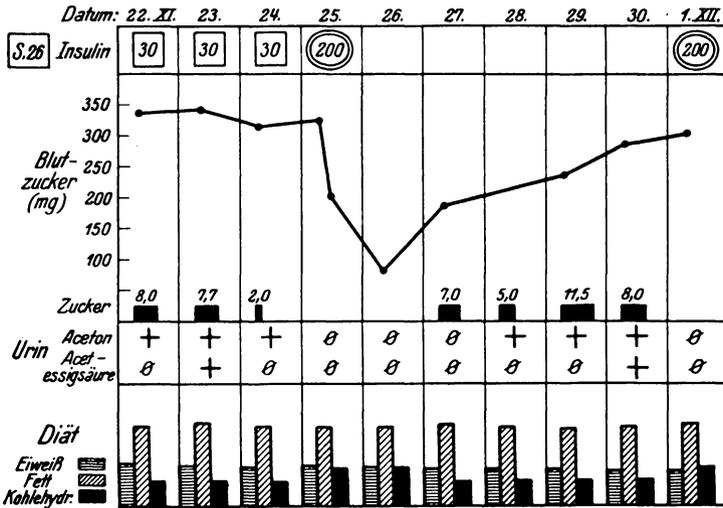


Abb. 4.

Frau S., 63 Jahre. Diabetes mellitus.

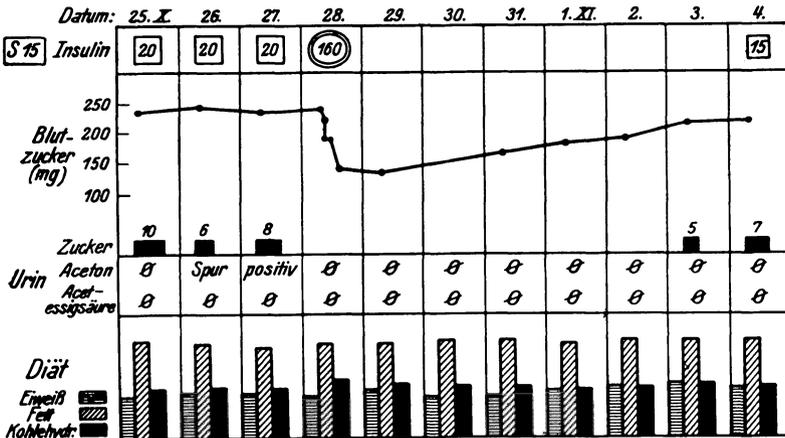


Abb. 5.

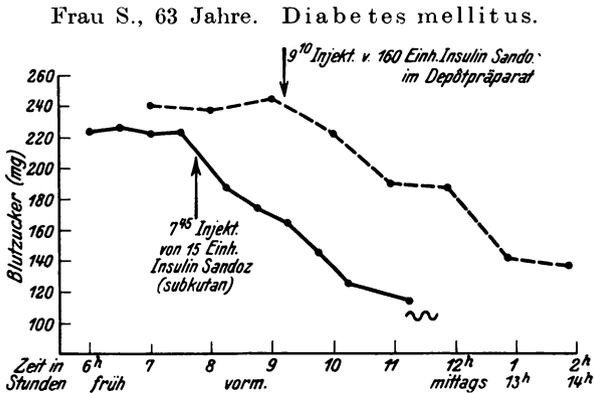
haben wir in seinen Hauptzügen in der Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 104 geschildert. Hier sei nur erwähnt, dass wir das Problem lösten, indem wir eine Wasserölemulsion schufen, die das Medikament von Öl umhüllt und gebunden enthält und so durch die langsame Ölresorption die Ab-

gabe des Medikamentes reguliert. Dadurch dass wir den Chemismus der Emulsionsstruktur und ihres Abbaues ausserhalb und innerhalb des Körpers eingehend erforschten, kamen wir sogar in die Lage, unsere Präparate genau regulieren zu können, d. h. wir können mit Sicherheit ein langsamer und ein schneller abbauendes Präparat z. B. von Adrenalin schaffen, was für die Klinik von grosser Bedeutung ist. Als zweiten Weg erkannten wir bald, dass das Wasser als Bindungs-glied nicht nötig war, sondern wir den Ölgemischen das trockene, feinst pulverisierte Medikament unter Einhaltung bestimmter Kautelen zureiben konnten. Wir nannten diese Präparate: stabilisierte Suspensionen. Hervorgehoben sei hier, dass das einfache Verreiben von z. B. Insulinpulver mit Olivenöl keine Depotwirkung gibt, wie das auch von Amerikanern (Campbell u. a.) und von dem Dänen Hedval gefunden und bestätigt worden ist. Auch Hinzufügen von Cholesterin oder Lezithin hilft nichts oder nur wenig (Lange und Schoen haben auch darüber berichtet).

Was die Depotpräparate leisten können, wurde zunächst in langen Versuchsreihen am Tier festgestellt: ihre Gefahrlosigkeit, Haltbarkeit, Sterilität, Sicherheit, Schwankungsbreite und Abbau unter verschiedenen Bedingungen usw. Als wichtigsten Indikator verwendeten wir dabei neben Milchzucker und Farbstoffen das Jod, besonders in Form des Jodisan, das ja bekanntlich sehr schnell und fast quantitativ durch den Urin den Organismus verlässt. Diese Tierversuche sind in unserer zweiten Arbeit (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 104) schon kurz erwähnt. Ich zeige Ihnen hier nach kurzer Demonstration von zwei Emulsionsbildern eine Jodkurve, die am Menschen gewonnen wurde, bei der 180 mg Jodisan (= 106,2 mg Jod) als Depot gegeben wurden (Abb. 3). Sie erkennen die deutliche, sich über Tage erstreckende fast gleichmäßige Ausscheidung. Die meisten Depots haben wir so eingestellt, dass ca. 7 bis 10% des verarbeiteten Medikamentes pro Tag zur Wirkung kommt. In den späteren Tagen fallen die Werte naturgemäß langsam ab.

Als Ziel stand mir die ganzen Jahre das Insulindepot vor Augen, besonders als sich zeigte, dass die Verhältnisse gerade beim Insulin sehr schwierig lagen. Bei der Verarbeitung und Dosierung haben wir Depots von 100 bis zu 1000 Einheiten gegeben. Einige Kurven sollen die Verhältnisse demonstrieren (Abb. 4—6). Die Patienten waren sämtlich auf genau gleichmäßige Kost und bestimmte Insulingabe bei dauernder Kontrolle des Blutzuckers eingestellt und erhielten dann ihr Depot intramuskulär am Gesäss. Zur Sicherung gibt man an den beiden ersten Abenden 15 resp. 10 g Haferflocken als Zulage hinzu und verteilt die Kohlehydrate möglichst so, dass die Hauptmengen auf den zeitigen Vormittag und den späten Abend fallen. Sonst wurde die Diät völlig gleichgehalten. Sehr interessant war das Verhalten des Blutzuckers, der am Vormittag des nächsten Tages gewöhnlich seinen tiefsten Stand erreichte und von da wieder langsam in ca. 4 bis 5 Tagen anstieg. Trotz dieser starken Blutzuckersenkung vermissten wir in der Regel hypo-

glykämische Zustände, die ja bei den meisten Diabetikern auftreten, wenn man sie nach 15 Einheiten Insulin nüchtern lässt. Zwei Kurven mögen dies zeigen. Näher auf Indikation, Vorteile und Nachteile des Insulindepots einzugehen, erlaubt die Kürze der Zeit nicht. Ich verfüge



~ = Zeichen deutlicher Hypoglykämiebeschwerden (Heißhunger, Schweiß, Schwäche, Zittern etc.) (Untertemperatur!)

Die Patientin blieb nüchtern bis 11,30 (resp. 2<sup>o</sup>) mittags.

Abb. 6.

Pat. K. K., 16 Jahre. Diabetes insipidus postenzephal.

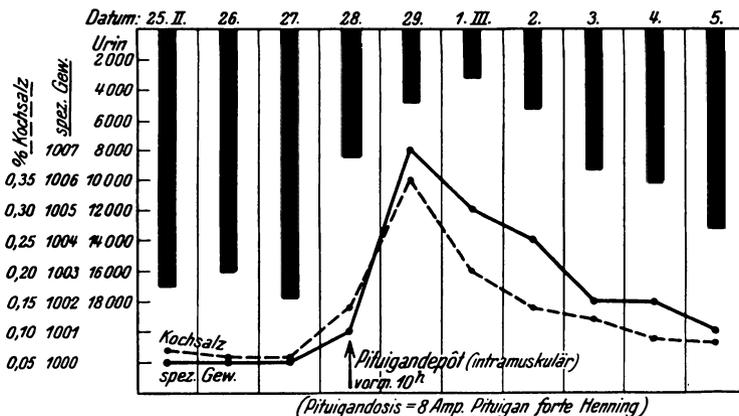


Abb. 7.

zur Zeit über mehr als 100 Insulindepots und habe einige Patienten schon weit über 1/4 Jahr mit wöchentlichen Depots behandelt.

Ein sehr gutes Testobjekt stand mir im Diabetes insipidus zur Verfügung. Mit Hilfe eines von der Firma Henning, Berlin, besonders angefertigten zehnfach verstärkten Pituiganpräparates stellte ich ein

Pituigandepot her, das die Patienten für längere Zeit völlig beschwerdefrei hielt (Abb. 7). Gerade bei dieser Störung des Wasserhaushaltes, die ja gegenüber dem „Insulinmechanismus“ wohl fast andauernd in gleicher Stärke vorhanden ist, erweist sich das Depotpräparat den häufigen Injektionen gegenüber als sicher überlegen. Es war für die Patienten ein sehr starker Eindruck an Stelle von 15 bis 20 Injektionen jetzt nur eine einzige zu benötigen. Erprobt wurden ausserdem Depotpräparate mit Atropin, Strychnin, Morphium, Adrenalin; gerade die letzteren haben sich mir bei der Behandlung schwerer Pneumoniefälle sehr gut bewährt und werden sicher auch für die diphtherische Myokarditis in Frage kommen.

Festgestellt sei, dass vor unseren Untersuchungen das Depotproblem noch niemals klar umrissen worden ist und noch niemals eingehende Bearbeitung gefunden hat. Alle bisher als Depots bezeichneten Injektionen erwiesen sich bei der Nachprüfung entweder als doch stossartig wirkend (hierher gehört das Kampferdepot) oder es handelt sich um schwere Gewebsschädigung und dadurch hervorgerufene Resorptionsverhinderung ganz wechselnder Stärke.

Unsere wichtigsten Tierexperimente und die ganze praktische Injektionstechnik haben wir in einem kurzen Film zusammengestellt, den ich heute Nachmittag anschliessend an die Sitzung hier vorführen werde. Ich bin für die Herstellung dieses Films dem kinematographischen Institut der Universität Berlin zu grossem Danke verpflichtet. Auf diese Weise wird Ihnen das Wesen der Depotwirkung besonders klar vor Augen treten.

Wir stehen noch mitten in der Ausarbeitung all der Fragen, die mit dem Depotproblem verknüpft sind. Es werden sich sicher noch eine ganze Reihe von Indikationen für Depotsetzung finden (besonders vielleicht bei der Immunotherapie!). Dass es sich hier um eine Frage von grosser weittragender Bedeutung handelt, das ist schon heute ganz sicher. Ich möchte nur auf die Möglichkeiten in experimenteller Beziehung hinweisen, so z. B. einen Organismus für Tage unter eine gleichmäßige Atropinwirkung setzen zu können usw. Wieweit das Depot gerade beim Insulin, das Sie ja alle sicher zunächst interessieren wird, in grossem Ausmaß Verwendung finden wird, ist heute noch nicht ganz geklärt. Ich glaube aber, dass es für Operationen, bei der Behandlung der postkomatösen Zustände, für ambulante Behandlung insulinbedürftiger Patienten, beim allmählichen Absetzen von Insulin usw. sicher in Frage kommen wird. Sobald hierin genügend Erfahrungen vorliegen, werde ich eingehend dazu Stellung nehmen.

## XLVII.

**Ein Vorschlag zur rationellen Insulintherapie Zuckerkranker.**

Von

Alfred Gottschalk (Stettin).

Mit 4 Kurven.

Es ist eine vielfach gemachte Beobachtung, dass manche Zuckerkranken trotz sorgfältiger diätetischer Einstellung und hinreichender Insulinbehandlung einen hohen Nüchternblutzucker beibehalten, während der Zucker aus dem Harn verschwindet. Dabei handelt es sich keineswegs um Fälle von sogenannter Insulinresistenz, wie ja schon aus dem prompten Verschwinden der oft beträchtlichen Glykosurie hervorgeht.

Um einen genaueren Einblick in die bei solchen auch von uns häufig gesehenen Fällen obwaltenden Stoffwechselverhältnisse zu erhalten, gingen wir dazu über, bei diesen Diabetikern Blutzuckertageskurven zu ermitteln. Denn es ist von vornherein nicht wahrscheinlich, dass die alleinige Bestimmung des Nüchternblutzuckers, die vor der morgendlichen Insulinspritze vorgenommen wird, genaueres über die am Tage vorher stattgehabte Einwirkung des Insulins auf den Blutzucker aussagt.

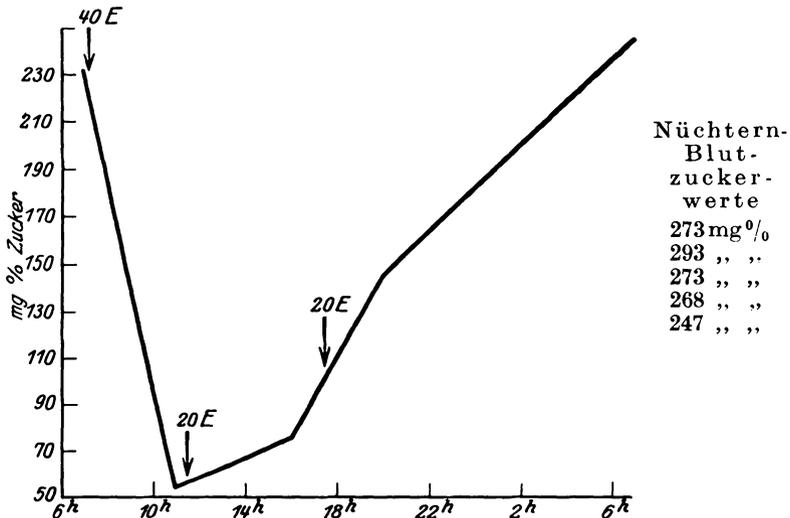
Unsere Beobachtungen gingen von folgendem Falle aus:

Adolf R., 21 Jahre alt. Nie ernstlich krank gewesen. Im Mai 1927 erkrankte R. nach seinen Angaben aus voller Gesundheit heraus mit Schwächegefühl in allen Gliedern, starkem Durst, Trockenheit im Halse. Mitte Mai traten Kopfschmerzen und Brechreiz hinzu; es erfolgte Einweisung ins Krankenhaus.

Befund bei der Aufnahme: Innere Organe o. B. Körpergewicht 65 kg. Leichte Benommenheit. Deutlicher Azetongeruch. Nüchternblutzucker 353 mg%. Im Urin wurden 7,7% Zucker sowie reichlich Azeton und Azetessigsäure vorgefunden. Nach mehreren Falttagen sowie Insulinierung schwand die Ketonkörperausscheidung schnell. Pat. wurde dann mit 45 g Eiweiss, 140 g Fett und 80 g KH eingestellt; dazu 80 E Insulin in drei Dosen 1 Stunde vor den Mahlzeiten. Bei dieser über sechs Monate hin durchgeführten Behandlung war Pat. nahezu völlig zuckerfrei; nur 1 bis 2 mal wöchentlich wurden geringfügige Mengen von Zucker ausgeschieden, die 0,5% selten überschritten (Tagesmenge nicht über 8 bis 10 g). Der Blutzucker war dauernd hoch. Nüchternblutzuckerwerte am 21. September 1927 273 mg%, am 29. September 1927 293 mg%, am 11. Oktober 1927 273 mg%, am 17. Oktober 1927 268 mg%, am 25. Oktober 1927 247 mg%. Steigerung der Insulindosis um 10 E zum Zwecke der Blutzuckersenkung wurde mit prompt einsetzenden hypoglykämischen Symptomen beantwortet.

Am 3. November 1927 wurde unter genauer Einhaltung der bisherigen Insulin-Diäteeinstellung die Blutzuckertageskurve (Kurve 1) ermittelt.

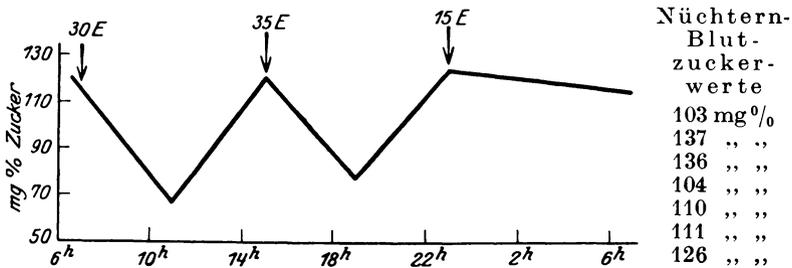
Aus Kurve 1 ist ohne weiteres ersichtlich, dass Pat. R. tagsüber erheblich überinsuliniert worden ist. Bei der im allgemeinen üblichen Insulinverteilung über den Tag ( $\frac{1}{2}$  bis 1 Stunde vor den Mahlzeiten) folgen sich die Insulinspritzen zu schnell. So trifft die zweite Insulininjektion einen unter der Wirkung der vorherigen Insulingabe schon unter die Norm gedrückten Blutzucker an. Die Folge davon ist, dass



Kurve I. Adolf R., 21 Jahre. 65 kg Gewicht. Eingestellt mit 45 g Eiweiss, 140 g Fett u. 80 g KH. Benötigt wurden 80 E Insulin. Nahezu aglykosurisch. sich der Blutzucker über Stunden hindurch hart an der hypoglykämischen Grenze bewegt, woran die Einnahme des kohlehydratarmen Mittagessens nicht viel ändert. So wird verständlich, dass eine Zulage von 10 E Insulin im vorliegenden Falle vollends zur Hypoglykämie führte, ohne dass hierdurch die Hyperglykämie am folgenden Morgen erniedrigt wurde. Im schroffen Gegensatz zu diesem Verhalten tagsüber liegen die Verhältnisse in der Zeit von 6 Uhr abends bis zum folgenden Morgen. Infolge Insulinmangels steigt der Blutzucker nach Abklingen der abendlichen Spritze im Laufe der Nacht beharrlich an, um am folgenden Morgen einen Wert von 244 mg% zu erreichen. Während sich also tagsüber die Insulinspritzen zu schnell hintereinander folgen, ist im vorliegenden Falle die nächtliche Insulinpause von 13 Stunden zu lang. Die nur sehr geringfügige Glykosurie dieses Pat. trotz des hohen Nüchternblutzuckerwertes ist an Hand der obigen Kurve durchaus verständlich. Es überschreitet der Blutzucker nur wenige Stunden den sogenannten Nierenschwellenwert, der ohnehin beim fortgeschrittenen Diabetes höher als beim Normalen, d. h. über 180 mg%, liegt.

Aus dem durch die obigen Versuchsergebnisse gewonnenen Einblick in den zeitlichen Ablauf des Insulinbedarfes schwererer Diabetiker wurde die therapeutische Schlussfolgerung gezogen. Unter Innehaltung der gleichen Diät wie vorher wurde das Insulin in gleichmäßigen Abständen von etwa 8 Stunden verabfolgt, und zwar wurde um 7, 15 und 23 Uhr gespritzt — also weitgehend unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Wenige Tage nach dieser Umstellung der Insulinverteilung wurde unter sonst gleichen Bedingungen bei dem Pat. R. wiederum die Blutzuckertageskurve (Kurve 2) bestimmt.

Der Verlauf dieser Blutzuckerkurve ist ein viel gleichmäßigerer als vorher. Die Nüchternblutzuckerwerte am Morgen sind normal, die zweite und dritte Insulininjektion werden gerade dann verabfolgt, wenn der Blutzucker die Neigung hat, über den Normalwert hinauszusteigen.

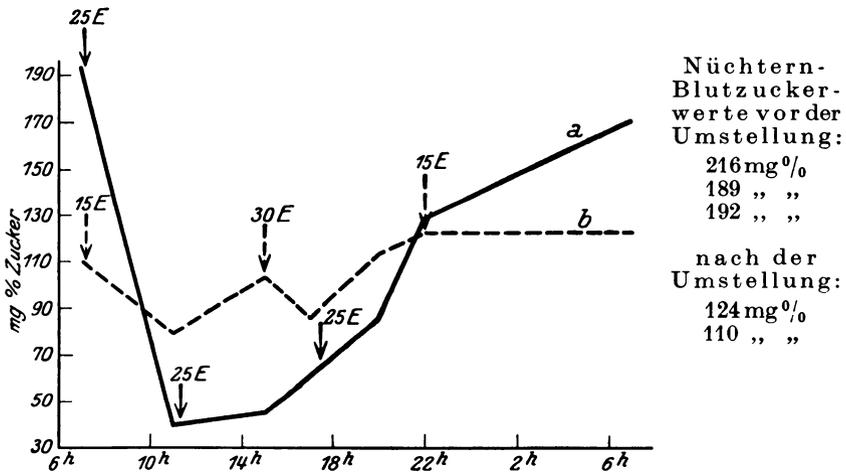


Kurve II. Gleiche Diäteeinstellung wie in Kurve I. Insulin (80 E) in gleichmäßigen Abständen von 8 Std. über den Tag verteilt.

Die um 23 Uhr verabfolgte Spritze reicht hin, um den Blutzucker während der Nacht auf normalem Niveau zu halten. Seit dieser Zeit wird Pat. bei gleicher diätetischer Einstellung um 7 Uhr früh, 15 Uhr mittags und 23 Uhr abends mit 30, 35 und 15 E Insulin gespritzt, und zwar mit dem Erfolge, dass vollkommene Aglykosurie eingetreten ist. Eine hypoglykämische Reaktion ist nicht beobachtet worden; die abendliche Insulindosis wurde völlig beschwerdefrei vertragen. Zur objektiven Kontrolle angestellte Blutzuckerbestimmungen um Mitternacht (0 Uhr) ergaben durchaus im Bereiche der Norm gelegene Werte. In der Folgezeit wurden die nachstehenden Nüchternblutzuckerwerte ermittelt: am 1. Dezember 1927 103 mg%, am 5. Dezember 1927 137 mg%, am 20. Dezember 1927 136 mg%, am 31. Dezember 1927 104 mg%, am 4. Januar 1928 110 mg%, am 14. Januar 1928 111 mg%, am 16. Januar 1928 126 mg%.

Dass es sich bei dem hier mitgeteilten auffälligen Ergebnis nicht etwa um den Ausdruck einer sich allmählich einstellenden Toleranzsteigerung handelt, bedarf kaum eines Hinweises. Die Zurückführung des Blutzuckers zur Norm erfolgte innerhalb weniger Tage, während sechs Monate vorher eine nennenswerte Besserung des Zustandes, beurteilt nach der Hyperglykämie und Glykosurie, nicht eingetreten war.

In der Folgezeit wurden bei einer grossen Anzahl von insuliniierten Diabetikern mittelschweren und schweren Grades die Beobachtungen über die Blutzuckertageschwankungen fortgesetzt und die neue Art der Insulinverteilung erprobt. Dabei wurde in der Weise vorgegangen, dass nach sorgfältiger diätetischer Einstellung sowie Ermittlung des Mindestmaßes an benötigtem Insulin die Stoffwechsellage des Pat. über Wochen hindurch verfolgt wurde. Dann wurde eine Blutzuckertageskurve des Pat. ermittelt, unmittelbar anschliessend hieran bei gleichbleibender Diät die Umstellung auf die neue Art der Insulinverteilung vorgenommen und nach einigen Tagen wiederum eine Blutzuckertageskurve aufgenommen. Es seien hier noch einige Beispiele angeführt.



Kurve III.

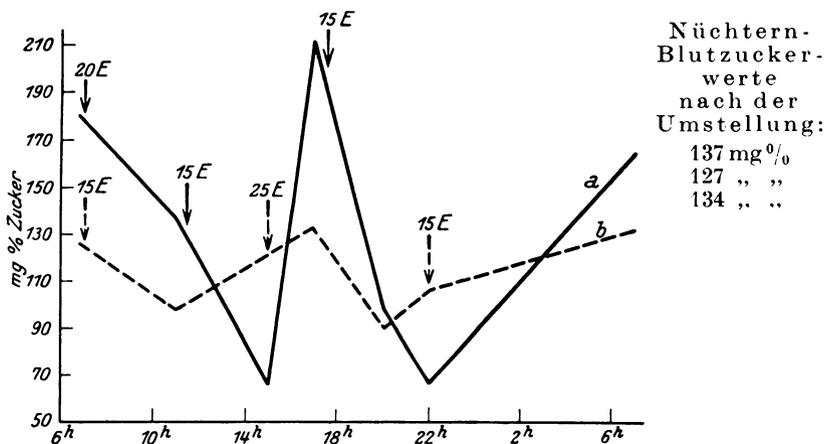
Erich St., 26 Jahre, 55 kg Gewicht. Eingestellt mit 40 g Eiweiss, 120 g Fett u. 60 g KH. Benötigt wurden 75 E Insulin, Vollkommen aglykosurisch.

— a Blutzuckertageskurve bei Insulininjektionen 1 Std. vor den Mahlzeiten.

----- b Blutzuckertageskurve bei gleichmäßiger Insulinverteilung über 24 Stunden (15 E Insulin weniger verbraucht).

Erich St., 26 Jahre alt. Seit Mitte November 1927 besteht Zuckerkrankheit. Am 12. Januar 1928 erfolgte dieserhalb Einweisung ins Krankenhaus. Befund bei der Aufnahme: Schwächlich gebaut. Reduzierter Ernährungszustand. Körpergewicht 55 kg. Innere Organe o. B. Bei gemischter Kost betrug der Nüchternblutzucker 353 mg %, die Zuckerausscheidung 124 g. Azeton und Azetessigsäure positiv; 5,3 g  $\beta$ -Oxybuttersäure. Nach zwei Faltatagen mit je 80 E Insulin schwand die Ketonurie. Pat. wurde dann mit 40 g Eiweiss, 120 g Fett, 60 g KH und 75 E Insulin eingestellt. Dabei war St. aglykosurisch. Der Nüchternblutzucker betrug am 16. Januar 1928 216 mg %, am 18. Januar 1928 189 mg %, am 23. Januar 1928 192 mg %. Am 30. Januar 1928 wurde die Tagesblutzuckerkurve (Kurve 3a) ermittelt.

Die Kurve 3a zeigt, dass St. morgens erheblich überinsuliniert wurde. Da die Überinsulinierung jedoch nicht zu den klinischen Symptomen der Hypoglykämie geführt hat, wurde sie nicht bemerkt. Um solche sicherlich recht häufig vorkommenden Überinsulinierungen aufzudecken, ist die Ermittlung der Blutzuckertageskurve ausserordentlich wertvoll und die einzig sichere Methode zur Erzielung einer richtig einsetzenden und sparsamen Insulintherapie. Die im vorliegenden Falle bestehende Hyperglykämie am frühen Morgen ist unvermeidlich, wenn daran festgehalten wird, die dritte Insulininjektion 1 Stunde vor der Abendmahlzeit zu geben. Würde nämlich zwecks Senkung des Nüchternblutzuckers die vor der Abendmahlzeit applizierte Insulindosis erhöht werden, so wäre eine in den darauffolgenden Stunden eintretende Hypoglykämie die notwendige Folge.



Kurve IV.

Friedrich W., 53 Jahre. 43,1 kg Gewicht. Eingesetzt mit 30 g Eiweiss, 90 g Fett, 60 g KH. Benötigt wurden 50 E Insulin. Vollkommen aglykosurisch.

- a Blutzuckertageskurve bei Insulininjektionen 1 Std. vor den Mahlzeiten.
- b Blutzuckertageskurve bei gleichmäßiger Insulinverteilung über 24 Stunden.

Ab 3. Februar 1928 wurde unter Beibehaltung der bisherigen Diät Pat. in der folgenden Weise insulinisiert: 7 Uhr 15 E, 15 Uhr 30 E, 22 Uhr 15 E. Die am 9. Februar 1928 ermittelte Blutzuckertageskurve hatte das in Kurve 3b verzeichnete Ergebnis. Durch die protrahierte Insulinierung gelang es, unter Einsparen von 15 E Insulin gleichmäßige Blutzuckertageswerte zu erzielen. Die Nüchternblutzuckerwerte waren normal und sind es seither auch geblieben. So betrug der Blutzuckernüchternwert am 14. Februar 1928 124 mg%, am 17. Februar 1928 110 mg%.

Friedrich W., 53 Jahre alt. Familienanamnese o. B. Pat. ist seit Ende 1925 zuckerkrank. Während der ambulanten Behandlung stieg

die Zuckerausscheidung allmählich auf 7,2%. Mitte Januar 1928 erfolgte Einweisung ins hiesige Krankenhaus. Befund bei der Aufnahme: Schwächlich gebaut. Schlecht ernährt. Körpergewicht 43,1 kg. Bei gemischter Kost betrug der Blutzucker 256 mg%, die Tagesausscheidung 76 g Zucker. Keine Ketonkörper im Harn. Nach zwei strengen Gemüsetagen wurde Pat. mit 30 g Eiweiss, 90 g Fett, 60 g KH eingestellt; dazu 50 E Insulin. Bei dieser Einstellung war Pat. völlig zuckerfrei und ohne Ketonkörper. Die am 2. Februar 1928 ermittelte Blutzuckertageskurve zeigte den folgenden Verlauf (Kurve 4a).

Die Kurve 4a demonstriert wiederum deutlich den Nachteil der vor der abendlichen Mahlzeit applizierten Insulininjektion. Eine Erhöhung der um 17½ Uhr verabfolgten Insulindosis zum Zwecke der Senkung des Blutzuckers am folgenden Morgen würde zwangsläufig zu einer Hypoglykämie in den Abendstunden führen. Der Therapeut steht also vor der Wahl, entweder eine abendliche Hypoglykämie zu verursachen oder sich mit der morgendlichen Hyperglykämie abzufinden.

Anders bei der über den Tag gleichmäßig verteilten Insulinierung. Nachdem Pat. am 4. Februar 1928 auf 15 E Insulin um 7 Uhr, 25 E um 15 Uhr, 15 E um 22 Uhr umgestellt worden war, wurde wenige Tage später wiederum eine Blutzuckertageskurve aufgenommen (Kurve 4b). Die Nüchternblutzuckerwerte sind annähernd normal, die Kurve hat einen flachen Verlauf. Pat. ist in der Folgezeit bei gleicher Einstellung auf demselben Niveau geblieben, wie nachstehende Blutzuckernüchternwerte entnehmen lassen: am 12. Februar 1928 137 mg%, am 17. Februar 1928 127 mg%, am 18. Februar 1928 134 mg%.

Um dem Einwande zu begegnen, dass die Normalisierung des Blutzuckers im vorliegenden Falle weniger der protrahierten Insulinierung zuzuschreiben sei als der konsequent durchgeführten Diät-Insulinkur, wurde ab 2. März 1928 in einer dritten Versuchsperiode wiederum die erste Art der Insulinverteilung (um 7 Uhr, um 11½ Uhr, um 17½ Uhr) bei gleichbleibender Kost angewandt. Die am 6. März 1928 ermittelten Blutzuckertageswerte waren die folgenden:

Blutzucker um	6½ Uhr:	202 mg%	7 Uhr:	20 E Insulin
„	„ 11	„ : 98 „ %	11½ „ :	15 E „
„	„ 15	„ : 84 „ %	17½ „ :	15 E „
„	„ 17	„ : 250 „ %		
„	„ 20	„ : 218 „ %		
„	„ 22	„ : 136 „ %		
„	„ 7	„ : 192 „ %		

Bei allen auf obige Weise, d. h. in gleichmäßigen Abständen von etwa 8 Stunden (7 Uhr, 15 Uhr, 22 Uhr), insulinieren Zuckerkranken mittelschwerer und schwerer Art gelang es, eine gleichmäßige, nur geringfügige Schwankungen aufweisende Blutzuckertageskurve mit normalen bzw. nahezu normalen morgendlichen Werten zu erzielen. Dabei konnte in manchen Fällen, keineswegs immer, noch an Insulin gespart werden. Besonders hervorgehoben sei, dass bei keinem nach dieser Methode behan-

delten Zuckerkranken im Gefolge der abendlichen (22 Uhr) Injektion eine nächtliche Hypoglykämie eingetreten ist. Auf diesen Punkt richteten wir unsere besondere Aufmerksamkeit, da in der Literatur vielfach vor Insulininjektionen nach dem Abendessen wegen der Gefahr der Hypoglykämie gewarnt wird. Diese Gefahr besteht bei der von uns vorgenommenen Insulinverteilung nicht, da die Wirkung der vorherigen Insulinspritze bereits abgeklungen ist und die abendliche Spritze einen infolge der Abendmahlzeit im Anstieg befindlichen Blutzucker antrifft. In dem durch die protrahierte Insulinierung zuwege gebrachten gleichmäßig normalen Ablauf des Blutzuckers erblicken wir einen therapeutischen Fortschritt. Denn die sehr erheblichen Schwankungen des Blutzuckers, die nach der früher üblichen Methode bei schwerem Diabetes kaum zu vermeiden sind, stellen an die regulatorischen Funktionen der Zelle erhöhte Ansprüche. Wurden doch nicht selten Blutzuckerschwankungen von 200 mg% innerhalb weniger Stunden beobachtet. Hauptanwendungsgebiet für die oben beschriebene protrahierte Insulinbehandlung stellt der fortgeschrittene Diabetes mit schwer bekämpfbarer morgendlicher Hyperglykämie dar.

#### XLVIII.

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin.

### **Zur Physiologie und funktionellen Pathologie des Wasserhaushalts<sup>1)</sup>.**

Von

**K. Dresel und Z. Leitner (Berlin).**

Mit 3 Abbildungen.

Unsere Untersuchungen über den Wasserhaushalt gingen aus von der Überlegung, dass bei der Diurese zentral-nervöse vegetative Regulationsmechanismen eine Rolle spielen, dass weiter diese vegetativen Regulationsmechanismen auf ganz bestimmte Veränderungen des strömenden Blutes, wie Temperatur, Zuckergehalt, Druck usw. reagieren und dass es bisher noch nicht gelungen ist, den Faktor im Blut festzustellen, der für die Auslösung der Diurese auf dem Wege über die vegetativen Regulationszentren verantwortlich zu machen ist.

Wir beschäftigten uns daraufhin mit der Frage, welche Vorgänge im Blutkreislauf sich abspielen, wenn Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder 4%ige Kochsalzlösung getrunken werden. Ich kann wegen der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit nicht auf die zahlreichen

<sup>1)</sup> Der Vortrag konnte wegen Überlastung der Tagesordnung nicht gehalten werden.

Untersuchungen eingehen, die bereits von anderer Seite hierüber veröffentlicht worden sind, ich möchte nur zusammenfassend sagen, dass weder die Bestimmung des Kochsalz- noch die des Eiweiss- noch die des Erythrozytengehaltes des Blutes Veränderungen aufgedeckt hat, die der Diurese parallel gehen.

Der Fehler all dieser Untersuchungen liegt darin, dass man glaubte, einen Flüssigkeits-Ein- bzw. -Ausstrom an der Konzentration irgendeines Blutbestandteiles messen zu können. So basieren die sehr exakten und wichtigen Untersuchungen von Marx aus der Siebeckschen Schule auf der Voraussetzung, dass die Zahl der kreisenden roten Blutkörperchen konstant ist und Hämoglobinbestimmungen deshalb Rückschlüsse auf einen Wassereinstrom gestatten.

Ich will Ihnen zunächst zeigen, dass diese Voraussetzung falsch ist und dass daher die aus den an sich völlig richtigen Untersuchungen gezogenen Schlüsse falsch sein mussten.

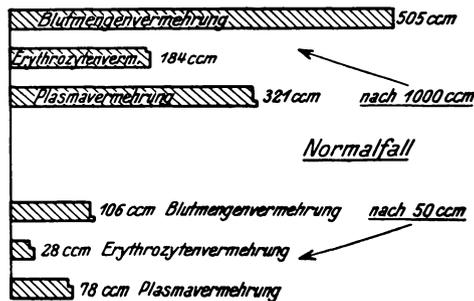


Abb. 1.

Marx hat gefunden, dass die Hämoglobinwerte nach Wassertrinken zwar um ein geringes absinken, dass aber kein Unterschied besteht, ob 50 oder 1000 ccm Wasser getrunken werden, während doch die Diurese nach der grösseren Flüssigkeitszufuhr eine sehr viel erheblichere ist.

Welcher Unterschied zwischen dem Trinken kleiner und grosser Flüssigkeitsmengen besteht, erkennt man ohne weiteres dann, wenn man die Veränderung der zirkulierenden Blutmenge verfolgt. Wir haben diese mit der Trypanrotmethode bestimmt, die bei einiger Übung ganz ausgezeichnete Resultate ergibt.

Die Abb. 1 zeigt Ihnen die Vermehrung der Plasmamenge, der Erythrozytenmenge und der Blutmenge  $\frac{1}{2}$  Stunde nach dem Trinken von 50 bzw. 1000 ccm Tee bei dem gleichen Patienten unter absolut den gleichen sonstigen Bedingungen. Nach 50 ccm steigt die Blutmenge um 106 ccm an und hieran ist die Plasmamenge mit 78 ccm, die Erythrozytenmenge mit 28 ccm beteiligt. Nach 1000 ccm Tee steigt die Blutmenge in diesem Falle um 505 ccm an, wovon 321 ccm auf die Plasmamenge und 184 ccm auf die Erythrozytenmenge entfallen.

Man kann leicht berechnen, dass in der Tat die Veränderung der Hämoglobinwerte etwa die gleiche ist, ob wir 50 oder 1000 ccm Tee zu trinken geben. Das ist die Folge des von uns nach Wassertrinken

zum ersten Male gesehenen Einstroms von Erythrozyten in das kreisende Blut. Dieser Einstrom von roten Blutkörperchen ist zwar individuell etwas verschieden, aber immer abhängig von der Grösse der zugeführten Flüssigkeitsmenge.

Ich brauche nicht zu betonen, wie zweckmäßig dieser Erythrozyten-einstrom nach grosser Flüssigkeitszufuhr ist. Er verhindert eine Verarmung des Blutes an roten Blutkörperchen nach Wassertrinken.

Woher stammen diese vielen roten Blutkörperchen, die nach Wassertrinken in den Kreislauf geworfen werden?

Auch diese Frage glauben wir völlig geklärt zu haben. Nach den Untersuchungen von Barcroft wandten wir von vornherein unsere Aufmerksamkeit der Milz zu. Es war uns möglich, bisher sieben Patienten, denen die Milz aus den verschiedensten Gründen herausgenommen war, hinsichtlich ihrer Reaktion auf Wassertrinken zu untersuchen.

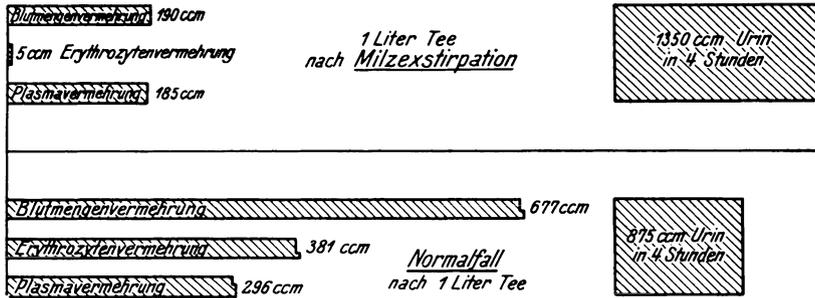


Abb. 2.

In der Abb. 2 stelle ich Ihnen das Ergebnis derartiger Versuche bei Milzextirpierten und bei einem Normalfall gegenüber. Sie sehen, dass  $\frac{1}{2}$  Stunde nach dem Trinken von 1000 ccm Tee im Gegensatz zu dem vorhin geschilderten Verhalten beim Normalen, die Milzextirpierten, keinerlei Vermehrung der Erythrozyten erkennen lassen. Die zu beobachtende Blutmengenvermehrung wird allein durch die Plasmavermehrung bedingt. Da sie viel geringer ist als beim Normalen, konnte Marx auch hier keinen Unterschied in den Hämoglobinwerten in Vergleich zu anderen Patienten finden.

Die nächste Frage, die wir uns vorlegen mussten, war die, ob das beobachtete unterschiedliche Verhalten der Milzextirpierten eine geänderte Diurese bedingt. Das ist in der Tat der Fall. Wir haben regelmäßig beim Milzextirpierten eine überschüssige Diurese beobachtet, wie in Abb. 2 zu erkennen ist.

Schon aus diesem Befund geht hervor, dass die Diurese nicht etwa eine Funktion der Blutmenge selbst ist, da trotz grösserer Blutmengenvermehrung beim Normalen die Diurese kleiner ist als beim Milzextirpierten.



Schliesslich sind die Eiweisswerte  $\frac{1}{2}$  Stunde nach dem Trinken von 500 ccm der verschiedenen Flüssigkeiten verzeichnet. Die angeführten Werte beziehen sich, wie auch bei den eben besprochenen, auf den Durchschnitt von je fünf bis sieben untersuchten Patienten.

Im Gegensatz zu den Blutmengen- und Kochsalzwerten sehen wir hier insofern eine gewisse Einheitlichkeit, als die Eiweisswerte immer eine Neigung zum Herabgehen aufweisen. Das Absinken geht nun aber durchaus nicht immer der Grösse der Diurese parallel, wie das auch Veil und andere beobachtet haben. Wir können aber aus diesen Werten im Zusammenhang mit der Blutmengenbestimmung das eine schliessen, dass nach dem Trinken regelmäßig Wasser in die Blutbahn einströmt, selbst dann, wenn die Blutmenge geringer wird. Die Zusammensetzung dieser Flüssigkeit wird zwar sehr schnell der Zusammensetzung des Blutplasmas angeglichen. Hinzu kommt der Einstrom der roten Blutkörperchen aus der Milz. Da aber das Hineingelangen schon von kleineren Mengen Wasser ins Blut Diurese auslöst, so halten wir uns für berechtigt anzunehmen, dass die Diurese nach Flüssigkeitszufuhr und wohl die Diurese überhaupt die Folge eines Wassereinstroms ist, dessen Grösse nicht absolut gemessen werden kann, eben deshalb, weil sehr schnell Kochsalz und andere Substanzen aus den Geweben an diese Flüssigkeit abgegeben werden.

Wenn ich das Ergebnis dieser Untersuchungen zusammenfassen darf, so haben wir festgestellt, dass nach dem Trinken von Wasser grosse Blutkörperchenmengen in die Blutbahn einzuströmen pflegen, dass diese Erythrozyten aus der Milz stammen, da Milzexstirpierte dies Phänomen nicht zeigen und schliesslich, dass das gemeinsame bei allen zur Diurese führenden Veränderungen der Nachweis eines Wassereinstroms in die Blutbahn ist, weshalb wir meinen, dass dieser Wassereinstrom regulatorisch die Diurese auslöst.

## II.

### Die klinische Bedeutung der Reaktion nach Reid-Hunt<sup>1)</sup>.

Von

G. v. Bergmann (Berlin).

Mit 4 Tabellen.

Reid-Hunt stellte in einer Reihe von Arbeiten, die von 1905 an datieren, fest, dass die Verfütterung von Schilddrüsen und Schilddrüsenpräparaten bei der weissen Maus die Dosis letalis von Azetonitril deutlich und regelmäßig erhöht. Hält man sich streng an die von ihm ausgearbeitete Methodik, so ist dieser biologische Test so scharf, dass

<sup>1)</sup> Die Untersuchungen werden in der Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 108, ausführlich von v. Bergmann u. Goldner publiziert.

Haffner und Komijama im pharmakologischen Institut in München unter Straub die Reid-Huntsche Reaktion geradezu als brauchbar erwiesen haben zur Standardisierung von Schilddrüsenpräparaten und diese nach ihrer Azetonitrileinheit auswerten. Vom Vorgang selbst lässt sich nur aussagen, dass Azetonitril erst nach Abspaltung der Methylgruppe giftig wird und die Blausäure durch Rhodanbildung (auch die Ausscheidung des  $\text{CH}_3\text{CN}$  spielt eine Rolle) die Giftigkeit verliert. Irgendwelchen biologischen Umstellungen, die durch die Schilddrüse und am unmittelbarsten durch Thyroxin hervorgerufen werden, verdankt die Maus die Erhöhung der Dosis letalis.

Reid-Hunt, Ghedini und andere Autoren konnten zeigen, dass auch Basedow-Blut, an Mäuse verfüttert, nach sechs bis acht Tagen die Giftfestigkeit hervorruft. Es ist aber die Reid-Huntsche Reaktion keineswegs spezifisch. Nur wenn man die Tiere bei gleichmäßiger Stalltemperatur hält, auch bei ganz gleichmäßiger Kost, Hafer und Wasser, gleiches Material wählt und am besten nur Männchen, kommt man zu Resultaten, die genau auszutitrieren sind.

Mein altes Interesse für jene Menschengruppe, die ich als „vegetativ stigmatisiert“ bezeichne, und die, wenn auch in ganz geringem Maße, viele Ähnlichkeiten mit dem Morbus Basedowii haben, legte es meinem früheren Mitarbeiter R. Salomon nahe, die Reid-Huntsche Reaktion bei diesen Stigmatisierten in Anwendung zu bringen. Seine Resultate an 9 Fällen sind im „Archiv für klinische Medizin“ im Vorjahre niedergelegt. Es lag mir nun daran, eine ganz breite Basis für diese Resultate zu gewinnen.

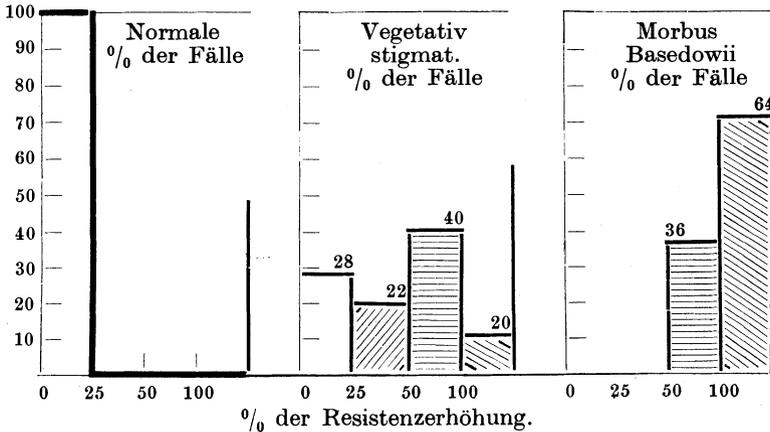
Tabelle I.

	Zahl der untersuchten Fälle	Reid-Huntsche Reaktion	
		positiv	negativ
Morbus Basedowii. . .	23	23	0
Veget. Stigmat. . . . .	124	91	33
Normale Indiv. . . . .	30	0	30
Phthisen . . . . .	9	6	3
Urämie . . . . .	7	7	0

Zwei Tabellen zeigen, dass wir bei Gesunden niemals einen positiven Reid-Hunt gefunden haben, soweit sie nicht jene „Stigmatisierung“ zeigten. Beim ausgesprochenen Basedow war die Reaktion ausnahmslos positiv, bei jenen Stigmatisierten in 71% der Fälle positiv, in 29% negativ. Man kann einwenden: waren es nicht Basedowoide oder Formes frustes? Wir haben nur solche Individuen in die Gruppe eingereiht, die keinen erhöhten Grundumsatz boten. Es wird nicht bestritten, im Gegenteil betont, dass völlig fließende Übergänge von der

Krankheit zur Norm vorhanden sind, und wenn ich solche Stigmatisierten als praktisch gesund bezeichne, so geschieht es nur, weil sie voll leistungsfähig sind und keinerlei Klagen haben. (Tabelle II zeigt in Prozent der Untersuchten die Stärke der Reaktion.)

Tabelle II.



Dasselbe, wenn auch in ganz anderer Deutung, meinte offenbar auch Eppinger, wenn er von der „krankhaft gesteigerten“ Vagotonie die „vagotonische Disposition“ trennte, und J. Bauer, wenn er von der „thyreotischen“ Konstitution spricht im Gegensatz zu den Thyreotoxikosen.

Handelt es sich wirklich um eine Gruppe gesunder Menschen, mag sie angeboren oder erworben vorkommen — ich glaube, dass beides zu Recht besteht —, so liegt in der Häufigkeit des positiven Reid-Hunt ein Hinweis für ein hormonales Moment oder vorsichtiger, eine humorale Abweichung, bei einer Gruppe von vegetativ Stigmatisierten. Es wäre wohl zum ersten Male, dass eine Konstitution (nicht nur als Erbanlage gemeint) sich humoral nachweisen liesse. Beim Phthisiker mit Glanzauge, Tachykardie und Schweissen sehen wir das Auftreten ähnlicher Erscheinungen, aber wenn wir übereinstimmend mit Ghedini auch bei der Urämie eine positive Reaktion finden, so weist uns das darauf hin, dass auch andere Stoffe im Blut die Reaktion hervorrufen können. Es ist sicher nicht Thyroxin allein, und wir haben Anlass, an Substanzen zu denken, die im Blute fermentativ-katalytisch ebenfalls die Wandlungen in der Maus hervorbringen, so dass jene Giftfestigkeit gegen Azetonitril entsteht. Darüber haben sich schon Vorstellungen gebildet, sie scheinen mir noch nicht spruchreif. Aber abgesehen von der Möglichkeit, diese Stigmatisierten zu erfassen, wenn Sie wollen, eine solche „Miniatur“ des Basedow, dass er kein „Morbus“ mehr ist, gelang es uns auch, unklare Tachykardien durch die Reid-Huntsche Reaktion als wahrscheinlich thyreotoxisch zu erweisen, und im Verlauf des Basedow gelegentlich

den Parallelismus: Grundumsatzstärke des Reid-Hunt und klinische Besserung zu konstatieren. (Siehe Tabelle III.)

Tabelle III.

Datum {	1927 14. VI.	1927 28. VI.	1927 3. VII.	1927 12. VII.	1927 23. VII.	1927 7. VIII.	1927 22. IX.	1928 7. III.
Grundumsatzsteigerung	+ 120	+ 124	—	+ 117	+ 98	—	+ 68	+ 23
Resistenz- erhöhung	> 100	> 100	+ 100	+ 100	+ 50	+ 50	—	+ 25

Günstiger klin. Verlauf eines schweren Falles von Morbus Basedowii.

In der Methodik gewann Goldner dadurch einen wesentlichen Fortschritt, dass er die Fütterung mit Blut aufgeben konnte, weil man bei subkutaner Injektion von  $\frac{1}{2}$  ccm Serum an drei aufeinander folgenden Tagen schon am vierten Tag den maximalen Ausschlag erhält. Er basiert hierbei auf grossen Reihenversuchen. (Siehe Tabelle IV.)

Tabelle IV.

Vorbehandlung pro die $\frac{1}{2}$ ccm Serum subkutan	Reid-Hunts Reaktion
1 Tag	negativ
2 Tage	schwach positiv
3 Tage	maximal
4 Tage	maximal
5 Tage	maximal

L.

Aus der II. Mediz. Klinik München.

Vorstand: Prof. Friedrich v. Müller.

## Die Wirkung des synthetischen Thyroxins bei Menschen mit normaler und gesteigerter Schilddrüsenfunktion.

Von

Dr. Hanns Baur (München).

M. D. u. H.! In Versuchen über die Wirkung des Thyroxins beim Menschen mit normaler Schilddrüsenfunktion, die ich gemeinsam mit Gustav Loewe ausgeführt habe, sah ich bei wochenlangen Gaben von 3 bis 4 mg Thyroxin täglich das Auftreten thyreotoxischer Zu-

stände wie Nervosität, Zittern, Herzklopfen, Tachykardie bis 130, Schweißse, Haarausfall, Appetitlosigkeit und Durchfälle. Bei Dosen von 1 bis 2 mg täglich und begrenzter Anwendungszeit konnte ich mit dem stets verwendeten synthetischen Thyroxin der Firma Hoffmann-La Roche Basel die von Löhr und Freydank, Knipping, Schittenhelm und Eisler u. a. am Menschen gefundenen Grundumsatzerhöhungen bis zu höchstens 140% frei von toxischen Zeichen erhalten. Die Grundumsatzerhöhung war meist begleitet von einer Steigerung der Wasserausfuhr, die nicht immer durch die Nieren ihren Weg zu nehmen braucht. So gelang es z. B. bei einer Nephrose 30 Liter Wasseransammlungen aller Art hauptsächlich durch den Darm in Form von täglich zehn bis zwölf wässrigen Stühlen und durch die Haut bzw. Atmung zu entfernen. Eine entfettende Wirkung ist nur durch genaue Kosteneinstellung zu gewährleisten, weil eine Überkompensation des gesteigerten Stoffwechsels durch ungeheueren Appetit sogar zur Gewichtszunahme führen kann. Bei Steigerung der Thyroxindosen kommt es gerade bei Fettsüchtigen sehr bald zu toxischen Erscheinungen besonders von seiten des Herzens. Die individuelle Empfindlichkeit gegen Thyroxin ist verschieden.

Auf der Berner Kropfkongferenz 1927 wurde von Breitner aus der Eiselsbergschen Klinik und von mehreren anderen Vortragenden der Verdacht ausgesprochen, dass der genuine Basedow bzw. die durch Jodgebrauch bei Kropfigen entstandene Hyperthyreose vielleicht nicht so sehr auf einer Überproduktion an Thyroxin als auf einer besonderen Empfindlichkeit des Organismus gegenüber Thyroxin auf Grund vagotonischer oder sympathikotonischer Einstellung beruhen. Ich habe deshalb unter Mitarbeit von Fräulein Köchler mit einheitlicher Methodik Menschen mit normaler Schilddrüsenfunktion und solche mit verschiedenartigen Hyperthyreosen untersucht. Es wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen, nachdem vorher durch mehrfache Kontrolle des Grundumsatzes gut übereinstimmende Werte erhalten waren, je 2 bis 3 mg Thyroxin (subkutan oder per oral) verabreicht. Der Grundumsatz wurde täglich unter einfachsten Bedingungen untersucht. Die Messung des Pulses und die Beobachtung klinischer Zeichen ist unbedingt nötig, da Puls und übrige Symptome häufig in ihrem gemeinsamen Verhalten von dem des Grundumsatzes abweichen und andersartigen Einflüssen zu unterliegen scheinen. Wir haben uns stets gegen eine Messung der Schilddrüsenfunktion nach der Prozentzahl des Grundumsatzes, besonders auch in Fällen von Grundumsatzerniedrigung gewandt. Das Gewicht zeigt nach Thyroxin Senkung und Steigerung, wir haben auf die Rolle der Nahrungszufuhr und des Wasserhaushaltes hingewiesen und möchten aus den schwer übersehbaren Gewichtsverhältnissen keine Schlüsse ziehen.

Bei der angewandten Methode steigt der Grundumsatz der Normalen vom ersten Tag an bis zu einer Höhe von ungefähr 130%, welche am sechsten Versuchstag, also drei Tage nach Absetzen des Thyroxins

erreicht wird. Toxische Symptome wie Tachykardie von 100 bis 110, Empfindung von Herzklopfen treffen häufig auf den dritten bis fünften Tag.

Wir verabreichten dieselbe Thyroxinmenge Menschen mit mittelschweren bis schwersten Hyperthyreosen, deren Grundumsatz zu Anfang bei 130 bis 170% der Norm stand.

In fünf von dreizehn Fällen beobachteten wir Steigerung des Grundumsatzes, die in ihrer Grössenordnung von 10 bis 37% des Ausgangswertes mit den bei Normalen gefundenen Erhöhungen Übereinstimmung zeigte. Wesentlich verschieden vom normalen Verhalten war die Art des Ablaufs, die eine Trennung in zwei gleichgrosse Phasen erkennen lässt. Voran geht meistens eine leichte Senkung, zwischen erster und zweiter Phase liegt eine Rückkehr zur Norm. Puls und toxische Symptome wurden zwischen dem dritten und sechsten Tag meist unerheblich gesteigert. Dieses Symptom kann wohl in Anbetracht der Schwere der Fälle nicht im Sinne einer Überempfindlichkeit gedeutet werden, hielt uns aber von einer Erhöhung der Thyroxindosierung natürlich ab.

Die Mehrzahl der untersuchten Hyperthyreosen, und unter ihnen gerade die schwersten Fälle mit 150 bis 170% Ausgangswert des Grundumsatzes, zeigten ein grundsätzlich anderes Verhalten. Thyroxin bewirkte bei ihnen entweder gar keine Grundumsatzerhöhung oder eine beträchtliche Erniedrigung desselben. In vier Fällen war ausser leichter Neigung zum Abfall keine bemerkenswerte Veränderung des Grundumsatzes festzustellen. Bei einem ausgesprochenen genuinen Vollbasedow mit Glykosurie wurde eine Pulssenkung von 80 auf 66 vermerkt. Weitere vier Fälle zeigen eindrucksvolle Grundumsatzerniedrigungen nach Thyroxin und zwar von 142 auf 109, 120 auf 109, 170 auf 150, und 149 auf 113. Puls und übrige Symptome wurden meist im Sinne einer Steigerung beeinflusst, in zwei Fällen sank aber auch der Puls um 16 bis 20 Schläge und das Allgemeinbefinden wurde besser. Auch diese Wirkung war wie alle Thyroxineffekte nur von vorübergehender Art.

Die Überempfindlichkeit hyperthyreotischer Menschen gegen Thyroxin muss somit verneint werden.

Aus den angegebenen Versuchen geht sogar in vielen Fällen eine Senkbarkeit des Grundumsatzes durch Thyroxin im Gegensatz zu der Steigerung beim Normalen hervor. Steht diese Tatsache im Widerspruch zu unseren Befunden, dass die Thyroxinüberhäufung beim normalen Menschen thyreotoxische Symptome hervorrufen kann? Der Beweis einer unmittelbaren Thyroxinwirkung ist in den Versuchen am Menschen nicht erbracht, weil eine Latenzzeit von mindestens sieben Stunden bis zum Eintritt der Thyroxinwirkung notwendig ist. Romeis konnte fünf Minuten nach Thyroxinzufuhr weder im Blut noch in den Organen von Versuchstieren mittels des Kaulquappenversuchs Thyroxin nachweisen, während ein Thyroxinblutgemisch nach mehreren Stunden ungeheuer toxisch wirkte. Das Thyroxin enthält 65% Jod. Die Avidität der Schilddrüse für Jod ist bekannt und kann

durch Entfärbung Lugolscher Lösung leicht gezeigt werden. Ich verweise auf die vor einem Jahr hier vorgetragenen Jodbilanzversuche von Veil und Sturm bei Hyperthyreose und die Joduntersuchungen von Jansen und Robert aus unserer Klinik. Wir haben uns deshalb die Frage zur Prüfung vorgelegt, wie weit das in unseren Thyroxingaben enthaltene Jod bei den untersuchten Patienten wirksam sei.

Wir fanden bei ähnlicher Versuchsanordnung einige Male gute Übereinstimmung zwischen dem Thyroxin- und dem Jodeffekt. So wurde einmal der Grundumsatz durch Thyroxin um 32%, durch Jod um 25%, ein andermal durch Thyroxin und Jod in gleicher Weise um 10% gesenkt. Bei fast allen Fällen fanden wir die typische aus amerikanischen und deutschen Arbeiten wohlbekannte zweiphasische Jodwirkung, deren erste Phase der Besserung zur Vorbereitung von Operationen benützt werden kann. Die Wirkung des Jods auf den Puls war eine Senkung um 8 bis 36 Schläge, ebenso eindeutig wurden die klinischen Symptome vorübergehend gebessert. Das Gewicht zeigte auffallende Zunahme. Der Gedanke, dass bei der merkwürdigen häufigen Senkung des Grundumsatzes durch Thyroxin das darin enthaltene Jod bei Hyperthyreosen eine besondere Rolle spiele, ist also experimentell gerechtfertigt.

Bei den Jodversuchen hat sich Dijodtyrosin (gewissermaßen das halbe Thyroxinmolekül), das im Tierversuch und am wachsenden Menschen in grossen Dosen schilddrüsenartig wirken soll und das sich bei meinen Versuchen am normalen Menschen als wirkungslos erwies, in keiner Weise von einer anderen Jodverbindung unterschieden.

Unter den untersuchten Fällen befanden sich genuine und durch Jod hervorgerufene Hyperthyreosen. In der Reaktion auf Thyroxin war kein durchgreifender Unterschied zwischen beiden Kategorien zu bemerken. Die Gruppe der Grundumsatzsteigerungen und des unbeflussten Grundumsatzes besteht je zur Hälfte aus beiden, die Gruppe der Grundumsatzerniedrigungen sogar nur aus Jodthyreotoxikosen.

Die jodvorbehandelten Fälle reagierten auf die Jodgaben mit deutlicher neuerlicher vorübergehender Senkung des Grundumsatzes. Trotz des gefährlichen Zustandes, welchen die protahierte Jodbehandlung bei diesen Fällen hervorgerufen hatte, wirkte Jod neuerdings vorübergehend dämpfend. Veil hat auf der Berner Konferenz einen Fall von Jodhyperthyreose erwähnt, bei dem dieselbe Jodbilanz wie bei einer genuine Hyperthyreose gefunden wurde. Gefährlich ist die zweite Phase des Wiederanstiegs im Grundumsatz, die auch bei uns nicht ausblieb und nur durch die Kürze der Medikation niemals beträchtlich über das Ausgangsniveau führte, wie sie es bei längerer Medikation zu tun pflegt. Das Wielange ist beim Jod und bei der Schilddrüsenbehandlung mindestens ebenso wichtig als das Wieviel, worauf Friedrich Müller öfters hingewiesen hat. Nach der Widerlegung der Vermutung, dass die Hyperthyreose eine Überempfindlichkeit gegen Thyroxin darstelle, interessierte es uns, eine Gruppe von vegetativ labilen Patienten,

bei denen von seiten der Schilddrüse keine Störung vorlag, zu untersuchen. Wir fanden bei ihnen ebenso wie bei gewissen Fettsuchtsfällen z. T. stark erhöhte Reaktion auf die angewandten Thyroxinmengen. Vorübergehende Grundumsatzerhöhungen von 100%, Tachykardie bis 160 und heftige Klagen über nervöse Symptome können bei solchen labilen Menschen als der stärkste Ausdruck individueller Verschiedenheit in der Reaktion auf Thyroxin angesehen werden.

## LI.

### Über den Kreislauf bei Basedow.

Von

Privatdozent Dr. S. Lauter.

Die Veränderungen des Kreislaufs beim Basedow wie bei thyreotoxischen Krankheiten überhaupt sind, was die Pulsfrequenz und Rhythmusstörungen anbelangt, einigermaßen bekannt. Über die Veränderungen des Minuten- und Schlagvolumens jedoch wie über die Grösse der peripheren Ausnützung liegen kaum zahlenmäßige Angaben vor. Lediglich Plesch berichtete von einer Vergrößerung des Minutenvolumens beim Basedow. In gemeinsamer Arbeit mit Herrn Baumann habe ich eine Reihe schwerer und leichter thyreotoxischer Störungen mit der Jodethylmethode von Henderson und Haggard untersucht, über deren Ergebnis ich hier kurz berichten möchte.

Es war von vornherein anzunehmen, dass mit dem gesteigerten Bedarf an Sauerstoff auch die Strömungsgeschwindigkeit zunehmen musste. In der folgenden Tabelle sind die Fälle nach der Grösse der Sauerstoffwechselsteigerung geordnet, und zwar habe ich der besseren Übersicht wegen nur die prozentuale Steigerung angegeben. Daneben finden Sie die Werte für das Minutenvolumen, unmittelbar daneben die Werte für die Steigerung des Minutenvolumens gegen die Norm, in der nächsten Rubrik die Grösse des Schlagvolumens und des Pulses. Als normales Minutenvolumen wurde das Minutenvolumen eines Patienten vom Sollgewicht angegeben mit normalem Hämoglobingehalt. (Sollgewicht  $\times 72 \times 1,4$ ). Es zeigt sich ohne weiteres, einmal, dass das Minutenvolumen in sämtlichen Fällen gesteigert ist, und zwar in manchen Fällen ganz ausserordentlich. Interessant ist die Beziehung zwischen Minutenvolumen und Sauerstoffverbrauch. Es zeigt sich, dass die Steigerung des Minutenvolumens und die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs keineswegs Hand in Hand gehen und dass somit die periphere Ausnützung eine überaus wechselnde ist. Was die beiden Faktoren des Minutenvolumens anbelangt, so lässt sich ohne weiteres erkennen, dass eine Steigerung der Pulsfrequenz zwar fast immer vorliegt, dass sie aber keineswegs, wie das immer behauptet wird, mit der Steigerung des Sauerstoffverbrauchs parallel geht und dass das Schlagvolumen zwar

in den meisten Fällen klein, in manchen Fällen jedoch normalen und einmal sogar übernormalen Wert zeigt. Die Versuche sind Ruheversuche.

Ganz charakteristisch reagieren Sauerstoffverbrauch und Zirkulation der Patienten mit Thyreotoxikose auf Arbeitsbelastung. Schon auf die verhältnismäßig leichte Arbeit von 750 kg in fünf Minuten steigt der Sauerstoffverbrauch enorm an, wir fanden pro 100 kg einen Sauerstoffmehrerverbrauch von 286 bis 560 ccm.

Wenn wir auch bei Normalpersonen nicht den konstanten Sauerstoffverbrauch pro 100 kg fanden, so lagen doch alle Werte für das Requirement bei der Thyreotoxikose enorm hoch. Auch Eppinger hat dies an einem Fall von Basedow ja bereits nachgewiesen. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass der Mehrverbrauch an Sauerstoff nach drei Minuten noch nicht wie normal schon abgeklungen ist, sondern dass die Nachwirkung eine ausgeprägtere ist und längere Zeit andauert, wie dies auch von anderer Seite bestätigt wird. Die Zirkulationsgrösse, das Minutenvolumen, stieg in zwei Fällen von Basedow während der Arbeit von 9,25 auf 19,6 l und von 11,4 auf 14,6 l; in einem anderen Fall von schwerer Thyreotoxikose von 7,3 auf 10,3 l während der Arbeit. Die Zunahme erfolgt während der Arbeit, da der Puls ja schon in Ruhe meist sehr hoch ist, durch eine starke Vergrößerung des Schlagvolumens. Das Minutenvolumen nimmt während der Arbeit nicht in gleichem Verhältnis zu wie der Säurestoffverbrauch, d. h. die periphere Ausnützung steigt während der Arbeit wie in den meisten normalen und pathologischen Fällen.

Die angeführten Zahlen beweisen, dass das Herz des Basedowikers in Ruhe und speziell bei jeder Tätigkeit eine enorme Mehrarbeit leisten muss, und zwar, was besonders betont werden muss, nicht nur das linke Herz, sondern auch das rechte Herz. Wir bestimmen ja mit unserer gasanalytischen Methode das Minutenvolumen des rechten Ventrikels. Die vermehrte diastonische Füllung muss dauernd mit einer verstärkten Kontraktion beantwortet werden.

Die Gefahr der Herzmuskelschädigung rückt damit sehr nahe und die pathologisch, röntgenologisch und perkutorisch bekannte Dilatation des Basedowherzens auch nach rechts, deren Erklärung immer noch Schwierigkeiten bereitete, dürfte damit verständlich geworden sein. Die Steigerung des Minutenvolumens ist letzten Endes durch den Sauerstoffmehrerverbrauch bedingt. Immerhin muss die Frage aufgeworfen werden, warum der Sauerstoffmehrerverbrauch nicht durch eine gesteigerte Utilisation in der Peripherie kompensiert wurde. Dass eine Steigerung der peripheren Ausnützung durchaus möglich ist, zeigen die Arbeitsversuche.

Es liegt nahe, anzunehmen, dass das erhöhte Minutenvolumen nicht allein durch die primäre Änderung der peripheren Ausnützung bedingt ist, sondern dass hier zentrale Regulierungsvorgänge eine Rolle spielen, die auf nervösem Wege direkt am Herzen angreifen. Wir weisen nur auf die bekannte positive chronotrope und inotrope Wirkung des Schild-

drüsenhormons auf das Herz hin. Von Versuchsergebnissen, die in diesem Sinne sprechen, werden wir demnächst ausführlicher berichten.

Ich fasse kurz zusammen:

1. Das Minutenvolumen beim Basedow ist erhöht.
2. Sauerstoffmehrverbrauch und Erhöhung des Minutenvolumens und Steigerung der Pulsfrequenz gehen nicht parallel.
3. Die Steigerung des Minutenvolumens ist besonders bei Arbeit sehr ausgeprägt.
4. Die Nachwirkung der Sauerstoffsteigerung nach Arbeit ist erhöht.
5. Die Verbreiterung des Herzens nach rechts ist klinisch klargestellt.
6. Es liegt die Vermutung nahe, dass der Kreislauf beim Basedow nicht nur durch periphere, sondern auch durch zentrale Regulation erhöht ist.

## LII.

### Die Beeinflussung des Blutjodspiegels durch Funktionsänderungen der Ovarien.

Von

Otto Kesselkaul (München).

M. D. u. H.! Die Beeinflussung des Blutjodspiegels durch Funktionsänderungen der Ovarien habe ich gemeinsam mit Herrn Dr. Jahn untersucht.

Zunächst zeigte sich bei der Menstruation ein Anstieg des Blutjodspiegels am ersten Menstruationstag, wie es vor uns die Herren Veil und Sturm sowie Maurer und Diez schon feststellen konnten. Die Steigerung beträgt unter Bezugnahme auf den Jodspiegel im Intervall etwa 30 bis 40%. Während der Menstruation sinkt der Jodspiegel allmählich zurück auf die Höhe, die er im Intervall zeigt. Der Anstieg erfolgt nicht plötzlich mit dem Einsetzen der menstruellen Blutung, sondern beginnt bereits in den letzten Tagen vor der Menstruation.

Bemerkenswerte Veränderungen konnten wir bei thyreotoxischen und myxödematösen Patientinnen feststellen. Bei Thyreotoxikose mit kurzdauernder Menstruation beträgt die Steigerung am ersten Menstruationstag 60 bis 80%. Bei Patientinnen mit myxödematösen Zügen und solchen mit sehr starken und langdauernden Blutungen ist nur eine Steigerung von 10 bis 15% zu beobachten; also eine, der Norm gegenüber sehr geringe Steigerung.

Die Untersuchungen des Menstrualblutes ergaben ausserordentlich hohe Werte. Wir fanden bei Menorrhagien einen Jodgehalt von durchschnittlich 40 bis 50  $\gamma\%$ ; dagegen bei kurzdauernder Menstruation Werte bis zu 160  $\gamma\%$ . Es besteht kein direktes Verhältnis zwischen

dem Blutjod und dem Jodgehalt des Menstrualblutes. Die hohen Jodwerte im Menstrualblut sind mit grösster Wahrscheinlichkeit auf eine Jodspeicherung im Uterus zurückzuführen.

Im Verhältnis zum physiologischen Durchschnittswert ist der Blutjodspiegel im Klimakterium erhöht. Die Steigerung ist um so höher, je stärker die klimakterischen Beschwerden sind. Die Erhöhung überdauert in manchen Fällen die Klimax. Ganz ähnlich lagen die Verhältnisse nach operativer oder Röntgensterilisation. Dagegen ist keine Abweichung von der Norm festzustellen, wenn nur ein Ovar entfernt ist.

Aus unseren Untersuchungen geht eine bemerkenswerte Verknüpfung zwischen der ovariellen Tätigkeit und dem Blutjodspiegel hervor. Mit dem Beginn der Menstruation tritt eine Funktionsänderung in der innersekretorischen Tätigkeit des Ovars ein und damit auch eine Gleichgewichtsstörung im vegetativen System. Die Gleichgewichtsstörung gleicht im klinischen Bild der beim langsamen Erlöschen der ovariellen Tätigkeit im Klimakterium sowie der beim plötzlichen Ausfall derselben nach operativer oder Röntgensterilisation. Die Herren Veil und Sturm haben nachgewiesen, dass der Jodspiegel bei Sympathikusreizung steigt. Die erwähnten Funktionsänderungen der Ovarien sind von denselben Änderungen des Blutjodspiegels begleitet. Wir schliessen daraus auf eine Verschiebung im vegetativen System, die durch die Sympathikuswirkung charakterisiert ist.

### LIII.

Aus der Med. Univ.-Klinik Jena, Direktor: Prof. Dr. W. H. Veil.

## **Schilddrüse und Jodverteilung im menschlichen und tierischen Organismus.**

Von

Dr. Sturm (Jena).

Mit 1 Tabelle und 4 Abbildungen.

M. D. u. H.! Gestatten Sie, dass ich Ihnen in Kürze über die wichtigsten Ergebnisse einer Arbeit berichte, die uns seit etwa zwei Jahren beschäftigt. Die Bearbeitung der Jodstoffwechselprobleme drängte uns zu der Fragestellung: Besitzt der Körper ausser in der Schilddrüse auch in seinen übrigen Organen einen nennenswerten Jodgehalt? Wenn ja, wie verteilt sich das vorhandene Jod auf die einzelnen Körperorgane; welchen Einfluss hat die Schilddrüse auf diese Verteilung?

Die zur Lösung dieser Fragestellung ausgeführten Jodanalysen in Organen von Mensch, Hund und Meerschweinchen erfolgten sämtlich nach der Fellenberg'schen Jodbestimmungsmethode, in etwas modifizierter Form, d. h. unter Ausschaltung der Kolorimetrie, auf titri-

metrischem Wege allein. Die Fehlergrenze der geübten Methodik beträgt bei Organanalysen etwa 5%.

Die von uns gefundenen Werte sind in der Tab. I zusammengestellt:

Tabelle I.

Untersucher:	Mensch		Hund		Meerschweinchen	
	Buchholz, Jena		Sturm, Jena		Sturm, Jena	
Zahl der Fälle:	7		9		5	
z. B.	γ%	Gesamt-Jod γ	γ%	Gesamt-Jod γ	γ%	Gesamt-Jod γ
Schilddrüse . . . . .	29240	10234	9000	180	4700	28
Nebenniere . . . . .	296	38,5	275	5,5	1000	12
Ovar . . . . .					340	6,6
Hoden . . . . .	16,5	3,3	25	4		
Milz . . . . .	335	302	99	13,9	1400	14
Pankreas . . . . .	44	29	43	8,6		
Leber . . . . .	102	2030	39	107	100	28
Thymus . . . . .	80	5,6	46	3,2		
Skelettmuskel . . . . .	106	ca. 25150	39	ca. 1390	290	
Herzmuskel . . . . .	100	ca. 330	32	22,1	450	20
Magen - Darm . . . . .	35	ca. 490	12,5	ca. 52		
Lunge . . . . .	24	ca. 144	33,4	26,7	330	25
Knochen . . . . .	30	ca. 3000	22,3	ca. 305		
Bindesubstanz (Fett)	23	ca. 3450	12	91		
Niere . . . . .	20	40	18,5	9,6	120	9
Gehirn . . . . .	12,5	163	13,7	9,6	120	3,2
Haut (bzw. Fell) . . . . .	150	ca. 5250				
Haare . . . . .	133	ca. 400	26	179	53	33
Blut . . . . .	12	ca. 720	11	ca. 88		
Gesamt-Jod . . . . .		51779,4		2495,2		

Aus der Tabelle geht hervor: 1. sämtliche untersuchten Organe enthalten Jod in nicht unbedeutenden Mengen. Die Anschauung, dass die Schilddrüse das allein jodhaltige Organ des Körpers, das Zentrum eines intraglandulären, nicht mit dem übrigen Körper in Beziehung stehenden Jodstoffwechsels ist, besteht nicht zu Recht.

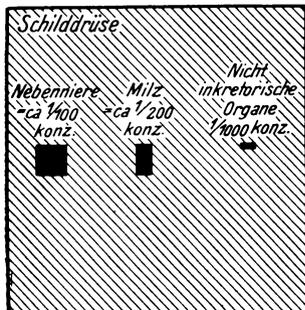
2. Die Schilddrüse ist das prozentual jodreichste Organ; neben der Schilddrüse enthalten auch die anderen endokrinen Organe einen die Jodierung des übrigen Körpergewebes erheblich überragenden Jodgehalt; so vor allem Nebenniere, Ovar, Milz, Thymus.

Betrachten wir die prozentuale Jodverteilung, die Jodkonzentration des Körpergewebes vergleichend bei Mensch und Tier, so finden wir folgende interessante Tatsache: Während beim grössten der untersuchten Lebewesen, beim Mensch, die Jodkonzentration des Gewebes ausserordentlich gering ist im Vergleich zu der der Schilddrüse, nimmt

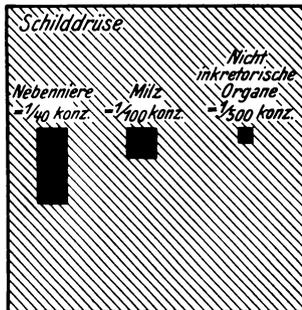
diese immer mehr zu, je kleiner die Körpermasse des untersuchten Individuums wird.

In den folgenden drei Schematas ist die Jodkonzentration der Schilddrüse als Fläche von 1 qcm dargestellt. Hiermit ist die Jodkonzentration der Nebenniere, Milz und der nicht inkretorischen Organe im gleichen Maßstab in Beziehung gesetzt. Wir sehen, dass die Jodkonzentration z. B. der Milz beim Menschen nur  $\frac{1}{200}$  der Jodkonzentration

Mensch, (Durchschnitt aus 2 Unters.)



Hund, (Durchschnitt aus 4 Unters.)



Meerschweinchen, (Durchschnitt aus 3 Unters.)

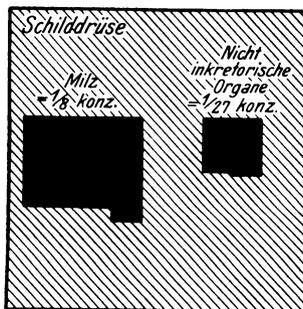


Abb. 1.

tration der Schilddrüse beträgt, beim Hunde bereits  $\frac{1}{100}$ , beim Meerschweinchen  $\frac{1}{8}$ . Entsprechend verhalten sich die übrigen Organe.

Während bei der Betrachtung der Prozentualität der Jodverteilung im Organismus die Schilddrüse stets eine übermächtige Stellung einnimmt, ändert sich das Bild, wenn wir den absoluten Jodgehalt der Körperorgane ins Auge fassen. Wir sind geradezu überrascht zu sehen, dass nunmehr die Schilddrüse aus ihrer Vormachtstellung entthront ist, dass der Jodgehalt der gesamten Körpermuskulatur die Jodkapazität der Schilddrüse weit übersteigt.

Aus Abb. 2 erkennen wir, dass vom gesamten Körperjod die Muskulatur etwa  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{2}{3}$  in sich birgt, die Schilddrüse daran nur zu  $\frac{1}{5}$  bis  $\frac{1}{10}$

beteiligt ist. Grosse Joddepots finden sich weiterhin in der Haut und im Stützgewebe (Knochen, Bindegewebe, Fett).

Unsere Untersuchungen am Hunde erstreckten sich über zwölf Monate hin. Es fiel uns dabei folgendes auf: Die Hunde, die wir im November und Dezember untersuchten, zeigten ein um die Hälfte

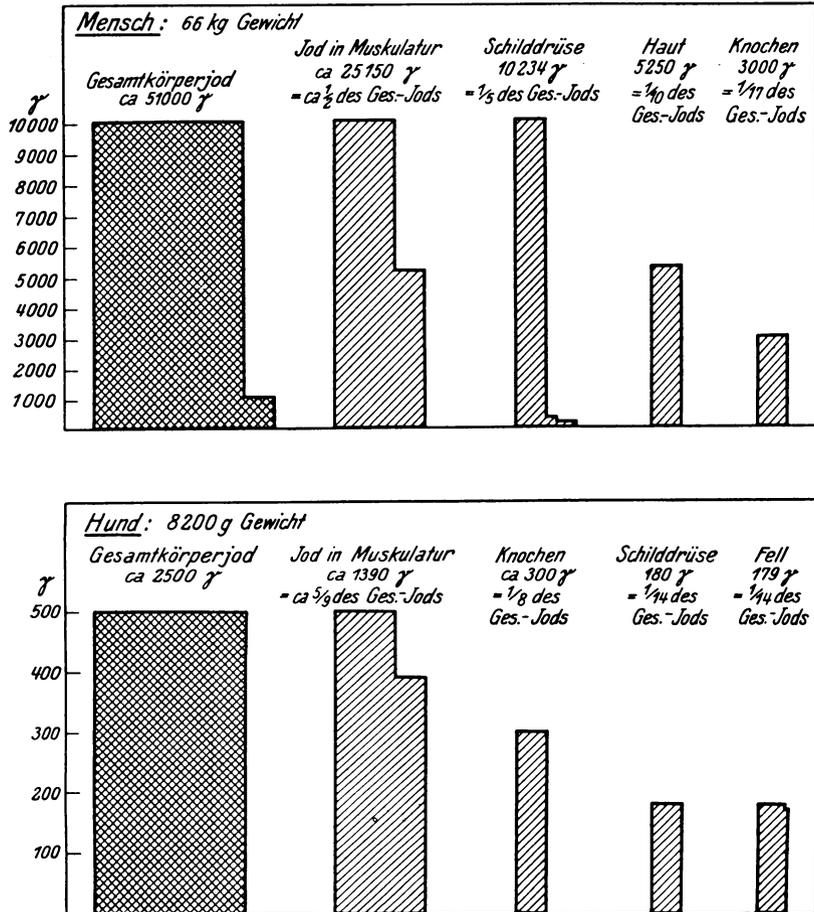


Abb. 2.

niedrigeres Jodniveau als die Hunde, die wir im Frühjahr und im Sommer bearbeiteten. Dabei veränderte sich die Verteilung des Jods über die einzelnen Körperorgane nicht: die inkretorischen Organe blieben nach wie vor jodreicher als die nicht inkretorischen.

In Abb. 3 ist der durchschnittliche Jodgehalt der nicht inkretorischen Organe als Ausdruck des durchschnittlichen Jodgehalts des allgemeinen Körpergewebes in den einzelnen Monaten dargestellt.

Sie sehen einen mächtigen Anstieg der Werte im März, ein Absinken im Oktober und Dezember.

Die Schwankungen der Jodkonzentration des Gewebes kann nicht bedingt sein etwa durch ein verschiedenes Alter oder durch verschiedene Rasse der Versuchstiere; von den neun untersuchten Hunden waren sechs aus demselben Wurf und unter absolut gleichen Ernährungsbedingungen aufgezogen; es muss sich um jahreszeitliche Schwankungen handeln. Es ist dies eine Parallele zu der schon früher gemachten Beobachtung der jahreszeitlichen Schwankungen des Blutjodgehaltes beim Menschen. (Die Blutjodkurve ist der Abb. 3 unten beigelegt.)

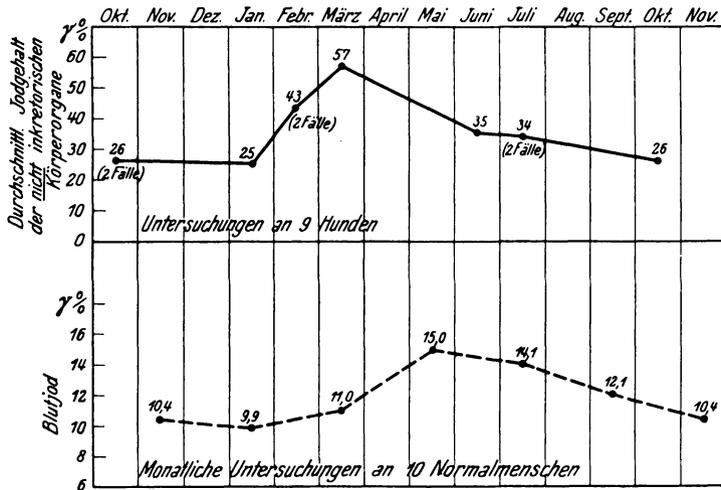


Abb. 3.

Als Schlußstein dieser ganzen Betrachtung der normalen, durch keine Jodmedikation künstlich veränderten Jodverteilung im Organismus fügen sich die Organuntersuchungen an strumektomierten Hunden ein (fünf Fälle).

Wie Abb. 4 zeigt, ist der Einfluss der Schilddrüsenexstirpation zunächst ein auffallend geringer. Das nichtthyreoides Körperjod in seiner Gesamtheit erleidet dadurch keine merklichen Veränderungen. Die Jodkonzentration des allgemeinen Körpergewebes bleibt annähernd die gleiche. Fassen wir dagegen die einzelnen Körperorgane ins Auge, so finden wir, dass die endokrinen Organe, vor allem die Nebenniere, in ihrem Jodbesitz sowohl prozentual als absolut stark gemindert sind. Während vor der Schilddrüsenexstirpation die nichtthyreoiden, endokrinen Organe durchschnittlich um das Vierfache jodreicher sind als das allgemeine Körpergewebe (die Nebenniere sogar um das Zehnfache), lässt sich die Sonderstellung dieser Organe hinsichtlich ihres Jodgehaltes nach der Operation nicht mehr feststellen.

Weiterhin fällt auf, dass die Leber und die Muskulatur, also jene Organe, die wir als Hauptglykogenspeicher kennen, durch die Schilddrüsenoperation in ihrem Jodbestand ungeschmälert bleiben, ja im Gegenteil in zwei von vier Fällen eine Zunahme des Jodgehalts aufweisen.

Wir müssen sohin einen scharfen Trennungsstrich ziehen zwischen endokrinem Jod, abhängig und reguliert von der Schilddrüse, und dem allgemeinen Gewebsjod, unabhängig von der Schilddrüse. Das endokrine Jod ist wohl der Träger des Schilddrüsenhormons, die Form des allgemeinen Gewebsjods ist uns noch völlig unbekannt. Dass den beiden Jodarten im Körper gesonderte Bedeutung im Organismus

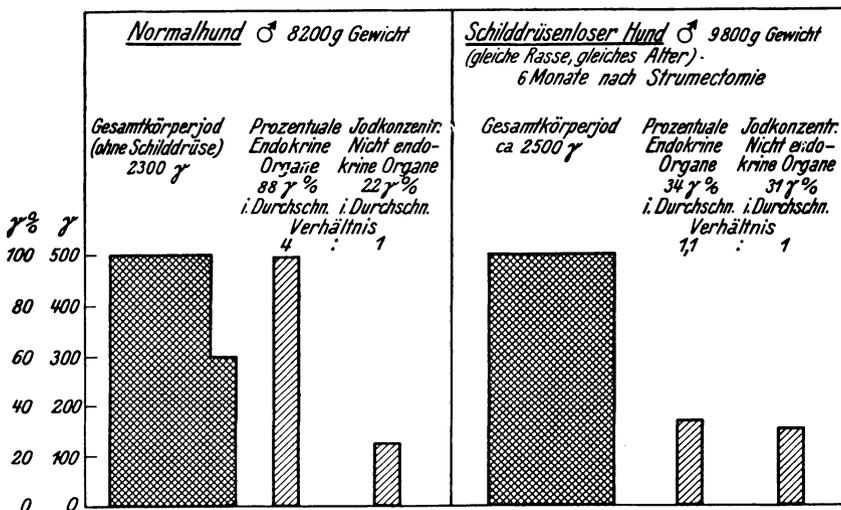


Abb. 4.

zukommt, dafür sprechen folgende Beobachtungen: Das endokrine Jod steht auch in Beziehung zur endokrinen Funktion des Organs: so mindert sich, wie Herr Buchholz an unserer Klinik nachweisen konnte, der Jodgehalt der Ovarien mit dem Erlöschen der ovariellen Funktion, in der Menopause, auf minimale kaum mehr nachweisbare Werte.

Das allgemeine Gewebsjod zeigt bemerkenswerte Verschiebungen, wenn chronische oder akute Infektionen den Körper befallen. So erweist sich ein produktiv-tuberkulöses Lungengewebe um das Doppelte jodreicher als gesunde Lungenabschnitte, die tuberkulöse Lymphdrüse eines infizierten Meerschweinchens zeigte geradezu enormen prozentualen Jodgehalt; ein tuberkulös verkäster Organteil, also nekrotisches Gewebe, ist ausserordentlich jodarm. Entzündliche Ödemflüssigkeit ist jodreicher als das Serum des gleichzeitig entnommenen Blutes. Im Karzinomknoten der Leber ist mehr Jod enthalten als in

dem umgebenden Lebergewebe usw. Es sind dies alles erst Anfänge einer Kenntnis für die Bedeutung des Gewebsjods; die systematische Fortsetzung unserer Untersuchungen muss erst Licht bringen in den vorläufig noch bestehenden Wirrwarr der Teilergebnisse.

Zweck dieser Darlegung sollte sein, Ihnen, meine Damen und Herren, zu zeigen, dass die Jodstoffwechselfrage nicht nur ein Schilddrüsenproblem, sondern ein Gesamtkörperproblem ist. Die Schilddrüse darf nicht als das allein dominierende Organ des Jodstoffwechsels angesehen werden.

#### LIV.

### Über Blutdruck, Muskelkraft, Gasstoffwechsel und Kreatininausscheidung Basedowkranker bei Aufenthalt im subalpinen Klima.

Von

Dr. Michael Guhr (Tatranska Polianka, Tschechoslowakai).

Mit 1 Abbildung.

Das Bestreben der Medizin, den jeweiligen Erkrankungsgrad mit objektiv feststellbaren Messungszahlen in dem Journal fixieren zu können, findet neben den allgemein üblichen Beobachtungen bei den Basedowleiden und den thyreotoxischen Zuständen den Gasstoffwechsel, den Blutdruck, die Muskelkraft und die Kreatininausscheidung als besondere Anhaltspunkte zur Beurteilung dessen, ob das Leiden sich im Stadium der Besserung oder der Verschlimmerung befindet. Während die Gasstoffwechselbestimmung an ein grösseres Instrumentarium gebunden ist, können die letzten drei Methoden auch in der breiten Praxis vorgenommen werden und wertvolle Daten liefern. Der Gasstoffwechsel und Blutdruck sind bei diesem Leiden im allgemeinen gesteigert. Bei dem Blutdrucke fällt die systolische Phase in das Gebiet der Steigerung, während die diastolische Phase oft verminderte Werte erkennen lässt. Im Laufe der Besserung nimmt der systolische Blutdruck ab, während der diastolische Blutdruck zunimmt. Die beiden Werte nähern sich einander. Der Puls verliert den schnellenden Charakter.

Nach Dezennien geordnet sehen wir das Sinken des systolischen Blutdrucks im ersten Dezennium bei einem Falle von 170 auf 120, im zweiten Dezennium bei 16 Fällen von 140 auf 130, im dritten Dezennium bei 64 Fällen von 142 auf 131, im vierten Dezennium bei 75 Fällen von 141 auf 122, im fünften bei 49 Fällen von 160 auf 141, im sechsten bei 37 Fällen von 171 auf 148, im siebenten bei 6 Fällen von 190 auf 160 und im achten Dezennium bei 1 Fall von 136 auf 126 sinken.

Die Gasstoffwechselbestimmungen ergaben nach einmonatlicher Beobachtung folgende Besserungsergebnisse. Im ersten Dezennium 19%,

im zweiten 24%, im dritten 18%, im vierten 24½%, im fünften 24½%, im sechsten 18½%.

Die Muskelkraft wurde mit dem Ergometer für Handdruck eingestellt, die Besserungen ergaben im zweiten Dezennium 14, im dritten 12, im vierten 9, im fünften 9, im sechsten 7½, im siebenten 11 Ergometereinheiten des Kräftezuwachses pro Monat berechnet.

Die Kraftentfaltung der Patienten ist interkurrenten Schwankungen ausgesetzt. Gemütsdepressionen, vorhergegangene Erregungen oder Arbeitsleistungen, Föhn oder schwüles Wetter setzen den Druckgrad der Muskelkraft vorübergehend herab.

Der Kreatiningehalt des Urins wurde von den Anstaltsärzten Dr. Feldmann und Dr. Wilhelm gleichzeitig mit Gasstoffwechselbestimmungen in der Anstalt des Vortragenden untersucht. In den

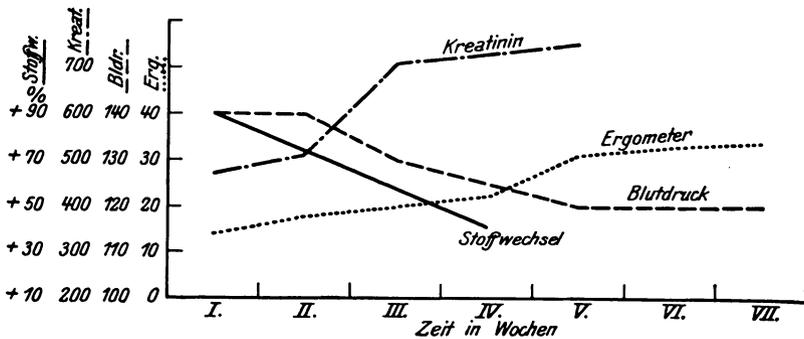


Abb. 1.

schweren Stadien der Erkrankung war der Kreatiningehalt stark herabgesetzt. Bei 70% der Stoffwechselsteigerung wurden unter 500 mmg des Kreatinins in dem Liter Urin gefunden, während bei 30% der Stoffwechselsteigerung der Kreatiningehalt die Höhe über 700 mmg überschritten hatte.

Kreatininausscheidung und Muskeltonus sind im Relationsverhältnisse. Muskeler schlaffung, Adynamie, grosse Verminderung des Kreatinins deuten auf die Schwere der Erkrankung hin. Besserung des Basedowleidens hat zur Folge die Besserung der Muskelkraft und die Steigerung der Kreatininausscheidung.

Bei Kreatinmessungen ist eine exogene Bereicherung des Kreatinins in Form reichlichen Fleischgenusses zu meiden.

Die Messungen ergeben einerseits eine exakte Beurteilung, andererseits eine Heilbarkeit des Basedowschen Leidens bei hygienisch diätetischer Lebensführung im Höhenklima. (1000 m ü. M., 49° n. Breite, Binnenlandklima Zentraleuropas.)

Kreatininbestimmung: Auf kolorimetrischem Wege nach Autenrieth: 5 ccm des Tagesquantums mit 15 ccm 12%ige Pikrinsäurelösung, dann 5 ccm 10%ige Natronlauge, das Ganze auf 1000 g mit destilliertem Wasser ergänzt, gibt die für den Kolorimeter fertige Lösung.

## LV.

**Neue Ergebnisse bei dem durch Ureter-Venenanastomose erzeugten Vergiftungsbild.**

Von

**Hartwich (Frankfurt a. M.).**

Leitet man bei Hunden den Harn einer Niere mittels Ureter-Venenanastomose dauernd in die Blutbahn, so entsteht eine schwere Vergiftung, der die Tiere rasch erliegen. Als Todesursache hatte Brücke<sup>1)</sup> nach dem klinischen Verhalten, dem hohen Rest-N-Gehalt des Blutes und dem pathologisch-anatomischen Befund eine Retentionsurämie angenommen. Die Prüfung der Nierenfunktion in meinen Versuchen hat ergeben, dass in einigen Fällen der Tod eintrat zu einer Zeit, in der noch keine Niereninsuffizienz bestand. Damit stimmte auch der negative histologische Befund der Niere bei einem grossen Teil der Fälle überein. Diese Tatsache zusammen mit den histologisch nachweisbaren Veränderungen an der Leber und der schweren Gefässparalyse hatten mich das Krankheitsbild als eine an fast sämtlichen inneren Organen angreifende Vergiftung und das Versagen der Niere nur als eine Komponente im Rahmen dieser Vergiftung auffassen lassen<sup>2)</sup>. Ähnlich hat sich jüngst auch Enderlen ausgesprochen. Er lehnt ebenfalls eine Retentionsurämie ab und fasst das Krankheitsbild als eine durch die Harneinleitung bedingte schwere Störung des Eiweissstoffwechsels auf.

Zur Prüfung der Frage, inwieweit der Darm bei diesem Vergiftungsbild eine Rolle spielt, wurden Versuche mit Ausschaltung des Dickdarms unternommen mit dem Ziele, festzustellen, ob 1. ein Einfluss auf die Lebensdauer gegenüber Normaltieren mit Ureter-Venenanastomose besteht und 2. durch die Dickdarmausschaltung sich Änderungen im Blutehemismus, vor allem in der Stärke des Ausfalls der Indikan- und Xanthoproteinreaktion nachweisen lassen. Da eine Ausschaltung des Gesamtdarmes bei dieser Versuchsanordnung nicht möglich ist, habe ich mich auf eine Ausschaltung des Dickdarms beschränken müssen. Nachdem die Tiere sich von diesem ersten Eingriff vollkommen erholt hatten, wurde eine Ureter-Venenanastomose angelegt. Die Ergebnisse dieser Versuche zeige ich Ihnen an Tabelle I.

<sup>1)</sup> Brücke, E. Th., Wien. klin. Wochenschrift 1926, Nr. 38, S. 1058.

<sup>2)</sup> Hartwich, A. u. G. Hessel, Ztschrift. f. d. ges. exp. Mediz., 59, 633; 1928.

<sup>3)</sup> Enderlen, Zuckschwerdt u. Feucht, Münch. med. Wochenschrift, 1928, Nr. 1, S. 30.

Tabelle I.  
Uretervenenanastomose nach Dickdarmexstirpation.

	$\begin{matrix} + \\ \text{U} \\ \text{mg } \% \end{matrix}$	Indikan	Xantho- protein	NaCl g %	Bemerkungen
1. Dickdarm exstirpiert Nr. II.					Sept. 27 Dickdarm- exstirpation.
vor Fistelanleg.	48,6	Ø	26	0,63	
nach 14 Stunden	95,5	schwach +	32	0,59	29. XI. 27 Ureter- venenfistel.
† „ 24 „	164,0	++	88	0,60	Leichenblut.
2. Dickdarm exstirpiert Nr. IV.					Anf. Nov. 27 Dick- darmexstirpation.
vor Fistelanleg.	17,0	schwach +	28	0,62	
nach 27 Stunden	111,7	+	56	0,64	6. XII. 27 Ureter- venenfistel.
„ 46 „	287,2	+	60	0,59	
„ 68 „	344,1	+	74	0,57	
† „ 80 „	397,7	+	82	—	Leichenblut.
3. Dickdarm exstirpiert Nr. V.				Rest-N mg %	Mitte Jan. 28 Dick- darmexstirpation.
vor Fistelanleg.	68,5	schwach +	24	47,6	
† nach 19 Stunden	177,6	++	71	114,8	14. II. 28 Ureter- venenfistel.

Sie sehen in Fall 1 den Tod nach 24 Stunden eintreten bei zweifach positiver Indikanreaktion und einem Xanthoproteinkolorimeterwert von 88. Das zweite Tier hat 80 Stunden gelebt und ist bei dem hohen Harnstoffwert von 397,7 mg % mit einfach positiver Indikanreaktion und 82 Xanthoprotein gestorben. (Die Reaktion musste im Gesamtblut ausgeführt werden.) Das dritte Tier starb schon nach 19 Stunden mit zweifach positivem Indikan und 71 Xanthoproteinkolorimeterwert.

Tabelle II.  
Vergleich von normal- und dickdarmexstirpierten Tieren  
mit Uretervenenfistel.

Art und Nummer des Versuches	† Stunden nach der Operation	Blutwerte beim Tode			
		$\begin{matrix} + \\ \text{U} \\ \text{mg } \% \end{matrix}$	Indikan	Xantho- protein	NaCl
Normaltiere.					
1. Prot. Nr. 39/27 . . .	29	92,7	+	64	0,59
2. „ „ 41/27 . . .	21	67,4	+	86	0,54
3. „ „ 18/27 . . .	76	109,7	++	82	0,64
Dickdarm- exstirpierte.					
1. Prot. Nr. 64/27 . . .	24	164,0	++	88	0,60
2. „ „ 66/27 . . .	80	397,7	+	82	—
3. „ „ 67/28 . . .	19	177,6	++	71	—

Stellt man die dickdarmexstirpierten Tiere Normaltieren mit Ureter-Venenanastomose gegenüber, so ergibt sich das Bild, das Ihnen Tabelle II zeigt.

Die postoperative Lebensdauer weist keinen Unterschied zwischen Normaltieren und Dickdarmexstirpierten auf. Die Harnstoffwerte liegen bei den Dickdarmexstirpierten höher, ebenso die Indikanwerte. So findet sich z. B. bei den Normaltieren beim Tode nach 29 bzw. 21 Stunden eine einfach positive, bei Dickdarmexstirpierten beim Tode nach 24 bzw. 19 Stunden dagegen schon eine doppelt positive Reaktion. Der einfach positive Ausfall in dem Fall Prot. Nr. 66/27 rührt daher, dass die Reaktion im Gesamtblut ausgeführt werden musste.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde zur engeren Umgrenzung des durch Harnleinleitung in die Blutbahn hervorgerufenen Krankheitsbildes, vor allem zur Feststellung, inwieweit sich die histologisch nachgewiesene Leberschädigung auch am Blutchemismus kund tut, die Differenzierung der Xanthoproteinreaktion in ihre einzelnen Fraktionen ausgeführt. Wir wissen nach den Untersuchungen Bechers<sup>1)</sup>, dass die

Tabelle III.

Fraktionierte Xanthoproteinreaktion bei Uretervenen-fistelhunden.

Prot.-Nummer Zeit der Blut- untersuchungen	Xanthoproteinkolorimeterwert				Differ. I—II = Phenole	Differ. II—III = arom. Oxy- säuren
	direkt	I. nach Hydro- lyse	II. u. verjag. d. flücht. Substanzen	III. u. Äth.- extrakt. = Amino- säuren		
1. Nr. 67/28 Dickdarm exstir- piert						
vor Operation . .	24	25	16	11	9	5
† nach 19 Stunden	71	68	58	17	10	41
2. Nr. 70/28						
vor Operation . .	26	26	23	17	3	5
nach 24 Stunden	36	38	36	20	2	16
† nach 36 Stunden	65	68	55	30	13	25
3. Nr. 71/28						
vor Operation . .	—	25	—	18	—	—
nach 120 Stunden	50	73	38	27	35	11
† nach 150 Stund.	104	109	88	44	21	44

<sup>1)</sup> Becher, E. u. E. Herrmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 152, 82, 1926.

nach Hydrolyse flüchtigen Substanzen durch Phenole und Kresol dargestellt werden, während die nach Hydrolyse nicht flüchtigen ätherlöslichen Stoffe aromatische Oxysäuren und die ätherunlöslichen vorwiegend Aminosäuren sind. Bei Lebererkrankungen ist die Verstärkung der Xanthoproteinreaktion durch eine Erhöhung der ätherunlöslichen, bei Nierenerkrankungen der ätherlöslichen Fraktion bedingt. Die mit der fraktionierten Xanthoproteinreaktion erhaltenen Ergebnisse zeigt Ihnen Tabelle III.

Die Zahlen der 4. Spalte geben die Aminosäuren an, die der folgenden die Phenole, berechnet aus der Differenz von I bis II und die Zahlen der letzten Spalte die aromatischen Oxysäuren, gewonnen aus der Differenz von II bis III. Bei Fall 1 wird die Verstärkung der Xanthoproteinreaktion vorwiegend durch arom. Oxysäuren bedingt, bei Fall 2 beteiligt sich die ätherlösliche und ätherunlösliche Fraktion zu annähernd gleichen, bei Fall 3 zu gleichen Anteilen. Das würde bedeuten, dass in Fall 2 und 3 neben der Nierenschädigung auch eine Leberstörung vorliegt. Berücksichtigt man aber nicht die Endwerte, sondern berechnet man die prozentuale Zunahme, so ergibt sich ein anderes und in allen drei Fällen gleichartiges Bild. So beträgt im ersten Fall die Zunahme der Aminosäuren nur 54%, die der aromatischen Oxysäuren dagegen 720%, im zweiten Falle sind die Aminosäuren um 76%, die aromatischen Oxysäuren um 400% gestiegen und auch im dritten Fall überwiegt die Zunahme der Oxysäuren beträchtlich die der Aminosäuren. Hiernach würden die Fälle sich so verhalten, wie Becher es bei der menschlichen Niereninsuffizienz gefunden hat. Es bleibt dabei aber die Frage zu erörtern, ob in den vorliegenden Versuchen nicht andere Stoffe als bei der menschlichen Niereninsuffizienz die Erhöhung der ätherlöslichen Fraktion der Xanthoproteinreaktion herbeiführen. In diesem Sinne scheint mir ein Befund zu sprechen, den ich bei der experimentellen Phosphorvergiftung, der reinsten Form der Leberschädigung erheben konnte. Die Verstärkung der Xanthoproteinreaktion auf 330 Kolorimereinheiten war hierbei in einem Falle zum grössten Teil, nämlich zu 260 Einheiten auf eine Zunahme der ätherlöslichen Fraktion zurückzuführen. Es wäre denkbar, dass diese bei der Phosphorvergiftung beobachtete Erhöhung der ätherlöslichen Fraktion durch andere Stoffe zustande kommt als die bei der menschlichen Niereninsuffizienz. Ich denke dabei in erster Linie an die Paraoxyphenylmilchsäure, die als intermediäres Abbauprodukt des Thyrosins bisher bei pathologisch verändertem Stoffwechsel bei der akuten gelben Leberatrophie und der Phosphorvergiftung gefunden wurde. Derartige Stoffe könnten auch bei der Erhöhung der ätherlöslichen Fraktion beim Ureter-Venenfistelhunde eine Rolle spielen.

Zusammenfassung: 1. Die Dickdarmausschaltung bedingt bei dem durch Harneinleitung in die Blutbahn hervorgerufenen Vergiftungsbild keine Verlängerung der Lebensdauer und ändert auch nicht die Stärke der Xanthoproteinreaktion. Die Harnstoff- und Indikanwerte

sind bei den dickdarmexstirpierten Tieren höher als bei Normaltieren mit Ureter-Venenanastomose.

2. Die Verstärkung der Xanthoproteinreaktion beim Ureter-Venenfistelhund beruht vorwiegend auf einer Erhöhung der ätherlöslichen Fraktion.

## LVI.

Aus der med. Klinik (Dir. Prof. Veil) und dem technisch-physikalischen Institut (Dir. Prof. Esau) der Universität Jena.

### **Die biologische Wärmewirkung im elektrischen Hochfrequenzfeld.**

Von

**Erwin Schliephake (Jena).**

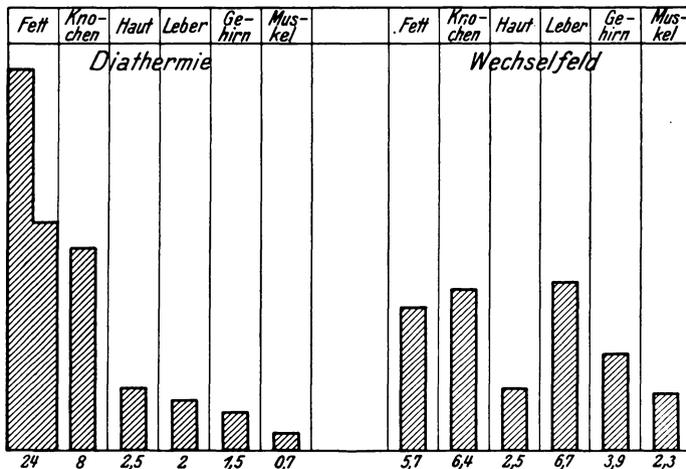
Mit 2 Kurven.

Die Erzeugung kurzer elektrischer Wellen, wie sie dem Physiker Esau gelungen ist, hat erhebliches Interesse für die Medizin, da diesen Wellen nach meiner Feststellung biologische Wirkungen innewohnen. Diese Wirkungen aufzuklären ist der Zweck meiner Untersuchungen.

Die von mir angewandte Welle wird in einem Röhrensender durch ungedämpfte elektrische Schwingungen von der Frequenz  $10^8$  erzeugt und hat somit die Länge von 3 m. Schon das in der Umgebung eines solchen Senders herrschende Feld übt gewisse Wirkungen auf die in der Nähe beschäftigten Personen aus. So klagten mehrere der Beteiligten nach längerer Dauer der Versuche über Kopfschmerzen, Blutandrang nach dem Kopf und Müdigkeit sowie manchmal Temperaturerhöhung um einige Zehntelgrade, und auch ich selbst machte bei mir die gleichen Beobachtungen. Auch machte sich nach täglichem intensivem Arbeiten eine zunehmende Reizbarkeit, leichte Erregbarkeit und Mattigkeit bemerkbar. Alle diese subjektiven Erscheinungen lassen aber noch keinerlei exakte Schlussfolgerungen zu, und ich musste deshalb durch Versuche an verschiedenem Material sowie an toten Geweben und an Tieren Klarheit zu schaffen suchen. Um die Objekte einer stark konzentrierten Einwirkung der Wellen auszusetzen, brachte ich sie nach dem Vorschlag von Herrn Prof. Esau in das Kondensatorfeld eines lose gekoppelten geschlossenen Schwingungskreises, so dass also das Untersuchungsobjekt das Dielektrikum eines Kondensators darstellt. Wesentlich ist bei diesem Verfahren, dass der Schwingungskreis jeweils auf das entsprechende Objekt abgestimmt wird. In einem solchen Feld gingen kleinere Tiere, z. B. Mäuse, schon bei einer Stromstärke von 2 Amp. in kurzer Zeit zugrunde; ihre Körper waren nach dem Tod in einem auffallenden Zustand der Starre, die ich auf Grund späterer

Erfahrungen als Wärmestarre auffassen möchte. Bei Meerschweinchen und Kaninchen konnte nämlich Hyperthermie von 43° und darüber (rektal gemessen) erzeugt werden. Eine ebensolche Erwärmung und Hyperämie konnten ich und andere auch an den ins Kondensatorfeld gehaltenen Fingern und Händen bemerken, wobei eine besonders starke Erhitzung der Haut nicht eintrat. Die besonders ausgesprochene Tiefenwirkung ging aus einem Versuch hervor, bei dem die Wirbelsäule eines Meerschweinchens einem bandförmigen Feld ausgesetzt wurde: Eine Lähmung der hinteren Extremitäten war die Folge, die allerdings nach kurzer Zeit wieder zurückging.

Versuche mit verschiedenen Lösungen, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, lassen mich annehmen, dass es die einzelnen

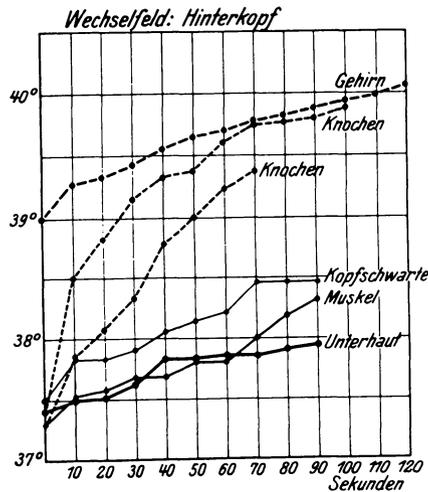
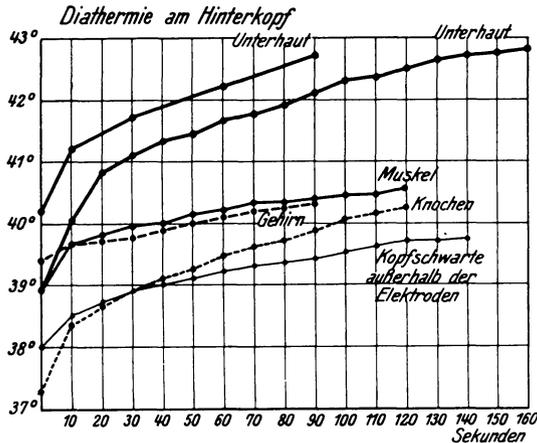


Kurve I.

Atome bzw. Ionen sind, an denen die Umwandlung elektrischer Energie in Wärme vor sich geht; von verschiedenen isomolekularen Lösungen erwärmt sich z. B. die Phosphate ganz besonders rasch.

Meine obigen Versuchsergebnisse legten einen Vergleich mit der Diathermie nahe. Auch bei dieser spielt die kapazitive Komponente bei der Tiefenwirkung eine grosse Rolle, denn sonst wäre ja eine wirkliche Durchströmung tieferer Teile kaum denkbar. Diese kapazitive Wirkung ist von der Frequenz abhängig. Ein grosser Teil des Stromes fliesst aber nach Art eines gewöhnlichen Wechselstroms durch die Gewebe; dieser Teil muss nach dem Kirchhoffschen Verteilungsgesetz in der Hauptsache die Stellen geringsten Widerstandes durchfliessen. Grosse Widerstände bestehen aber vor allen Dingen da, wo verschiedene Organe aneinander grenzen, als sogenannte Übergangswiderstände. Der Strom wird also möglichst an den Organgrenzen

entlang fließen, was durch die reaktive Hyperämie im Bindegewebe noch begünstigt werden kann. Ferner muss die Erwärmung der Gewebe durch diesen Stromteil dem Gesetz  $W=i^2 R$  folgen, das heisst, in den Geweben mit dem grössten Widerstand muss die grösste Erwärmung stattfinden, vor allem im Fettgewebe und an den genannten Übergangs-



Kurve II.

stellen. Aus diesem Grund wird die Erwärmung der tieferen Organe, wenigstens bei Querdurchströmung, fast nur vom kapazitiv wirksamen Anteil der Stromenergie abhängen. Die Wärmeerzeugung durch diesen Stromteil wächst aber mit der Frequenz. Schon hier besteht also ein Vorteil der 3 m-Welle in der 100mal höheren Frequenz gegenüber den gewöhnlichen Diathermieströmen.

Aus meinen zahlreichen Versuchen möchte ich hier nur kurz zwei Beispiele herausgreifen. Im ersten Versuch wurden in ganz gleicher Grösse ausgeschnittene Gewebstücke bei jeweils gleichen Stromstärken einmal dem Diathermiestrom, dann dem Wechselfeld ausgesetzt und die Erwärmung in der Zeiteinheit gemessen. In beiden Kurven wurde die Erwärmung der Haut um  $2,5^{\circ}$  als Maßstab genommen, alle andern Grössen auf sie bezogen.

Sie sehen, wie vor allem die Erwärmung des Fettgewebes bei der Diathermie im Verhältnis ausserordentlich hoch ist. Die unangenehmen Hitzeempfindungen bei der Diathermie stammen also wohl weniger von der Haut selbst als von dem darunter gelegenen Fett. Im Vergleich dazu liegen die im Höchsthäufigkeitsfeld erreichten Werte viel näher beieinander; auch hier weist das Fett hohe Werte auf, aber doch lange nicht in diesem Maß.

Kurve 2 stammt von der Durchströmung des Hinterkopfes bei einem narkotisierten Kaninchen. Zur Diathermie dienten auf das Objekt zugeschnittene Folien, die ungefähr gerade die Fläche des Schläfenbeins bedeckten. Thermonadeln gestatteten eine auf  $\frac{1}{40}$  Grad genaue Temperaturablesung. Auch hier geht die Erwärmung der Unterhaut allem andern voran. Der Steigungsgrad der Kurve verringert sich naturgemäß wegen der mit der Temperatur zunehmenden Wärmeabgabe. Ziemlich stark erwärmt sich dann der Knochen, der (nach weiteren Versuchen) seine Wärme verhältnismäßig lange festhält. Die Erwärmung im Musculus temporalis ist gering, weitaus am geringsten die des Gehirns. Dass ein Teil des Stroms auch um die Schädelkapsel herumfließt, ergibt sich aus der recht starken Erwärmung der Kopfschwarte auf dem Scheitel. Demgegenüber ist die Divergenz der im Höchsthäufigkeitsfeld gewonnenen Kurven viel geringer. Die starke Erwärmung des Knochens ist bei seiner Zusammensetzung nach dem oben Gesagten verständlich. Betrachten wir vor allem die Erwärmung des Gehirns, so ist die Divergenz mit der Hautkurve gar nicht so sehr bedeutend: im Verhältnis zu den äusseren Teilen erwärmt sich also das Gehirn recht erheblich. Es ist noch zu bemerken, dass es sich um ein sehr mageres Tier gehandelt hat. Bei stärkerer Fettschwarte ist ein noch stärkerer Unterschied in den beiden Verfahren zu erwarten.

Diese verhältnismäßig starke Einwirkung auf die inneren Organe ist nur dadurch erreicht, und das ist das grundsätzlich Neue, dass die Gewebe überhaupt nicht mehr von dem elektrischen Strom durchflossen werden, ja überhaupt nicht mit Elektroden in Berührung kommen. Vielmehr wird nur ein elektrisches Feld von beliebiger Band-, Kreis- oder sonstiger Form erzeugt, in dessen Bereich rein kapazitiv bedingte dielektrische Vorgänge wirksam werden. Es handelt sich also um eine Fernwirkung, deren weitere Besonderheit noch die Abstimmung des Objektes auf die betreffende Schwingungsfrequenz ist.

## LVII.

**Ein Beitrag zur Klinik der chronischen Polyarthritiden.**

Von

**K. v. Neergaard (Zürich).**

Die oft weitgehenden Versuche einer systematischen Einteilung des Gebietes der chronischen Polyarthritiden und die damit zusammenhängende Verwirrung in der Nomenklatur sind für die Forschung nicht gerade von grossem Vorteil gewesen. Gegenüber diesen Tendenzen hat v. Bergmann auf die konditional grosse Mannigfaltigkeit bei den chronischen Polyarthritiden und die Bedeutung der momentanen konstitutionellen „Verfassung“ des Organismus und des Organs hingewiesen.

Ich möchte die Aufmerksamkeit auf eine Erscheinung lenken, die einer Grosszahl dieser Erkrankungen gemeinsam ist und, wie ich glaube, fruchtbringend auch für die Erforschung dieses Gebietes werden kann. Als s. Z. eine Überflut von mehr oder weniger wertvollen kasuistischen Beiträgen zur Autoagglutination der roten Blutkörperchen erschien und bei der Unspezifität dieses Symptoms sich eine gewisse Resignation ausbreitete, habe ich auf die Aufgabe hingewiesen, das spezifische Verhalten bei den einzelnen Krankheiten eingehend zu studieren. Wir sind der Senkungsreaktion gegenüber in einer ähnlichen Lage, wie wenn kürzlich die Erscheinung des Fiebers entdeckt worden wäre. Auch dieses anscheinend unspezifische Symptom ermöglicht uns doch infolge seines besonderen Verhaltens bei einzelnen Krankheiten sozusagen spezifische Schlüsse. Wer die Senkungsreaktion in diesem Sinne differenzierend gebraucht hat, dem ist sie ein wertvolles und unentbehrliches Hilfsmittel geworden. So habe ich schon früher auf das besondere Verhalten der Autoagglutination bei gewissen Fällen der Miliartuberkulose hingewiesen. Ein solches spezifisches Verhalten der Senkungsreaktion fand ich auch mit Kapp bei Tuberkulösen beim Übergang ins Hochgebirge, wo diese Erscheinung die veränderte Reaktion des Organismus widerspiegelt.

So zeigen auch viele chronische Polyarthritiden ein ganz abnormes Verhalten der Senkungsreaktion. Die Senkung kann hier häufig Werte annehmen, wie sie selbst bei den schwersten exsudativen Phthisen nur selten vorkommen. Werte von 80 bis 100 mm sind keine Seltenheit und stehen oft im Gegensatz zum Allgemeinzustand.

Im speziellen findet sich diese interessante Erscheinung, nach den Erfahrungen an einem Arthritidenmaterial von etwa 500 Fällen, besonders bei den sekundären und primären chronischen Polyarthritiden. Das gilt sowohl für die einfachen Frühformen ohne wesentliche morphologische Veränderungen, wie für die schweren, mit Verkrümmungen und Ankylosierungen verbundenen Fälle, wenn sie sich nicht in

einem ausgesprochenen Intervall oder nach überstandener Allgemeinerkrankung im inaktiven Endstadium befinden. Weiterhin findet sich diese Erscheinung bei vielen Fällen der Spondyloarthritis. Es scheint, dass auch die Periarthritis destruens in diesen Zusammenhang gehört.

Als Beispiel sei eine 31 jährige Frau erwähnt, anamnestic ohne besondere Erkrankungen bis auf eine seit 13 Jahren ab und zu rezidivierende, sekundäre chronische Polyarthrit. Beim Eintritt wieder ein Rezidiv seit einigen Wochen, mit subfebrilen Temperaturen und leichter Schwellung des rechten Handgelenkes. Leichte kompensierte Mitralinsuffizienz; Wa.-R. negativ. Kein Fokus feststellbar. Allgemeinzustand wenig reduziert. S.-R. nach Westergreen 109 mm nach 1 Stunde. Das Blutbild zeigt eine neutrophile Leukozytose von 13 200. Auf Salizyltherapie und lokale Thermo-therapie rasches Verschwinden der Lokalsymptome. Trotz dem nun sehr guten Allgemeinzustand bleibt die Senkung abnorm hoch.

Allgemein- und Lokalbefund lassen die Patientin als vollständig geheilt erscheinen, nur die Senkung als einziges pathologisches Symptom zeigt, dass trotz Verschwinden der Lokalsymptome die Allgemeinerkrankung fortbesteht und macht weitere Rezidive wahrscheinlich.

Bei manchem dieser Fälle treten die Lokalsymptome trotz schwerer und hartnäckiger Allgemeinerscheinungen mit refraktärem therapeutischem Verhalten sehr stark zurück. Auch hier findet sich dauernd hohe Senkung, trotz Fehlens einer spezifischen Quelle hierfür. Oft findet sich anergische Reaktion, gegenüber Reizkörpertherapie sowohl als physikalischer Behandlung. Es ist also nicht die hohe Senkung allein, sondern das ganze klinische Bild, das direkt dazu zwingt, gegenüber einer zu grossen Betonung der lokalen Gelenkerscheinungen auf die Allgemeinerkrankung mit allem Nachdruck hinzuweisen.

Durch das gemeinsame Symptom einer abnorm hohen Senkung werden also eine Reihe verschiedener Formen von Polyarthritiden zu einer klinischen Einheit zusammengefasst. Diese abnorm hohe Senkung gehört dagegen nicht zum Bild der spezifischen Arthritiden, wie Gonorrhoe, Lues, Tuberkulose und fehlt auch bei den Osteoarthrosen im Sinne Fr. v. Müllers und Assmanns.

Bisher ist von der hohen Senkung nur als einem sehr charakteristischen und zur Zusammenfassung aufforderndem Symptom die Rede gewesen. Was bedeutet aber diese Erscheinung? Es sei versucht mit aller Vorsicht hier eine Auffassung zu geben. Bekanntlich beruht die beschleunigte Senkung auf einer erhöhten Agglutination der roten Blutkörperchen, die man im Gegensatz zu Isohämagglutination als Autohämagglutination bezeichnet hat. Bewirkt wird die Agglutination durch Stoffe, die im Plasma unter pathologischen Verhältnissen vorhanden sind. Das Auftreten dieser Autohämagglutinine ist aufs engste mit den Abwehrreaktionen des Organismus verbunden. Überall dort, wo der Körper toxische Eiweisskörper, seien es bakterielle, von zerfallendem Körpergewebe oder zerfallenden Tumoren verarbeiten muss, ist die Autoagglutination vermehrt. Da nun diese Verarbeitung stoffwechselfremder, toxischer Eiweissprodukte Aufgabe des Retikuloendothels (Aschoff), bzw. besonders unter pathologischen Verhältnissen des erweiterten Begriffes des aktiven Mesenchym ist (Siegmond), so müssen wir auch

die Produktion von Autohämagglutinin als eine Folge der pathologisch veränderten Tätigkeit des aktiven Mesenchyms betrachten, das ja auch als Quelle spezifischer Agglutinine und Antikörper aufzufassen ist. Bei den primitiven Methoden der Funktionsprüfung des für die Pathologie so ausserordentlich wichtigen Retikuloendothel ist uns die Senkungsreaktion neben den hämatologischen Äusserungen einstweilen eines der besten und praktisch anwendbaren Mittel, das uns von der momentanen Funktionslage dieses wichtigen Systems Kenntnis gibt. Ich möchte dabei ausdrücklich vermeiden, vorerst präzisere Vorstellungen über die Art der Funktionsänderung im einzelnen zu geben, um nicht der weiteren Arbeit Fesseln anzulegen. Ich muss auch weiter betonen, dass der Rahmen dieser Mitteilung es nicht erlaubt, diese Auffassung von dem Wesen und der Bedeutung der Senkungsreaktion näher zu begründen. Es soll an anderer Stelle geschehen.

Die abnorm starke Autohämagglutination bei den chronischen Polyarthritiden, die gemessen an anderen Erkrankungen in Widerspruch zur Ursache steht, zeigt daher eine abnorme Reaktion des mesenchymalen Abwehrapparates. Diese Erkrankungen sind charakterisiert durch eine Dysfunktion des Mesenchyms. Für diese Auffassung spricht nicht nur das Verhalten der Senkungsreaktion, sondern auch die geringe Reaktion vieler dieser Fälle gegen Reize der verschiedensten Art, wie schon erwähnt, sowie die erhöhten Werte des Kongorotindex (nach Adler und Reimann), das Verhalten der Flockungsreaktion und des Zellbildes in einer Entzündungsquaddel (Kaufmann).

Unter Hinweis auf die starke Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und die abnorm hohe Senkung auch bei Fällen mit sehr geringen Lokalerscheinungen möchte ich die Ansicht vertreten, dass diese Dysfunktion des aktiven Mesenchyms eine allgemeine des ganzen Organismus zu sein scheint. Denn es ist unverständlich, wie von den rudimentären Lokalherden aus der ganze Organismus mit Autohämagglutininen überschwemmt werden sollte. Für die Pathogenese ergibt sich in grossen Zügen folgendes Bild: Bekommt ein Individuum mit normaler Reaktion des Mesenchyms eine rheumatische Polyarthritidis acuta, so wird diese als akute Infektion in kurzer Zeit meist endgültig überwunden. Besteht dagegen eine Dysfunktion des aktiven Mesenchyms und wird der Organismus mit dem akuten Schub nicht fertig, kommt es zu Rezidiven, also zur Ausbildung der sekundären chronischen Polyarthritidis. Ist die Dysfunktion noch ausgeprägter, so bringt er die Kräfte zu einer akuten Reaktion gar nicht auf und es entwickelt sich eine primäre chronische Polyarthritidis.

Wovon es nun abhängt, wo und in welchem Grade neben der Allgemeinerkrankung manifeste anatomische Lokalerscheinungen auftreten, die in gelinderen Fällen reversibel sind oder in schwereren Fällen zu irreversiblen, anatomischen Veränderungen mit Kapselschrumpfung oder gar Ankylosierung führen, ist eine Frage für sich. Es sei nur daran erinnert, dass funktionell eine grosse Abstufung im Mesenchym besteht,

wie ja auch Aschoff von einem Retikuloendothel im engeren und weiteren Sinne spricht. Wer die experimentellen Arbeiten über das Retikuloendothel kennt, weiss, wie ungeheuer mannigfaltig in quantitativer und qualitativer Hinsicht das Verhalten des Retikuloendothels ist, wo neben grossen individuellen Unterschieden je nach der Vorgeschichte und je nach der quantitativen Belastung unter scheinbar ziemlich ähnlichen Versuchsbedingungen ganz verschiedene Wirkungen erzielt werden. Diese ungeheure Mannigfaltigkeit ist es ja gerade, die ein experimentelles Arbeiten über das Retikuloendothel so ausserordentlich schwierig gestaltet, die weiterhin therapeutisch in der Proteinkörpertherapie und bei der Schwermetalltherapie auch bei durchaus kritischen Forschern zu so entgegengesetzten Resultaten führt. Bald speichert eben mehr dieser Anteil des Retikuloendothels, bald mehr jener. Vielleicht liegt in diesen Erscheinungen auch ein Hinweis dafür, warum bei den einen Formen mehr die grossen Gelenke, bei den anderen die kleinen oder bei der Spondylitis die Wirbelsäule im Vordergrund steht. Dass manchmal die Gelenke, besonders die Gelenkkapseln bei experimentellen Speicherungsversuchen mit Farbstoffen auch bei Tieren (z. B. Kaninchen) atypisch und besonders stark reagieren, dafür liegen vereinzelte experimentelle Beobachtungen vor, ohne dass wir eine bestimmte Erklärung dafür geben können.

Über die Ätiologie dieser Polyarthritiden im Sinne der Infektion oder der Nichtinfektion ist mit dieser Auffassung von der Bedeutung des Mesenchyms noch nichts gesagt. Eine starke Autohämagglutination kann, und das wird auch hier wohl der Fall sein, sowohl durch eine Infektion wie auch bei ausgesprochen toxischen Erkrankungen vorkommen, wie wir sie z. B. bei der Polyneuritis beobachten.

Darüber, wie die Dysfunktion des aktiven Mesenchyms zustande kommt, ob es sich um eine konstitutionelle oder erst im Verlauf der Erkrankung und durch die besondere Art des Virus erworbene Veränderung handelt, lässt sich noch nichts sagen.

Das Verhalten der Senkungsbeschleunigung bei den chronischen Polyarthritiden ist aber nicht nur bedeutsam für die Auffassung der Pathogenese, sondern auch für die Therapie. So gut wie z. B. in der Gynäkologie vielfach bei der Indikationsstellung bei Adnexitiden auf die Senkungsreaktion abgestellt wird, so sollte auch bei der Behandlung chronischer Polyarthritiden dieses Symptom mit berücksichtigt werden. Solange die Senkung stark beschleunigt ist, sollte die Behandlung in erster Linie eine Allgemeinbehandlung sein, demgegenüber die Lokalbehandlung zurückzutreten hat. Bei der schwierigen Frage, welche Allgemeinbehandlung am besten ist, kann uns auch wieder das Verhalten dieses Symptoms als wertvoller Wegweiser dienen. Hat sich im späteren Verlauf dann die Senkung mehr der Norm genähert, so kann die Lokalbehandlung in den Vordergrund treten und vorwiegend als Behandlung der anatomischen Residuen auch aktiver angefasst werden.

## LVIII.

**Die Behandlung der perniziösen Anämie.**

Von

**R. Seyderhelm (Frankfurt a. M.).**

Mit 1 Abbildung.

M. D. u. H.! Das Problem der perniziösen Anämie ist durch die aufsehenerregenden Mitteilungen über die Lebertherapie durch die Amerikaner auch in den europäischen Ländern in den Mittelpunkt des allgemeinen Interesses gerückt worden. Die Anmeldung mehrerer Vorträge über dieses aktuelle Thema gab unserem verehrten Vorsitzenden Herrn Professor Ludwig Robert Müller Veranlassung, der Reihe der Einzelvorträge eine kurze zusammenfassende Einleitung über die Therapie der perniziösen Anämie vorausgehen zu lassen. In Anbetracht der besonderen Kürze der Zeit will ich die Lebertherapie in den Vordergrund stellen und die übrigen Behandlungsmethoden nur im Zusammenhang mit dieser kurz streifen. Auch auf die Frage der Pathogenese der perniziösen Anämie soll bei dem Versuch, die Wirkung der Lebertherapie zu deuten, nur kurz eingegangen werden.

Die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leber wurde 1926 von Minot und Murphy in der Klinik der Harvard-Universität in Boston eingeführt. Gedanklicher Vorläufer war Whipple, der mit seinen Mitarbeitern den fördernden Einfluss von verfütterter Organsubstanz — Leber, Niere usw. — auf die Blutregeneration bei durch Aderlass anämisch gemachten Hunden bewiesen hat.

Es mutet heute eigenartig an, dass die Leber schon von jeher in verschiedenen Ländern bei Blutarmut als Heilmittel verabfolgt worden ist. Chinesische Wundermänner gaben Leber von Krähen bei anämischen Zuständen, die Eingeborenen auf Ceylon verabreichten Leber gegen Sprue und heute erinnern Czerny, Engel u. a. daran, dass sie seit Jahren Leber bei Anämie empfohlen haben.

Es ist aber das unbestreitbare Verdienst von Minot und Murphy, die fast gesetzmäßige Besserung der perniziösen Anämie durch dauernde Leberverabreichung als erste erkannt zu haben. Die günstigen Erfahrungen, die Minot und Murphy persönlich bei 100 Kranken mit perniziöser Anämie gesammelt haben, sind inzwischen in allen Ländern, in denen perniziöse Anämie vorkommt, bestätigt worden. Die Zahl der zustimmenden Publikationen beläuft sich heute bereits auf über 150, in denen insgesamt über 2000 gebesserte gegenüber nur 20 nicht gebesserten Fällen berichtet wird.

Von allen Autoren wird übereinstimmend die wirksame Lebermenge mit durchschnittlich 200 g täglich angegeben. Besonders prompt wirkt rohe Leber oder aus roher Leber ausgepresster Saft. Langes Kochen und Braten schränkt die Wirksamkeit ein.

Das Bestreben, die Leberzufuhr geschmacklich möglichst zu erleichtern, liess schon über 100 Zubereitungsvorschläge entstehen. Grosser Wert wurde von vielen Autoren neben der Verabreichung von Leber auf eine vitaminreiche Beikost gelegt, wie frisches Gemüse, Obst usw. Die Zufuhr von Fett wurde im allgemeinen eingeschränkt. Gleichzeitige Verabreichung von mehr oder minder grossen Dosen Salzsäure wurde fast nie unterlassen:

Nahezu konstant zeigt sich der Effekt der Lebertherapie im Blut nach fünf bis sechs Tagen an der Zunahme von Erythrozyten mit Substantia granulofilamentosa, der sogenannten Retikulozyten, danach steigen auch Hämoglobin und die Gesamtzahl der roten Blutkörperchen. Die Vermehrung der letzteren eilt fast stets dem Anstieg des Hämoglobins voraus. Das durchschnittliche Zellvolumen nähert sich, wie Fitz, Murphy und Monroe sowie Tore Lind fanden, der Norm. Die Megalozyten werden an Zahl geringer. Naegeli hebt allerdings hervor, dass die Megalozyten auch bei erreichten Normalblutwerten fast stets in gewisser Menge bestehen bleiben. Die Leukozytenzahlen nähern sich meist in 8 bis 14 Tagen der Norm, zuweilen kommt es sogar zu Leukozytose. In wenigen Fällen bleibt allerdings auch die Leukopenie bestehen (Langdon Brown). Meist wird eine Vermehrung der eosinophilen Zellen in der Regel bis zu 10, 20%, in einem Fall von Whitby sogar bis auf 26% beobachtet. Im Plasma nimmt der gesteigerte Bilirubingehalt ab, im Urin verschwinden Urobilinogen- und Urobilin.

Der Besserung der Blutbefunde geht in vielen Fällen schon eine Besserung des subjektiven Befindens der Kranken voraus: Auf eine Gewichtsabnahme, die durch Ausschwemmung von Ödemen bedingt ist, folgt eine oft rasche Gewichtszunahme; der Appetit hebt sich, die Zungenerscheinungen verschwinden, in vielen Fällen der Literatur schon in den ersten Tagen. Auch periphere, nervöse Symptome, wie Hautkribbeln usw. lassen nach. Dagegen werden schwere Spinalerkrankungen vom Charakter der funikulären Myelitis von dieser Besserung nicht regelmäßig, sondern nur in der Minderzahl betroffen. Auch die Achylia gastrica wird in der grossen Mehrzahl der Fälle nicht beseitigt. Immerhin wurde in fünf Fällen das Wiederauftreten von Salzsäure beobachtet.

Das Aussetzen der Leberzufuhr führt meistens prompt zum Rückfall, auch wenn die Blutbefunde zahlenmässig normal geworden sind. Und ebenso regelmäßig tritt neue Besserung bei erneuter Leberzufuhr auf. Sind die normalen Werte von Hämoglobin und Erythrozyten erreicht, führt die weitere Verabreichung der Volldosis von Leber leicht zu polyzythämischen Zuständen, die durch individuelle Herabsetzung der Leberzufuhr ausgeglichen werden müssen.

Minot und Murphy erblicken in der Leberdiät eine spezifische kausale Therapie und setzen sie in Parallele zu der der Avitaminosen; Minot und Murphy glauben ebenso, wie vor ihnen schon Whipple, dass bei der perniziösen Anämie ein wichtiges Aufbaumaterial für die Stromata der Erythrozyten verloren gegangen ist und durch Leberzufuhr substituiert wird. Im megaloblastischen Typus der Blut-

Theorien der  
Lebertherapie und Pathogenese der perniziösen Anämie:

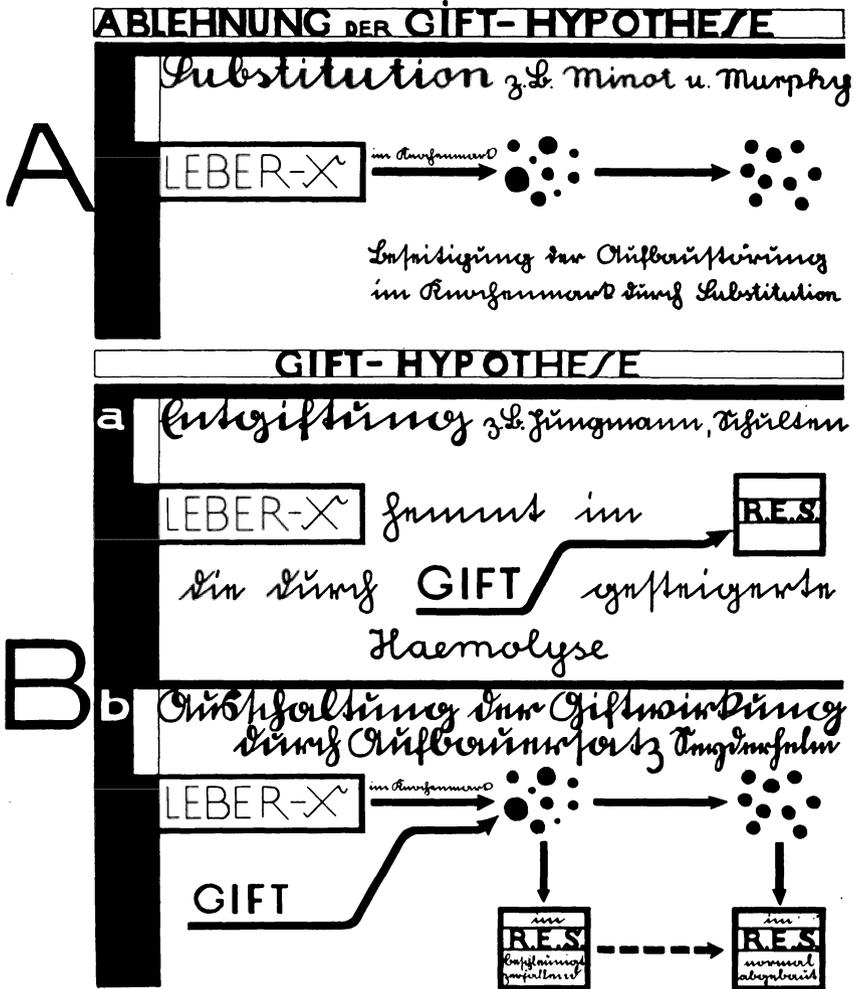


Abb. 1.

bildung sehen sie den Ausdruck einer Insuffizienz des Knochenmarkes, bedingt durch Mangel an Aufbaubsubstanz. Sie weisen darauf hin, dass der Typus der Blutbildung wiederkehrt, der zu Zeiten des embryonalen Lebens physiologisch war, d. h. als die Blutbildung noch nicht von täglicher peroraler Nahrungszufuhr gesteuert wurde. Minot und Murphy glauben endlich, dass die Achylia gastrica bei der perniziösen Anämie die Verwertung solcher aus der Nahrung obligater Weise gewonnenen Aufbaubsubstanz verhindert.

Nach diesen Vorstellungen wäre die perniziöse Anämie eine Ernährungsstörung, die auf dem Boden einer intestinalen Insuffizienz mit Achylia gastrica entsteht. In konsequenter Durchführung dieser Annahme lehnen Minot und Murphy jegliche Gifttheorie ab. Die Frage, die sich durch die Parallele zu den Avitaminosen erhob, ob die Leberzufuhr bei der perniziösen Anämie eine Vitamintherapie darstellt, ist besonders ausführlich in der amerikanischen Literatur diskutiert worden. Für die Entscheidung dieser Frage gab die von dem Chemiker Cohn in Gemeinschaft mit Minot, Murphy u. a. Mitarbeitern in Boston durchgeführte, fraktionierte Analyse der Leber wertvolle, aber noch nicht abschliessende Resultate. Der von Cohn zuletzt dargestellte wirksame Extrakt — in Alkohol fällbar, in Äther löslich, in Wasser unlöslich — erlaubt über die eigentliche Natur der wirksamen Substanz heute noch keinen Rückschluss. Es ist allerdings nach den mitgeteilten chemisch-physikalischen Eigenschaften dieses Extraktes die Annahme, dass es sich um eins der bisher bekannten Vitamine A bis E handeln könnte, in höchstem Maße unwahrscheinlich geworden. Und so nehmen auch die klinischen Beobachtungen mit dem Leberextrakt allein der ursprünglich mit in den Vordergrund gestellten vitaminreichen Beikost die bis dahin betonte spezifische Bedeutung. Die mit dem Leberextrakt gleichzeitig empfohlene Verabreichung von bestrahltem Ergosterin-Vigantol — Mitteilungen von Rosenow u. a. —, ferner die ultraviolette Bestrahlung — sei es der verabreichten Lebersubstanz, sei es der Kranken selbst, über welch letzteres neuerdings Seyfarth Günstiges berichtet — sind ebenso wie die Zufuhr von anderen Vitaminen als wichtige unterstützende Teilfaktoren der Allgemeinbehandlung des Kranken, nicht aber als der Leberwirkung gleichwertig anzusehen. Gleiches gilt wohl auch von der von Macht in Boston empfohlenen Ultraviolettbestrahlung in Verbindung mit Injektion von Photosensibilisatoren, z. B. Eosin usw.

Hier möchte ich einige Worte über die Extraktpräparate einfügen. Im ganzen liegen bis heute ca. 30 Publikationen über die günstige Wirkung von verschiedensten Leberextraktpräparaten vor. Die Ermittlung ihrer Brauchbarkeit lässt sich bis jetzt nur am kranken Menschen durchführen. Eine zuverlässige Methode der Prüfung im Tierversuch ist noch nicht gefunden. Als Kriterium der Wirksamkeit hat die amerikanische Anaemia Commission die Zunahme der Retikulozyten vom fünften bis sechsten bzw. zehnten bis zwölften Tage an bei einer Extraktmenge von 500 bzw. 200 g Leber täglich festgesetzt. Auch das englische Medical Research Council hat dieses Kriterium für brauchbar erklärt und die Extraktpräparate von vier englischen Firmen legalisiert. Eine analoge Kontrolle von Extraktpräparaten wäre auch bei uns sehr wünschenswert. Die Beobachtung, dass ein an und für sich wirksames Extraktpräparat in einigen Fällen auch in grossen Dosen versagt, dass trotzdem dann die Verabreichung von Gesamtleber hilft, spricht vielleicht in dem Sinne, dass in der Leber nicht eine, sondern mehrere spezifische Substanzen wirksam sind.

Die einwandfreie Feststellung der günstigen Wirkung der Leberextrakte im allgemeinen entzieht den ursprünglichen Annahmen, dass es sich bei der Lebertherapie lediglich um eine eiweissreiche, resp. um eine besonders kernsubstanzreiche Form der Ernährung handele, den Boden, da die wirksamen Extrakte nahezu eiweissfrei sind, auch keine Nukleinsubstanz enthalten.

Die Leber rückt als Organ in den Mittelpunkt; und in der Debatte taucht die Frage auf, ob es sich vielleicht um die Wirkung eines bis dahin unbekanntes Hormons handele. Dass auch Niere und andere Organe wirksam sind, könnte m. E. in Parallele zur Verteilung und Vorkommen des Insulins gesetzt werden. Manche Autoren neigen der Ansicht zu, dass ein Hormon der Blutbildung gefunden sei, dessen Fehlen die Pathogenese der perniziösen Anämie charakterisiert und dessen Zufuhr die Ausfallserscheinungen durch Substitution beseitigt.

Ist durch die bisher ausgeführten Beobachtungen und Gedankengänge der Gifttheorie der Boden entzogen worden? Als Folge einer Giftwirkung wurde von jeher vor allem die gesteigerte Hämolyse bezeichnet. Der gesteigerte Blutzerfall wurde von Naegeli, Morawitz, Eppinger, Brugsch, Schilling, Hirschfeld, Rosenow, Adler u. a. als wichtiges Kriterium für die Annahme einer Giftwirkung herangezogen. Dass diese vermehrte Hämolyse schon in den ersten Tagen nach der Leberverabfolgung sistiert, wurde von mehreren Autoren beschrieben und zuletzt besonders von Jungmann in den Vordergrund gestellt. Theoretisch scheint die Möglichkeit diskutabel, dass Leberzufuhr den hämotoxischen Effekt einer hypothetischen Giftquelle aufhebt. Dass nicht die Anwesenheit einer solchen Giftquelle allein für die Entstehung einer Anämie ausschlaggebend ist, dass vielmehr individuelle Konstitution — etwa abnorme Reaktionsbereitschaft oder aber mangelnde Entgiftungsmöglichkeit (in der Leber) entscheidend wirken, daran sei hier nur kurz erinnert. Es würde bei Annahme der Gifttheorie der Ansicht von Minot und Murphy, dass die Leber im Knochenmark durch Substitution lediglich als Aufbau-material wirkt, die Vorstellung von einer entgiftenden Funktion am Orte der Zerstörung der Erythrozyten, d. h. im Bereich des retikulo-endothelialen Systems, gegenübergestellt. Gibt es nun aber überhaupt Anhaltspunkte, die gegen Minot und Murphy und für die Gifttheorie sprechen? Die Antwort auf diese Frage konnte vielleicht von Beobachtungen bei der Bothriocephalusanämie erwartet werden. Zu diesem Zweck hat auf meinen Vorschlag Professor Gösta Becker in Helsingfors Kranke mit perniziöser Anämie durch Bothriocephalus mit Leber behandelt. Seine Beobachtungen, die er mir freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat und über die ich schon im Frankfurter Ärzteverein berichtete, zeigen, dass es ohne weiteres gelingt, auch die Bothriocephalusanämie prompt mit Leber zu bessern. In einem solchen Fall wurden nach Rückbildung der Blutwerte auf normale Höhe von 2 auf 4,8 Millionen, von 43 auf 74% Hämoglobin acht Exemplare von *Bothriocephalus latus* — 63 m lang — abgetrieben. Diese Beobachtungen

lassen den Analogieschluss ziehen, dass der Erfolg der Lebertherapie an sich nicht gegen die Annahme einer Giftquelle bei der Biermerschen Anämie spricht und dass die Zufuhr der Lebersubstanz sehr wohl eine Schädigung fortlaufend ausgleichen kann, die durch ein persistierendes Gift unterhalten wird. Die Lebertherapie bedeutet — am Beispiel der Bothriozephalusanämie betrachtet — nicht kausale, sondern symptomatische Therapie. Und nichts spricht besser in diesem Sinne als das gesetzmäßige Wiederkehren der Krankheitssymptome bei Aufhören der Leberzufuhr.

Wo das hypothetische Gift der perniziösen Anämie nun angreift, ob im Knochenmark, der Stätte des Aufbaues, oder im retikuloendothelialen System, der Stätte des Abbaues der Erythrozyten, die Entscheidung dieser Frage wäre von prinzipieller Bedeutung für die Erklärung der Leberwirkung. Dass an gleicher Stelle wie das Gift auch die zugeführte Lebersubstanz ihren Angriffspunkt hat, wäre eine Annahme, die dem Erklärungsbedürfnis entgegen käme. Für die Ansicht, dass dieser Angriffspunkt das Knochenmark sein könnte, spricht neben vielem anderen die Tatsache der polyzythämischen Überproduktion durch fortgesetzte Zufuhr von zu viel Leber.

Vielleicht lassen sich in folgender Arbeitshypothese alle bisherigen Beobachtungen vereinigen: Ein Gift schädigt im Knochenmark den Aufbau der Erythrozyten. Das jetzt nach megaloblastischem Typus arbeitende Knochenmark bildet Erythrozyten, die abnorm häufig sind und rascher im Retikuloendothelialsystem zerstört werden als die normalen roten Blutkörperchen. Durch die Lebertherapie findet ein Angebot von Aufbaumaterial im Überschuss statt, so dass die destruirende Giftwirkung am Orte der Bildung kupiert wird. Es werden jetzt nicht mehr Erythrozyten gebildet sondern im Gegenteil weniger — ich erinnere an Zadeks Knochenmarkspunktionsergebnisse —; diese jetzt gebildeten Erythrozyten sind jedoch widerstandsfähiger: die gesteigerte Hämolyse hört auf. Diese Auffassung vom Wesen der Pathogenese der perniziösen Anämie und dem therapeutischen Effekt der Leberbehandlung erinnert an die ursprüngliche Annahme von Cohnheim und Paul Ehrlich, die in der Insuffizienz der Erythrozytenbildung das Wesen dieser Krankheit erblickten. Sie steht weiter in Übereinstimmung mit der Ansicht von Naegeli, der ebenfalls in der Störung der Blutbildung, daneben aber auch in der gesteigerten Hämolyse charakteristische Merkmale der Pathogenese erblickt. Und sie erfährt eine besondere Stütze durch die kürzlich mitgeteilten, bedeutungsvollen Untersuchungen von Morawitz, der die abnorme Kurzlebigkeit der Erythrozyten der perniziösen Anämie nachweisen konnte. Morawitz fand, dass nach Transfusion von Blut eines Spenders mit anderer, aber geeigneter Blutgruppe das transfundierte Normalblut länger im Kreislauf des perniziös Anämischen bleibt, als die körpereigenen Blutkörperchen des Kranken. Dies ist ein wichtiger Hinweis für die Richtigkeit der Annahme, dass die megaloblastische Blutbildung der perniziösen Anämie insuffiziente, abnorm kurzlebige Erythrozyten produziert.

Dass die Leberwirkung ganz unabhängig von der Art der Noxe ist, die zur perniziösen Anämie geführt hat, geht nicht nur aus den mitgeteilten Beobachtungen Gösta Beckers bei der Bothriocephalusanämie, sondern auch daraus hervor, dass die in der Gravidität auftretende perniziöse Anämie nach Beobachtung von Murdock, Deschamps und Froyez ebenfalls durch Lebertherapie gebessert werden kann. Auch wird die mit Lues gepaarte perniziöse Anämie beeinflusst (Löwenberg). Gleichgültig ob Bothriocephalus- oder Graviditätsnoxe, gleichgültig ob auch für die Genese der Biermerschen Anämie an der Gifttheorie festgehalten wird oder nicht, trotz der Vielheit der ursächlichen Momente, die alle zu einem einheitlichen Typus der gestörten Blutbildung und des gesteigerten Blutzerfalls führen, wirkt bei allen Formen der perniziösen Anämie, unabhängig von der letzten Ursache, gleichartig und gesetzmäßig die Zufuhr des in der Leber wirksamen X.; Unterbrechung der Zufuhr führt zum Rezidiv. Zur Heilung führt ausschliesslich die Beseitigung bekannter Noxen, wie z. B. die des Bothriocephalus, wie die Beendigung der Gravidität. Die Lebertherapie der Biermerschen Anämie wird in ihrem Effekt bis jetzt zwar von keiner anderen Therapie erreicht. Und doch bedeutet sie heute — bildlich gesprochen — höchstwahrscheinlich erst so viel, als ob ein Kranker mit Bothriocephalusanämie sein Leben lang „erfolgreich“ mit Leber gefüttert würde und dabei den Bothriocephalus dauernd weiter beherbergte. Die eigentliche Noxe bleibt offenbar im Körper bestehen, die Giftwirkung wird unschädlich gemacht.

Diese letzteren Beobachtungen und Überlegungen lassen den Effekt der Leberbehandlung nicht als eine kausale Therapie erscheinen. Es ist somit nicht verwunderlich, dass toxische Schädigungen der Blutbildung im Knochenmark auch bei anderen Krankheiten, so vor allem bei der Spru, die in manchem, wenn auch nur entfernt, an die perniziöse Anämie erinnert, ferner Anämien bei Nephrosen (Grossmann, Porges) und manche septischen Anämien (Jungmann) durch die Zufuhr von Leber gebessert werden konnten. Und ebenso begreiflich erscheint es andererseits, dass Anämien, die auf der Insuffizienz der Hämoglobinbildung basieren, d. h. die meisten hypochromen Anämien, durch die Zufuhr von Leber nicht beeinflusst werden können.

Die hiermit kurz abgeleitete Darstellung der Lebertherapie als einer, wenn auch fast gesetzmäßig wirksamen, so doch nur symptomatischen Dauertherapie, räumt auch bisherigen therapeutischen Maßnahmen für die Behandlung dieser Krankheit weiter einen Platz ein. Sicher werden auch in Zukunft alle Maßnahmen zur Allgemeinkräftigung des Organismus, zur Anregung der Knochenmarkstätigkeit, zur Hebung der Magendarmfunktion eine wichtige Rolle spielen müssen. Grosse Mengen Salzsäure, vitaminreiche Beikost, wie auch die Arsentherapie werden weiterhin herbeizuziehen sein; und auch die Bluttransfusion wird im extremen Stadium der Anämie, im Einzelfall als eine oft lebensrettende Substitution bedeutungsvoll bleiben. Jedoch wird voraussichtlich über allen diesen therapeutischen Maßnahmen die Leberbehandlung dominieren.

Rückblickend ergibt sich, dass die neue Lebertherapie der perniziösen Anämie zunächst das geheimnisvolle Dunkel der Pathogenese dieser Krankheit nicht lichten konnte, und dass sie, soweit sich dies bis jetzt beurteilen lässt, nicht als eine kausale Therapie bezeichnet werden kann.

Nächstes Ziel der wissenschaftlichen Forschung wird die Aufdeckung des in der Leber wirksamen Agens sein müssen. Dann erfüllt sich in chemischer Formel alter griechischer ärztlicher Kunst vergessene Weisheit, die Lehre von Galen: „Die Leber birgt eine wichtige Substanz für die Bildung des Blutes“.

#### Literaturverzeichnis.

- Adamson, J. D. The liver as the organ of sanguinification. *Cand. Med. ass. Journ.* Febr. 28, Bd. 18, Nr. 2, S. 147—150.
- Alessandrini, P., *Policlin. sez. prat.*, 12. 3. 1928 Jahrg. 35, H. 10, S. 362-364.
- Barach, *Pittsburgh Medic. Bullet.* I. 1926.
- Barker, Lewellys, F., The etiology and treatment of pernicious anemia. *The Journ. of the Amer. med. assoc.* 1926, Bd. 87, S. 80.
- Beaumouts, Cornel, *Bullet. Johns Hospit.* 40, 6, 1927.
- Beck, W., Über die Leberbehandl. der perniz. Anämie. *Ther. d. Ggw.* März 1928, Jahrg. 69, H. 3, S. 120—123.
- Belfast, Florence, Notes, comments and abstracts (Notizen, Kommentare und Resumes). *Lancet* 1928, Bd. 214, S. 113. Recipes for liver diet.
- Biberfeld, Die Behandlung der p. A. mit leberreicher Diät nach Minot und Murphy *D. m. W.* Nr. 50, S. 2124, 1927. Forts. Literatur!
- Blum, L. et Carlier, P., Deux cas d'anémie pernic. traités par la méthode de Whipple-Minot. *Soc. de Med. du bas-Rhin*, octobre 1927, Ref.: *La presse med.* 1927, Jahrg. 35, S. 1466.
- Brawer, H. F. and Fraser, F. R. Treatment of pernicious anemia by liver. *Brit. med. J.* 1928, Nr. 3500, S. 165.
- Brill, *Northwest medic.* 25 p. 665, 1928.
- Brown, Langdon. Discussion med. soc. of London, *Lancet* 1928.
- Cohn, E. J., Minot, G. R., Fulton, J. F., Ulrichs, H. F., Sargent, C. F., Weare, J. H. and Murphy, W. P. The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. *I Biol. Chem.* 1927, 74, 69.
- Cohn, Minot, Alles, A. G. and Salter, W. T. The nature of the material in liver effective in pernicious anemia. II, *J. Biol. Chem.*, i. press.
- Mc. Collum, *Newer knowledge of nutrition*, 1923.
- Mc. Comrick, *Arch. intern. medic.* 39, 6, 1927.
- Conn, Eine interessante Fehldiagnose. Report of meeting of the outdoor statt of Toronto General Hospital 14. 11. 27. *Canadian Med. Assoc. Jahrg.* 1928, S. 103.
- Cordier, M. V., Sur le traitement des anémies pernic. par la méthode de Whipple, Murphy et Minot. *Soc. med. des hôp. de Lyon*, 29. 11. 1927, Ref.: *La Presse med.*, QOWU, Jahrg. 35, S. 1514.
- Deschamps, P. N. et Froyez, A., Anémie pernicieuse graviditique traitée par la méthode de Whipple; Restauration rapide du chiffre globulaire normal; accouchement à terme d'un enfant vivant. *La presse med.* 1928, Jahrg. 36, S. 103.
- Elders, C., Treatment of pernicious Anemia. *Journ. of the Amer. med. assoc.* 1926, Bd. 87, S. 1666.
- Elders, O., Over de Snelheid van Bloedvorming bij zware Anaemien met verschillende Dieten. (Über die Schnelligkeit der Blutbildung bei schwerer Anämie unter verschiedenen Diätformen.) *Nederl. Tijdschr. v. geneesk.* 1927, Jahrg. 71, S. 1939.
- Fetter, W. J., Pernicious Anaemia: Treatment with Liver. *Atlantic med. J. Harrisburg, pa.* *Journ. of the Amer. med. Assoc.* 1928, Bd. 90, S. 417.

- Fiorentini, Augusto, Contributo alla cura dell'anemia perniciosa col metodo di Whipple. Ospedale di S. Giovanni in Laterno-Roma.
- Fitz, Reginald, Murphy, W., and Monroe, Robert, Changes in composition of blood in pernicious anemia. Treated by a diet rich in liver. Journ. of the Amer. med. assoc. 1927, Bd. 88, S. 1211.
- French, Herbert u. a. The liver diet treatment of pernicious anemia. Brit. med. J. 1928, Nr. 35, S. 178.
- Giaxa-Salvy, Dr. Annie. Kostvorschriften f. d. Leberdiät. Ärztliche Praxis S. 53, 1928.
- Giauni, Gino, Risultati ottenuti nella cura della anaemia perniciosa progressiva e di alcune anemie grave col metodo di Whipple. Policlin. sez. prat. 12. 3. 28, Jahrg. 35, H. 10, S. 352—362.
- Gibson u. Howard, Über Ernährung von Kranken mit perniziöser Anämie durch eine eisenreiche fettarme Kost (Leber). Arch. of int. med. 32, I. 23.
- Grafe, Bericht über die amerikanischen Arbeiten über Behandlung der Anaemia perniciosa mit Leber und eigene Beobachtungen. (Ärztl. Bezirksverein Würzburg, 10. 1. 1928) Münch. med. Wochenschr. 16. 3. 28, Nr. 11, S. 505 V. B.
- Grossmann, M., Ein neues Gebiet der Lebertherapie. — Die genuine Lipoidnephrose. Wiener klin. Wochenschr. 1928, Nr. 13, S. 450.
- Grossmann-Zagreb, Die Heilung der genuinen Lipoidnephrose durch Leberdiät. Wiener klin. Wochenschr. 1927, Nr. 49 v. 8. 12. 1927.
- Grote, Perniziöse Anämie und Leberdiät. (Ges. f. Natur- u. Heilk. Dresden 28. 11. 1927, Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 11, S. 521, V. B.
- Heeres, P. A., Nederlandsch Tijdschr. voor Geneesk. Nr. 29, 1927.
- Herold, Bruno u. Mühsam, Hans, Beiträge zur Leberdiätbehandlung der perniziösen Anämie. Nachtrag zur gleichnamigen Arbeit in Nr. 4 S. 190 der Wochenschr. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 11, S. 503.
- Hirschfeld, Die Behandlung d. pern. Anämie mit Leberdarreichung. Med. Welt 1927, H. 44, S. 1624.
- Huth u. Kessler, Die Behandlung d. pern. und sekundären Anämie mit Leber und Leberextrakt. Wiener Klin. Woch. H. 2, 1928.
- Jungmann, Paul, Über die Wirkungsweise der Leberdiät bei der perniziösen Anämie. Klin. Wochenschr. Jahrg. 7. Nr. 10.
- Jagic, Lebertherapie. Med. Klinik 23, 1927.
- Koessler, Maurer, u. Loughlin. Über Erfolge mit Vitamin A. bei Leberdiät. Journ. of the Amer. med. Assoc. 87, 1926, 89, 1927.
- Laportre, Le traitement des anémies graves par l'opothérapie hépatique de Whipple. (Die Behandlung schwerer Anämien mit der organotherapeutischen Leberbehandlung nach Whipple.) Soc. de med. chir. et pharm. de Toulouse, Juni 1927. Ref.: La presse med. 1927 Jahrg. 35, S. 954.
- Larsell, Olof, Jones, N. W. and Phillips, B. J., Hematopoietic effect of nuclear extractives in experimental anemia and in human anemias. Journ. of the Amer. Med. Assoc. 1928, Bd. 90, S. 75.
- Lemaire, Le traitement diététique de l'anémie perniciouse. La presse med. 1927 Jahrg. 35, S. 106 (Rev. d. journaux).
- Lind, Tore. Om behandling av pernicios anämi med leverdiet och leverextrakt. Allmainen Svenska Läkartidingen 1928.
- Macht, Journ. Amer. Medic. 89, 10, 1927. Journ. of pharm. a. exp. therap. Bd. 29, S. 461, 1926.
- Minot, Cohn, Murphy and Lawson. The treatment of pernicious anemia with liver extract: Effects upon the production of immature and mature red blood corpuscles. see Am. J. of Med. Science 1928 clxxv 599.

- Minot, Murphy, Cohn, Stetson and Lawson, H. A. The feeding of whole liver or an effective fraction in pernicious anemia: the response of the reticulocytes. *Trans. Assn. Am. Phys.* 1927.
- Minot, Murphy and Stetson. *Am. J. Med. Sc.* 1928, CLXXV, 581.
- Minot and Murphy, Treatment of pernicious anaemia by a special diet. *Journ. of the Amer. med. assoc.* 1926, Bd. 87, S. 470; *Boston Med. and Surgic. Journ.* 195, p. 410, 1926; *Journ. Amer. Med. Assoc.* 89, p. 759, 1927; *Brit. Med. Journ.* 3484, 1927; *Journ. Biolog. Chem.* 74, 69, 1927; *Brit. med. Journ.* 3482, S. 603, 1927.
- Morawitz. *Dtsches Arch. f. klin. Med.* Februar 1928.
- Morawitz, Lebertherapie. *Leipz. med. Ges., Münch. med. Wochenschr.* 1927. *D. Arch. f. klin. Med.*
- Mouzon, J., La méthode de Whipple (opothérapie hépatique) dans les traitements des anémies graves. *La presse med.* 1927 Jahrg. 35, S. 1554.
- Murdock, T. P., Rich liver diet in treatment of anemia. *Ann. of Intern. med.* *Ann. Arbor. Mich.* 1927, Bd. 1, S. 123. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.* 1928, Bd. 90, S. 326.
- Naegeli, Ist die perniziöse Biermersche Anämie eine konstitutionelle Krankheit? *Folia haematol.* 1927, Bd. 34, Archiv, S. 1.
- Nicholls, Elvira, A., *Boston med. and Surgic. Journ.* 196, 1927.
- Pal, Zur Klinik und Behandlung der perniziösen und der schweren sekundären Anämien. *Wiener klin. Wochenschr.* 1927, Jahrg. 49, S. 1343. *Med. Klinik* 23, S. 1796, 1927.
- Peabody, *Americ. Journ. Pathol.* 3, 179, 1927.
- Mc. Peak and Neighbors, D., Minot-Murphy-Diet in pernicious anaemia. *Southern med. Journ. Birmingham* Bd. 20, S. 926, 1927; *Ref. the Journ. of the Amer. med. Assoc.* 1928, Bd. 90, S. 241. *Southern med. Journ. Birmingham, Ala.* 1927, Bd. 29, S. 926. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.* 1928, Bd. 90, S. 241.
- Lord Dawson of Penn. Clinical adres on pernicious anaemia. *The Lancet*, Nr. 5447, 21. I 28, S. 115. *Extrakt. Behdlg.*
- Phillips, F. A., Pernicious Anemia treated with liver diet. (Leberdiät bei perniziöser Anämie) *Brit. med. Journ.* 1928, Nr. 3498, S. 93.
- Porges, O., Heilung der genuinen Lipoidnephrose durch Leberdiät. *Wiener klin. Wochenschr.* Nr. 52, S. 1640.
- Rathery et Maximin, Anémie perniciouse; traitement par la méthode de Whipple. *Soc. med. des hôp.* 8. 7. 1927. *Ref. La presse med.* 1927. Jahrg. 35, S. 888.
- Rosenow, Behandlung der perniziösen Anämie mit Leberdiät und bestrahltem Ergosterin (Vigantol). *Klin. Wochenschr.* 1927, Jahrg. 6, S. 1560. — Zur Behandlung der pern. Anämie m. Leberdiät. Vortrag gehalten im Verein f. wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg 1927, *Med. Klinik.* Nr. 1, Jahrg. 24, S. 14, 1928.
- Sappington, *Hahnemanian Monthly*, 1926.
- Schiff, Lebertherapie der rachitischen Anämie. *Verein f. inn. Med. u. Kinderhik. Pädiatr. Sektion. Berlin* 23. 1. 1928. *Klin. Wochenschr.* v. 3. 28 Nr. 11, S. 519 V. B.
- Schimak u. Feldner, 3 mit Leber behandelte Fälle von perniziöser Anämie, *Wien. med. Wochenschr.* 1927, Jahrg. 77, S. 1537.
- Schottmüller, *Münch. med. Wochenschr.* 74, 38, 1927.
- Seyderhelm, R., Ergebnisse der diätetischen Behandlung der perniziösen Anämie. *Klin. Wochenschr.* 1928, Jahrg. 7, Nr. 1, S. 1—5.
- Seyderhelm u. Opitz, Über Leberextraktbehandlung der perniziösen Anämie. *Klin. Wochenschr.* 1928, Jahrg. 7, Nr. 5, S. 205—206.
- Seyderhelm u. Tammann, *Klin. Wochenschr.* 6, 25, 1927.
- Seyfarth. *Dtsches Arch. f. klin. Med.* 1928, März. *Vortr. Med. Ges. Leipzig. Klin. Wo.* 7, S. 139, 1928.

- Simmonds, Becker u. Mc. Collum. Über die Bedeutung der Anwesenheit bestimmter Lebervitamine für die Eisenassimilation. Journ. Amer. Med. Assoc. 88, 1047, 1927.
- Sonnenfeld, A., Remissionsstadien bei der perniziösen Anämie und Bewertung der Lebertherapie. Sonderabdr. aus der deutsch. med. Wochenschrift Nr. 6, 1928.
- Sorge, Guiseppo, Il metodo di Minot e Murphy nella cura delle anemie a tipo perniciose. (Clin. med. di Catania. — Prof. Maurizio Ascoli). Policlin. sez. prat. 12. 3. 1928, Jahrg. 35, H. 10, S. 345—352.
- Tubbs, Thelma u. Bellingher, Elisabeth. Journ. Amer. Dietetic. Assoc. 88, p. 1211, 1927.
- Weil, Emilie P., Le traitement de l'anémie pernic. progressive cryptogénétique par les méthodes de Whipple et Walinski. Soc. med. des hôp. Sitzg. v. 15. 7. 1927. Ref. Gaz. des hôp. 1927, Jahrg. 100, S. 1157.
- Whipple, Hooper u. Robscheit, Amer. Journ. Physiol. 53, 151, 1920; Amer. Journ. 72, p. 95.
- Whipple, Arch. Intern. Med. 29, 6 u. 711, 1922.
- Whitby, L. E., H., Leucocytic changes resulting from the treatment of pernicious anaemia with liver. Lancet 1928, Bd. 1, S. 285.
- Wilkins, W. Th., Journ. Amer. Med. Assoc. 89, 12, 1927.
- Willett, G. Treatment of secondary anemia by liver. Brit. Med. J. 1928, Nr. 3501, S. 244.
- Winterberg, H., Demonstration einer 40jährigen Patientin mit perniziöser Anämie. Ges. f. inn. Med. u. Kinderhklde. Wien, 1927. Ref. Wien. med. Wochenschr. 1927, Jahrg. 77, S. 1705.
- Witherspoon, J., Liver Supply for rural pernicious anemia patients. (Leberversorgung für Patienten mit perniziöser Anämie auf dem Lande). Southern Med. Journ. Birmingham, Ala. 1927, Bd. 20, S. 925. Journ. of the Amer. Med. Assoc. 1928, Bd. 90, S. 240.
- Zadek. Ztschr. f. klin. Med. B. 95. S. 66, 1922. M. m. W. 1921, S. 1346.
- Offizielle Mitteilungen von Komitees über Leberextrakte. Council on Pharmacy and Chemistry. Liver extract Nr. 343. Journ. of the Amer. med. Assoc. 1928, Bd. 90, S. 385.
- Medical Research Council. Liver Extract in the Treatment of Pernicious Anemia. Brit. med. J. 1928. Nr. 3505, S. 298.

## I.IX.

### Die Leberdiät bei Biermerscher Anämie.

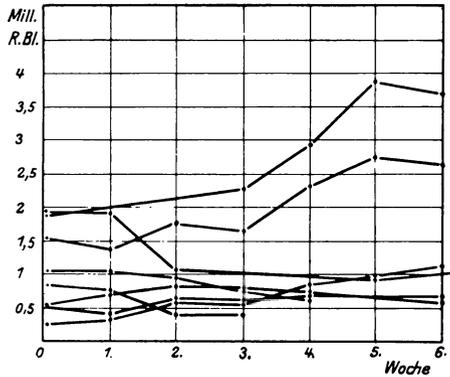
Von

Prof. Dr. Olav Hansen (Oslo, Norwegen).

Mit 4 Tabellen und 3 Abbildungen.

Die Behandlung der perniziösen Anämie ist durch die Leberbehandlung in ein neues Stadium eingetreten. Ein Vergleich zwischen den Erfolgen in den früheren Perioden und heute zeigt am besten den durchgreifenden Unterschied. Nimmt man, um sich an die Erfolge in Oslo zu halten, die alte klassische Arbeit von Laache „Die Anämie“ aus dem Jahre 1883 vor und zeichnet in Kurven (Tabelle I) die unmittel-

Tabelle I.  
Laache: Die Anämie.



baren Resultate seiner Arsentherapie, so bekommt man für die ersten sechs Wochen nach dem Beginn der Behandlung Kurven, die teils horizontal verlaufen, teils sinken und nur ausnahmsweise bis zu Werten bis nahe 4 Millionen roter Blutkörperchen aufsteigen. Ungefähr das gleiche Bild zeigen die Erfolge *meiner* Transfusionen bei perniziöser Anämie (Tabelle II), so wie ich sie vor dieser Versammlung zu zeigen in einem Vortrage 1911 die Ehre gehabt habe und wie es aus der Tabelle II hervorgeht. Ganz anders verlaufen die Kurven bei Leberdiät (Tabelle III). In allen unseren Fällen unkomplizierter und sicherer perniziöser Anämie ist im Laufe der ersten sechs Wochen der Blutstatus zu Werten gestiegen, von denen nur die niedrigsten bei den früheren Behandlungsmethoden erreicht worden sind. Alles in allem sind in unserer Klinik im Laufe der letzten elf Monate 14 Fälle perniziöser Anämie mit Leber behandelt worden.

Tabelle II.  
Olav Hansen: Transfusion und Anämie.

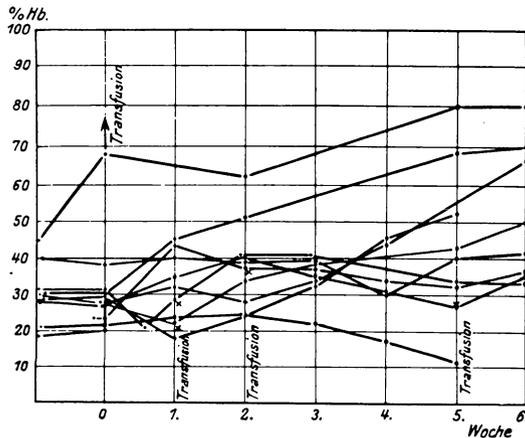
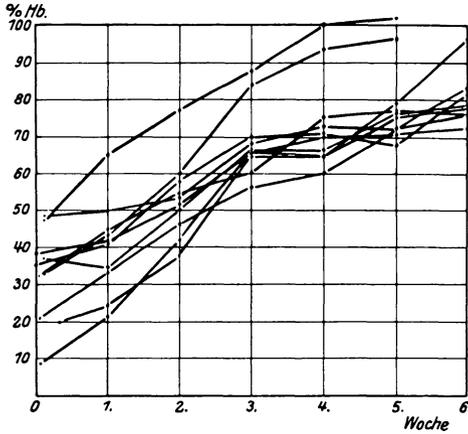


Tabelle III.

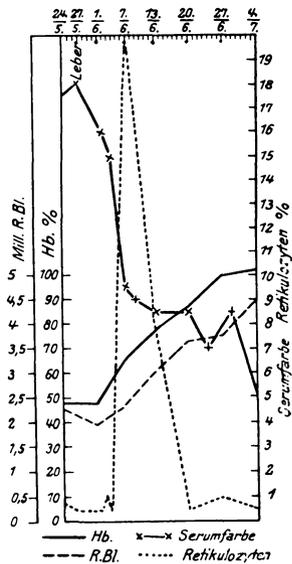
Leberdiät bei Biermers Anämie.



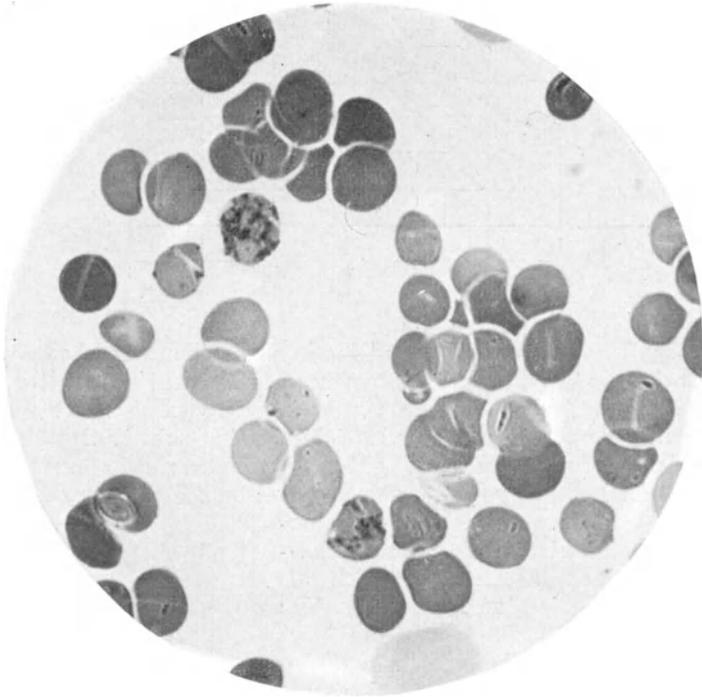
Entsprechende günstige Erfolge sind dagegen bei Fällen von schwerer, aber nicht perniziöser Anämie und bei sekundären Anämien nicht erzielt worden, so dass der unmittelbare Eindruck der ist, dass es sich hier um eine spezifische Behandlung handelt, vielleicht um eine Substitutionstherapie, die mit der Thyroideatherapie des Myxödems in Parallele zu setzen ist. Wie findet die Besserung statt? Der Mechanismus der Besserung scheint

der gleiche zu sein, sowohl bei den Leberremissionen wie bei den spontanen Remissionen, in beiden Fällen findet sich als Ausdruck der gesteigerten Blutregeneration eine Zunahme der Retikulozyten und etwa zu gleicher Zeit ein Rückgang der Bilirubinämie als Ausdruck der abnehmenden Blutzerstörung. Wir sehen in der Tabelle IV wie im Lauf der ersten Woche die Retikulozyten rasch von ca. 1% bis auf 19% steigen, jedoch wenige Tage später wieder auf nahezu das Normale fallen. Ungefähr gleichzeitig beginnt die Bilirubinämie abzunehmen, indem die Werte von Meulengrachts Zahlen geringer werden. Die Zunahme der Retikulozyten beginnt durchschnittlich fünf Tage nach Beginn der Behandlung, wird maximal am neunten Tag, sie sinken wie erwähnt rasch auf niedrigere Werte, aber erst nach ca. 20 Tagen finden sich wieder ganz normale Zahlen.

Tabelle IV.



Die höchste Steigerung, die wir gefunden haben, hat 27% betragen (Abb. 1 u. 2). Der genaue Zeitpunkt des beginnenden Rückgangs der Bilirubinämie ist schwieriger zu bestimmen. Ich habe aber den Eindruck, dass er etwas später anfängt als die Zunahme der Retikulozyten. Ziemlich bald erreicht sie jedoch normale Werte und das dunkelgelbe Serum wird hell. Durch eine genaue Analyse dieses gegensätzlichen



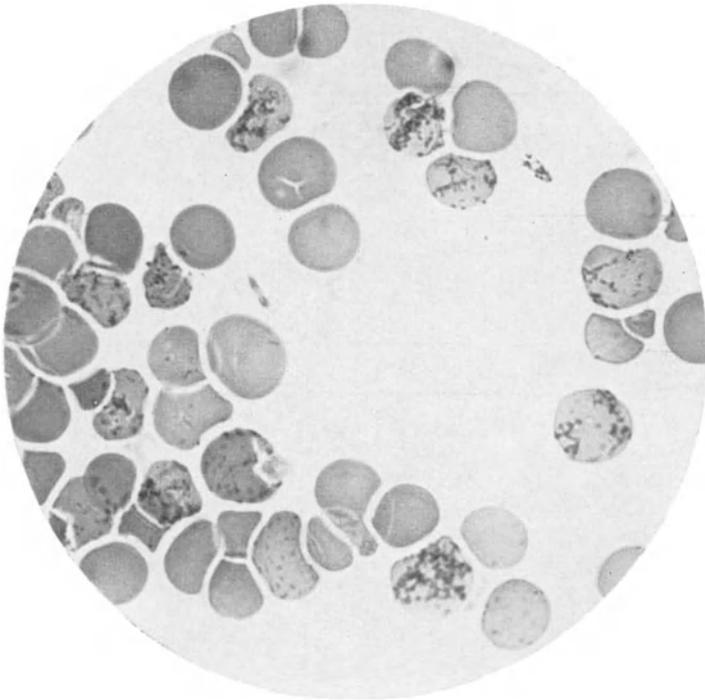
Retikulozyten vor Beginn der Leberbehandlung.

Abb. 1.

Verhältnisses der Zunahme der Retikulozyten und des Rückganges der Bilirubinämie glaube ich, führt der Weg zur weiteren Aufklärung des Mechanismus der Leberremissionen. Mich hat diese Analyse zu der Ansicht geführt, dass die Leberdiät einen gewaltigen Knochenmarksreiz bewirkt und dass die hierbei neugebildeten Erythrozyten eine längere Lebensdauer haben. Dadurch scheint mir der etwas später eintretende Rückgang der Bilirubinämie am einfachsten erklärt werden zu können. Ich bin deshalb mit Morawitz einverstanden, wenn er schreibt: „der pathogenetische Schwerpunkt der Anämia perniziösa rückt aus der Peripherie an die Stätten der Blutbildung“.

Was die Technik der Leberdiät betrifft, so haben wir allein vor Augen gehabt den Patienten das nötige Quantum der Leber, das „Quantum

satis“ zu sichern. Eine besondere Beikost ist nicht gegeben und keine Einschränkung des Fettes wurde verordnet. Die tägliche Menge von Leber hat zwischen 150 g und 5 bis 600 g variiert. Bei sehr heruntergekommenen Patienten ist Rohleber durch Magenschlauch verabfolgt worden, am häufigsten ist sie jedoch in Butter gebraten, seltener gekocht gegeben. Auch Leberkonserve ist bei einem Patienten mit gutem Erfolge

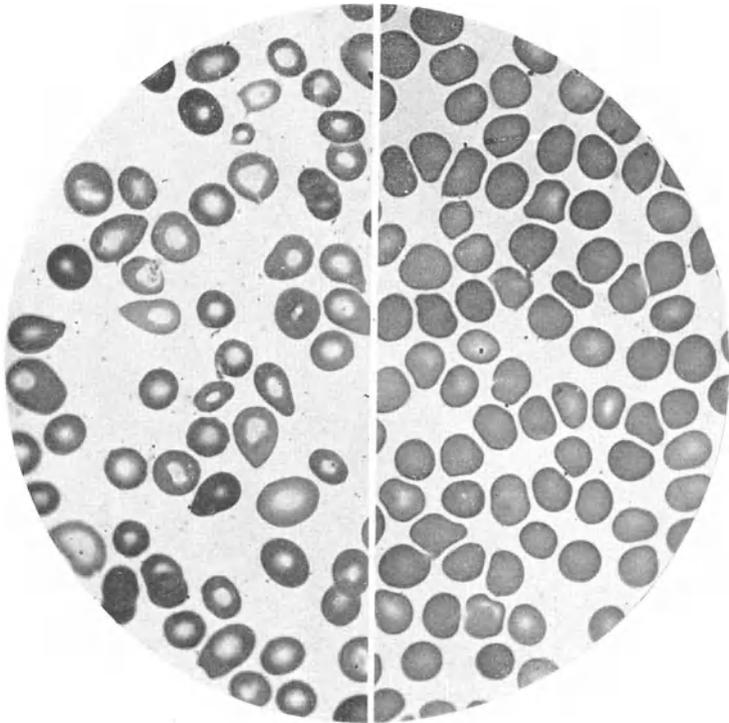


Retikulozyten eine Woche nach Beginn der Leberbehandlung.

Abb. 2.

angewandt worden, die Reaktion der Retikulozyten kam aber hier später als bei den anderen Zubereitungsformen. Rohleber scheint am schnellsten zu wirken. Im Gegensatz zu den amerikanischen Kliniken haben wir auch Fischleber versucht, und in zwei Fällen, in denen ungefähr 250 bis 300 g Fischleber täglich gegessen wurde, war der Erfolg gut. Dagegen haben wir noch nicht die Gelegenheit gehabt mit Lebertran Versuche zu machen. In dieser Beziehung ist es doch erwähnenswert, dass nach den von meinem Assistenten Dr. St u b ausgeführten Untersuchungen die perniziöse Anämie in dem nördlichen und westlichen Norwegen mit seinen grossen Fischereien sehr selten zu sein scheint. Diese eigenartige geographische Ausbreitung der perniziösen Anämie in Norwegen steht

vielleicht mit dem grösseren Verbrauch von Fischleber in diesen Gegenden in Verbindung. Im Gegensatz zu den schnellen Erfolgen nach Leberbehandlung hat die Milzdarreichung allein (ungefähr 300 g täglich) dagegen in einem Falle eine nur schwache Steigerung der Retikulozyten ohne Rückgang der Bilirubinämie hervorgerufen. Etwas stärkere Wirkung hatte Nierendiat, aber der Effekt dieser beiden Organe stand deutlich der der Leber nach.



Rote Blutkörperchen vor Beginn  
der Leberbehandlung

Rote Blutkörperchen 6 Monate  
nach Beginn der Leberbehandlung

Abb. 3.

Was den weiteren Verlauf der Remissionen anlangt, drängt sich die Frage auf, ob diese absolute sind oder nicht. Gewiss gehen die Zeichen der gesteigerten Blutzerstörung zurück, entscheidend aber kann allein die Untersuchung der Grösse der Erythrozyten sein. Unsere zahlreichen Messungen zeigen, dass diese abnimmt, ohne doch ganz normal zu werden (Abb. 3).

Ich gehe nicht auf die vielen theoretischen Fragen, die die Leberbehandlung hervorruft, ein. Sie scheint mir aber zu zeigen, dass die

Leber in der Pathogenese der perniziösen Anämie eine grössere aktive Rolle spielt als früher von den meisten Autoren angenommen wurde. Vor einigen Jahren hat sich doch Prof. Peter F. Holst in Oslo in dieser Richtung ausgesprochen und es hat ein grosses historisches Interesse daran zu erinnern, dass nach Galen es galt: „in hepate primum sanguificationis instrumentum“. Wie diese Verbindung zwischen Leberfunktion und Blutbildung stattfindet, darüber wissen wir ja sehr wenig. Vorläufig tut man deshalb gut am besten nicht von Standpunkten, sondern nur von Gesichtspunkten zu sprechen.

## LX.

### **Die antianämische Wirkung parenteral einverleibter Leberstoffe.**

Von

Prof. K. Beckmann (Greifswald).

Mit 3 Abbildungen.

M. H.! Von Minot und Murphy wurde schon in ihrer ersten Veröffentlichung über die Lebertherapie der perniziösen Anämie die Vermutung geäußert, dass in der Leber eine bestimmte Substanz enthalten sei, die den normalen Aufbau der roten Blutkörperchen im Knochenmark reguliert. Bei der dunklen Ätiologie der Perniziosa hat es nicht an Stimmen gefehlt, die eine Wirkung auf den Darm und die in ihm enthaltene Bakterienflora oder eine giftneutralisierende Wirkung für weit wahrscheinlicher hielten. Von amerikanischen Autoren wurden verschiedene Fraktionen aus Lebersubstanz hergestellt, die bei oraler Verabreichung in Mengen von ca. 10 bis 15 g täglich ebenfalls einen Anstieg der Erythrozyten und Retikulozyten bei schweren Anämien hervorriefen.

Wenn es sich bei dieser Lebersubstanz tatsächlich um einen Stoff handelt, der normalerweise von der Leber gewissermaßen als Hormon der Blutregeneration in den Körper abgegeben wird, so muss eine Wirkung auch unter Umgehung der Darmresorption bei parenteraler Verabreichung auftreten. Ich stellte auf andere Weise als die Amerikaner Fraktionen aus Rinderleber dar, die die wirksame Substanz enthalten, eiweiss- und lipoidfrei sind und ohne schädliche Reaktion bei Tier und Mensch subkutan, intramuskulär und intravenös injiziert werden können.

Die Präparate wurden bei 13 Hunden untersucht, bei denen durch einen Aderlass von 3% des Körpergewichts eine Blutungsanämie hervorgerufen war. Die Unterschiede in der Regeneration des Blutes gegenüber den nichtinjizierten Kontrollhunden mit Blutungsanämie von dem-

selben Ausmaße sehen Sie in Abb. 1 dargestellt. In dieser Abbildung sind der Vergleichbarkeit halber die Werte in Prozentzahlen des Erythrozytenverlustes am Tage nach dem Aderlass eingezeichnet. Bei 50 ist also der Erythrozytenverlust wieder zur Hälfte ersetzt, bei 100 wieder der Ausgangswert vor dem Aderlass erreicht. Die schraffiert umrandete Zone umfasst die Werte bei vier Kontrollhunden. Sie zeigt die bekannte anfängliche Verminderung der Erythrozytenzahlen im Verlauf der ersten Woche. Die Norm wird innerhalb von 25 bis 30 Tagen in Übereinstimmung mit den Befunden der Literatur bei gleichstarken Blutungsanämien erreicht. Die ganz schraffiert eingezeichnete Zone

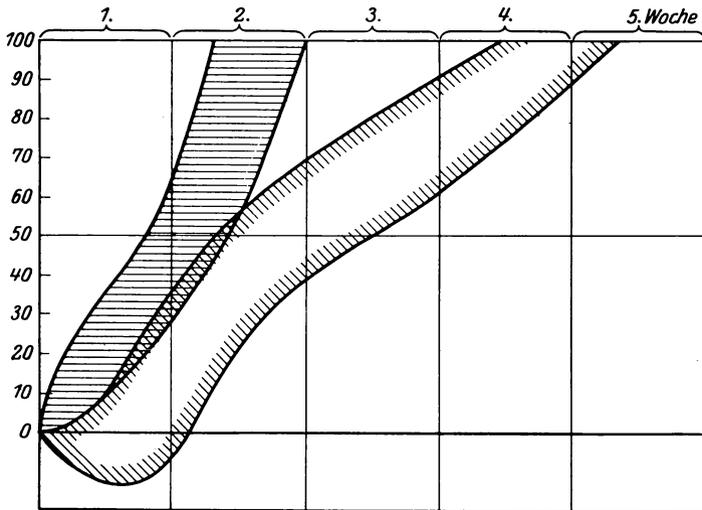


Abb. 1.

umfasst die Resultate bei vier Hunden, die mit Leberpräparaten subkutan injiziert wurden. Der Abfall nach dem Aderlass bleibt bei diesen Hunden aus. Die Regeneration geht wesentlich rascher. Schon nach 10 bis 14 Tagen ist die Norm wieder erreicht. Der Hb-Gehalt stieg meist parallel den Erythrozyten an. Gelegentlich jedoch erreichte bei den injizierten Tieren Hb noch rascher die Norm, als die Erythrozyten.

Noch bemerkenswerter an diesen Befunden ist, dass schon sehr kleine Mengen von Substanz zu dieser Wirkung führen. Mehr wie 40 mg pro die wurde keinem dieser Hunde injiziert. Bei einer weiter fraktionierten Substanz genügte schon zur Wirkung die Injektion in Mengen von 2,0 mg Substanz. Während die Fraktionen der Amerikaner durch Alkoholfällbarkeit charakterisiert sind, zeigten gerade meine wirksamsten Präparate keine Alkoholfällbarkeit.

Dass diese Leberstoffe nicht nur bei Blutungsanämien, sondern auch bei Blutgiftanämien z. B. nach Pyrocin in derselben Weise wirksam sind, zeigt die nächste Abb. 2. Sie sehen auf dieser nach gleichstarker

Gifteinwirkung beim Kontrollhund die Regeneration von Hb und Erythrozyten innerhalb von 27 Tagen eintreten. Dem zweiten Hunde wurden täglich 20 mg einer, wie sich später erwies, noch nicht genügend konzentrierten Fraktion injiziert. Obwohl also der Gehalt an wirksamer Substanz gering war, trat die Regeneration beschleunigt ein. Hb erreichte nach 16 Tagen, die Erythrozyten nach 18 Tagen die Norm.

Nach diesen Vorversuchen ging ich zur therapeutischen Anwendung beim Menschen über. Die Blutverhältnisse bei zwei Patienten sehen

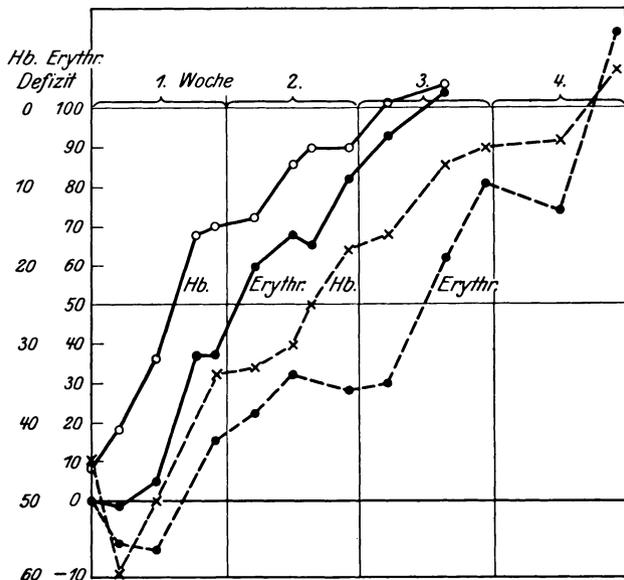


Abb. 2.

Sie in der folgenden Kurve (Abb. 3). Bei einem Fall von Perniziosa mit einem Anfangsstatus von 1,8 Millionen Erythrozyten und 50% Hb gelang es, nur durch Injektionsbehandlung mit einem der Präparate klinische Heilung und Arbeitsfähigkeit herbeizuführen. Der Patient bekam innerhalb der ersten 25 Tage täglich 80 mg subkutan, von da ab wöchentlich zwei- bis dreimal dieselbe Dosis intravenös. Er bekam im ganzen 3,96 g der Substanz, 2,56 g subkutan und 1,40 g intravenös. Den Verlauf im einzelnen sehen Sie in den beiden oberen Kurven wieder-gegeben.

Bei einem weiteren Falle handelte es sich um eine Patientin, die schon zwei Remissionen durchgemacht hatte. Eine dreiwöchentliche Behandlung mit Hepatopon war ohne Erfolg. Der Blutstatus verschlechterte sich immer mehr, Regenerationserscheinungen traten nicht ein. Auch Arseninjektionen blieben erfolglos. Nach einer Pause wurde nun die Injektionsbehandlung mit einem alkoholfällbaren Präparate begonnen. Es trat darauf eine plötzliche Zunahme der Retikulozyten

und Normoblasten ein. Offenbar war jedoch die damals angewandte Dosis an wirksamer Substanz nicht ausreichend. Es kam trotz der Reaktionserscheinungen von seiten des Knochenmarks nicht zu einem Anstieg der Blutkörperchenzahl. Nach Absetzen der Injektionsbehandlung verschlechterte sich der Zustand immer mehr. Es trat ein dreitägiger komatöser Zustand ein, die Erythrozyten fielen bis auf 550000, Hb. bis auf 11% ab. Hier setzt die untere Kurve ein. Es wurde

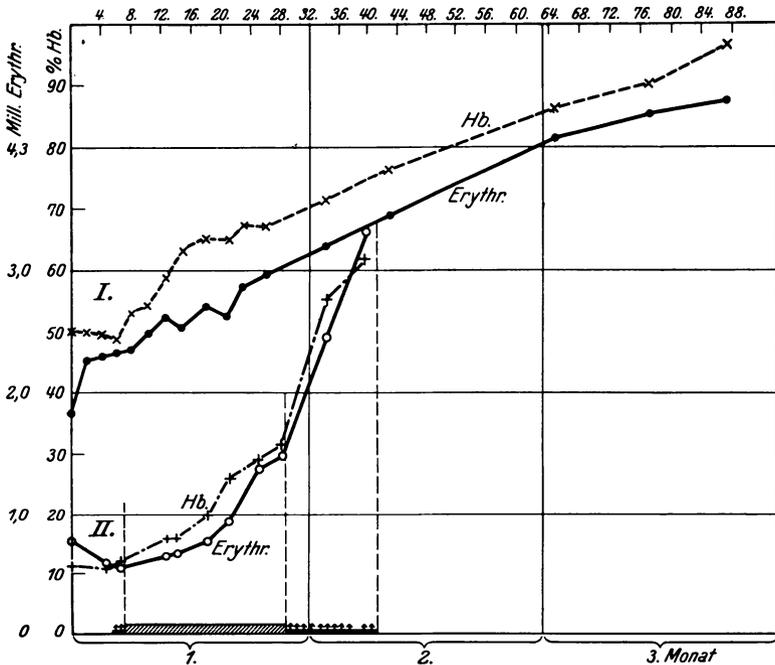


Abb. 3.

erneut die Injektionsbehandlung mit dem nicht alkoholfällbaren Stoffe aufgenommen. Da jedoch der Zustand der Patientin äusserst bedrohlich war, wurde nach zwei Tagen derselbe Stoff in grösseren Mengen per os gegeben. Die Patientin bekam drei Wochen lang täglich 1,6 bis 2,4 g in flüssiger Form, im ganzen in dieser Zeit 49,0 g der Substanz. Der Zustand besserte sich rapide: Hb. stieg auf 32%, die Erythrozyten auf 1,4 Millionen an. Nun wurde wieder zur intravenösen Injektion von täglich 36,0 mg der im Hundeversuch wirksamsten Substanz, die nicht alkoholfällbar war, übergegangen. Sie sehen in der unteren Kurve während dieser Zeit einen weiteren starken Anstieg des Hb. bis auf 62%, der Erythrozyten bis auf 3,31 Millionen. Gleichzeitig wurde die Patientin ödemfrei. Jedoch zeigte die Blutkonzentration so geringe Schwankungen, dass ein Einfluss auf die Blutwerte ausgeschlossen werden kann.

Die erste Reaktion, die auf die Injektionen eintrat, war eine beträchtliche Vermehrung der vitalfärbbaren Erythrozyten. Ein Fall von septischer Endokarditis mit perniziösähnlichem Blutbild zeigte nach intravenöser Injektion eine rapide Vermehrung der Megaloblasten und Auftreten von Normoblasten. Bei der Autopsie fanden sich im Knochenmark stärkste Regenerationserscheinungen.

Theoretisch sind diese Befunde insofern von besonderer Bedeutung, als damit erstmalig erwiesen ist, dass die Leber einen Stoff enthält, der beim Übertritt in das Blut schon in kleinsten Dosen eine ausgesprochene Reaktionswirkung auf das Knochenmark ausübt. Gerade die parenterale Wirksamkeit spricht entschieden gegen einen Einfluss des Darms oder der Darmflora bei der Perniziosa. Auch die Entgiftungstheorie findet keine Stütze, da man sich nicht vorstellen kann, dass so minimale Mengen von Substanz zur Neutralisierung ausreichen können. Viel wahrscheinlicher erscheint es, dass es sich um einen auch normalerweise von der Leber in kleinen Mengen in das Blut überströmenden Stoff, den ich „Hepathämin“ nennen möchte, handelt. Seine Aufgabe liegt nach der gleichmäßigen Wirkung bei reinen Blutungsanämien wie bei der Perniziosa in der normalen Regulation des Erythrozytenaufbaus, der ja nach den neuen Beobachtungen von Morawitz in erster Linie gestört ist.

Praktisch stellt es zweifellos eine erhebliche Bereicherung unseres therapeutischen Rüstzeugs dar, bei Patienten mit Perniziosa, denen die Dosierung von Leber oder Leberpräparaten per os widersteht, die wirksame Substanz in kleinen Mengen parenteral verabreichen zu können. Ob auch bei schwersten Fällen die Dosierung per os für kurze Zeit notwendig ist, wie bei dem genannten Falle, wird die weitere Erfahrung lehren müssen. Auf jeden Fall kann nach einem ersten Anstoss die intravenöse Behandlung angeschlossen werden, die den Patienten der vielfach unerwünschten Kostbelastung enthebt und ohne schädliche Nebenwirkung ist.

## LXI.

### **Untersuchungen an vitalgefärbten Erythrozyten nach Fütterung mit verschiedenen Leberpräparaten bei normalen und anämischen Menschen.**

Von

Dr. Albrecht Braun (München).

Mit 3 Tabellen.

Die Erfolge der Lebertherapie bei perniziöser Anämie sind bekannt.

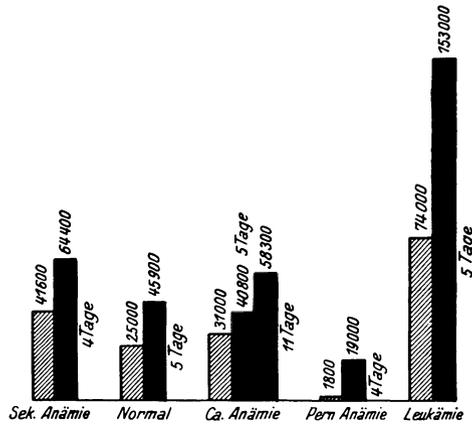
Auf die Dauer stösst aber die Darreichung der Leberdiät auf die grössten Schwierigkeiten. Es sind daher die verschiedensten Versuche gemacht worden, das täglich nötige Quantum Leber in möglichst geniessbarer und reiner Form zu geben.

Nach den Vorschriften des amerikanischen Komitees zur Erforschung der perniziösen Anämie wird neuerdings von der Firma Lilly ein gut wirksames Präparat in Pulverform in den Handel gebracht. Unabhängig von dieser amerikanischen Vorschrift ist es im Laboratorium unserer Klinik in Zusammenarbeit mit der chemischen Fabrik Promonta gelungen, ähnliche Präparate herzustellen, die aber vor den amerikanischen Präparaten zwei Vorteile haben:

1. Ist der Geschmack weit angenehmer,
2. ist das wirksame Prinzip in chemisch reinerer Form vorhanden.

Die Wirksamkeit unserer Präparate wurde nicht nur an der Beeinflussung der Zahl der roten Blutkörperchen und der Zunahme des

Tabelle I.



Hämoglobingehalts geprüft, sondern auch nach der Zunahme der vitalgranulierten Erythrozyten beurteilt. Nach unseren Berechnungen schwankt die absolute Zahl der vitalgranulierten Erythrozyten beim Normalen zwischen 4000 und 15000. Diese Werte sind, soviel uns bekannt ist, in der Literatur nirgends berücksichtigt, aber es ist klar, dass als Ausgangswerte aller Berechnungen und Untersuchungen unbedingt absolute Zahlen und nicht allein Prozentwerte genommen werden dürfen.

Das geht aus der Tab. I hervor. In dieser Tabelle sind einige mit Leberpräparaten behandelte Fälle als Beispiele zusammengestellt. Die schraffierten Säulen geben den absoluten Wert vor Einsetzen der Behandlung, die schwarzen die absoluten Zahlen einige Tage später wieder. Man sieht vor allen Dingen die unverhältnismäßig starke zehnfache Zunahme bei der perniziösen Anämie, die unser neues Präparat P5 erhielt. Dann aber auch die mächtige Zunahme der vitalgranulierten Zellen bei einem Fall von Leukämie. Auch in zwei weiteren Leukämiefällen beobachteten wir eine ähnliche Vermehrung der vitalgranulierten

roten Blutkörper. Hämoglobingehalt und Gesamtzahl der Erythrozyten wurden nur unwesentlich beeinflusst. Sehr bemerkenswerterweise blieb die Zahl der Leukozyten im Verlaufe einiger Wochen konstant, bzw. ging sogar mitunter in mäßigem Grade zurück. Nach Aussetzen der Leberdiät stieg die Zahl der Weissen prompt wieder an, um bei erneuter Darreichung wieder konstant zu werden.

In Tabelle II ist die Wirkung des von der Firma Promonta in den Handel gebrachten Hepatopsons auf die Zahl der vitalgranulierten roten Blutkörperchen in Prozentgehalt dargestellt. Bei der absichtlich gewählten kurzfristigen Darreichung von durchschnittlich vier bis sechs Tagen wurde eine günstige Beeinflussung beim Normalen beobachtet, wie sie von Seyffart kürzlich beschrieben wurde. Andererseits konnten wir auch bei Karzinomanämien eine günstige Beeinflussung der Blutregeneration beobachten, und zwar sogar längere Zeit hindurch.

Tabelle II.  
Hepatopson.

Blutbefund	Retikulum-Zellen		Dauer der Verabreichung Tage
	vorher %	nachher %	
Normal . . . . .	0,1	0,6	5
Normal . . . . .	0,2	0,8	4
Normal . . . . .	0,1	0,4	5
Normal . . . . .	0,3	0,8	5
Myeloische Leukämie . . .	2,0	4,5	5
Lymphatische Leukämie .	1,3	1,5	5
Karzinom-Anämie . . . . .	1,36	2,76	6
Karzinom-Anämie . . . . .	—	1,5	längere Zeit

Zahl der Roten im Fall 8 vorher 2,9 Mill., nachher 4,2 Mill.

Über die spezielle Art der Granulierung ist zu sagen, dass die normalen Fälle meist sehr fein granulierten Zellen aufwiesen, während bei den Karzinomanämien stark knäulige Granulierung hervortrat. Diese letzte Beobachtung wurde bei weiteren Fällen bestätigt, sie dürfte als differentialdiagnostisches Symptom vielleicht allgemeine Beachtung verdienen.

Zum Vergleich mit der Wirkung des Hepatopsons gibt die Tabelle III eine Übersicht über die Wirkung eines Teils der von uns dargestellten neuen Präparate.

Man sieht gegenüber den geringen Ausschlägen der amerikanischen Präparate vor allem die Wirksamkeit der Leberpräparate Promonta III und V. Das ist um so bemerkenswerter, als von diesen Präparaten 2,5 g einer Dosis von 250 g Frischleber entsprechen.

Tabelle III.

Blutbefund	Retikulum-Zellen in %		Hb. in %		Erythrozyten Mill.		Präparat	Dauer Tage
	vorh.	nachh.	vorh.	nachh.	vorh.	nachh.		
Normal . .	0,6	1,3	—	—	—	—	—	5
Geringe sek. Anämie . .	0,9	1,13	78	67	4,7	5,7	Eli Lilly	4
Normal . .	0,5	0,9	91	96	5,0	5,1	Promonta III	5
Karzinom- Anämie . .	1,3	1,7	36	40	2,4	2,4	Promonta III	5
Dieselbe . .	1,7	2,4	40	—	2,4	2,4	Promonta III	11
Perniziöse Anämie . .	0,1	1,2	43	—	1,8	—	Promonta V	4

In der letzten Zeit ist ein weiterer grosser Fortschritt insofern zu verzeichnen, als es gelungen ist dem chemisch reinen Körper noch näher zu kommen, so dass nunmehr 250 mg, also  $\frac{1}{4}$  Gramm dem täglichen Quantum von 200 g Leber entsprechen.

Das Präparat wird nach unseren Angaben von der Firma Promonta unter dem Namen Hepatopson purum hergestellt. Es ist geruchsfrei, von angenehmem Geschmack und besteht chemisch aus:

41,63% Kohlenstoff,  
7,76% Wasserstoff,  
10,74% Stickstoff.

Wegen der sehr kleinen jetzt noch täglich erforderlichen Dosis muss der Praktiker darauf achten, dass zur Sicherung einer guten Resorption das Medikament nur auf nüchternen Magen genommen wird unter gleichzeitiger Verabfolgung einer die Magensaftsekretion anregenden und resorptionsfördernden Flüssigkeit.

## LXII.

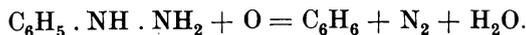
## Experimentelle und klinische Beobachtungen über Blutgiftanämie.

Von  
H. Simmel (Jena).

Das Ziel der Behandlung einer Polycythaemia vera besteht darin, die gestörte Korrelation zwischen Nachwuchs und Abbau der Erythrozyten wiederherzustellen, so dass man eine konstante Verminderung der Erythrozytenzahl auf normale Werte erreicht. Die Röntgentherapie des Knochenmarkes erzielt trotz mühsamen und langwierigen

Verfahrens keine wirklichen Dauererfolge. Die Röntgenstrahlen greifen nach allgemein-biologischer Erfahrung zunächst die jüngeren, funktionell wertvollsten Zellen an. Dadurch wird einerseits die Regeneration angeregt, andererseits kann auch die normale und lebensnotwendige Neubildung der Erythrozyten gefährdet werden. Auch beim Aderlass, der sozusagen wahllos alte und junge Erythrozyten dem Kreislauf entzieht, ist der regenerative Reiz sehr ausgeprägt. Die Eppingersche Phenylhydrazintherapie erscheint in mehreren Richtungen zweckmäßig. Tierversuche zeigten mir, dass unter der Wirkung des Phenylhydrazinhydrochlorids beim Kaninchen zunächst die osmotisch wenig resistenten, also abgebrauchteren und biologisch weniger wertvollen Zellen zugrunde gehen. Die klinische Beobachtung ergab beim Menschen ein übereinstimmendes Verhalten. Diese erwünschte selektive Wirkung wäre aber noch nicht ausreichend, da sie nur sehr vorübergehend sein kann. Haben wir Anhaltspunkte, die eine länger dauernde Nachwirkung erwarten lassen? Der Wirkungsmechanismus des Phenylhydrazins ist zweifellos ein ziemlich komplexer. Die Methämoglobinbildung ist hier nicht zu erörtern. Die Beeinflussung der Stromastruktur wurde von Morawitz unter dem Namen „Pachydermie der Erythrozyten“ geschildert: Vergiftete Erythrozyten werden von hypotonischen Lösungen resp. von Aq. dest. zwar hämolysiert, die Stromatolyse ist aber eine unvollständige. Die in den Erythrozytenschatten sichtbaren Kügelchen und Körnchen bestehen, wie auch kürzlich von Gutstein und Wallbach wieder betont wurde, nicht aus Hämoglobinabkömmlingen, was Ehrlich und Heinz ursprünglich vermutet hatten. Sie leiten sich auch nicht vom sogenannten Spongioplastin ab, jener Gruppe nur in jungen Erythrozyten nachweisbarer Eiweisskörper, die mit Brillantkresylblau oder Methylenblau eine Supravitalfärbung geben. Es handelt sich vielmehr um Entmischungsvorgänge in dem Lipoideiweissgerüst, das das normale Stroma bildet. Bringt man Erythrozyten von Menschen oder Tieren, die vorher Phenylhydrazin erhielten, in ein geeignetes hypotonisches Milieu, so sieht man, bisweilen in ungeheurer Menge, Schatten, die an ihrer Peripherie mit einer Anzahl kleiner und kleinster, stark lichtbrechender, im Dunkelfeld weiss leuchtender Körnchen besetzt sind. Die vitalfärbbare Netzstruktur fand ich in einer Reihe von Zellen noch daneben vorhanden. Sie nahm mehr das Zellinnere ein und die Randkörperchen erwiesen sich als davon unabhängige Gebilde. Diese sind mit Methylviolett oder Nilblausulfat färbbar. Es ist anzunehmen, dass es sich überwiegend um Stromalipoide handelt, die durch Vergrößerung ihrer dispersen Phase ihre echte oder scheinbare Wasserlöslichkeit verloren haben.

Aber dem Phenylhydrazin kommt noch eine dritte Wirkung auf das Blut zu und zwar eine solche, die am hämatopoetischen Gewebe angreifen muss. Phenylhydrazin ist bekanntlich ein Reduktionsmittel; bei seiner Oxydation wird in vitro Benzol gebildet:



Es fragte sich, ob dieser Prozess im Milieu des Warmblüters zustande kommt. Versetzt man Blut mit Phenylhydrazinhydrochlorid, so tritt bei Zimmertemperatur die genannte Reaktion nicht ein. Lässt man das Gemisch aber längere Stunden bei 37° stehen, so wird freies Benzol nachweisbar. Diese Untersuchungen wurden gemeinsam mit Herrn Dr. Berlin, Assistent am chem. Institut der Universität Jena, durchgeführt. Es gelang sowohl bei Verwendung von Kaninchen- wie von Menschenblut Benzol nach der Methode von Joachimoglu nachzuweisen. In vivo ist bei den therapeutischen Dosen des Phenylhydrazins der Nachweis der Benzolabspaltung beim Menschen nicht zu führen. Die Reaktion verläuft offenbar zu langsam und das frei gewordene Benzol wird bald wieder im Körper gebunden, so dass die in einer Blutprobe zu erwartenden Mengen unterhalb der Empfindlichkeitsschwelle des Verfahrens bleiben müssen. Beim Kaninchen, das man mit hochtoxischen Dosen von Phenylhydrazin vergiften und bald danach entbluten kann, liegt es anders. Hier gelang es uns, aus Blut und Leber der Tiere das freie Benzol nachzuweisen.

Ich nehme daher an, dass die protrahierte Wirkung kleiner Benzolmengen auf das Knochenmark ein wesentliches Teilstück der Phenylhydrazinwirkung bei der Erythämie darstellt. Die vielfach günstig beurteilte, wenn auch klinisch wohl noch nicht zu Ende durchgearbeitete Phenylhydrazintherapie der Polyzythämie dürfte somit auch dahin theoretisch fundiert sein, dass sie mehr bedeutet als nur eine Beschleunigung des Blutabbaus, als einen chemischen Aderlass.

### LXIII.

## Über die chemischen Beziehungen von schwersten Blutgiften zu Abbauprodukten des Eiweisses.

Von

F. Rosenthal, L. Wislicki und L. Kollek (Breslau).

Mit 5 Tabellen und 2 Abbildungen.

In den Untersuchungen, die wir selbst nur als einen Beginn, nicht als einen Abschluss betrachten, soll zu dem Problem der perniziösen Anämie unter neuen Gesichtspunkten und unter Heranziehung eines bisher wenig gewürdigten Tatsachenmaterials Stellung genommen werden. Das Kernproblem, das im Mittelpunkt unserer Betrachtungsweise steht, ist die durch die Lebertherapie neu aufgeworfene Frage: Wie greift die Leber in den chemischen Mechanismus des gesteigerten Blutunterganges bei der perniziösen Anämie ein und welche pathogenetischen Beziehungen bestehen zwischen Leber und perniziöser Anämie?

Von dieser Fragestellung aus erscheint es überaus bemerkenswert, dass unsere bisherigen Kenntnisse über das Symptomenbild und den Entstehungsmechanismus der perniziosaähnlichen experimentellen Anämien durch Hydroxylamin, Phenylhydrazin, Nitro- und Dinitrobenzol vielleicht nach einer ganz bestimmten Richtung der Problembearbeitung hindrängen. Überblickt man die grosse Literatur dieses Gebietes, so ist es immer wieder eindrucksvoll, wie weitgehend trotz mancher charakteristischer Unterschiede das morphologische Blutbild und die histologischen Organveränderungen dieser experimentellen Anämien sich der menschlichen perniziösen Anämie nähern. Wir finden auch hier die Megalozytose, die Hyperchromie, kurz den Rückschlag in den embryonalen Typus der Blutregeneration, und bei längerer Einwirkung dieser Blutgifte kann auch die anfängliche Leukozytose zu normalen Werten und bis zur Leukopenie absinken. Selbst ein so erfahrener Kenner gerade der Phenylhydrazinanämie wie Morawitz betont, dass bei längerer Dauer der experimentellen Anämie das klassische Bild der Biermerschen Anämie entstehen kann.

Die Untersuchungen von Lipschitz haben nun weiter gezeigt, dass diesen Blutgiften trotz ihrer verschiedenen chemischen Struktur ein einheitlicher chemischer Mechanismus zugrunde liegen dürfte und dass auch Phenylhydrazin und die Nitrobenzole im Organismus über eine Stufe vom Typus des Hydroxylamins, d. h. über einen intermediären Körper mit einer  $\text{NHOH}$ -Gruppe zur Blutgiftwirkung gelangen. Wir stehen somit vor dem wichtigen Befund, dass gerade diejenigen experimentellen Blutgifte, deren Wirkung auf das Blut in vieler Hinsicht an das Bild der menschlichen perniziösen Anämie anklingt, über das Prinzip einer  $\text{NHOH}$ -Gruppe, die im Körper sekundär gebildet werden kann, ihre anämisierenden Eigenschaften erlangen.

Für das uns hier beschäftigende Problem der Entstehung der schweren menschlichen Anämien ist es nun von besonderem Interesse, dass die Bildung der  $\text{NHOH}$ -Gruppe — durch Oxydation an der Aminogruppe — bei aromatischen Aminen in der Hauptsache in der Leber erfolgen dürfte. Lipschitz hat dies an dem Beispiel des Anilins, das erst durch Stickstoffoxydation in der Leber zum blutgiftigen Phenylhydroxylamin umgewandelt wird, überzeugend bewiesen. Wir lernen damit ein bedeutungsvolles biologisches Prinzip beim Mechanismus experimenteller Blutkrankheiten kennen: Das Prinzip der oxydativen Selbstgiftung des Organismus, der aus zunächst blutindifferenten aromatischen Aminen auf oxydativem Wege im Stoffwechsel der Leber sich selbst blutdeletäre Gifte bereitet.

Damit war die Ausgangsbasis für unsere nunmehr zu schildernden Untersuchungen gegeben. Angesichts der grossen Bedeutung der  $\text{NHOH}$ -Gruppe als blutgiftiges Prinzip und angesichts der auffälligen Verknüpfung ihrer Bildung mit der Leber stellten wir uns die Frage,

ob es auf synthetischem Wege möglich sei, Abbauprodukte des Eiweisses mittels einer Oxydation an ihrer Aminogruppe zu Blutgiften mit schwerster anämisierender Wirkung umzuwandeln.

Über den bisherigen Gang dieser Untersuchungen und ihre bisherigen positiven Ergebnisse ist folgendes zu sagen: Wir begannen unsere Versuche mit Vertretern der aliphatischen Aminosäuren und aliphatischen Amine, bei denen ein H-Atom der  $\text{NH}_2$ -Gruppe durch OH ersetzt war. Als Typen der von uns untersuchten Körper führen wir folgende Substanzen an, die wir ihren physiologischen Muttersubstanzen gegenüberstellen.

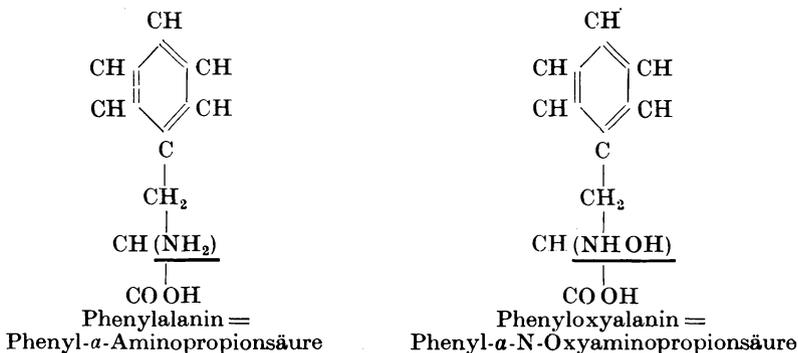
Tabelle I.

Aliphatische		N-Oxydierte aliphatische
↓		←
Aminokörper		
$\text{Glykokoll} = \text{CH}_2 \cdot \underline{\text{NH}_2} \cdot \text{CO OH} =$ $= \text{Aminoessigsäure}$		$\text{N-Oxyglykokoll} = \text{CH}_2 \cdot \underline{\text{NH OH}} \cdot \text{CO OH} =$ $= \text{N-Oxyaminoessigsäure}$
$\text{Leuzin} = \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \underline{\text{NH}_2} \cdot \text{CO OH} =$ $= \text{Aminokapronsäure}$		$\text{N-Oxyleuzin} = \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \underline{\text{NH OH}} \cdot \text{CO OH} =$ $= \text{N-Oxyaminokapronsäure}$

Überraschenderweise kam diesen Körpern trotz mancher, dem Hydroxylamin ähnlichen chemischen Eigenschaften ein anämisierender Effekt im Organismus nicht zu. Ohne uns hier in chemische Einheiten zu verlieren, dürfen wir wohl hieraus den Schluss ziehen, dass der die oxydierte Aminogruppe tragende Molekülrest von maßgebender Bedeutung für die Entstehung der Blutgiftwirkung sein kann.

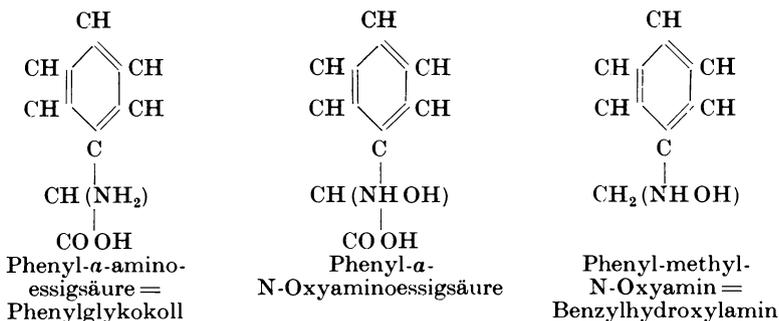
So gingen wir weiterhin unter den gleichen Gesichtspunkten zu den Oxydationsstufen aromatischer Aminosäuren und Amine über. Hier führten uns die Beobachtungen über das am Stickstoff oxydierte Derivat des Phenylalanins zu weiteren richtunggebenden Befunden.

Tabelle II.



Es zeigte sich nämlich, dass das N-Oxyphenylalanin bei einem Teil der Kaninchen eine schwere Anämie mit Megalozytose und vorübergehender Leukopenie hervorrief, während es bei einem anderen Teile versagte. Wir haben Grund anzunehmen, dass diese inkonstante anämisierende Wirkung auf eine sich individuell vollziehende Dekarboxylierung des eingeführten Körpers zurückzuführen ist. Ganz allgemein können wir auf Grund unserer orientierenden Vorversuche folgendes sagen: Nicht bei den Oxyaminosäuren, wohl aber bei den an der Aminogruppe oxydierten Oxyaminen ist mit einer anämisierenden Wirkung zu rechnen. Eiweißspaltprodukte müssen also, wenn sie im Sinne der dargelegten Gedankengänge zu Muttersubstanzen von Blutgiften werden sollen, dekarboxyliert werden. Dies trifft z. B. bereits für das von uns untersuchte aromatische Oxyamin des Phenylglykokolls, das Benzylhydroxylamin zu:

Tabelle III.



Dieses Oxyamin erwies sich im Kaninchenversuch als ein schweres Blutgift, das zu einer schweren Anämie von hyperchromem Charakter mit ausgeprägter Megalozytose, Normoblasten und spärlichen Megaloblasten, allerdings meist mit starker Leukozytose führte. Bei langsamerem Ablauf der Anämie zeigte sich oft zugleich ein Absinken der Leukozyten, wie dies das folgende Beispiel veranschaulicht.

Tabelle IV.

Kaninchen 1500 g erhält täglich 0,33 g C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>NH OH (N-Oxyamin des Phenylglykokolls) pro kg Tier subkutan.

Datum	Hämoglobin	Zahl der Erythrozyten	Färbeindex	Berechnet auf 0,65 = 1	Zahl der weissen Blutkörperchen
1927	%	Mill.			
15. 3.	55	4,3	0,65	1	9 600
17. 3.	42	3,2	0,65	1	10 400
18. 3.	32	2,7	0,6	1	7 600
19. 3.	30	2,3	0,65	1	9 400
21. 3.	33	2,3	0,76	1,17	8 400
23. 3.	30	1,6	0,94	1,45	5 100

Die sich nach Einführung des Oxyamins des Phenylglykokolls entwickelnde Megalozytose demonstriert die folgende Abbildung 1. Der linke Halbkreis des Bildes zeigt die normalen Erythrozyten des unbehandelten Tieres, der rechte Halbkreis das megalozytische Blutbild des gleichen, schwer anämisch-gemachten Versuchstieres.

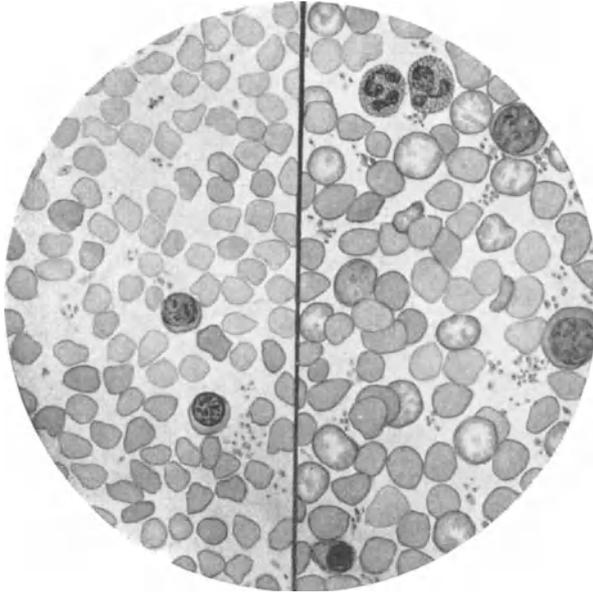


Abb. 1.

Unter den von uns weiter untersuchten Körper hat sich bisher am überraschendsten der Einfluss des Molekülrestes auf die Gestaltung des Blutbildes bei dem Oxyamin gezeigt, das auf den Harnstoff als Muttersubstanz zurückgeht. Dieser Körper, der sogenannte Oxyharnstoff, darf nicht nur wegen seiner engen Beziehungen zum Harnstoff, sondern auch wegen seiner bemerkenswerten Giftwirkung, die er gleichzeitig auf die roten und weissen Blutzellen ausübt, ein besonderes Interesse beanspruchen. Versuch (Tabelle V) sei als charakteristisches Beispiel angeführt.

Mit der Einführung eines Sauerstoffatoms in die eine Aminogruppe des Harnstoffes wird mithin auch das Endprodukt des Eiweißstoffwechsels in ein schweres Blutgift umgewandelt. Was diesem Blutgift seine Besonderheiten verleiht, sind die starken toxischen Eigenschaften, die der Oxyharnstoff sowohl auf die roten wie auf die weissen Blutkörperchen bei Kaninchen und Hunden entfaltet. Zugleich mit dem Absturz der Erythrozyten beginnen auch die Leukozyten abzusinken, und gegen das Ende der tödlich verlaufenden Anämie

begegnet man schliesslich auch einer ausgeprägten Leukopenie. Gleichzeitig vollzieht sich beim Kaninchen eine immer mehr zunehmende megalozytische Umwandlung des peripheren roten Blutbildes, das damit dem Blutbilde der perniziösen Anämie sich nähert. Hierüber möge die folgende Abbildung 2 eine Vorstellung geben. Wiederum entspricht der linke Halbkreis dem normalen Blutbilde des unbehandelten Tieres, der rechte Halbkreis dem megalozytischen Blutbilde des schwer anämischen gleichen Versuchstieres.

Tabelle V.



Kaninchen 2125 g Gewicht erhält täglich 0,2—0,25 g Oxyharnstoff pro kg Tier subkutan.

Datum	Hämoglobin	Zahl der Erythrozyten	Färbeindex	Berechnet auf 0,5 = 1	Zahl der weissen Blutkörperchen
1927	%	Mill.			
13. 11.	72	7,1	0,5	1	11 000
15. 11.	63	5,3	0,6	1,2	7 600
17. 11.	49	4,24	0,58	1,16	7 200
18. 11.	46	3,83	0,61	1,25	9 200
20. 11.	29	2,22	0,66	1,32	6 300
21. 11.	15	1,47	0,52	1,04	5 300
26. 11.	ca. 12	0,852	0,7	1,4	1 700
27. 11.	tot				

Die Besonderheiten des Blutbildes nach Oxyharnstoff, dessen Isomeren noch einer weiteren Bearbeitung unterliegen, zeigen von neuem, dass für den Mechanismus der Blutgiftwirkung nicht allein der Eintritt des Sauerstoffs in die Aminogruppe maßgebend ist, sondern dass auch die Struktur des Restmoleküls, an welchem die Oxydation der Aminogruppe erfolgt, die Form der Blutwirkung zu modifizieren vermag. Das bedeutet zugleich, dass ein systematisches Studium weiterer am Stickstoff oxydierter Amine vielleicht neue Varianten der experimentellen Anämie und weitere Annäherungen an das Blutbild der perniziösen Anämie erhoffen lässt. Wir denken hierbei insbesondere an die Oxydationsstufen der biogenen Amine, über die bereits Untersuchungen im Gange sind.

Die Umwandlung von Abbauprodukten des Eiweißstoffwechsels zu schweren Blutgiften, wie sie sich durch die Oxydation der Aminogruppe vollzieht und wie sie sich aus den geschilderten Beobachtungen abzeichnet, wäre nur ein reizvolles Spiel des synthetischen Chemikers, wenn sich nicht schon jetzt gewichtige Stützen dafür erbringen lassen würden, dass die Bildung von N-Oxyaminen auf dem direkten Wege

der Oxydation aus Aminokörpern möglich ist. Die chemischen Gründe hierfür können hier nicht näher besprochen werden. Man kann aber hier darauf hinweisen, dass auch schon Hofmeister und in seinem Laboratorium Eppinger die Möglichkeit eines oxydativen Abbaues der Aminosäuren durch direkte Oxydation an der Aminogruppe in Frage gezogen haben.

Wie man sich auch im einzelnen die Bildung von Oxyaminen im kranken Organismus vorstellen will, so wird man doch jedenfalls im Hinblick auf die im Vorangehenden geschilderten und im weiteren Ausbau begriffenen Versuchsergebnisse daran festzuhalten haben, dass es auf oxydativen und im Organismus wohl gangbarem Wege gelingt, Abbauprodukte des Eiweissmoleküls in schwerste Blutgifte

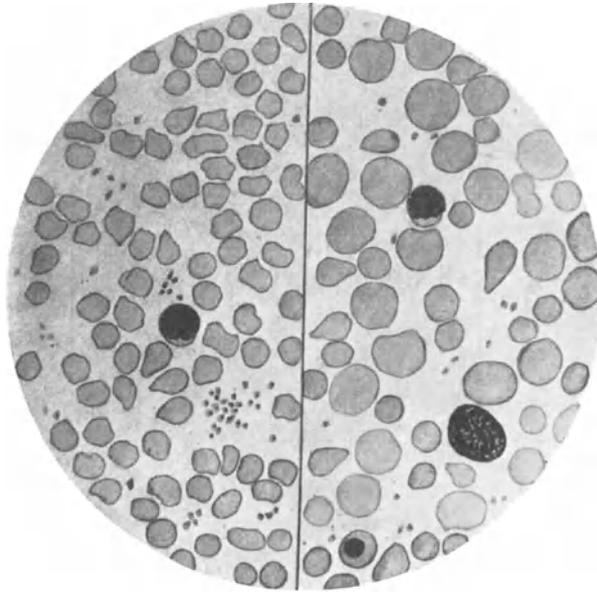


Abb. 2.

zu verwandeln. Was dieser Gruppe von Blutgiften ein besonderes biologisches und klinisches Interesse verleiht, sind die zum Teil erheblichen Anklänge ihrer Wirkung an das Bild der perniziösen Anämie und die Möglichkeit ihrer Verknüpfung mit der Leber, der eine besonders grosse Rolle bei der Oxydation der Aminogruppe zukommen dürfte.

Sowohl die Desamidierung wie der oxydative Abbau der Aminosäuren stellt bekanntlich eine spezifische Funktion der Leber dar, und mit der Entfernung der Leber bricht, wie die Versuche am leberlosen Hund abschliessend für das höhere Säugetier beweisen, der Abbau

der Aminosäuren schlagartig zusammen. Es sind somit in der Leber gerade diejenigen Funktionen miteinander gekuppelt, deren gestörtes Ineinandergreifen nach unsern Vorstellungen zur Bildung endogener blutgiftiger Oxyamine führen kann. Damit erweitert sich vielleicht das Problem der Genese der perniziösen Anämie zu einem Problem des intermediären Eiweißstoffwechsels: Es tritt möglicherweise als Stoffwechselproblem in Beziehung zu den Vorgängen des Aminosäurenabbaues, dessen beherrschendes Organ die Leber ist und der bei Defektzuständen der Leber in die pathologischen Bahnen der Blutgiftigkeit gedrängt werden kann.

#### LXIV.

### **Die Harnfarbe und ihre Bedeutung für die Klinik der Blutkrankheiten, insbesondere der perniziösen Anämie.**

Von

Prof. W. H. Veil (Jena).

Mit 7 Abbildungen.

M. D. u. H.! Die Dunkelfärbung des Harns und sein häufiger hoher Urobilingehalt bei der perniziösen Anämie hat dem Ikterus der perniziösen Anämie früher einmal den Namen Urobilinikterus verschafft. Schon immer also hat die nahe Beziehung zwischen der Harnfarbe und der perniziösen Anämie eine besondere Rolle gespielt.

Eine ähnliche, nur umgekehrte Wechselscheinung kann man bei der echten Chlorose beobachten. Der Harn ist bei dieser Krankheit stets ungenügend gefärbt. Es lag nahe hierin eine charakteristische Störung zu erblicken.

So lange die alte Ansicht vorherrschend war, dass die Harnfarbe als solche nichts mit dem Blutfarbstoff zu tun habe, sondern sich als Urochrom wie Urochromogen und Diazofarbstoff vom Eiweißstoffwechsel herleitete, musste diese Beziehung als Zufälligkeit erscheinen, soweit sie die Chlorose anging. Für die Urobilinurie bei der perniziösen Anämie und verwandten Zuständen, wie dem hämolytischen Ikterus aber, war auffällig, dass die dunkle Harnfarbe vorhanden war, auch wenn sich das Urobilin nur als Chromogen fand. Häufig fehlt auch dieses ganz. Harnfarbe und Blutkrankheiten zeigten also ärztlich klinisch Beziehungen, die theoretisch bisher ungeklärt geblieben waren.

Dies war einer der hauptsächlichen Gesichtspunkte, aus denen heraus auf meine Veranlassung Harnfarbstoffstudien an der medizinischen Klinik Jena aufgenommen wurden, die infolge allerlei glücklicher Umstände praktisch weit fruchtbarer ausfielen, als von vornherein von mir erwartet werden konnte. Herr Dr. Heilmeyer von meiner Klinik wird morgen kurz über die physikalischen Grundlagen dieser Studien sprechen.

Ihnen zu zeigen, welch ausserordentliche Bedeutung in Wirklichkeit die Harnfarbe für denjenigen besitzt, der Blutkrankheiten betrachtet und ärztlich behandelt, habe ich mir für heute zur Aufgabe gesetzt.

Es sei dabei vorausgeschickt, dass tatsächlich, wie mich schon die reine ärztliche Erfahrung gelehrt hatte, das Urobilin keineswegs eine so wesentliche und ausschlaggebende Rolle spielt, wie man früher geglaubt hat. Vielmehr sind es die gesamten, schon in der Norm die Harnfarbe bestimmenden Farbstoffe, die daran beteiligt sind. Bei weitem an erster Stelle steht unter ihnen der uns von der Ziegelmehlfarbe des Harns so bekannte Farbstoff, das Uroerythrin. Auf die Bedeutung dieses letzteren hat vor noch nicht langer Zeit als erster Weiss (Wien), der Entdecker des Urochromogen, aufmerksam gemacht. Das Urobilin nimmt nicht selten an der Herstellung der Farbtintensität, zum Beispiel auch der perniziösen Anämie, mit teil. Offenbar ist es aber vertretbar durch andere Farbstoffe, mit denen es höchst wahrscheinlich auch eine ganz nahe chemische Verwandtschaft hat. Biologisch ist dies leicht nachweisbar.

Bekanntermaßen ist für das Urobilin durch seine Herleitung vom Bilirubin seine direkte Abstammung vom Hämoglobin klar. Eine Art Fehlbildung ist bei dieser Entwicklungsreihe das Porphyrin.

Nun ist es wesentlich, dass die Vertretung des Urobilins und Urobilinogens durch Uroerythrin in solchen Fällen häufig ist, in denen es zu starkem Blutzerfall oder der Aufsaugung grösserer Hämoglobindepots im Organismus kommt. Auch das Umgekehrte aber kommt vor, dass das Uroerythrin das Hämoglobin bei Hämoglobinurien vertritt. Für die paroxysmale Form dieser Krankheit hat Mutsumi Nambu direkt den Nachweis hierfür erbracht. Sie ist immer mit Erythrinurie verbunden, kann aber auch als paroxysmale Uroerythrinurie allein auftreten.

Wichtig ist weiter folgende Beobachtung: Beim Rückgang stärkerer Ikterusbilirubinurie sieht man mit Regelmäßigkeit den ursprünglich gelbbraunen Urin eine braunrote Färbung annehmen. Auch hier lässt sich — aus einer ganz anderen Quelle — das zunehmende Auftreten von Erythrin nachweisen.

Das Uroerythrin nimmt also eine Mittelstellung zwischen dem Hämoglobin einerseits, den Gallefarbstoffen andererseits ein. Damit ist seine biologische Bedeutung gegeben und bestimmt.

Dass es aber gegenüber dem Urochrom eine überwiegende Wertigkeit für die normale Harnfarbe hat, geht eben aus den Untersuchungen von H. Weiss und Heilmeyer hervor.

Die Harnfarbe rückt damit also auch theoretisch in eine wichtige Stellung für die Betrachtung der Blutkrankheiten, die sie qualitativ auf eine Stufe mit der Hijmans van den Berghschen indirekten Diazo-probe im Serum erhebt. Das Besondere ist aber, dass sie heute durch das stufenphotometrische Verfahren (Zeiss-Instrument) quantitativ messbar ist und dadurch den Grad der Hämolyse ablesen lässt. Die Erwartungen Eppingers, der schon seit langem die Beachtung auf die Blutmauserung gelenkt hat und in Urobilinuntersuchungen des Stuhls einen leider praktisch nicht brauchbaren Anhalt gesucht hat, gehen hiermit in Erfüllung.

Es ist gewiss nicht zu viel gesagt, wenn wir behaupten, dass sich die Beurteilung von Blutkrankheiten heute aus zwei Faktoren zusammensetzt; einmal aus dem Erythrozyten-Hämoglobinfaktor. Diese beiden Grössen und ihr Verhältnis ergeben die Auswirkung der Tätigkeit der blutbereitenden Organe, sagen dagegen nichts über die Zerstörung aus, nichts über die eigentliche hämolysierende Krankheitsnoxe. Die Harnfarbe ist der andere Faktor. Ihre Intensität ist direkt proportional dem Hämoglobinzerfall.

Meine Ausführungen am heutigen Tage der Leberdiät-diskussion wären aber unvollkommen, würde ich sie nicht in der folgenden Tatsache gipfeln lassen:

Unsere therapeutischen Resultate bei der perniziösen Anämie in Jena waren vom 1. Oktober 1926 bis 30. September 1927, einem Zeitabschnitt, über den ich eine Statistik habe machen lassen, recht günstige. Wir erzielten in 86% praktisch Genesung. Das therapeutische Rüstzeug war Neisser- und Thyreoidinkur. Ausschlaggebend aber war eine modifizierte Eigenblutbehandlung, mit der es uns gelang, auch die sonst refraktären Fälle zur Remission zu zwingen. In zwei Fällen versagte auch diese. Hier wirkte dann eine ganz grosse Bluttransfusion von Polyzythämikerblut. Die Hämoglobin- und Erythrozytenwerte, die wir erzielten, reichten bis zu 120% und über vier Millionen rote Blutkörperchen. Der Faktor der Harnfarbe blieb aber in allen Fällen zum Teil erheblich übernormal. Mittels der Eigenbluttherapie oder Bluttransfusion behandelten wir also die Konstitution des Organismus und nur indirekt trafen wir die Krankheitsnoxe. Von einer Protoplasmaaktivierung in mildester und zugleich für die Krankheit besonders hochwertiger Form könnte man reden.

Im Herbst 1927 gingen wir zur Leber über, hatten dabei auch Gelegenheit unsere vorher besonders günstig verlaufenden Fälle weiter zu beeinflussen. Erst jetzt ging auch der zweite Faktor der Harnfarbe zur Norm zurück, ein Beweis dafür, dass die Leberbehandlung die Krankheit selbst trifft.

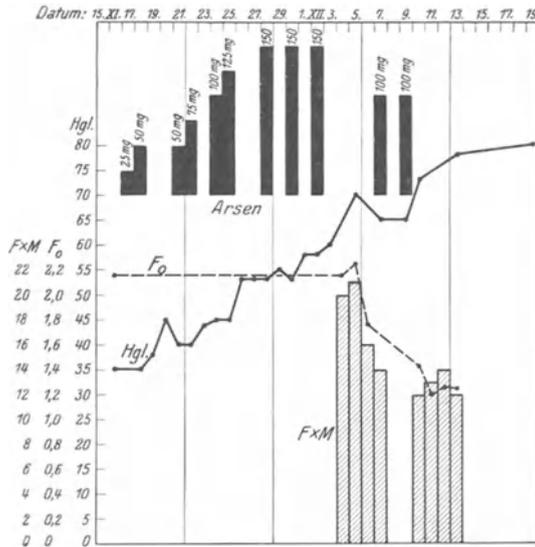


Abb. 1.

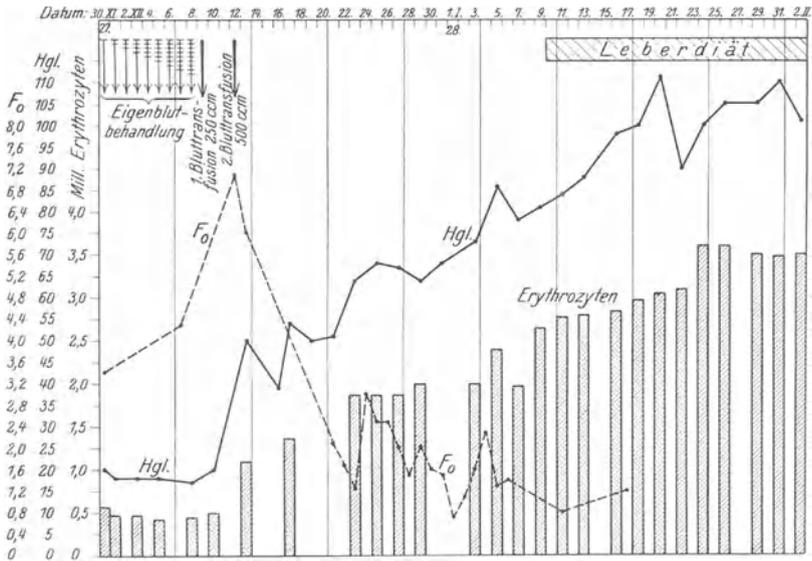


Abb. 2.

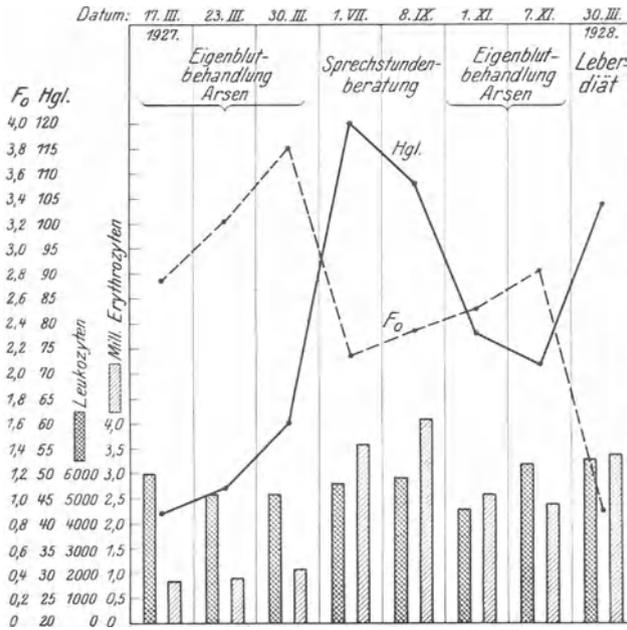


Abb. 3.

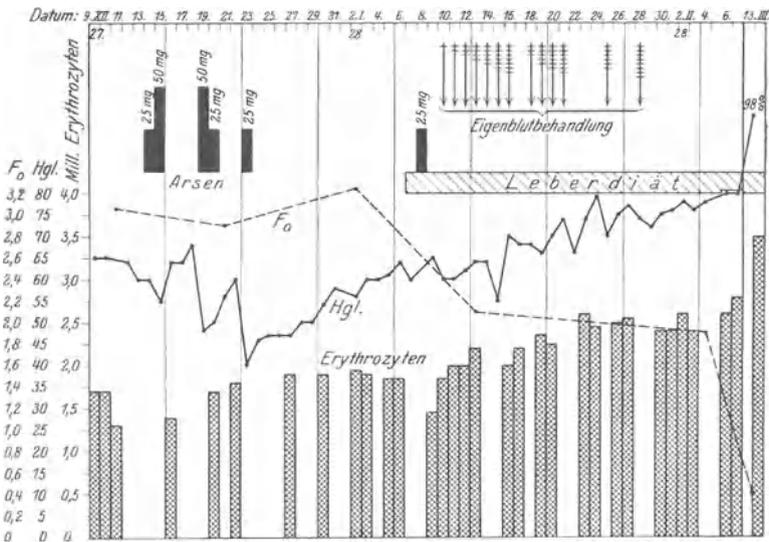


Abb. 4.

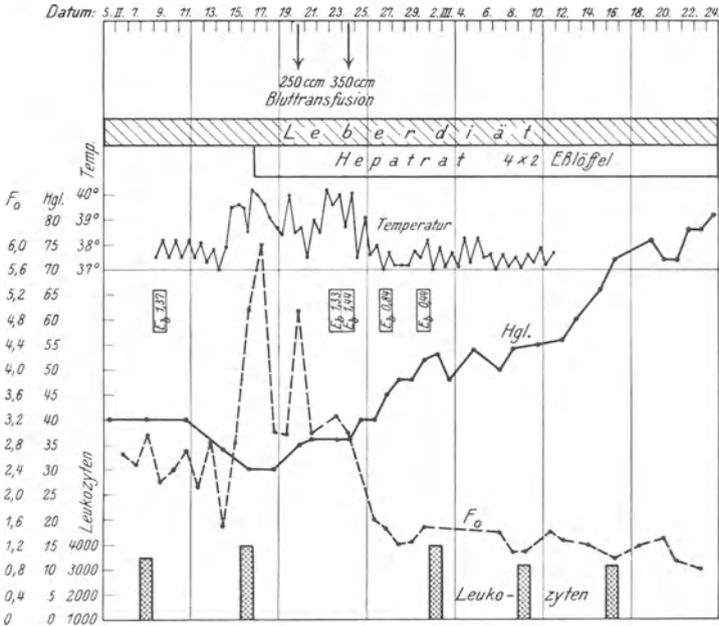


Abb. 5.

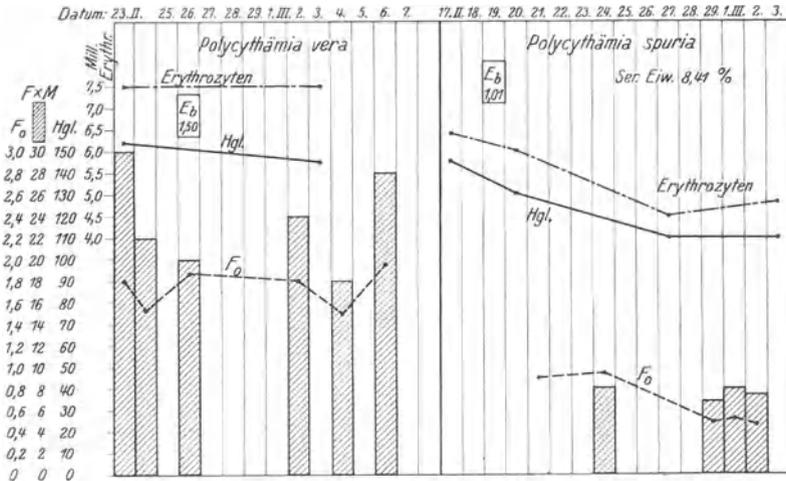


Abb. 6.

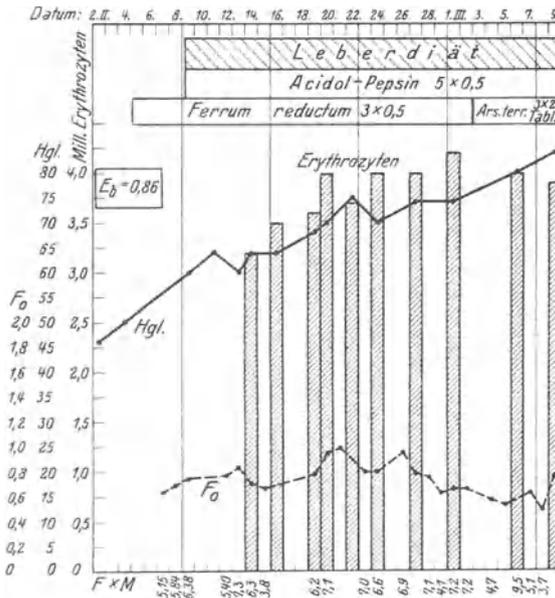


Abb. 7.

Die vorstehenden Abbildungen mögen dies erläutern; sie stellen Musterbeispiele der einzelnen Therapiearten dar<sup>1)</sup>.

1. Helene Cl. Perniziöse Anämie, reine Arsenkur, Demonstration ihrer günstigen Wirkung an Hämoglobin und Erythrozyten; nur relative Besserung auf Harnfarbe, reduzierter Farbwert  $F_0$  fällt ab, ebenso wie Gesamtfarbe. Letztere bleibt etwas über der oberen Grenze des Normalen für Frauen.

2. Albin Bra. Erfolglosigkeit von Eigenblut und Arsen. Bluttransfusion von 750 mm Polizythämikerblut. Darauf höchster Anstieg des reduzierten Farbwerths, dann Überschneidung der Hämoglobin- und  $F_0$ -Kurve zugunsten der Hämoglobinkurve. Unter Leberdiät auch günstige Reparatur der Erythrozyten, Färbeindex bleibt noch.

<sup>1)</sup> F = Farbwert = 20mal Extinktionskoeffizient für Grün (510 bis 570  $\mu\mu$ ), bestimmt mit dem Pulfrichschen Stufenphotometer.

$F_0$  = auf ein mittleres spezifisches Gewicht (1020) reduzierter Farbwert.

$F \text{ mal } M$  = Gesamtfarbstoffmenge (F multipliziert mit dem hundertsten Teil der Urinmenge in cem, bei 2 l also z. B. F mal 20).

Normalzahlen für  $F_0 = 0,4-1,9$   
für Gesamt-F ( $F \times M$ ) = 6,5-13 (♀)  
9 - 16 (♂).

$E_b$  = Extinktionskoeffizient im Serum für blau 430-470 (annähernd parallel dem Bilirubingehalt nach Hijmans van den Bergh), Normalzahl für  $E_b$  0,5-0,9.

3. Hugo Z. Versagen von Arsen, glänzende Wirkung von Eigenblut, 120 Hämoglobin, 4,2 Millionen rote Bl. Abfall von  $F_0$  von 5,8 auf 2,15, Normalwerden von  $F_p$  aber erst bei Leberdiät.

4. Dr. B. Sch. Besserung von Hämoglobin und Erythrozyten durch Arsen, Rückgang des Fiebers, Entlassung; nach ungefähr einem halben Jahr Wiederaufnahme, kraftlos mit sehr hohem reduzierten Farbwert, erfolglose Arsenbehandlung, durch Eigenblut und Leberdiät jetzt erhebliche Besserung. Nach etwa fünfwöchentlicher Leberdiätbehandlung Abfall des reduzierten Farbwerts; vollkommene Heilung des ziemlich erheblichen Ikterus.

5. Olga Bö. Äusserst schwerer hochfiebernder Fall; durch Bluttransfusion wurde die nach 14 Tagen noch ganz unwirksame Leberdiät zur raschen Wirksamkeit gezwungen, Abfall des reduzierten Farbwerts von höchsten Werten auf normale Zahlen.

6. Albin H. und Hugo Bü. Echte und unechte Polyzythämie, hohe reduzierte und Gesamtfarbwerte bei ersterer, normale bei letzterer. Auch hier Erythrozyten und Hämoglobin beide Male abnorm.

7. Frau Pfarrer Schw. Chlorose, normal reduzierter Farbwert, ganz unternormale Gesamtfarbwerte, Wiederherstellung durch Eisen und Arsen.

### Aussprache.

Herr Schottmüller (Hamburg):

Ein Wort bezüglich des Krankheitsbildes der Anämia perniciosa.

Mit Recht ist die eigentümliche gelbliche Hautfarbe der Perniziosakranken als überaus charakteristisch immer wieder hervorgehoben worden.

Dieses gelbliche, vom einfach ikterischen Farbton abweichende Kolorit wird m. E. nicht lediglich durch den erhöhten Bilirubinspiegel des Blutes hervorgerufen, sondern dürfte vielmehr zum Teil auch durch die Hämatingkomponente des Serums bedingt sein, so dass man zweckmäßigerweise nicht von Ikterus, sondern von Xanthochromie sprechen sollte.

Übrigens ist das spektroskopisch im Serum leicht nachweisbare Hämatin in nicht wenigen Fällen ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel.

Weiter. Wir selbst beobachteten einen Fall von später durch den Verlauf und Autopsie sichergestellter Perniziosa, bei der monatelang ein Farbeindex von etwa 0,6, also ein erheblich hypochromes Blutbild bestanden hatte.

Einiges über die Wirkung der Lebertherapie: Ansteigen der Diurese sahen wir schon nach zwei Wochen, nachdem bereits innerhalb der ersten acht Tage die subjektiven Intoxikationserscheinungen verschwunden waren.

Die Achylie bestand in unseren Fällen dauernd fort.

Die spinalen Symptome blieben stationär; sie hatten in unseren Fällen ausserordentlich lange, vielleicht eben zu lange, bestanden.

In einigen Fällen waren schliesslich nach acht bis zehn Wochen die Megalozyten, ebenso die Anisozytose verschwunden, so dass die Diagnose auf Perniziosa nicht mehr möglich gewesen wäre. Diese Restitutio sahen wir bisher etwa in einem Drittel der Fälle. Unser Material umfasst bis jetzt 25 Fälle.

Erwähnenswert erscheint uns ein Fall von perniziöser Anämie, bei dem eineluetische Infektion vor langen Jahren erfolgt war. Die Wassermannreaktion war ungewöhnlich stark positiv, sonstige Erscheinungen von Lues fehlten. Rote Blutkörperchen und Hämoglobin waren ausserordentlich stark reduziert und zwar auf 0,59 Millionen Erythrozyten und 18% Hämoglobin.

Der perniziöse Blutstatus schwand auf Lebertherapie ohne anti-luetische Behandlung wie bei echten Fällen von Biermer. Ebenso besserte sich das Allgemeinbefinden. Die Wassermannreaktion blieb unverändert stark positiv.

Als später die Behandlung von dem Patienten aufgegeben wurde, trat innerhalb weniger Wochen ein Rückgang der Erythrozyten auf 1,1 Millionen ein.

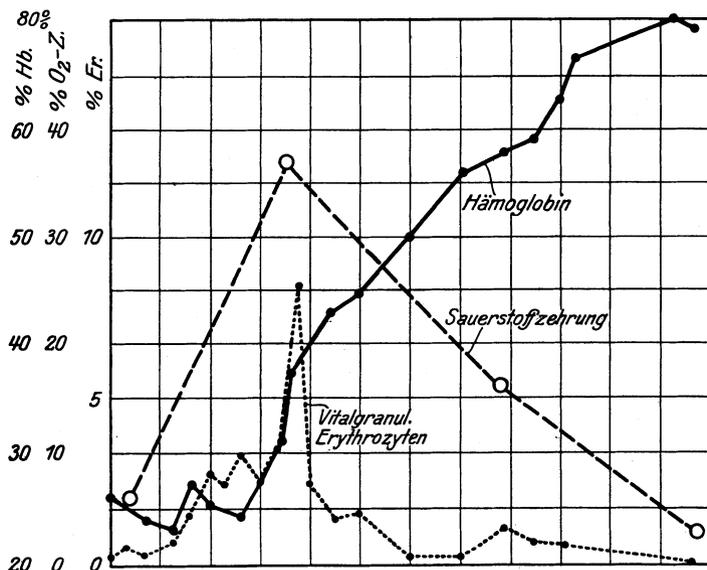


Abb. 1.

Schon die Botriozephalusanämie beweist, dass das konstitutionelle Moment eine wichtige Rolle spielt. Denn nach Ehrström erkranken nur etwa 0,1 pro Mille der Botriozephalusträger unter dem Bilde der Anämia perniciososa.

Bemerkenswert erscheint ein Fall von Botriozephalusanämie, der im schwersten Zustand mit 22% Hb. und 0,9 Erythr. vor acht Wochen in unserer Klinik zur Aufnahme kam.

Abtreibung des Wurmes war wegen des schweren Allgemeinzustandes kontraindiziert; Behandlung mit Leber führte in 5½ Wochen zu einem Anstieg auf 75% Hb. und 3,8 Millionen Roten, obwohl der Körper weiter unter Einwirkung des Wurmgiftes stand, das aber durch das wirksame Prinzip der Leber kompensiert, keine krankmachende Wirkung mehr ausüben konnte, trotz einer schweren interkurrenten Angina! Jetzt (4. V. 28) ist der Blutbefund nahezu normal.

Die ganz gleiche Wirkungsweise, wie bei echter kryptogenetischer perniziöser Anämie, in diesem Fall illustriert obenstehende Kurve: Anstieg des Hämoglobins, in typischer Form; im Beginn der Behandlung kurz dauern-

der Anstieg der Sauerstoffzehrung und des Prozentsatzes der vitalgranulierten Erythrozyten. Hämatin und Bilirubin verschwanden aus dem Serum, Urobilin und Urobilinogen aus dem Urin schnell in einer Woche. Also ganz gleiche Verhältnisse, wie sie kürzlich Schulten aus unserer Klinik bei echten Biermeranämien beschrieben hat. M. M. W. 15, 1928.

Tatsache ist, dass wir seit der Lebertherapie weder Transfusion, noch Arsen nötig gehabt haben. Auch eine Beschränkung des Fettes war für den Erfolg der Behandlung nicht erforderlich. Ebenso wenig haben wir Salzsäure den Patienten verabreicht.

Die Zufuhr des Leberextraktes haben wir bei den restaurierten Fällen auf ein Viertel (=125 g Leber) reduziert, wir halten für möglich, dass man auf die Dauer sogar noch mit geringerer Menge auskommt. Im übrigen macht es keine Schwierigkeiten, das notwendige Quantum Lebersubstanz zu geben, da es jetzt in stark konzentrierter Form hergestellt wird. So entsprechen neuerdings 5,0 Hepatopsopulver 500 g Frischleber. In schmackhafter Form kann diese Menge in vier Teelöffeln pro die als Hepatopsopon liquidum verabreicht werden.

Nur bei Fällen, die in extremis zur Behandlung kommen, dürfte Injektionstherapie indiziert sein.

Es ist zweifellos verlockend, Rückschlüsse auf die Pathogenese zu ziehen. Entweder die Leber produziert normalerweise ein Gegengift gegen die die Perniziosa bedingende ektogene Noxe (z. B. gegen das bekannte Wurmgift), wozu der Biermerkranke nicht mehr in der Lage ist, oder die Verhältnisse liegen folgendermaßen:

Die Leberfraktion stellt ein Hormon dar, welches hämolysehemmend wirkt, bzw. das Stroma der Erythrozyten gegen vorzeitige Zerstörung schützt, mag nun die Leber durch das Perniziosagift so geschädigt sein, dass sie dieses Hormon nicht mehr in normaler Weise liefern kann, oder mag eine andere — hämolsierende hormonale Substanz im Überfluss vorhanden sein, und letztere durch die Leberfraktion „neutralisiert“ werden. Ehrström sprach schon im Jahre 1926 von einer hormonalen Genese der Biermerschen Krankheit.

Zum Schluss. Ganz besonders interessieren diejenigen Fälle von sogenannter sekundärer Anämie unbekannter Genese, welche — im Gegensatz zur Mehrzahl der hypochromen Anämien, vor allen Dingen der Blutungsanämien — auf Lebertherapie in derselben Form ansprechen wie die Perniziosa. Wir sahen einige wenige Fälle dieser Art, ohne dass diese sich wesentlich von anderen sekundären Anämien, die nicht auf Lebersubstanz ansprachen, unterschieden.

Herren Jungmann, Grassheim und Wallbach (Berlin):

In einer in Nr. 10, S. 441, 28 der klinischen Wochenschrift erschienenen Arbeit hat der eine von uns (J.) den Nachweis zu führen versucht, dass die Wirkung der Lebertherapie bei der Perniziosa in der Hauptsache auf einer Änderung des Funktionsstandes der Blutstoffwechselorgane beruht, wodurch die bei der Perniziosa pathologisch gesteigerte Hämolysese beseitigt wird. Die Fortsetzung unserer Arbeit ermöglicht uns, diese Auffassung noch durch neue Befunde zu stützen.

Wir legten uns die Frage vor, was geschieht, wenn die Lebertherapie ausgesetzt wird.

a) Wird die Lebertherapie abgebrochen, wenn die Anämie noch nicht beseitigt, wohl aber bereits gebessert ist, so erfolgt sofort eine Steigerung der Bilirubinwerte im Serum, also ein verstärkter Blutuntergang. Die roten Blutkörperchen und das Hämoglobin sinken ab.

b) Wird die Lebertherapie erst abgebrochen, wenn bereits eine vollständige Normalisierung des Blutbildes und des Bilirubinwertes erreicht ist, so sind zwei Verlaufsarten zu beobachten: Entweder hält sich

Blutbild und Befinden auf der Norm (bis zu vier Monaten beobachtet) oder es tritt schon nach kurzer Zeit ein Rückschlag ein, stets kenntlich am Steigen des Bilirubinwertes und am Fallen der Blutzahlen. Zwischen beiden Extremen bestehen Übergänge.

Daraus folgt, dass die Lebertherapie zu einem Zustand führen kann, der der echten Remission ähnlich ist — vergleichbar der Toleranzsteigerung des Diabetes unter der Diät- und der Insulinbehandlung. Die Blutstoffwechselorgane sind in einen Zustand gebracht, der ihnen normale Funktionsleistung ermöglicht. Bei der zweiten Gruppe ist das nicht erreichbar. Hier ist die Störung tiefgreifender, sie lässt sich umgehen aber nicht beseitigen. Das feinste Reagens dafür ist die Prüfung des Bilirubinstoffwechsels.

Eine Verschiedenheit in der Schwere des Krankheitsbildes bei Morbus Biermer lässt sich auch noch in anderer Weise feststellen. Das beste Heilmittel der Anämie ist zweifellos noch immer die Darreichung der Leber selbst. Gibt man Leberextrakte, so genügen diese für einen Teil der Fälle auch. Bei einigen Extrakten bleibt aber nach einem Anfangserfolg die vollkommene Normalisierung aus. Gibt man nun besser wirksame Extrakte oder Volleber hinzu, so wird rasch das Blutbild normal, unter Ansteigen der roten Blutkörperchen, deren Zahl zunächst hinter dem Hämoglobin zurückgeblieben war. Bemerkenswert ist, dass in diesen Fällen dann noch von neuem eine Ausschwemmung von unreifen und jugendlichen Zellen aus den Blutbildungsstätten erfolgt.

Zum Schluss noch ein Wort über unsere tierexperimentellen Untersuchungen. Wir haben die Auffassung vertreten, dass der Wirkung der Lebertherapie eine Änderung im Funktionszustand der Retikuloendothelien und der Leberzellen zugrunde liegt. Wir fütterten nun mehrere Serien von Mäusen teils mit gewöhnlicher Haferkost, teils mit Zusatz von Leberextrakt. Die Normaltiere hatten nach drei Wochen normale Leberzellen und normale Sternzellen. Sie vermögen, Tusche, wie bekannt, mittel- bis grobkörnig zu speichern. Die mit Leber gefütterten Tiere dagegen haben auffallend grosse Leberzellen, ähnlich wie man sie bei der Eiweissmast findet, die Sternzellen sind auffallend klein und sie speichern viel feinkörniger. Aus diesen Befunden kann man, fussend auf den Untersuchungen von Schilling über das funktionelle Verhalten der Sternzellen auf einen veränderten Funktionszustand derselben infolge der Leberfütterung schliessen. Jedenfalls scheint die weitere Verfolgung der morphologischen Verhältnisse neue Einblicke in die Wirkungsweise der Lebertherapie zu versprechen.

Herr D. Adlersberg (Wien):

Bei der grossen Aktualität der therapeutischen Behandlung mit Leberdiät erschien es von Interesse die im Handel befindlichen Leberextrakte experimentell zu prüfen. In Untersuchungen, die gemeinsam mit G. Gottsegen durchgeführt wurden, beschränkten wir uns vorläufig auch deshalb auf Leberextrakte, weil ihre perorale Zufuhr mittelst Schlundsonde sich viel einfacher gestaltete, als die von Leber in Substanz bzw. Trockenpulver. Die seit Monaten im Gang befindlichen Versuche wurden an Kaninchen mit dem österreichischen Leberextrakt Procythol und dem deutschen Präparat Hepatrat ausgeführt. Untersucht wurde der Einfluss 1. auf das Blutbild bei normalen und vorher durch Aderlässe anämisierten Tieren, 2. auf die Diurese, 3. auf den Nüchternblutzucker und auf den Ablauf der Hyperglykämie nach Belastung mit Glukose.

1. a) Normale Tiere zeigen nach täglich erfolgender Zufuhr sehr grosser Dosen Leberextrakt (entsprechend  $\frac{1}{4}$  kg Leber täglich) eine nach etwa zehn Tagen einsetzende Anämie, die zu Werten der Erythrozyten von 2 bis 3 Millionen und Sahliwerten für das Hb über 30 führt. Der Färbe-

index zeigt hierbei meist einen Anstieg oder bleibt unverändert, er fällt aber nie unter den Ausgangswert ab. Parallel damit erfolgt eine relative Zunahme der neutrophilen Leukozyten, eine Abnahme der Lymphozyten. Bei Tieren, die dann am Leben bleiben, erfolgt später trotz weiterer Zufuhr dieser grossen, für den Menschen ja gar nicht in Betracht kommenden Extrakt-dosen, eine Regeneration des Blutes auf normale Werte, die dann bei fortgesetzter Fütterung unbeeinflusst bleiben. (Beispiele vgl. Abb. 1 u. 2.)

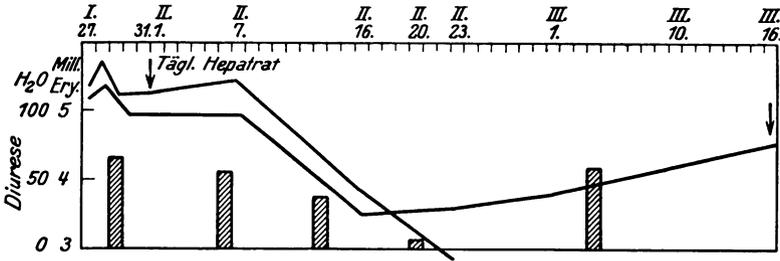


Abb. 1.

Zwei Kaninchen werden vom 1. II. angefangen mit Hepatrat (entsprechend 250 g Leber täglich) gefüttert (Schlundsonde).

Ausgezogen die Erythrozytenkurve (Er. in Mill.).

Die Säulen geben die an dem betreffenden Tage im Wasserversuch (100 ccm) ausgeschiedene Harnmenge an.

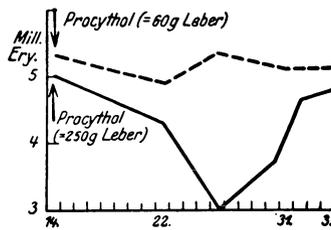


Abb. 2.

Von zwei Kaninchen einer Serie wird das eine mit grossen Procythol-mengen gefüttert (ausgezogene Linie), das andere mit kleinen Mengen (-----).

In keinem Falle wurde eine Erythämie gesehen. Normale Tiere, denen kleinere Dosen der Leberextrakte (entsprechend 60 g Leber täglich) zugeführt werden, zeigen ebenso wie bei gleicher Nahrung gehaltene unbehandelte Kontrolltiere keine Veränderung des Blutbildes.

b) Durch Aderlässe anämisierte Kaninchen zeigen nach Behandlung mit grossen und kleinen Extrakt-dosen wie auch ohne jede Zufuhr eine ungefähr im gleichen Tempo erfolgende Regeneration der Erythrozyten. In bezug auf den Wiederanstieg des Hämoglobins scheinen grosse Extrakt-dosen etwas begünstigend zu wirken, während kleine Dosen auch in dieser Hinsicht wirkungslos sind. Nach Erreichung der Normalwerte zeigten

grosse und kleine Extrakt Dosen keinen Einfluss auf das Blutbild. (Vgl. Abb. 3.) Es besteht somit insofern ein Unterschied, als normale Tiere durch sehr grosse Dosen Leberextrakt anämisch werden, während vorher anämisierte Tiere trotz Leberextraktzufuhr regenerieren und die normal gewordenen Blutwerte trotz weiter erfolgreicher Verfütterung unbeeinflusst bleiben. Ob dann freilich auch eine durch mehrere Monate fortgesetzte Fütterung diesbezüglich ohne Einfluss bleibt, kann noch nicht gesagt werden.

2. Der Einfluss auf die Diurese wurde vor und während der Extraktverfütterung im Wasserversuch geprüft. Vorausgegangene Zufuhr grosser

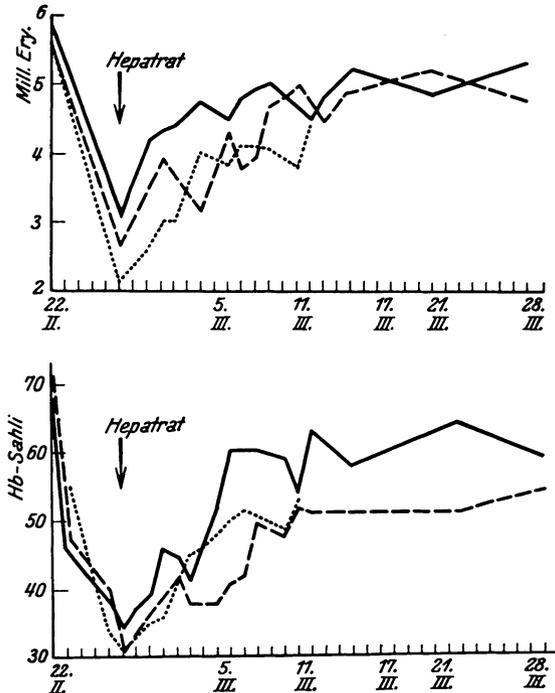


Abb. 3.

Drei durch Aderlässe anämisierte Kaninchen. Vom 27. II. bis 28. III. Hepatratzufuhr bei zwei Tieren. Oben Erythrozytenzahlen, unten Hämoglobinwerte,

- Hepatrat entsprechend 250 g Leber täglich.
- Hepatrat entsprechend 60 g Leber täglich.
- ..... Kontrolltier ohne Hepatrat.

Hepatratdosen zeigte eine Hemmung der Diurese, die allerdings der gleichzeitig bestehenden Anämie parallel ging und vielfach trotz weiterer Extraktzufuhr mit Besserung des Blutbildes allmählich verschwand. (Vgl. Abb. 1.) Kleine Dosen hatten keine sichere Wirkung auf den Ablauf der Diurese. Ob die Diuresehemmung der grossen Extrakt Dosen nur auf die gleichzeitige Anämie oder vielleicht auf eine spezifische Leberwirkung (Molitor und Pick, Lampe, Grossmann, Porges) zurückzuführen ist, kann derzeit noch nicht entschieden werden.

3. Bezüglich des Blutzuckers zeigten einige der untersuchten Tiere nach vorausgegangener Zufuhr grosser Dosen erhöhte Nüchternwerte, ferner höheren Glukose und langsameren Abfall der Hyperglykämie nach Belastung mit Glukose. Kleine Extraktdosen zeigten auch hier keinen sicheren Einfluss.

Histologische Untersuchungen von Organen auf der Höhe der Leberextraktwirkung sind im Gange, ebenso Versuche an anderen Tieren (Hunden). Neue Versuchsserien mit ähnlich hergestellten Extrakten anderer Organe die die Leberspezifität der angeführten Befunde prüfen sollen, werden durchgeführt.

Herr Naegeli (Zürich):

Die Lebertherapie ist der grösste Fortschritt in der Behandlung der perniziösen Anämie; aber, und es ist unsere Pflicht es zu sagen, es gibt ausgesprochene Versager und zwar in jeder Richtung. Wir haben zur Zeit auf der Klinik eine 65jährige Frau, die seit einem Jahr andauernd mit den verschiedensten Leberpräparaten und Extrakten behandelt wird und bei der wir keinen Erfolg sehen. Nur nach einer febrilen grippösen Erkrankung sahen wir einen erheblichen Anstieg des Hb. von 24% auf 58%, der vielleicht zum Teil auf den Reiz der Infektion, zum andern Teil auf die jetzt einsetzende Therapie mit dem amerikanischen Lillyextrakt zurückzuführen war. Mehr wie zehnmonatliche Behandlung der Klinik hatte vorher absolut fehlgeschlagen. Aber auch der neuliche Anstieg ist nicht von Bestand und bereits ist wieder Rückgang des Hb. eingetreten. Noch wichtiger scheint mir, dass es bei dieser Frau zu einem Zurückgehen der Glossitis absolut nicht gekommen ist, und dass sie ständig eine ausgesprochene Kachexie darbietet und zwar schwersten Grades.

Ich kenne mehrere ähnliche Fälle, die auf keine Lebertherapie ansprechen. In andern Beobachtungen sehen wir, dass die Megalozytose ausgeprägt vorhanden bleibt und dass die Remission den gleichen Weg betritt, wie bei der Arsentherapie. Ein völliges Verschwinden der Megalozytose habe ich noch nie gesehen, auch nicht bei jenen Fällen, die dann wirklich in erstaunlicher Weise sich gebessert haben. Immerhin ist es ein gewaltiger Fortschritt, dass wir jetzt bei vielen Behandelten nach der Lebertherapie ein dominierend normozytisches Blut finden. Selbst bei einer Frau, die ich seit zehn Jahren an Morbus Biermer behandle, die seit zwei Jahren ständig bei über 100% Hb. steht, ist nun der normozytische Typus des Blutes der herrschende geworden, wie er bei zahllosen Untersuchungen während voller zehn Jahre stets vermisst worden ist. Aber trotz einer Polyglobulie ist auch bei dieser Pat. kein subjektives Wohlbefinden eingetreten. Die spinalen Symptome vor zwei Jahren sehr stark, waren schon vor der Lebertherapie erheblich gebessert. Möglicherweise ist die gleichzeitig vorhandene Zuckerkrankheit, die indessen nicht schwer ist, schuld, dass das subjektive Befinden nicht gut ist.

Bei zwei Patienten der Klinik ist die Lebertherapie auswärts nach Verlassen des Spitals 11 und 11½ Monate ausgesetzt worden. Die Pat. zeigten sich mit glänzendem Allgemeinbefinden, bei fast normalen Hb.-Werten, aber mit Megalozytose der ausgesprochensten Art.

In andern Fällen sehen wir zwar eine ordentliche, aber viel langsamere Erholung unter Leber, als sie in der Literatur geschildert wird. Wir konnten aber auch bei 100% Hb. noch die Zeichen des Fortbestehens des Blutzerfalles nachweisen.

Auf die Retikulozyten sollte man sich nicht allzusehr verlassen. Ihr Auftreten entspricht bei torpiden Fällen der ersten Schwalbe des Frühlings; aber der Frühling lässt häufig dann noch lange auf sich warten. Sie finden sich auch schon im normalen Blut und wir finden sie beträchtlich vermehrt,

manchmal auch bei ganz guten Remissionen, vermissen sie andererseits nach anfänglich kurzer Steigerung ihrer Zahl oft bald wieder.

An den neutrophilen Zellen ist das Auftreten normaler Blutbilder mit Leber fast nie zu erreichen. Eine Übersegmentation der Kerne bleibt oft erhalten. Gelegentlich sahen wir am gleichen Falle eine viel raschere und weitgehendere Arsenremission als nachher mit Lebertherapie.

Wenn wir auch den grossen Fortschritt keineswegs verkennen wollen, so kann an dem Versagen der Therapie, selbst an dem völligen Versagen in manchen Fällen nicht gezweifelt werden. Wirkliche Heilung, beurteilt nach allen Verhältnissen des Blutbefundes, nach dem Blutuntergang, nach der Glossitis und anderen klinischen Befunden der Krankheit, dürfte bisher nicht vorliegen, und selbstverständlich mahnt schon das, abgesehen von der kurzen Spanne Zeit der Beurteilung, zu grosser Vorsicht in der Erwartung von Dauerresultaten.

Herr Morawitz, (Leipzig):

An der Leipziger Klinik wurden 43 Fälle von *A. perniziosa* ohne einen einzigen Misserfolg behandelt. Die Prüfung der Extrakte auf Wirksamkeit kann nur am perniziös-anämischen Menschen, nicht im Tierversuch durchgeführt werden. Herstellung möglichst gereinigter Extrakte ist erwünscht, schon deswegen, weil die dauernde Zufuhr so grosser Lebermengen für den Gesamtstoffwechsel Schädigungen mit sich bringen kann. Betreffs der Ätiologie der *A. perniziosa* ist doch an der Möglichkeit eines toxischen Faktors festzuhalten. Man wird also daran zu denken haben, dass eine Anzahl von Bedingungen zusammentreffen muss, damit *A. perniziosa* entsteht. Neben der Heredität und einem Mangel an gewissen Wachstumsstoffen kann auch sehr wohl ein toxischer Faktor beteiligt sein.

Herr Brauer (Hamburg):

Während man bei der perniziösen Anämie von einer spezifischen Wirkung der Lebertherapie sprechen kann, eine Tatsache, die bekannt ist, habe ich in meiner Klinik auch bei sekundären Anämien nach Verabfolgung von Leber und speziell nach Leberextrakten gute Resultate gesehen. — Eine diesbezügliche Publikation wird in nächster Zeit von Herrn Dr. Newton, Boston, aus meiner Klinik veröffentlicht werden. — Auch Anämien, die auf frische Magenulzera, Lungengangrän und andere, die Blutbildung toxisch störende Prozesse zurückzuführen sind, lassen sich durch eine geeignete Lebertherapie unter Umständen in günstigem Sinne beeinflussen.

Wir benutzten teils Lebergerichte, teils das sehr bekömmliche, leicht zu nehmende Hepatrat. Bei der Bedeutung, die der Lebertherapie zukommt — das Indikationsgebiet scheint sich noch zu erweitern —, interessiert uns vor allem die Natur des wirksamen Bestandteils. Wir gingen zur Lösung dieser Frage von dem Leberextrakt „Hepatrat“ aus, der dem Präparat, welches Prof. Cohn, Boston, erstmalig herstellte, identisch sein dürfte. (Bezüglich der Darstellung sei auf die Originalliteratur verwiesen.)

Bei beiden Präparaten handelt es sich nicht, wie bekannt, um einen einheitlichen chemisch definierbaren Körper. Sie sind Gemenge einer grossen Zahl sicher unwirksamer Begleitstoffe (Kohlehydrate usw.) ausserdem enthalten beide Präparate eine Gruppe von biogenen Aminen, unter denen mit grosser Wahrscheinlichkeit der Träger der antianämischen Wirkung zu suchen ist. Da beide Extrakte eine ausgezeichnete klinische Wirkung haben und schon eine recht beträchtliche Einengung des Ausgangsmaterials darstellen, sind wir bei unserem Versuch, den wirksamen Körper zu isolieren, von diesen Extrakten ausgegangen. An diesen Arbeiten, die in meiner Klinik und auf meine Veranlassung ausgeführt wurden, ist in erster Linie Chemiker Dr. Hill, chemischer Assistent meiner Klinik, beteiligt.

Der Leberextrakt wurde durch Verwendung der bei den biogenen Aminen üblichen Fällungsmittel (Phosphorwolframsäure, Bleiazetat usw.) in Fraktionen zerlegt. Aus den so erhaltenen Fraktionen wurden dann durch andere Fällungsmittel (z. B. Quecksilbersalze, Silbernitrat usw.) Unterfraktionen gewonnen. — Eine dieser Unterfraktionen sei hier besonders erwähnt, weil sie eine kaum auch nur geringe klinische Wirkung zeigte und auf der anderen Seite eine schon weitgehende Einengung darstellt. Es handelte sich um ein amorphes Pulver, welches in Wasser und 70%igem Alkohol löslich, in absolutem Alkohol unlöslich ist. — Die Substanz gibt nach der Hydrolyse mit Salzsäure nicht die Osazonreaktion, ebenfalls fällt mit dieser Substanz die Biuretkation negativ aus. Die so aus den Fraktionen gewonnene Substanz wurde auf ihre Wirksamkeit an künstlich, d. h. durch Ausbluten oder durch Blutgifte anämisch gemachten Tieren geprüft und hierbei eine antianämische Wirkung festgestellt. Diese klinischen Untersuchungen werden noch fortgesetzt.

Um alle bei der Fütterung möglichen Fehlerquellen auszuschalten, versuchen wir, die Präparate parenteral einzuverleiben. Einen antianämisch wirkenden Extrakt stellten wir hierbei dadurch her, dass wir dem Leberextrakt die ihm noch anhaftenden Eiweißstoffe, Albumosen und Peptone durch Fällung mit Alkohol, durch Aussalzen bzw. durch Dialyse entfernten. — Solche albumosen- und eiweissfreie Leberextrakte haben wir an Tierversuchen und an Menschen geprüft. — Bei konzentrierten Extraktlösungen traten, obwohl sie einwandfrei eiweissfrei waren, Nebenerscheinungen auf, die sich in Kopfschmerzen, Schweissausbrüchen und Herzklopfen zum Ausdruck brachten. Gleichzeitig wurde eine mehr oder weniger starke vasomotorische Reaktion mit Blutdruckschwankungen und temporärer Blutzuckersenkung beobachtet. — Wir gingen daher dazu über, viel geringere Dosen zur Injektion zu bringen. Diese wurden von den Patienten gut vertragen, wenn die injizierten Mengen einem Lebergehalt von 5 g frischem Organ entsprachen. — Bei Anwendung dieser Konzentration ist eine intravenöse Zufuhr möglich, ohne dass der Patient besonders unangenehme Nebenerscheinungen ausgesetzt wäre.

Nachdem nun die therapeutische Dosis festgesetzt war, wurden die klinischen Versuche bei perniziösen und sekundären Anämien aufgenommen. — Wenn auch die Zeit noch zu kurz ist, um über Dauererfolge und klinische Heilungen sprechen zu können, so ergab sich, dass man auf parenteralem Wege mit geringeren Mengen der wirksamen Substanz, als auf oraler Weise, eine Wirkung auf die Anämie erzielen kann.

Herr Hans Hirschfeld (Berlin):

Meine Erfahrungen mit der Leberbehandlung der perniziösen Anämie sind ebenso überraschend günstige wie die der anderen Redner. Die Überlegenheit dieser Methode gegenüber allen sonstigen bisher geübten besteht darin, dass alsbald — bei mir etwa in der Hälfte der Fälle — der typische perniziös-anämische Charakter des Blutbildes schwindet, weil die megaloblastische Form der Knochenmarksregeneration in die regelrechte normoblastische umgewandelt wird. So etwas sah man früher bei Arsenbehandlung nur ausnahmsweise. Dass auch refraktäre Fälle vorkommen ist selbstverständlich und wird bei jeder Form der Therapie beobachtet. Aus einem Versagen der Leberwirkung, wie die amerikanischen Autoren, schliessen zu wollen, dass keine perniziöse Anämie vorliegt, halte ich für ebenso abwegig, als wenn man bei einer sonst einwandfreien Lues das Vorliegen einer solchen bestreiten wollte, wenn der betreffende Patient zufällig gegen irgend ein Antisyphilitikum sich refraktär verhält.

Es erhebt sich nun die praktisch wichtige Frage, ob denn angesichts der glänzenden Erfolge der Lebertherapie unsere alten Mittel, besonders das Arsen, überflüssig geworden sind. Diese Frage muss ich ebenso wie

Herr Naegeli verneinen. Ich würde empfehlen, bei allen schweren Fällen und allen denen, wo die Regeneration trotz Leber nur langsam fortschreitet, daneben auch Arsen zu geben und habe ferner in allen Fällen, die weniger als 1 Million Rote hatten, es für nötig gehalten, der Leberbehandlung eine grössere Bluttransfusion vorzuschicken, weil man in so schweren Fällen mit einer Schädigung der lebenswichtigen Organe rechnen muss, die vielleicht nicht so lange durchhalten, bis der Erfolg der Lebertherapie einsetzen kann.

Bei sekundären Anämien habe ich bei einem allerdings kleinen Material keine rechte Wirkung gesehen, insbesondere nie bei den häufig die Leukämien begleitenden Anämien.

Ich möchte noch auf ein bisher wohl nicht beachtetes Verhalten der Temperatur bei der Leberbehandlung hinweisen, das allerdings auch bei anderen erfolgreichen Methoden beobachtet wird. Die zwar nicht in allen, aber den meisten Fällen von perniziöser Anämie auf der Höhe der Exazerbation vorhandene subfebrile Temperatur, die zwischen 37 und 38° schwankt, sinkt auf normale Werte, sowie die Lebertherapie günstig zu wirken angefangen hat. Solange die Temperatur nicht gesunken ist, kann man auch von keiner nachhaltigen Leberwirkung sprechen.

Herr Zadek (Neukölln):

Die Erfolge der Leberbehandlung bei der perniziösen Anämie beruhen primär nicht auf einer verstärkten Anregung der Blutbildung seitens des hämatopoetischen Systems, etwa im Sinne einer Reizung des Knochenmarks, wie die Amerikaner zum grössten Teil annehmen. Vielmehr lässt sich in jedem Fall zeigen, dass die Wirkung zustande kommt durch Beseitigung der verstärkten Hämolyse. Als Bestätigung dieser Anschauung kann der negative Erfolg der Leberbehandlung bei den Blutungsanämien dienen. Durch die Beseitigung der Hauptwirkung des Perniziosagiftes, durch Herbeiführen eines physiologischen Blutunterganges, wird das in höchster Regenerationsbereitschaft befindliche Knochenmark von einer hemmenden Fessel befreit, so dass nach raschem und promptem Anstieg der roten Blutwerte die Blutbildung nach dem normocytischen Regenerationstyp vor sich gehen kann.

Die Erfolge der Leberbehandlung beim Morbus Biermer bestätigen also die pathogenetische Auffassung, die ich seit vielen Jahren vertreten habe. Im Gegensatz zu Naegeli habe ich immer angenommen, dass das Wesen der perniziösen Anämie nicht in einer persistierenden megaloblastischen Knochenmarkaffektion besteht, da sich im Blute mit zunehmender Remission keine Erythroblasten mehr nachweisen lassen, der Farbeindex 1 oder kleiner als 1 wird, überhaupt die Charakteristika der perniziös-anämischen Blutkomponente stark zurückgehen. Ebenso habe ich immer auf den Rückgang der in den Vollstadien und Rezidiven stark gesteigerten Hämolyse während der Remissionsperioden hingewiesen und schliesslich durch direkte wiederholte Knochenmarkpunktionen an ein und derselben Stelle während verschiedener Krankheitsstadien die Rückbildung des megaloblastischen Knochenmarks der Vollstadien und Rezidive zu normocytischem Mark der Remissionsstadien nachgewiesen.

Wegen der Beseitigung der gesteigerten Hämolyse beim Morbus Biermer durch die Behandlung mit Leber und Leberextrakten ist es wünschenswert, bei anderen, mit verstärktem Blutuntergang einhergehenden Krankheiten dieselbe Behandlung anzuwenden, vor allem also beim familiären und erworbenen hämolytischen Ikterus und beim Ikterus neonatorum, vielleicht durch Extraktarreichung. Allerdings würde ein Misserfolg bei diesen krankhaften hämolytischen Prozessen durchaus nichts gegen die entsprechende Wirkung beim Morbus Biermer besagen, denn nach allem, was wir wissen, ist die gesteigerte Hämolyse bei der perniziösen Anämie eine toxisch bedingte, bei jenen Krankheiten aber eine absolut atoxische.

Herr Viktor Schilling (Berlin):

Die Aussprache hat darin Einigkeit ergeben, dass die Ätiologie der Anämia perniciosa Biermer durch die Lebertherapie noch nicht getroffen wird. Die Zunahme der Retikulozyten, die natürlich völlig identisch sind mit dem seit vielen Jahren als sehr guter praktischer Maßstab der Erythropoese im dicken Tropfen gezeigten „Netzsubstanzen“ und mit der Polychromasie des Ausstriches, lässt sich verschieden erklären. Ich brauche das Beispiel der Malariaanämie, die sowohl Wirkung mit Chinin durch antiparasitäre, wie durch symptomatische Beeinflussung unter Umständen bezüglich der Anämie gebessert oder geheilt werden kann. Die Tatsache, dass die Botriocephalusanämie durchaus gleich beeinflusst werden kann, wie der Morbus Biermer, lässt die Möglichkeit offen, dass auch das unbekannte Toxin oder Agens des Morbus Biermer in einem Parasiten besteht. Mit aller Vorsicht möchte ich darauf hinweisen, dass ich bei mehr als 40 Fällen von An. pern. und bei einigen unklaren Fällen und schweren Blutkrankheiten ein eigentümliches intraerythrozytäres „Stäbchen“ nachweisen konnte, das ich „Erythrokont“ benannte, um seine mögliche Identität mit dem „Chondriokonten“ und anderen Zellstrukturen offen zu lassen. Das Auftreten dieses Stäbchens, seine Zunahme bei schlechten Zuständen, Verschwinden bei der Lebertherapie, intraerythrozytäre Lage und die Tatsache, dass bei infektiöser Anämie, bei der Verruga peruviana und bei der infektiösen Anämie splenektomierter Ratten (Lauda) stäbchenförmige Erreger gefunden wurden, die Bartonellen, sind immerhin sehr bemerkenswert. Eine Brücke zu meiner Arbeitshypothese gibt die Beobachtung Noguchis, dass man schwerkranke Ratten durch Milzextrakte oder Milzinokulation heilen könne. Vielleicht lässt eine Leberschädigung einen sonst harmloseren Parasiten sich vermehren, der sonst keinen besonders guten Boden findet. Es ist immerhin bemerkenswert, dass Arsenpräparate, die auch bei Bartonellen wirken (Mayer und Kikuth) eine recht spezifische Besserung bei der An. pern. erzielen können; diese Wirkung kann man sich antiparasitär vorstellen.

Die Züchtung dieser Stäbchen ist noch nicht gelungen, während sie bei den Bartonellen gelang. Trotzdem kann man an einen „Erreger“ denken, wie auch Martin Mayer 1921, als er bei einem Falle von An. pern. einmal anscheinend identische Gebilde sah, an diese Möglichkeit dachte, die jedoch m. W. nicht weiter verfolgt wurde.

Ich gebe diese Befunde also mit allem Vorbehalt wieder und kann sie im Sinne Hanssens nur als „Ansichten“ bezeichnen, die aber interessante Gesichtspunkte für die vielfachen hier berührten Fragen liefern könnten.

Herr Chiari (Linz a. d. Donau):

Ich hatte Gelegenheit, eine schwere Anämie, die durch Bleivergiftung bedingt war, mit Leberdiät zu behandeln. Es handelte sich um einen 30jährigen Hilfsarbeiter, der am 29. Februar 1928 auf meine Abteilung gebracht wurde. Er gab an, seit drei Wochen krank zu sein, angeblich bestand zuerst Gelbsucht, er hatte heftige schneidende Schmerzen in der Ober- und Mittelbauchgegend, litt an Erbrechen, der Stuhl war zuerst leicht, später dunkel und in den letzten Tagen angehalten. Schon die Inspektion des Mundes liess den ca. 3 mm breiten Bleisaum am Zahnfleisch erkennen. Der Patient war stark herabgekommen, zeigte ein blassgelbliches Hautkolorit, die sichtbaren Schleimhäute waren schwer anämisch. Die Blutuntersuchung ergab: Sahli 30, 1 900 000 rote und 11 800 weisse Blutkörper im gefärbten Präparat waren reichlich kernhaltige und vereinzelte punktierte Erythrozyten zu sehen. Patient erhielt wegen der Darmkoliken Septojod, worauf die Krämpfe bald nachliessen. Gleichzeitig wurde mit der Leberdiät begonnen. Nach drei Wochen ergab die Blutuntersuchung: Sahli 55, rote Blutkörper 3 900 000, weisse Blutkörper 9 700.

Als Gegenstück möchte ich einen Fall von akuter myeloischer Leukämie anführen, dessen Entwicklung ich zu beobachten Gelegenheit hatte. Ein 15jähriges Mädchen, das am 9. März 1928 auf meine Abteilung kam, machte im Dezember 1927 einen Muskelrheumatismus durch, bekam im Anschluss daran Nasenbluten, hatte dann im Januar 1928 zwei Geschwüre im Rachen und sah von diesem Zeitpunkt an immer schlechter aus. In hochgradig anämischem Zustand kam die Patientin auf meine Abteilung. Die Blutuntersuchung ergab: Sahli 18, rote Blutkörper 750000, weisse Blutkörper 3400, die roten Blutkörper wiesen schwere Formen und Grössenunterschiede auf, unter den weissen waren 82% grosse einkernige Zellen, die zunächst als grosse Lymphozyten gedeutet wurden. In der weiteren Folge nahmen die weissen Blutkörper rasch zu, am 22. waren es 8000, am 27. 12000 und am 3. April 32000 Leukozyten. Die letzte Differentialzählung ergab 94% Myeloblasten (Oxydasereaktion pos.). Die roten Blutkörper waren auf 540000, der Sahli auf 8 gesunken. Die Obduktion bestätigte die Diagnose akute myeloische Leukämie. Die vom 12. März an verabreichte Leberdiät hatte hier keinen Erfolg.

Herr Rosenow (Königsberg):

Beigabe von bestrahltem Ergosterin (Vigantol) steigert die Wirkung der Leberdiät erheblich. Vigantol ohne Leber ist wirkungslos. Dass tatsächlich das D-Vitamin von Bedeutung ist, zeigen auch die günstigen Erfolge, die Seyffarth in der Leipziger Klinik erhielt, indem er die Leberdiät mit Höhensonnenbestrahlung der Kranken kombinierte. — Für die Frage nach der Wirkungsweise der Leberdiät ist ein Fall von hämolytischem Ikterus wichtig. Hier stiegen zwar unter der Leberbehandlung Hb. und Erythrozyten zunächst etwas an, aber eine auch nur annähernd so deutliche Beeinflussung wie bei der Perniziosa erfolgte nicht. — Von der Behandlung der Bothriozephalusanämie mit Leber vor Abtreibung des Wurms ist abzuraten. Hier, wo man die Giftquelle kennt, soll man sie auch sofort entfernen. Diese Anämien heilen dann, wie bekannt, oft ohne jede weitere Behandlung völlig aus.

Herr Arneth (Münster i. Westf.)<sup>1)</sup>:

Wir haben gehört, dass bei den verschiedenen Formen der perniziösen Anämie (Bothriozephalus, Lues, Gravidität), insbesondere aber bei der echten Biermerschen Krankheit, ferner auch bei „perniziös-anämischen“ Blutbefunden anderer Art, z. B. bei Sepsis oder Leukämie, die Lebertherapie Hervorragendes leistet. — Dass sie bei der perniziösen Anämie gelegentlich auch nicht wirken soll, kann ich aus meiner Erfahrung nicht bestätigen, da ich immer nur gute Erfolge sah. — Zadek bezeichnete es in der Diskussion als sehr wünschenswert, auch etwas über mit Leber behandelte Fälle von hämolytischem Ikterus zu erfahren, da hierüber noch nichts bekannt geworden sei. Einer der Vorredner hat dann auch kürzer über einen Fall berichtet, es ging aber nicht daraus hervor, ob es sich um einen sogenannten familiären oder erworbenen Typus handelte. Ich war in der Lage, einen besonders schweren Fall von erworbenem hämolytischem Ikterus mit Milztumor bei einem 68jährigen Mann mit Hepatrat zu behandeln. Der genaue Blutbefund dieses Falles bis einige Zeit vor der Leberbehandlung ist im ersten Bande meiner „Speziellen Blutkrankheiten“ Seite 128<sup>2)</sup> enthalten. Die Behandlung setzte ein, nachdem der Patient durch schwere hämolytische Anfälle wieder sehr heruntergekommen war (Bettlägerigkeit, starke Ödeme) und führte bis jetzt im Gegensatze zu früher zu einem aus-

<sup>1)</sup> Etwas ausführlicher gehalten, als dies bei der Kürze der zur Verfügung stehenden Diskussionszeit möglich war.

<sup>2)</sup> Verlag H. Stenderhoff, Münster i. Westf., 1928.

gezeichneten Ergebnisse (Anstieg von etwas über 1 Million Rote und ca. 25% Hb auf über 2 ½ Millionen Rote und über 50% Hb in etwa neun Wochen), bei überraschender Hebung des allgemeinen Kräftezustandes, Verschwinden der Ödeme, fast völligem Verschwinden des Milztumors. Die ungeheure Zahl der vitalgranulierten Roten (bis ca. 50%) ging aber bisher nur wenig zurück, dagegen wohl in ausserordentlichem Maße die Anzahl der kernhaltigen Roten (nur mehr vereinzelt) und statt der starken Anisozytose und Poikilozytose ist jetzt nur mehr eine leichtere Anisozytose vorhanden. Vor allem sind die gefürchteten hämolytischen Attacken, ausser einer ganz geringen einige Wochen nach Behandlungsbeginn, völlig ausgeblieben. Besonders interessant erwies sich das Verhalten der Leukozyten. Leukozytose trat nicht mehr auf, vor allem war zu verfolgen, dass sich die vorher andauernd vorhandene neutrophile Linksverschiebung (bis zu Myelozyten) zu einem normalen qualitativen Verhalten zurückbildete. M. H.! Es besteht hier eine grosse Kluft zwischen dem qualitativen Verhalten der Neutrophilen beim hämolytischen Ikterus und dem bei der echten perniziösen Anämie, auf die ganz nachdrücklich zu verweisen ist, wie ich l. c. gezeigt habe. Denn die echte Perniziosa zeigt im Gegensatze zum hämolytischen Ikterus keine Linksverschiebung, meistens sogar eine bedeutendere neutrophile Rechtsverschiebung. Wir sehen also bei der Lebertherapie gleichmäßig das auffallende Verhalten, dass sich sowohl die Linksverschiebung beim hämolytischen Ikterus (je schwerer der Fall, um so mehr ist sie ausgeprägt) als die Rechtsverschiebung bei der perniziösen Anämie zur Norm zurückbewegen. Es ist dies zweifellos der Ausdruck dafür, dass die wirksame Schädlichkeit bei beiden Erkrankungen, mag sie nun, wie wir gehört haben, von einem Stäbchen ausgehen oder durch Stoffwechselprodukte oder sonstwie bedingt sein, immer mehr aufgehört, wirksam zu sein.

In der Beurteilung dieser Frage bei der Perniziosa haben sich wieder die qualitativen Leukozytenverhältnisse als zuverlässiger erwiesen. Trotzdem die Verhältnisse bei den Roten bei der Perniziosa mit Erreichung von 4 bis 5 Millionen Roten und 80 bis 90% Hb (Sahli) und Rückgang der Vitalgranulierten bereits ganz saniert zu sein scheinen, lehrt die Erfahrung, dass nach Aussetzen der Leberbehandlung über kürzer oder länger doch auf einen Rückfall zu rechnen ist, und dass daher die Behandlung modifiziert fortgesetzt werden muss. Ausser der meiner Erfahrung nach noch geringen Anisozytose bei den Roten lässt sich nur mehr aus dem qualitativen Verhalten der Leukozytenarten erkennen, dass die wirkliche Sanierung der Perniziosa noch aussteht. (Man wird da an das Verhalten bei der Leukämie erinnert, wo durch Röntgenbestrahlung ebenfalls ein normales quantitatives Verhalten zu erreichen ist, die qualitative Untersuchung aber lehrt, dass eine völlige Genesung nicht erfolgt.) Einmal gewinnt man den sicheren Eindruck, dass bei den Neutrophilen trotz Erreichung etwa normaler Klassenwerte eine „innere“ Rechtstendenz ihres qualitativen Blutbildes festbesteht, dann bildet sich die relative Lymphozytose öfters nicht ganz zurück (trotz Rückkehr „normaler“ Gesamtleukozytenwerte), vor allem aber hält die Rechtsverschiebung bei den Eosinophilen und Mastzellen, auch wenn diese, wie gewöhnlich, wieder in der Zirkulation erscheinen, und vor allem die bei den Lymphozyten weiter an. Aus dem Studium dieses Verhaltens dürften sich nicht nur in diagnostischer, prognostischer und therapeutischer (Kontrolle, Dosierung) Hinsicht, sondern auch für die Forschung wichtigere Fingerzeige gewinnen lassen. Es dürften in diesen Veränderungen wohl die letzten (und daher vielleicht auch die allerersten Wirkungen) der perniziösen anämischen Noxe zu erblicken sein.

Es ist kein Zweifel, dass die Lebertherapie imstande ist, in erster Linie die schweren negativ-positiven Veränderungen des roten und neutrophilen Blutbildes zu beseitigen. Auch die Blutplättchen werden entlastet und erscheinen wieder im Blute.

Wenn heute mehrfach davon die Rede war, dass als Wirkung der Lebertherapie eine starke Regeneration der Roten anhält, und als Ausdruck davon vermehrte Vitalgranulierte im Blute erscheinen, so kann ich dem nicht beipflichten. Meiner Beobachtung nach treten die Retikulierten mit dem Fortschreiten der Besserung im Gegenteile immer mehr an Zahl zurück. Ich nehme an, dass mit dem Rückgang der negativen Wirkung des Giftes die normale Produktion der Roten allmählich wieder frei wird, auch unter Rückgang sämtlicher gleichzeitiger, reparatorischer, aber unter der Giftwirkung mehr oder weniger frustan verlaufender, positiv-morphologischer Kennzeichen. Dazu würde auch die Mitteilung aus der Schottmüllerschen Klinik in der neuesten Nummer der Münch. med. Wochenschrift sowie die heute gehörten Ausführungen Veiels über die Farbe des Urins und die Rückschlüsse daraus passen. Warum in dem einen Falle die Hb-Neubildung der der Roten vorausseilt und im anderen umgekehrt, ist nicht klar.

In zwei Fällen habe ich, im Gegensatz zu dem Gehörten, schwerere fascikuläre Rückenmarkerscheinungen (starke Ataxie, so dass Gehen allein nicht mehr möglich, ausgedehnte Paresen der Extremitäten, Parästhesien) trotz längeren Bestehens weitgehend sich zurückbilden sehen.

Herr Schwarz (Berlin):

Die von Herrn Rosenthal in Vordergrund gestellte Eiweisswirkung bildet eine wertvolle Bestätigung der Vorstellungen, die ich an meine Versuche knüpfe, über die ich morgen im Laufe der gemeinsamen Sitzung mit der deutschen Pathologischen Gesellschaft berichten werde.

Diese haben eine weitgehende Abhängigkeit der Eisenspeicherung in der Leberzelle von der Art der Ernährung ergeben. Gerade die Rolle des Eisens und der Eisenspeicherung muss bei der Frage der perniziösen Anämie weitgehend beachtet werden und bei der Ergründung einer Kausaltherapie nicht vernachlässigt werden, da wir darin doch den wichtigsten Baustoff für die Erythrozyten und schlechthin für den Gesamtorganismus haben, ganz gleich wo die Lebertherapie ansetzt. Gerade weil bei der Lebertherapie vielfach von Hormon oder vitaminartiger Wirkung gesprochen wurde ist sehr bemerkenswert, dass ähnliche Unterschiede, wie sie Herr Jungmann an der Leberzelle gesehen hat und die mir übrigens seit Jahren bekannt sind, bereits vom japanischen Schüler Bickels bei avitaminosen Meer-schweinchen beobachtet worden sind, in dem die avitaminosen Tiere kleine geschrumpfte Leberzellen zeigten mit geschrumpftem Kern. Eingehend hat sich W. Berg mit diesen Bildern beschäftigt und eine starke Anschwellung der Leberzelle des Salamanders nach Fleischfütterung gefunden. Ausserdem machte er die Feststellung, dass diese Leberzellen Neutralrot stark speichern gegenüber den Hungerleberzellen. Darin besteht ein direkter Gegensatz gegenüber dem Eisen. Die ausschliesslich mit Brot gefütterten Tiere speichern unvergleichlich mehr verfüttertes Eisen als mit Volleimlich oder mit Leberbrei gemästeten Mäusen. Namentlich zeigte sich, dass die Entspeicherung, die Ausscheidung aus der Leber unter der Eiweisswirkung, die hier zweifellos vorliegt, viel rascher vor sich geht. Bei eiweissarmer Fütterung wird dagegen das Eisen in der Leberzelle zurückgehalten bzw. dem Organismus vorenthalten, was unter Umständen für die Blutbildung dieselben unheilvollen Folgen haben könnte, wie die Generationen durch erfolgte eisenfreie Fütterung in den Versuchen M. B. Schmidts mit typischem Blutbild der perniziösen Anämie. Darum ist auch verständlich das abweichende Verhalten der sekundären Blutungsanämien, wo die Eisenzufuhr ungestört ist.

Im Anschluss an die Ausführungen von Herrn Schilling möchte ich einen kürzlich abgeschlossenen Versuch mitteilen. Nach Milzentfernung der Ratte starben von den acht ausschliesslich mit Semmelwasser und Eisen gefütterten Tieren bereits vier bis sechs Tage nach der Operation. Von

den acht mit Vollei, Milchsemmel und Eisen gefütterten Tieren starb das erste Tier erst am vierzehnten Tage nach der Operation, die übrigen überlebten noch lange trotz nachgewiesener Bartonellainfektion (im Ausstrich und Erythrozytenzahl 1,200,000).

Herr Bingold (Hamburg):

Das Studium der Lebertherapie darf nur mit grosser Vorsicht mit Hilfe des Tierexperimentes vorgenommen werden. Im Gegensatz zum Menschenblut ist z. B. das Hundeblut äusseren Einwirkungen gegenüber viel weniger widerstandsfähig. Unter Verhältnissen, die nahe an die Norm heranreichen, findet sich beim Hunde eine Hämatinämie, während der Nachweis des Hämätins beim Menschen eine vorliegende Anämie mit Sicherheit als perniziöse charakterisiert.

Noch eklatanter wird der Unterschied zwischen Hunde- und Menschenblut durch folgenden Grundversuch: Frisches Menschenblut wird durch  $H_2O_2$  nicht oxydiert, die Katalase macht den abgespaltenen Sauerstoff wirkungslos.

Erwärmt man aber Menschenblut auf 73 bis 75° und fügt dann  $H_2O_2$  hinzu, dann wird es bis zur Milchfarbe oxydiert. Das gleiche geschieht mit Hundeblut, aber hier schon bei 48 bis 50° C.

Die Zerstörungstemperatur ist also bei beiden Blutarten um 25° C verschieden. Das Menschenblut ist ungleich mehr gegen oxydative Einflüsse (auch zellulärer Natur) geschützt. Es handelt sich um einen thermolabilen fermentativen Schutzkörper. Fügt man nämlich zu 5 ccm durch Erwärmen oxydierbar gemachten Hundeblutes einen Tropfen frischen Menschenblutes, dann behält das Blut wieder seinen Schutz und er wird nicht entfärbt.

Herr Thannhauser (Düsseldorf):

Herr Hansen-Oslo hat Ihnen gesagt, dass die eigentümliche gelbbraune Farbe des Serums bei perniziöser Anämie bei der Leberbehandlung verschwindet. Wir können diese Beobachtung bestätigen.

Die charakteristische Farbe des Serums ist nur zum kleinen Teil durch Bilirubin hervorgerufen. Herr Schottmüller glaubt, dass die Gegenwart von Hämatin die eigentümliche Farbe des perniziösen Anämieserums hervorruft. Zweifellos ist nach den Untersuchungen von Schumm und Bingold Hämatin sehr oft, durchaus nicht immer, in diesen Seren vorhanden. Der konstante und für die Prognose wichtige eigentümliche gelbbraune Farbton ist aber nicht an die Gegenwart von Hämatin gebunden. Die Untersuchungen von Jenke und mir haben es vielmehr sehr wahrscheinlich gemacht, dass der gelbe Farbstoff, welcher neben Bilirubin im Serum von Hunden, denen nach Mann und Magath die Leber exstirpiert wurde, auftritt und den wir Xantorubin nannten mit dem gelben Farbstoff im Serum bei perniziöser Anämie nach seinem Verhalten identisch sein dürfte. Hier wie dort ist neben dem Xantorubin auch Bilirubin vorhanden. Das Xantorubin stammt nicht vom Blutfarbstoff ab, sondern gehört wahrscheinlich in die Gruppe der Lipochrome oder der Karotine. Die Leber ist wahrscheinlich das Ausscheidungsorgan dieses Farbstoffes. Sein Auftreten im Serum bei Entleberung und bei perniziöser Anämie zeigt einen Leberfunktionsausfall an. Mit der Ursache der perniziösen Anämie dürfte dieser Farbstoff nichts zu tun haben.

Herr Veil hat uns Kurven gezeigt, aus denen hervorgeht, dass ein weitgehender Parallelismus zwischen Blutzerfall und Harnfarbe besteht. Nach diesen Anschauungen würde der Blutfarbstoff die Vorstufe für den Harnfarbstoff sein. Viele Autoren, so auch Hans Fischer und ich haben sich vergeblich bemüht nachzuweisen, dass die Harnfarbe durch einen

Farbstoff der Porphyrinreihe oder durch Abwandlungsprodukte dieser Farbstoffgruppe hervorgerufen ist. Wenn nach Veil ein gleichsinniges Verhalten von Harnfarbe und Blutzerfall besteht, so wäre diese Erscheinung nicht als der Beweis eines direkten Zusammenhanges von Harnfarbstoff (die Harnfarbe ist durch verschiedene Stoffe, nicht durch einen Farbstoff hervorgerufen) und Blutfarbstoff zu werten, sondern als ein Zusammenreffen, dessen Chemismus noch ganz ungeklärt ist.

Herr Seyderhelm (Schlusswort):

Schon in meinem einleitenden Vortrag sagte ich, dass die Behandlung der perniziösen Anämie mit Leber das Dunkel, das über der Pathogenese dieser Krankheit gebreitet liegt, nicht lichten konnte. Immerhin hat die heutige ausgedehnte Diskussion gezeigt, dass neue Wege zur Erforschung der Ätiologie der perniziösen Anämie beschritten worden sind. Als vor 26 Jahren an dieser Stelle Paul Ehrlich ein Referat über die perniziöse Anämie hielt, waren es im ganzen nur drei Diskussionsredner, die sich zu dem Thema meldeten. Dies illustriert zugleich am besten die grosse Bedeutung, die der Lebertherapie der perniziösen Anämie von allen Seiten zugemessen wird.

Unter den heute in der Diskussion vorgebrachten neuen Tatsachen sind m. E. besonders die Untersuchungen von Herrn Rosenthal und seinen Mitarbeitern beachtenswert. Zeigen sie doch die Möglichkeit der Entstehung schwerster Blutgifte aus relativ einfachen Stoffwechselabbaustoffen. Wenn man auch zunächst Zweifel in die Annahme setzen muss, dass die perniziöse Anämie aus derartigen, dem physiologischen Eiweißstoffwechsel entstammenden Derivaten entstehen soll, so wird hierdurch andererseits die Aufmerksamkeit auf die Leber gerichtet, die vielleicht für die Bildung von Blutgiften eine besondere Rolle spielen kann. Es ist durchaus möglich, dass Gifte, die aus dem Darm stammen, erst in der Leber zu hämotoxischen Substanzen umgebildet werden. Bekanntlich wirken gewisse experimentelle Blutgifte, so auch das Gift des Bothriozephalus, das von mir sogenannte Bothriozephalin, *in vitro* nicht auf rote Blutkörperchen ein. Dass vielleicht gerade in der Leber die Umbildung zu Blutgiften stattfinden kann, dafür sprechen nicht veröffentlichte Untersuchungen von Meyerstein, der gefunden hat, dass Pyrodin bei Fröschen, denen die Leber exstirpiert ist, keine Anämie hervorruft, dass nur normale Frösche anämisch werden, d. h. dass in der Leber aus dem Pyrodin eine hämotoxische Substanz entsteht.

In der Diskussion ist weiterhin darauf hingewiesen worden, dass mancherlei Symptome dafür sprechen, dass auch bei den mit Leber „erfolgreich“ behandelten Kranken mit perniziöser Anämie Anzeichen einer persistierenden Giftwirkung bestehen. Ich wies heute schon darauf hin, dass Minot und Murphy die Gifttheorie glatt ablehnen. Ich möchte aber nicht versäumen zu betonen, dass trotzdem in Amerika die Annahme der Möglichkeit einer Giftquelle weiterhin rege diskutiert wird. Besonders bekannt geworden sind die Untersuchungen von Macht in Boston, der die Giftigkeit des Serums von perniziös-anämischen aus der Hemmung des Wachstums von Pflanzenkeimlingen ableitet. In diesem Zusammenhang interessiert weiter die letzte Beobachtung von Macht, deren Kenntnis ich einer schriftlichen Mitteilung von ihm selbst verdanke, dass das Serum der perniziösen Anämie auch nach erfolgreicher Leberbehandlung seine phyto-toxischen Eigenschaften nicht verliert.

Mit Recht ist auch in der Diskussion die Lebertherapie der perniziösen Anämie als eine rein symptomatische bezeichnet worden, mit Recht wurde gegenüber den Erfolgen, die diese Therapie zeitigte, Kritik und Skepsis verlangt. Herr Professor Naegeli hat das Auftreten der zahlreichen Retikulozyten nach Verfütterung von Leber als den Frühling bezeichnet. Ich möchte

der Hoffnung Ausdruck geben, dass im Krankheitsbild der perniziösen Anämie die Lebertherapie und die durch sie vermittelten neuen Kenntnisse den Frühling auch für die weitere Erforschung der Pathogenese der perniziösen Anämie einleiten.

## LXV.

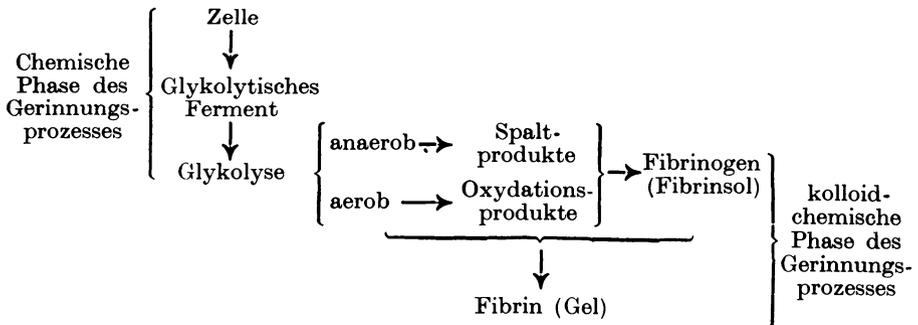
## Über Hämophilie.

Von

Bernhard Stuber und Konrad Lang (Freiburg i. Br.).

Mit 1 Tabelle und 2 Kurven.

Wir haben vor zwei Jahren an dieser Stelle<sup>1)</sup> über experimentelle Untersuchungen berichtet, die den Beweis erbrachten, dass das auslösende Moment für den Blutgerinnungsprozess die Blutglykolyse ist. Geschwindigkeit der Blutglykolyse und Blutgerinnungszeit sind einander proportional. Je rascher die Glykolyse im gerinnenden Blute abläuft, um so kürzer ist die Gerinnungszeit. Alle Eingriffe, welche die Glykolyse hemmen, und dazu gehören die gerinnungshemmenden Substanzen, verlangsamen auch die Blutgerinnung. Unsere Vorstellungen vom Gerinnungsprozess auf Grund unserer experimentellen Ergebnisse, nach denen die bei der Blutzuckerzerstörung sich bildenden Säuren (chemische Phase) das Fibrinogen entladen und im isoelektrischen Punkt zur Gerinnung bringen (kolloidchemische Phase), geben wir zwecks rascher Orientierung im folgenden Schema wieder:



Nach Abschluss dieser experimentellen Untersuchungen gingen wir nun dazu über, die Pathogenese der Blutgerinnungsstörungen von diesen neu gewonnenen Gesichtspunkten aus systematisch zu analysieren. Es war klar, dass gerade der klinisch bedeutsamste Symptomenkomplex der Gerinnungsstörungen, die Hämophilie, ein Experimentum crucis

<sup>1)</sup> Verhandlungen d. Deutsch. Gesellsch. f. innere Mediz. 1926.

für die Richtigkeit unserer theoretischen Anschauungen bedeuten musste.

Wir hatten nun Gelegenheit zwei hämophile Mitglieder der bekannten Bluterfamilie Mampel in Kirchheim bei Heidelberg einige Tage für diese Untersuchungen auf unsere Klinik aufzunehmen. Bei der Kürze der Zeit kann ich auf die klinischen Daten nicht näher eingehen, es sei nur betont, dass es sich in beiden Fällen um typische Hämophilie handelte. Wir prüften nun zunächst den Ablauf der Blutglykolyse bei beiden Hämophilen. Auf die Methode können wir hier nicht näher eingehen, wir müssen diesbezüglich auf unsere früheren Arbeiten verweisen<sup>1)</sup>.

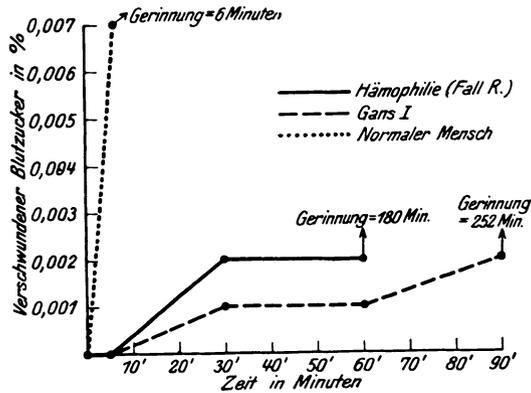
Es ergab sich nun übereinstimmend im hämophilen Blute eine sehr starke Verzögerung der Blutglykolyse parallel der Gerinnungsverzögerung<sup>2)</sup>. Alle Eingriffe, welche die Glykolyse steigerten, mussten dementsprechend auch die Gerinnung des hämophilen Blutes verkürzen. In früheren Untersuchungen hatten wir nachgewiesen, dass die Kohlensäure der stärkste physiologische Reiz für das Gerinnungssystem ist. Wir liessen dementsprechend die beiden Hämophilen längere Zeit ein Luftgemisch mit 5% CO<sub>2</sub> einatmen. Es zeigte sich nun, dass parallel der starken Beschleunigung der Blutglykolyse auch die Gerinnung des hämophilen Blutes sich dadurch um 50 bis 60% der ursprünglichen Zeit verkürzte. Dasselbe Resultat ergab Durchleiten von CO<sub>2</sub> oder N<sub>2</sub> durch hämophiles Blut in vitro, ebenso Zufügen von Normalserum zum hämophilen Blute. Immer zeigte sich auch am hämophilen Blute, genau wie in unseren experimentellen Untersuchungen am normalen Blute, die Proportionalität zwischen Geschwindigkeit der Blutglykolyse und Gerinnungszeit. Es ist nun eine bekannte Tatsache, dass es bestimmte Tierklassen gibt, die schon normalerweise eine schlechte Gerinnungsfähigkeit ihres Blutes besitzen, so z. B. gerinnt das Gänseblut äusserst langsam. Es kann bei vorsichtiger Entnahme stundenlang flüssig bleiben. Wir haben nun Gänseblut genau in derselben Weise analysiert, wie das hämophile Blut. Es ergab sich nun im Gänseblut genau dieselbe verlangsamte Blutglykolyse parallel der verzögerten Gerinnung, wie im hämophilen Blute. Und ebenso riefen auch alle Eingriffe, welche die Glykolyse förderten, eine Verkürzung der Gerinnungszeit herbei. Die für diese Tierart sozusagen „physiologische Hämophilie“ ist also ihrem Wesen nach völlig gleich der „pathologischen Hämophilie“ des Menschen.

Um diese Verhältnisse übersichtlich zu gestalten, geben wir in den folgenden Kurven 1 und 2 eine graphische Darstellung des zeitlichen Verhältnisses von Blutglykolyse zur Blutgerinnung in einem normal

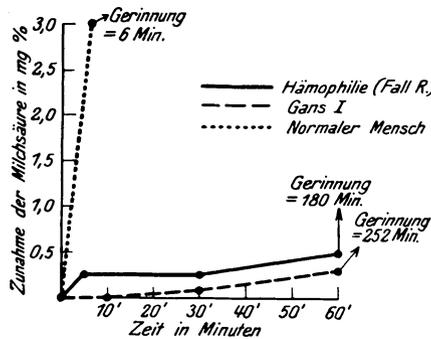
<sup>1)</sup> Biochem. Zeitschr. Bd. 179, 1926, Bd. 191, 1927.

<sup>2)</sup> Die ausführliche Publikation erfolgt in der Zeitschr. f. klin. Medizin.

gerinnenden Blute, im hämophilen Blute des Menschen und im Gänseblut. Aus diesen Kurven ist die Proportionalität zwischen zeitlichem Ablauf der Blutglykolyse und Blutgerinnung, vor allem aber das analoge Verhalten im hämophilen und im Gänseblut deutlich erkennbar.



Kurve I.



Kurve II.

Wir haben nun noch die anorganischen Bestandteile des hämophilen Blutes analysiert, soweit sie unserer Auffassung nach im Hinblick auf die Glykolyse von Bedeutung sein konnten. Hier interessierte uns vor allem das Fluor, dessen Fähigkeit die Glykolyse stark zu hemmen bekannt ist. Wir benützten zu dessen Nachweis die kolorimetrische Titanmethode von George Steiger, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann. Normalerweise finden sich im Blute des Menschen nur Spuren von Fluor, nämlich ca. 2 bis 3 mg pro Kilogramm Blut. Da wir nur kleine Mengen Blut 10 bis 20 ccm, zur Analyse zur Verfügung hatten, fanden wir mit unserer Methode bei gesunden Menschen

niemals Fluor im Blute. Interessanterweise zeigten sich aber unter diesen Bedingungen im hämophilen Blute reichliche Mengen von Fluor, und zwar belief sich die Steigerung des Fluors im Blute bei unseren Hämophilen auf die zehnfache Menge der Norm. Auch im Gänseblute liessen sich ähnlich hohe Fluorwerte nachweisen. Wir geben in der folgenden Tabelle eine Übersicht über vergleichende Fluorblutanalysen. Man sieht daraus, dass gerade bei Pflanzen- und Körnerfressern die Blutfluorwerte hoch liegen, wahrscheinlich als Folge der Ernährung. Nicht immer gehen bei diesen Tieren die Gerinnungszeiten parallel den hohen Fluorwerten. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Anpassungserscheinungen im Laufe der Entwicklungsgeschichte, da für diese Tiere der reichliche Fluorgehalt des Blutes physiologisch ist. Bemerkenswerterweise finden wir aber die höchsten Fluorwerte im Blute des hämophilen Menschen.

Tabelle I.  
Vergleichende Fluoranalysen des Blutes.

Blut von	Fluorgehalt in mg-%	Gerinnungszeit in Minuten
Mensch, normal . . . . .	0	—
Hund . . . . .	0	5'10"
Katze . . . . .	0	4'45"
Kaninchen . . . . .	0,75	15'30"
Huhn . . . . .	1,20	4'40"
Ente . . . . .	0,51	21'00"
Gans I . . . . .	1,50	252'00"
Gans II . . . . .	1,03	92'00"
Hämophilie, Fall Rehm . . . . .	2,925	180'00"
Hämophilie, Fall Jäger . . . . .	3,965	150'00"

Wir haben also zum ersten Male den Nachweis erbracht, dass das Wesen der Hämophilie bezüglich der Gerinnungsstörung in einer verzögerten Blutglykolyse zu suchen ist, wobei den Trägern des glykolytischen Ferments, den korpuskulären Blutelementen, vor allem den Thrombozyten, eine besondere Rolle im Sinne einer Abartung zufällt. Die letzte Ursache für diese Glykolysehemmung sehen wir in der von uns aufgedeckten starken Zunahme des Fluors im hämophilen Blute, um so mehr als dessen Angriffspunkt gerade die morphotischen Blutelemente sind. Die Hämophilie des Menschen findet stammesgeschichtlich ein Analogon in der „physiologischen Hämophilie“ der Gänse, die ihrem Wesen nach der menschlichen Hämophilie völlig gleicht.

## LXVI.

**Spektrophotometrischer Beitrag zur Konstanz des Hämoglobinmoleküls.**

Von

**P. Martini und G. Loewe (München).**

Die Annahme der Einheitlichkeit des Blutfarbstoffes stützt sich vor allem auf eine grosse Reihe von spektrophotometrischen Untersuchungen, von denen die von Hüfner, Hari und Butterfield die wichtigsten sind. Nicht wenige Untersucher kamen aber auch zu einer Ablehnung der Einheitlichkeit, zuletzt noch Bohr. Als Kriterium der Einheitlichkeit gilt all diesen Untersuchern der von Hüfner angegebene Quotient des Extinktionskoeffizienten des zweiten Hämoglobinstreifens durch das Minimum zwischen den beiden Streifen (Demonstration 1). Die Kurve zeigt den Verlauf der Extinktion des normalen Bluts vom Rot bis zum Blau. Der erste Streifen erreicht sein Maximum bei der Wellenlänge  $575,6 \mu\mu$ , das Minimum zwischen den beiden Streifen bei  $560 \mu\mu$ , das Maximum des zweiten Streifens bei  $538,5 \mu\mu$ .

Unsere eigenen Beobachtungen wurden ausgeführt mit dem von König und Martens konstruierten Apparate. Sie stimmen an 20 Fällen normalen Bluts durchaus überein mit den Resultaten der ersteren Gruppe, die mit Hüfner eine Konstanz des sogenannten Hüfnerschen Quotienten fand. In allen unseren normalen Fällen hielt sich der Hüfnersche Quotient zwischen 1,58 und 1,68 (nur einmal 1,71). Wesentlich niedrigere Werte sind die Folge mangelhafter Methodik; vor allem führt zu grosse Spaltweite dazu, dass nicht das Maximum bzw. das Minimum isoliert auf wenige  $\mu\mu$ -Breite beobachtet werden, sondern dass ein breiteres Spektralbereich untersucht wird; der abgelesene Extinktionskoeffizient ist dann ein Mittelwert aus der erwünschten Wellenlänge und dem Nachbarbereich derselben. Dies führt notwendigerweise beim Maximum zu einer Erniedrigung, beim Minimum zu einer Erhöhung des Extinktionskoeffizienten und die Folge muss immer eine Erniedrigung des Hüfnerschen Koeffizienten sein. Tatsächlich haben auch alle Hüfners Befunde widersprechende Autoren Abweichungen des Quotienten nach unten gefunden.

Die Schwankungsbreite des Hüfnerschen Quotienten ist bei uns etwas grösser als bei anderen Untersuchern (Hari und Butterfield, Charnas), dafür liegt aber unser Mittelwert 1,656 erheblich höher als bei jenen, was sehr zugunsten unserer Resultate spricht.

Selbstverständlich wird der Blutfarbstoff noch viel umfassender als durch den sich nur auf zwei Punkte stützenden Hüfnerschen Quotienten charakterisiert durch den Verlauf der ganzen Extinktions-

kurve im Bereich des sichtbaren Spektrums. Darauf hat Charnas hingewiesen; wir haben unsere Ablesungen über das Spektrum von 650 bis 450  $\mu\mu$  ausgedehnt und fanden eine Normalkurve, die nur in engen Grenzen schwankt. Sie deckt sich weitgehend mit der von Charnas gefundenen Oxyhämoglobinkurve des Pferdes.

Sehr wenig ist bekannt über das Verhalten des Blutspektrums unter pathologischen Verhältnissen. Massing und ebenso Butterfield beschränkten sich spektrophotometrisch wieder auf den Hüfnerschen Quotienten und fanden diesen auch bei allerhand Krankheiten, auch bei Blutkrankheiten in normalen Grenzen, das gleiche fand Charnas. Aber schon einige von den wenigen pathologischen Fällen, bei denen Charnas die ganze spektrophotometrische Kurve des Bluts aufstellte, lassen trotz normalem Hüfnerschen Quotienten Abweichungen von der Normalkurve erkennen.

Unsere Untersuchungen am pathologischen Blut sollten einerseits zu der Frage beitragen, ob und eventuell inwieweit auch bei pathologischen Zuständen mit der Konstanz des Hüfnerschen Quotienten zu rechnen sei. Es sollte weiterhin festgestellt werden, ob bei krankhaften Fällen trotz normalem Hüfnerschen Quotienten tatsächlich Abweichungen von der Normalkurve vorkommen und worauf diese beruhen. Diese Untersuchungen umfassen eine grosse Anzahl Karzinome, Infektionskrankheiten, Ikterus und Blutkrankheiten.

Bei unseren normalen Fällen schwankte, wie erwähnt, der Hüfnersche Quotient zwischen 1,58 und 1,68. Der Mittelwert aus 20 Fällen war 1,656. Auch bei unseren pathologischen Fällen stand der Hüfnersche Quotient nur selten unter 1,58 (zweimal bei perniziöser Anämie, einmal bei Chlorose und einmal unter 54 Karzinomfällen). Ziehen wir aber die Durchschnittswerte aus den einzelnen Krankheitsgruppen (Demonstration 2), so zeigt sich ganz deutlich eine Verschlechterung des Quotienten gegenüber der Norm. Wir haben die Durchschnittswerte nebeneinander gestellt und es erhellt, wie der Quotient von einem maximalen Durchschnittswert bei der Norm über die Karzinome und Infektionskrankheiten hinweg immer weiter absinkt, um bei den Blutkrankheiten ein Minimum zu erreichen.

An Kurven, die sich über das ganze sichtbare Spektrum erstrecken, besitzen wir bisher ein genügendes Material nur vom Ikterus, perniziöser Anämie, Karzinom des Magens, des Mastdarms und des weiblichen Genitales. Die Durchschnittskurve des Ikterus (Demonstration 3) ist vor allem charakterisiert durch eine in der Bilirubinbeimengung begründete Verstärkung der Extinktion von 520  $\mu\mu$  zum Blau hin. Daneben zeigt sich aber auch vor und bei 590  $\mu\mu$  eine Erhöhung der Extinktion und weiterhin eine Abschwächung derselben, besonders deutlich in der Gegend des ersten und vor dem zweiten Hämoglobinstreifen. Auf den individuellen Kurven der einzelnen Fälle treten diese Veränderungen teilweise noch viel deutlicher hervor als auf der Durchschnittskurve.

Der Ikteruskurve sehr ähnlich ist die Durchschnittskurve bei perniziöser Anämie (Demonstration 4). Beiden gemeinsam ist die Verstärkung der Extinktion nach  $520 \mu\mu$ , die auch bei der perniziösen Anämie bedingt sein dürfte durch den Bilirubingehalt des Serums. Allerdings zeigt auch das Hämatin, das von Schumm und Hegler schon spektroskopisch bei perniziöser Anämie gefunden wurde, von  $525$  nach Violett hin eine Absorption. Die Erhöhung in der Gegend um  $633 \mu\mu$  könnte ebenfalls durch Hämatin bedingt sein. Dagegen ist die Vertiefung in der Gegend des ersten Hämoglobinstreifens vorläufig unerkklärlich; sie stimmt auch mit dem Hämatinspektrum nicht überein.

Auch die Kurve des Magenkarzinoms (Demonstration 5) hat noch Ähnlichkeit mit den beiden genannten Kurven; wiederum erscheint die Erhöhung in der Gegend des Bilirubinspektrums und auch eine Erhöhung vor  $590 \mu\mu$  (gegen Rot zu). Als Gegensatz dazu zeige ich Ihnen die Durchschnittskurve bei Rektum-Karzinom (Demonstration 6), die kaum nennenswerte Abweichungen von der Normalkurve zeigt.

Die chemischen Grundlagen der genannten und anderer Abweichungen hoffen wir mit Hilfe von Untersuchungen des Blutserums weiter klären zu können. Unsere bisherigen Serumuntersuchungen sind zu klein an Zahl, um Schlüsse zu gestatten. Das aber scheint durch unsere bisherigen Resultate sichergestellt, dass der Hüfnersche Quotient trotz weitgehender Konstanz dennoch unter pathologischen Verhältnissen eine Senkung gegenüber der Norm erleiden kann und weiter, dass der Hüfnersche Quotient kein genügendes Kriterium eines chemisch intakten Blutes ist; er kann sich in normalen Grenzen halten, obwohl die quantitative Kurve des Blutspektrums durch irgendwelche Beimengungen an anderen Punkten erhebliche Abweichungen von der Norm zeigt.

## LXVII.

### Über die quantitativen Beziehungen zwischen Hämoglobingehalt und Sauerstoffversorgung.

Von

Fritz Mainzer (Altona).

Mit 3 Abbildungen.

Es ist eine Frage von klinischem Interesse, ob die Hämoglobinvermehrung bei Sauerstoffmangel kompensatorischen Charakter hat. Ein kongenitaler Herzfehler mit hochgradiger Zyanose und Anoxämie und erheblicher Hämoglobinvermehrung bot Veranlassung, dem Problem erneut nachzugehen. Merkwürdigerweise fehlten Untersuchungen über den quantitativen Einfluss einer Hämoglobinvermehrung auf die Sauerstoffversorgung. Da bei den verschiedenen Formen des Sauerstoff-

mangels grundsätzlich die gleichen Verhältnisse vorliegen, ist die Frage einer allgemeinen Lösung zugänglich.

Einfach liegt die Sache für den Sauerstoffgehalt des Blutes: Je höher der Hämoglobingehalt, um so grösser ist in linearer Proportion *ceteris paribus* die Sauerstoffmenge, die dem Gewebe zugeführt werden kann. Wir wissen aber, dass von ausschlaggebender Bedeutung für die Sauerstoffversorgung des Gewebes die Gasspannung ist, unter welcher der Sauerstoff angeboten wird. Für die Gasspannung aber liegen die Dinge verwickelter als für den Gasgehalt. Auf den Anfangsdruck des Sauerstoffs im arteriellen Blut ist der Hämoglobingehalt ohne Einfluss. Je höher aber der Hämoglobingehalt ist, um so weniger fällt der Sauerstoffdruck ab, wenn in den Kapillaren Sauerstoff entnommen wird. Im venösen Blut bleibt dann also der Sauerstoffdruck höher; das gilt auch für das Kapillarblut, da dessen Sauerstoffdruck als das Mittel zwischen arteriellem und venösem Druck angesehen werden darf. Die komplizierte Beziehung zwischen Sauerstoffgehalt des Blutes und Sauerstoffdruck wird durch die Dissoziationskurve des Oxyhämoglobins im Gesamtblute dargestellt. Ihre Lage variiert bei verschiedenen Individuen und Arten, ihre Form ist aber grundsätzlich stets dieselbe. Für diese Kurve haben Hill und Haldane Gleichungen aufgestellt.

Unser Ziel war, den Einfluss der Hämoglobinmenge auf die Sauerstoffversorgung herauszustellen. Es wurde daher die Gleichung von Haldane so umgeformt, dass die gesuchte Abhängigkeit aus ihr deutlich wurde. Die errechneten Werte wurden in Kurven geordnet. Die Kurven zeigen unmittelbar, wie die Vermehrung des Hämoglobingehaltes den Sauerstoffdruckabfall vermindert und damit nach dem Gesagten auch die kapillare Sauerstoffspannung höher hält.

Die Abbildungen zeigen diese Kurven nebeneinander geordnet für verschiedene Sauerstoffentnahmen von 3, 5, 7 Vol.-%, untereinander liegend für verschiedene Anfangssättigungen des Blutes mit Sauerstoff. Die hier in Betracht gezogenen Verhältnisse finden sich am Krankenbett wieder.

Alle Kurven zeigen von links nach rechts zunächst einen steilen Abfall, dann immer flacheren Verlauf. Das heisst: der Sauerstoffdruck fällt in den Kapillaren bei geringem Hämoglobingehalt sehr stark ab. Nimmt das Hämoglobin zu, so wird *ceteris paribus* der Abfall des Sauerstoffdruckes zunächst schnell geringer; der Effekt einer Hämoglobinvermehrung in diesem Bezirk der unternormalen und normalen Werte ist also gross. Bei hohen Hämoglobinwerten ist demgegenüber der Nutzeffekt einer weiteren Hämoglobinvermehrung vergleichsweise viel unbedeutender, da die Kurve hier annähernd horizontal verläuft. Eine Zunahme des Hämoglobingehaltes um 25% von 75% auf 100% bedeutet daher für die Sauerstoffversorgung viel mehr, als die Zunahme um den gleichen absoluten Betrag von 125% auf 150%. Das tritt ganz besonders bei niedriger arterieller Anfangssättigung hervor, also gerade in den Fällen, wo wir am Krankenbett eine Hämoglobinvermehrung antreffen. Bei niedriger Sauerstoffausnutzung ist es weniger deutlich.

Selbstverständlich werden die Verhältnisse im Organismus durch eine Reihe von Faktoren kompliziert, wie den Einfluss der Kohlensäurespannung, die Viskosität und Strömungsgeschwindigkeit des Blutes u. a.

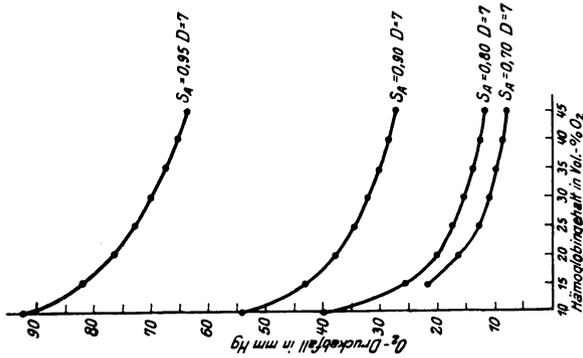


Abb. 3.

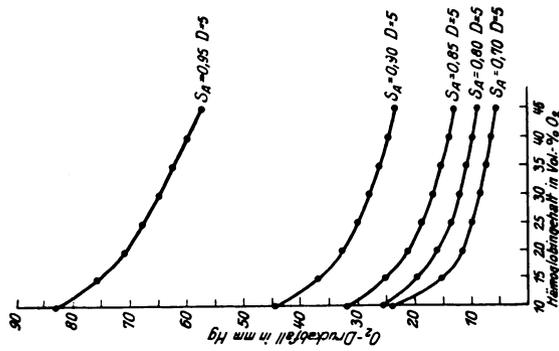


Abb. 2.

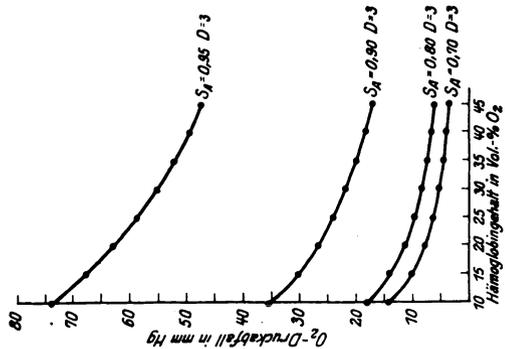


Abb. 1.

Immerhin lässt sich auf Grund der Kurven für den normalen Hämoglobingehalt folgendes aussagen:

Im Bereich des normalen Hämoglobingehaltes, entsprechend einer Sauerstoffkapazität von 20 Vol.-%, und seiner Nachbarwerte, ist der Sauerstoffdruckabfall in den Kapillaren relativ gering. Gleichzeitig

aber ist in diesem Bezirk, zufolge der Steilheit der Kurve, der Effekt einer geringen Änderung der Hämoglobinkonzentration relativ gross, was für höhere Hämoglobinwerte nicht in gleichem Maße gilt. Die regulative Aufrechterhaltung eines konstanten Sauerstoffdruckes gegenüber äusseren Einflüssen und den Veränderungen von Atmung und Kreislauf ist daher in diesem Bereich besser gewährleistet als bei grösseren Hämoglobinkonzentrationen.

Die Verbindung der geschilderten Eigentümlichkeiten macht die besondere Stellung der Zone normaler Hämoglobinkonzentrationen aus.

## LXVIII.

### Über funktionelle Schwankungen der Plasmamenge.

Von

R. Siebeck (Bonn).

Mit 1 Tabelle.

Es ist eine unserer wichtigsten Grundanschauungen, dass Menge und Zusammensetzung der Blutflüssigkeit konstant erhalten werden; wir sehen darin die Folge der verschiedensten Regulationsmechanismen, das Ergebnis des Stoffaustausches zwischen dem Blute und den umgebenden Geweben, der immer wechselnden Bedingungen sich anpasst, der bei ununterbrochenem, dauerndem Hin und Her doch eben zu einer gewissen Konstanz führt. Freilich ist diese Konstanz eben auch nur eine gewisse, auch Menge und Zusammensetzung des Blutes sind Schwankungen unterworfen, unter den verschiedensten Bedingungen, in kürzeren oder längeren Perioden.

Bisher haben wir uns überwiegend mit dem Wechsel in kurzen Fristen beschäftigt. In kurzen, etwa mehrstündigen Perioden kann man unter gewissen Kautelen aus den Schwankungen der Hämoglobinwerte auf reziproke Schwankungen des Blutplasmas schliessen; das haben Nonnenbruch u. a., gerade auch die Untersuchungen von Marx und Mohr an meiner Poliklinik erwiesen. Freilich darf man die Ergebnisse nur mit grosser Vorsicht verwerten, — im einzelnen möchte ich darauf nicht eingehen.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, dass nach dem Trinken auch nur ziemlich kleiner Mengen,  $\frac{1}{4}$  Liter und noch weniger, dass ebenso nach Trinksuggestion ohne Flüssigkeitsaufnahme, Wasser und gelöste Stoffe aus den Geweben in die Blutbahn einströmen, dass also das Plasma verdünnt und vermehrt wird. Auch thermische Einflüsse auf die Haut sind wirksam: Erwärmung, Erweiterung der Hautgefässe führt ebenfalls zu Verdünnung, Abkühlung, Verengung der Gefässe zu Konzentrierung des Blutplasmas. Wir haben diese Vorgänge auch bei Kranken untersucht und z. B. bei Schrumpfnieren mit Starre der

Harnsekretion auch eine Starre dieses Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben gefunden, — ein Hinweis auf die ganz allgemeine Funktionsstörung bei diesen Kranken, die nicht nur von den Nieren abhängt. Marx hat zuletzt auch deutliche und charakteristische Abweichungen bei Erkrankung der Hypophyse nachgewiesen. Immer aber ergab sich in diesen kurzfristigen Versuchen eine grosse Beweglichkeit, unter den verschiedensten Einflüssen Schwankungen, die aber bald wieder, wenn der Reiz oder die Belastung aufhörten, abklangen und zu den Ausgangswerten zurückkehrten. Ganz allgemein war das auch bemerkenswert, ich konnte das schon früher zeigen und Marx hat mehrfach darauf hingewiesen: die Reaktion hing immer deutlich vom Ausgangspunkte, von der Einstellung des Organismus ab.

Es war nun weiter zu untersuchen, wie sich das Blutplasma, die Plasmamenge in längeren Perioden unter wechselnden Bedingungen einstellte. Dazu reichten aber aus naheliegenden Gründen Hämoglobinbestimmungen nicht aus, es mussten vielmehr die Farbstoffmethoden angewandt werden, die Whipple und seine Mitarbeiter angegeben, in Deutschland vor allen Griesbach, Seyderhelm u. a. eingeführt haben. Ich möchte heute nur ganz kurz über Ergebnisse berichten, die teils in einem Selbstversuche von Dr. Marx, teils in Tierversuchen von Herrn cand. med. Korth gewonnen wurden, mit einer besonderen Ausgestaltung der Farbstoffmethode, die Marx und Mohr ausführlich mitgeteilt haben, und die den Vorteil bietet, dass nur kleine Farbstoffmengen und vor allem nur kleine Blutmengen zur Untersuchung gebraucht werden.

Wir haben zunächst die Kost stark verändert, um grobe Ausschläge zu bekommen und um zu prüfen, was überhaupt in dieser Hinsicht möglich ist.

Über diätetische Einflüsse auf die Plasmamenge liegen nur ganz wenige Beobachtungen vor. Hartwich hat kürzlich aus der Volhardschen Klinik berichtet, dass bei Hypertonien die Plasmamenge nach der Allenschen salzfreien Kost ganz erheblich abnehmen kann.

Ich möchte, ohne auf Einzelheiten einzugehen, nur einige Zahlen mitteilen.

Tabelle I.

Datum	Vorperiode	Pl.	Hb.	Kg.
Dr. M.				
5. 6.	Normal . . . . .	3800	15,35	72,8
2. 8.	Normal . . . . .	4280	14,50	72,0
15. 10.	Normal . . . . .	4150	14,75	71,8
21. 11.	4 Tage Durst . . . . .	2280	17,05	67,7
24. 11.	3 Tage 4,5 l + 15 g NaCl . . . . .	6550	14,25	72,6

Datum	Vorperiode	Pl.	Hb.	Kg.
Hund I.				
3. 4.	Am Ende einer Normalperiode . .	1438	17,07	—
10. 4.	ebenso . . . . .	1457	16,3	—
17. 4.	ebenso . . . . .	1462	16,35	—
11. 10.	ebenso . . . . .	1265	17,2	21,34
15. 10.	4 Tage + 1 l W. . . . .	1560	15,37	21,12
29. 10.	5 Tage Durst . . . . .	1015	17,8	20,9
Hund II.				
11. 10.	Normal . . . . .	747	15,9	12,71
15. 10.	4 Tage + 1 l . . . . .	876	13,66	12,53
22. 10.	4 Tage + 1 l + 10 g NaCl . . . . .	586	15,22	12,17
29. 10.	5 Tage Durst . . . . .	546	17,24	11,21
3. 11.	1 Tag + 1 l + 10 g NaCl . . . . .	1400	10,07	11,64
Hund III.				
11. 10.	Normal . . . . .	1553	14,03	—
22. 10.	4 Tage + 1 l + 10 g NaCl . . . . .	1214	12,32	—
29. 10.	5 Tage Durst . . . . .	1051	14,47	—
3. 11.	1 Tag + 1 l + 10 g NaCl . . . . .	1868	11,65	—

Aus den angeführten Tabellen ergibt sich:

1. Dass die Plasmamenge beim Tier und beim Menschen bei gleichmäßigen Bedingungen zwar gleich bleibt, wie das auch Berger angegeben hat, dass sie aber unter verschiedenen diätetischen Einflüssen ungeheuer schwankt, z. B. zwischen 586 und 1400, zwischen 700 und 1600 bei Hunden, zwischen 2 und 6 l bei einem gesunden Manne. Die Blutmenge würde bei diesem etwa zwischen 6 und 10 l schwanken. Dies Ergebnis scheint mir sehr überraschend und sehr bemerkenswert. Auch wenn wir immer schon eine grosse Beweglichkeit der Plasmamenge annahmen, waren wir doch auf ein solches Ausmaß des Wechsels bei völlig Gesunden nicht gefasst.

2. Im einzelnen hat sich ergeben: nach einer Periode mit Wasserzulagen war die Plasmamenge grösser, nach einer solchen mit Salz- und Wasserzulagen kleiner, am tiefsten fällt sie in Durstperioden. Das Körpergewicht, der Gesamtwasserbestand hat sich bei den Hunden nicht wesentlich geändert, bei Dr. M. dagegen recht erheblich.

3. Wichtig ist, dass auch hier vor allem die Koständerung einen Anstoss gibt; kurz nach der Änderung sind die Ausschläge am grössten. Das ergibt sich besonders aus den Versuchen, in denen nach einer Durstperiode rasch Wasser- und Salzzulagen gereicht wurden, und die Plasmamenge ganz ungewöhnlich hohe Werte erreichte. Und auch das entspricht ganz dem, was wir sonst gesehen haben: der Ausschlag hängt weitgehend ab von dem Ausgangspunkte.

4. Die aus den Hämoglobinwerten berechneten Schwankungen entsprechen im allgemeinen ungefähr den mit Farbstoff direkt bestimmten; die Änderungen sind jedenfalls symbath. Man muss berücksichtigen, dass aus den Änderungen der Hb-Werte solche der Gesamtblutmenge, aus den Farbstoffversuchen direkt solche der Plasmamenge errechnet werden; da sich aber nur das Plasma ändert, sind die Ausschläge im zweiten Falle relativ grösser. In längeren Perioden machen sich allerdings sicher auch erhebliche Schwankungen der zirkulierenden Erythrozytenmenge geltend; im einzelnen vermögen wir diese noch nicht zu übersehen.

Unbedingt muss darauf geachtet werden, bei den Hämoglobinbestimmungen wie bei den Farbstoffversuchen, dass die Hunde ganz ruhig bleiben. Unsere Versuchstiere waren auf die Untersuchungen dressiert und an sie gewöhnt. Bei unruhigen, nervösen Hunden findet man ganz unregelmäßige Werte; vor allem führt das Hecheln zu starkem Anstieg der Hb-Werte. Da eben dann Flüssigkeit aus der Gefässbahn austritt und die Plasmamenge abnimmt, steigen die Hb-Werte steil an.

5. Wir haben auch untersucht, welchen Einfluss die wiederholten Farbstoffinjektionen ausüben. Deicke hat an meiner Poliklinik, besonders in Selbstversuchen, gezeigt, dass bei intravenöser Infusion kolloidaler Lösungen mit der Reizung des retikuloendothelialen Systems (weniger wohl findet eine Blockierung statt), der Wasserhaushalt einen Anstoss erfährt ähnlich dem durch Flüssigkeitsaufnahme. Wir haben deshalb an den Hunden die gleichen Versuchsperioden durchgeführt, jedoch nur fortlaufend das Hämoglobin bestimmt. Es ergaben sich im Prinzip die gleichen Bewegungen.

Ich möchte heute nur die eine Tatsache hervorheben: Auch bei Gesunden schwankt die Plasmamenge unter verschiedenen diätetischen Einflüssen ungeheuer, um die Hälfte ihres Wertes, um 2 l nach oben und nach unten. Das zeigt die grosse Beweglichkeit der Blutmenge, die eben keine konstante, sondern eine funktionell sehr variable Grösse ist. Freilich machen sich hier immer die verschiedenen Regulationsmechanismen geltend, aber jede diätetische Änderung bedeutet einen Anstoss, durch den die Einstellung verschoben werden kann; das Ausmaß der Reaktion hängt dabei weitgehend vom Ausgangspunkte ab. Im einzelnen übersehen wir die Vorgänge nicht; welche Rolle hier die Leber und Milz spielen, welche etwa subpapilläre Gefässplexus, auf die Wollheim kürzlich hingewiesen hat, das wissen wir noch nicht. Aber die Tatsache dieser grossen Beweglichkeit, dieser grossen Schwankungen unter diätetischen Einflüssen scheint mir doch sehr wichtig. Nur nebenbei möchte ich darauf hinweisen, dass man bei Blutuntersuchungen, Hb-Bestimmungen und dergleichen viel mehr auf diese Verhältnisse achten muss, als gemeinhin geschieht, denn wir sehen hier gewaltigen Wechsel der Hb-Werte, etwa bis 40 oder 50% der Sahliwerte, ohne dass das irgend etwas mit einem mehr oder weniger anämischen Zustande zu tun hatte.

Vor allem aber das Andere: In der Kreislaufpathologie wird jetzt die Aufmerksamkeit wieder mehr auf die Peripherie gelenkt, durch die Untersuchungen von Eppinger u. a. In der Peripherie spielt aber nicht nur die wechselnde Gefässweite eine grosse Rolle, sondern nicht minder die wechselnde Füllung der Gefässbahn, der Wechsel der zirkulierenden Flüssigkeitsmenge, der so bewegliche Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe, durch die Endothelwand. Es wurde mehrfach darauf hingewiesen, von Volhard, von Klein und auch von uns selbst, dass manche asthmatische Zustände mit einer vermehrten Füllung der Gefässbahn zusammenhängen. Gerade auch bei den Beobachtungen von Eppinger müssen wohl auch diese Vorgänge in Betracht gezogen werden. Für die Therapie scheint mir das bemerkenswert: wir sehen immer wieder, dass gerade die Koständerung den Anstoss gibt, auf den es ankommt. Dem entspricht es, dass es viel zweckmäßiger ist, durch einzelne ganz strenge Tage die Vorgänge in Bewegung zu bringen als längere Zeit eine weniger strenge Kost zu verordnen. Ich kann all das nur ganz kurz andeuten, ich bin aber überzeugt, dass es unser Verständnis des Kreislaufes Herzkranker ganz wesentlich fördern wird, wenn wir diese Vorgänge, die funktionellen Schwankungen der Plasma-menge, mehr beachten und weiter untersuchen.

#### Aussprache.

Herr Volhard (Frankfurt a. M.):

Unsere Blutmengenbestimmungen und die Untersuchungen von Siebeck bestätigen meine Auffassung, dass die ausgezeichnete therapeutische Wirkung der Trockenkost und der Kochsalzentziehung auf der Herabsetzung der zirkulierenden Blutmenge beruhen.

Ich habe schon vor Jahren auf die erstaunlich günstige Wirkung bei der Pseudourämie der Hypertoniker hingewiesen und noch bessere Erfolge von einer ganz strengen Salzentziehung gesehen.

Es genügt nicht, salzarme Kost zu verordnen, sondern es muss das Salz vollständig entzogen werden, wie Allen das verlangt hat.

Man kann dann ganz erstaunliche Wendungen im Krankheitsbilde erleben, die sich im Augenhintergrunde kontrollieren lassen. Es kommt zu einem Rückgang der sonst so ominösen Retinitis albuminurica, ja sogar zu einer Heilung dieser bisher für unheilbar gehaltenen Netzhauterkrankung trotz hohen Blutdruckes, wenn die Salzentziehung streng und lange genug durchgeführt wird. Einfach ist die Durchführung dieser Kost nicht, man erleichtert sich den Übergang zur salzarmen Kost durch eine Vorperiode von Rohkost.

Herr Wollheim (Berlin):

Bei Kreislaufgesunden bleibt die zirkulierende Blutmenge während längerer Zeiträume (Untersuchungen im Abstände von zwei bis vier Wochen) konstant, wenn man die Patienten bei gleichbleibender Kost hält. Ebenso wichtig ist für Vergleichswerte auch die Vornahme der Untersuchung, wie wir sie mit einer von uns modifizierten Trypanrotmethode ausführten, in absoluter Körperruhe und im Liegen. Der Patient muss wie zu einer Grundumsatzbestimmung bereits  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde vorher absolut ruhig liegen. Wie bereits früher veröffentlicht, führen schon Lageveränderungen, Übergang vom Liegen zum Sitzen, häufig zu einer Abnahme der zirkulierenden Blutmenge im Sitzen. Auch wir fanden nach NaCl-Beschränkung eine starke Abnahme der Blutmenge, wie es bereits früher von Hartwich

und May beschrieben wurde. Ebenso wird durch Hungertage, wie z. B. durch eine Carellkur, die zirkulierende Blutmenge stark vermindert. Die günstige Wirkung der NaCl-Beschränkung wie der Hungertage beim Hypertonus und bei Kreislaufdekomensation scheint uns durch diese Befunde verständlich gemacht.

## LXIX.

### Die Rolle des Blutes bei der Transmineralisation.

Von

Oehme (Heidelberg).

M. D. u. H.! Ich möchte ihnen in Kürze das Ergebnis unserer Untersuchungen am Mineralstoffwechsel mitteilen. Bekanntlich kommt unter den Alkalisalzen nicht nur den Karbonaten, sondern auch den neutralen Chloriden eine Wirkung auf das Verhältnis des Säuren-Basenbestandes im Körper zu. Wir haben nun zeigen können, dass diese Wirkung abhängt von der vorausgehenden und gleichzeitigen Ernährungsweise und dem dadurch gegebenen Zustande des Organismus. Sie ersehen aus dieser Tabelle, dass bei Milchkost Natriumchlorid auf den Säurenbasengehalt des Körpers und auf die Phosphorkalziumbilanz grade umgekehrt wirkt wie bei einer Kartoffelkost, Kaliumchlorid bei Milchkost grade umgekehrt wie Natriumchlorid. Natrium- und Kaliumkarbonat beeinflussen die Phosphorkalziumbilanz im entgegengesetzten Sinne wie ihre entsprechende Chloride bei der jeweiligen Kostart. Statt einer einfachen Neutralsalzwirkung haben wir also einen doppelten Antagonismus, einen der Anionen, einen zweiten der Kationen.

Die Wege des Mineralwechsels sind damit in grossen Zügen vorgezeichnet. Der intermediäre Austausch zwischen Darm — Blut — Gewebe zeigte sich bisher unentwirrbar. Es lag nahe, den Kunstgriff des systematischen Kostwechsels auch hier zur Klärung zu benützen.

Die Kohlensäurebindung des Blutes finden wir nun nach Zufuhr der Alkalichloride in gegensätzlicher Weise verändert, je nach der Kostform. Ich übergehe die wechselnden Verhältnisse bei der Resorption des Salzes und zeige Ihnen nur prinzipiell an diesen Kurven, dass bei Milchkost die Pufferkurve des Blutes — Abszisse  $p_H$ , Ordinate gebundene Kohlensäure — durch Natriumchlorideinnahme nach abwärts verschoben wird, das ist Bewegung im Sinne einer Abnahme der basischen Valenzen, bei Kartoffelkost aber nach oben, das ist Bewegung im Sinne einer Zunahme derselben. Nach länger fortgesetzter Kochsalzzufuhr bleibt diese Reaktion auf einmalige Gabe aus. Kaliumchlorid bietet neben einzelnen Abweichungen, die ich beiseite lasse, entgegengesetzte Verhältnisse.

Die Mineralanalyse des bei bestimmter Kohlensäurespannung gewonnenen Plasmas zeigt einmal, dass die Kalium- und Kalziumkonzentration desselben je nach dem Gehalte der Nahrung kleinen, aber ganz regelmäßigen Schwankungen unterworfen ist. Die Blutflüssigkeit nimmt also an der Bilanz teil. Ferner bewegt sich das fixe Anionen-defizit zwar im allgemeinen gleichsinnig mit den Änderungen der Kohlensäurekapazität, aber wir bemerken keine Äquivalenz.

Drei Dinge spielen hier mit: Erstens verschiedene Blutverdünnungen bei der Transmineralisation, zweitens Änderungen des Mineralbestandes der Blutzellen, die wohl an der Gesamtbilanz teilnehmen und drittens Änderungen der organischen Zusammensetzung, insbesondere der Eiweissfraktionen, des Plasmas. Punkt 2, das Verhalten der Blutzellen scheint uns besonders wichtig und seine von uns begonnene Auswertung an Kranken, namentlich bei dekompensierten Herz- und Nierenleiden, bedeutungsvoll.

Die extravaskuläre innerhalb gewisser Grenzen der Kohlensäurespannung gültige Undurchlässigkeit der Erythrozyten für Kationen scheint intravital nicht immer zu bestehen. In vitro konnten wir auch zeigen, dass die Roten unter Insulin Kationen aufnehmen oder adsorbieren und bei hoher Kohlensäurespannung nicht, wie sonst, Kationen abgeben.

Für die eigenartige Reaktionsumkehr der Neutralsalzwirkung je nach der Ernährung, scheint nach z. Z. noch im Gange befindlichen Untersuchungen eine verschiedene Gallebildung seitens der Leber wichtig, deren Einfluss auf Löslichkeit und Resorption der Kalkphosphate ja immer mehr hervortritt. Sollte sich dies bestätigen, so würde ein neuer, für den Gang des Mineralstoffwechsels wichtiger Chemoreflex sich alimentär abhängig erweisen.

LXX.

## Über Hirnstich-Leukozytose.

Von

Prof. G. Rosenow (Königsberg i. Pr.).

In der Mehrzahl aller Infektieber bestehen engste Beziehungen zwischen Temperatur- und Leukozytenkurve. Dem Maximum der Fieberhöhe pflegt das Maximum der Leukozytose zu entsprechen, wenn man vom Typhus und einigen wenigen anderen Infektionskrankheiten absieht; mit dem Fieberabfall sinkt auch die Leukozytenzahl, oft augenblicklich, wie z. B. bei kritisierenden Pneumonien.

Bei dieser engen Verbundenheit zwischen Fieber und Leukozytenwerten lag es nahe, wie für das Fieber so auch für die Leukozytosen eine zentrale vegetative Steuerung anzunehmen. Dass auch die Regulation der normalen Blutzusammensetzung in gleicher Weise

erfolgt, ist oft vermutet worden. Ich verweise auf die soeben erschienene Arbeit von Hoff, der die bekannten Tatsachen, die eine Abhängigkeit des Blutbildes von der nervösen Regulation wahrscheinlich machen, zusammengestellt und durch neue Befunde vermehrt hat.

Experimentelle Grundlagen, die direkt den Einfluss der nervösen Zentren auf Zellzahl und morphologische Zusammensetzung des Blutes nachwiesen, fehlten aber bisher.

Auf zwei Wegen ist es möglich diesem Problem näher zu kommen: 1. durch Ausschaltung einzelner Teile des Zentralnervensystems und 2. durch Reizversuche bestimmter Teile. Der erste Weg, die operative Ausschaltung einzelner Hirnteile, war wegen der grossen möglichen Fehlerquellen für die Leukozytenbewegung weniger erfolgversprechend als Reizungsversuche. Unter diesen wählte ich zunächst den Wärmestich, insbesondere auch wegen der erwähnten Beziehungen zwischen Temperatur und Leukozytenwerten. Es war zunächst zu untersuchen, ob die durch den Wärmestich ja unzweifelhaft zentral bedingte, nicht infektiöse Steigerung der Körpertemperatur mit Änderungen der Leukozytenzahl und Zusammensetzung einhergeht. Die Untersuchungen wurden an 31 Kaninchen durchgeführt. Nach Feststellung der Temperatur, der Leukozytenzahl und des Blutbildes wurde bei dem betr. Tier, das zwölf Stunden gehungert hatte und auch während des Versuchs nüchtern blieb, der Wärmestich (meist nach der Aisenstatschen Vorschrift) ausgeführt, und dann in regelmäßigen Abständen von einer Stunde (oft auch in  $\frac{1}{2}$ stündigen Zwischenräumen) sechs bis acht Stunden hindurch fortlaufend Temperatur, Leukozytenkurve und Blutbild verfolgt. Es zeigte sich sehr bald, dass die anfangs erwartete Parallelität zwischen Temperatur und Leukozytenkurve in der Mehrzahl der Versuche nicht vorhanden war. Nur in einzelnen Versuchen stiegen und fielen Temperatur und Leukozytenwerte gleichsinnig, oft blieb aber trotz erheblichen Stichfiebers jede absolute Leukozytose aus. Andererseits kam es wieder ohne nennenswerte Hyperthermie nach dem Hirnstich zu einer oft hochgradigen neutrophilen Leukozytose, zuweilen mit erheblicher Linksverschiebung. In anderen Fällen blieb zwar die Gesamtleukozytenzahl unbeeinflusst, es trat aber nach dem Hirnstich eine starke relative Neutrophilie mit Linksverschiebung ein. Erst die in jedem Fall vorgenommene anatomische Untersuchung der Gehirne lieferte die Aufklärung: Es war nämlich nur dann nach dem Hirnstich zu einer Leukozytose gekommen, wenn das Striatum oder der Thalamus bzw. der Hypothalamus verletzt waren. Besonders beweisend scheinen mir die Versuche, bei denen ich auf der einen Seite des Gehirns den Stich so weit kranial führte, dass das Striatum unverletzt blieb und später Striatum bzw. Thalamus der anderen Seite verletzte. (Demonstration von Kurven.)

Weder die Trepanation an sich noch eine Stichverletzung des Grosshirns haben irgendeinen nennenswerten Einfluss auf die Leukozytenzahl. Ein Stich zwischen vorderen und hinteren Vierhügeln machte vorübergehende Leukozytose.

Die Art des Eingriffs lässt bisher eine genauere Lokalisation der Leukozytenmobilisierenden Stellen nicht zu. Nach Analogie mit den zahlreichen thermogenetisch wirksamen Punkten an den grossen Hirnganglien ist es wahrscheinlich, dass auch für die Leukozyten ähnliche Verhältnisse vorliegen.

Die Hirnstichleukozytose war oft flüchtig, zuweilen fiel trotz einwandfreier Technik eine starke Labilität der Leukozytenzahlen auf. Man gewinnt den Eindruck, dass ähnlich wie bei den Kaninchen mit Durchtrennung des Zwischenhirns die Wärmeregulation, so hier durch den Stich die Leukozytenregulation gestört sei.

Bisher ist es mir nicht gelungen, vom Gehirn aus das Knochenmark zur Ausschüttung ganz unreifer weisser Zellen zu veranlassen. Dagegen kam es als Zeichen der Knochenmarkreizung wiederholt zum Auftreten von Normoblasten. Nachdem einmal überhaupt die Möglichkeit erwiesen ist, vom Zentralorgan aus auf das Knochenmark einzuwirken, scheinen mir Versuche das Mark auch zur Ausschüttung von Myelozyten durch Reizung der betreffenden Hirnteile zu bringen, nicht aussichtslos. Die Bedeutung dieser Frage für die grundsätzliche Auffassung der leukämischen Erkrankungen möchte ich besonders betonen.

Ich fasse meine bisherigen experimentellen Ergebnisse zusammen:

1. Wärmestichhyperthermie und Leukozytenzahl gehen nicht streng parallel. Typisches Stichtieber kann ohne Leukozytose oder mit Abnahme der Leukozytenzahl einhergehen.

2. Stichverletzung des Corpus striatum, des Thalamus und des Hypothalamus bewirkt neutrophile Leukozytose mit Linksverschiebung, die in vielen Fällen von der Temperatursteigerung unabhängig ist.

3. Die Untersuchungsergebnisse beweisen, dass Leukozytenzahl und Blutbild vom nervösen Zentralorgan aus zu beeinflussen sind.

#### Aussprache.

Herr F. Hoff (Erlangen):

Die Untersuchungen von Herrn Rosenow sind ein wichtiger Beitrag zu unserer Kenntnis der vegetativen Regulation der Blutzusammensetzung. Wie der Vortragende erwähnt hat, habe ich bereits auf die engen Zusammenhänge zwischen den Schwankungen des weissen Blutbildes und den Änderungen in der vegetativen Regulation des Wärmehaushaltes hingewiesen (Erg. d. inn. Med. Bd. 33). Besonders möchte ich aber über eigene Beobachtungen am Menschen berichten, die mir enge Parallelen mit den Tierversuchen von Rosenow zu haben scheinen. Wir beobachteten bei Luftfüllung der Hirnventrikel zwecks Enzephalographie, sogar schon bei einfachem Subokzipitalstich gelegentlich Leukozytosen von 12000 und 16000 Zellen mit Linksverschiebung bis 26% Kernverschiebungszahl. Wenn Rosenow nicht immer ein Parallelgehen von Fieber und Leukozytenzahl sah, so muss das nach unsern Untersuchungen als Ausnahme gelten. Im allgemeinen sind die Schwankungen in der vegetativen Regulation des Wärmehaushaltes und der Blutzusammensetzung, ebenfalls des Säurebasenhaushaltes offenbar sehr eng miteinander verbunden. Das sahen wir nicht nur bei kurzen Fieberzacke infektiöser Art (Malaria, Rattenbissfieber), sondern auch bei

nichtinfektiösem künstlichem Fieber (Pyrifer-Injektionen). Die interessanten Ergebnisse von Rosenow im Tierversuch und unsere Beobachtungen am Menschen scheinen darauf hinzudeuten, dass zerebrale vegetativ-nervöse Zentren einen Einfluss auf die Blutzusammensetzung haben, und dass Zusammenhänge mit der vegetativen Regulation der Körperwärme bestehen.

## LXXI.

**Über Neuritis hypertrophica.**

Von

Slauck (Bonn).

Kurzer Bericht über den derzeitigen Stand unserer Kenntnisse von der Krankheit. Demonstration der wesentlichen Gesichtspunkte pathologischen Geschehens an der Hand eigener Präparate. Mitteilungen klinischer Beobachtungen an weiteren neu beobachteten Fällen. Demonstration einer neu diagnostizierten Familie (Vater und Sohn) mit Neuritis interstitialis bzw. hypertrophica progressiva.

## LXXII.

Aus der Medizinischen Klinik zu Freiburg i. Br.

**Über Blutmengenbestimmungen bei Herzfehlern.**

Von

Albert Schürmeyer.

Mit 1 Tabelle.

M. D. u. H.! Seitdem Barcroft und seine Mitarbeiter zeigen konnten, dass die Menge des zirkulierenden Blutes im Organismus eine variable Grösse darstellt, war es von Interesse, dieselbe bei verschiedenen pathologischen Zuständen zu untersuchen. Vor kurzem hatten wir Gelegenheit, über Verminderung der strömenden Blutmenge bei Kollapsen und ähnlichen Zuständen zu berichten. Im folgenden will ich nun kurz meine Versuche über Blutmengenbestimmung bei Herzfehlern darlegen.

Wir bedienen uns zur Bestimmung der Blutmenge ausschliesslich des Kohlenoxydverfahrens. Das Kohlenoxyd wurde gasanalytisch nach van Slyke bestimmt. Im folgenden will ich nun einige Versuchs-

beispiele anführen (Tabelle 1). Wie sie aus diesen Kurven ohne weiteres ersehen können, findet man bei einer Anzahl von inkompensierten Herzfehlern die prozentische Grösse der zirkulierenden Blutmenge wesentlich erhöht, und dieselbe kehrt nach Digitalisbehandlung, also im Stadium der Kompensation, zur Norm zurück, das Blut wird seinen ursprünglichen Behältern wieder zugeführt. Wir möchten auch erwähnen, dass wir die Milz nicht als einzigen Blutbehälter des Organismus ansprechen können.

Was nun die Deutung dieser Befunde anbelangt, so stehen uns da zwei Möglichkeiten zur Verfügung, einerseits die Erhöhung der Blutmenge als Kompensationsvorgang für die Peripherie insofern zu betrachten, als die Peripherie infolge ihres erhöhten Sauerstoffverbrauches mehr Blut beansprucht, um nicht hypoxämisch zu werden. Der zweite Weg wäre im Sinne Starlings der, dass man mit dem von Eppinger und Mitarbeitern gefundenen erhöhten Minutenvolumen von Blumgard und Weiss dargezeigter Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit und dem bei Herzfehlern vorhandenen hohem venösen Druck den Befund einer erhöhten Blutmenge ohne weiteres in Einklang bringen kann. Das Herz leistet also Mehrarbeit. So wird uns auch die Herabsetzung durch Digitalis bei kompensierten Herzfehlern im Sinne einer Verminderung der Herzarbeit eher verständlich.

Ob nun die Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge bei inkompensiertem Herzfehler als kompensatorischer Vorgang für den erhöhten Sauerstoffverbrauch in der Peripherie oder aber mit als ein Grund für die Dekompensation wegen erhöhter Herzarbeit angesehen werden könne, diese Frage zu entscheiden, müssen wir vorläufig offen lassen.

Tabelle I.

	kg	Menge Liter	% des Körpergewichtes
Normal . . . . .	55	3,18	5,77
Inkomp. Mitralvit. .	61	4,30	7,0
Inkomp. Mitralvit. .	65	4,50	6,9
Inkomp. Mitralvit. .	49	3,62	7,4
Komp. Mitralvit. .	49	2,86	5,8
Inkomp. Mitralvit. .	52	3,82	7,3
Komp. Mitralvit. .	52	3,01	5,8

## Aussprache.

Herr Wollheim (Berlin):

M. D. u. H.! Untersuchungen zum Problem der kardio-vaskulären Dekompensation, mit denen ich seit fast zwei Jahren beschäftigt bin, führten auch uns auf die Bedeutung der zirkulierenden Blutmenge. In einer früheren Veröffentlichung (Klin. W. 1927, Nr. 45) konnte ich bereits auf die wichtige Bedeutung von Veränderungen der zirkulierenden Blutmenge für den Zustand des Kreislaufs hinweisen. Die Untersuchungen von Herrn Schürmeyer sind uns um so erfreulicher, als sie mit einer anderen als der von mir angewendeten modifizierten Trypanrotmethode bei Fällen von Herzinsuffizienz in mancher Beziehung zu gleichen Resultaten führten, wie auch wir sie gefunden haben.

Wir können zwei Typen der Dekompensation unterscheiden. Bei dem ersten, häufigeren Typus findet sich auf der Höhe der Dekompensation eine Zunahme der zirkulierenden Blutmenge. Die gefundenen Werte liegen oberhalb der normalen Grösse oder mindestens an der oberen Grenze der Norm. Bei diesen Fällen können wir eine gute therapeutische Beeinflussbarkeit durch Digitalis feststellen. Nach der Digitalisbehandlung und mit der Kompensierung sinkt die zirkulierende Blutmenge auf Werte unter der Norm oder höchstens an der unteren Grenze des Normalen. Die Unterschiede betragen 1000 bis 2000 ccm. Auch im akuten Versuch kann man  $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nach intravenöser Injektion von 2 ccm Digipurat bei diesen Fällen eine Abnahme der Blutmenge um 400 bis 1000 ccm feststellen.

Der zweite Dekompensationstypus zeichnet sich durch eine starke Abnahme der zirkulierenden Blutmenge auf Werte weit unterhalb des Normalen aus. Diese Form der Dekompensation findet sich vor allem bei Fällen mit primärer Störung des O<sub>2</sub>-Austausches in den Lungen, so beim Emphysem, bei Pulmonalstenose und Pulmonalsklerose, bei Pneumonie u. a. Gerade die Patienten mit diesem Dekompensationstypus zeigen häufig hochgradige flächenhafte Zyanose grosser Hautbezirke. Auf die Beziehungen zwischen Zyanose und zirkulierender Blutmenge kann ich in meinem später folgenden Vortrag eingehen. Die Patienten mit kleiner zirkulierender Blutmenge reagieren auf Digitalisbehandlung nicht günstig. Hier müssen zur Therapie vor allem Gefässmittel wie Campher, Coffein und Ephetonin (Adrenalin) herangezogen werden.

Beim Hypertonus wie bei Vitien im Zustand der Kompensation findet man stets relativ kleine zirkulierende Blutmengen (Werte an der unteren Grenze der Norm oder meist etwas tiefer).

Unser Material umfasst bis jetzt mehr als 60 Fälle. Eine ganze Reihe von ihnen konnten wir wiederholt (6- bis 10mal) in den verschiedensten Kreislaufzuständen untersuchen. Besonders die Fälle, die wir über ein Jahr mehrfach dekompensiert und wieder kompensiert untersuchen konnten, scheinen uns eine Sicherheit für die vorgetragene Bedeutung der Befunde zu geben.

Die zirkulierende Blutmenge — die Menge Flüssigkeit, die im Kreislauf rasch bewegt wird — ist bisher für Kreislaufsfragen nicht berücksichtigt worden. Von der gesamten Blutmenge befindet sich immer nur ein Teil in der raschen Zirkulation, ein anderer Teil wird in Depotorganen der Zirkulation entzogen. Als solche Depots wirken neben der Milz (nach Barcroft) vor allem die subpapillären Kapillarplexus der Haut (nach eigenen Untersuchungen, die schon früher mitgeteilt wurden), die Leber (nach eigenen Befunden) und vielleicht auch noch andere Organe.

Diese Untersuchungen sind, wie wir glauben möchten, geeignet, das Verständnis für den Mechanismus der Kompensation und Dekompensation zu fördern. Die Erleichterung des Kreislaufs durch eine relativ kleine Blut-

menge (Kompensation), die Erschwerung und Störung durch eine Vermehrung der Blutmenge wie durch eine zu weit gehende Verminderung mit zu starker Annahme O<sub>2</sub>-transportierender Erythrozyten (zwei Typen der Dekompensation) ist wohl ohne weiteres sinnfälliger.

Für das Zustandekommen der Dekompensation ist im einzelnen Falle noch eine besondere Ursache zu suchen. Einer Anregung meines Chefs, Herrn Professor v. Bergmann, folgend, konnte ich bei genauem Eingehen auf die Anamnese unserer Patienten eine von vier wesentlichen Ursachen für die Dekompensation fast stets finden:

1. Infekte,
2. Überanstrengung,
3. Ahythmia absoluta,
4. seltener chemisch-toxische Schädigungen, z. B. durch antiluetische Kuren oder Alkoholabusus.

Für den fieberhaften Infekt wie für schwere körperliche Arbeit konnte auch die Wirkung auf die zirkulierende Blutmenge im Sinne einer Vermehrung nachgewiesen werden. Ein weiteres Eingehen auf diese Ursachen der Dekompensation muss ich mir hier bei der Kürze der gebotenen Zeit versagen.

Nach unseren Untersuchungen stellt sich also die Kompensation als eine weitgehende Beanspruchung der Depotorgane mit Entziehung von Blut aus der Zirkulation dar. Die Dekompensation beruht entweder auf dem Versagen dieser Depotorgane — hervorgerufen durch eine der oben genannten Ursachen — oder, seltener, auf einer so starken Einschränkung der zirkulierenden Blutmenge, dass das O<sub>2</sub>-transportierende Volumen der Erythrozyten nicht mehr ausreicht.

Die berichteten Untersuchungen scheinen uns geeignet, das Verständnis für den Mechanismus von Kompensation und Dekompensation zu fördern. Darüber hinaus ergeben sich aus ihnen, wie ich darzulegen versucht habe, schon jetzt therapeutische Konsequenzen.

### LXXIII.

## Über die Prognose der akuten Hepatitis.

Von

Priv.-Doz. Dr. J. Tillgren (Stockholm).

Mit 2 Tabellen.

Im Jahre 1927 kam bei uns in Stockholm eine grosse Reihe von Fällen der akuten Hepatitis vor, die mit letalem Ausgang endeten. So waren binnen dreiviertel eines Jahres bis Februar 1928 unter den Ikterusfällen beim Mariakrankenhaus zu Stockholm, welche man mit der alten Terminologie Icterus catarrhalis nannte, in einer ununterbrochenen Serie von 30 Fällen, genau die Hälfte von dem Typus: akute gelbe Leberatrophie. Alle waren autophisch mit dem geläufigen pathologischen Befund von roter bis gelber Atrophie der bedeutend verkleinerten Leber zu sehen. Die andere Hälfte folgte dagegen der gutartigen Verlaufsart einer so recht gelinden Gelbsucht, die in einigen Wochen zur Gesundheit und zur Arbeitsfähigkeit zurückkehrten. Die malignen Fälle waren alle, bis auf zwei, Frauen im Alter von 21 und

66 Jahren, also Erwachsene, und die Krankheit spielte sich in einer Zeitspanne von zwei bis elf Wochen ab. Nur der eine, ein Mann, zeigte eine mehr ausgezogene Dauer, der einer subchronischen Hepatitis auf der Grenze einer beginnenden Zirrhose ähnelte, die auch aus der Sektion hervorging.

Die benignen Fälle waren auf die Geschlechter gleich verteilt, im Alter von 18 bis 68 Jahre und die Krankheitszeit ein bis acht Wochen.

Man war in den späteren Jahren geneigt, die akute Leberatrophie als eine nur ernstere Form des sogenannten katarrhalen Ikterus zu betrachten, aber auch diese letztere — besonders nach der Prüfung mit den jetzigen Funktionsproben — als eine sehr eingreifende Krankheit zu schätzen. Bei der jetztzeitigen Unklarheit über die Ätiologie, bei der zusehends ebenso dunklen Frage der noch tastenden Versuche einer rationellen Behandlung, scheint es einem bestimmten praktischen Zweck zu dienen, nach prognostischen Zeichen für die eine oder andere Verlaufsart zu spähen.

In unseren Fällen spielt die luetische Infektion keine hervorragende Rolle, in der genannten Reihe kommt nur eine positive Syphilis zum Vorschein, in der malignen keine; dagegen zeigt sich unter den zehn bei den letzteren untersuchten Serien viermal beim Ausführen der Wassermannschen Reaktion eine starke bis vollständige Hemmung der Hämolyse, auch in den serumfreien Kontrollen, also unspezifische Hemmungen, welche sich bei fallenden Serumdosierungen bis auf geringe Serumdosierungen austitrieren lassen.

Die Nieren treten bei dem gesammelten Krankenmaterial mit Symptomen kaum hervor: einzelne zufällige Albuminurien, die Reststickstoffwerte, bei sechs darauf untersuchten benigne, zehn maligne zwischen normalen Grenzen, nur eine Atrophie die mit Pyelitis und vorherige einseitige Nierenexstirpation kompliziert war, ging auf 100 mg% hinauf. Ebenso wie der beinahe immer afebrile, höchstens zeitweise subfebrile Verlauf andeutet, macht sich die Krankheit nicht durch gewöhnliche Entzündungs- oder Infektionszeichen kund, so sind auch die Leukozytenwerte in 19 darauf untersuchten Fällen der beiden Gruppen normal.

Die Prüfungen über den funktionellen Zustand der Leber, die ausgeführt wurden, sind die quantitative Schätzung der Bilirubinämie nach Meulengracht und die Bromsulfaleinprobe nach Rosenthal und White auf die Farbenretention im Serum, eine halbe Stunde nach der intravenösen Einspritzung des Farbstoffs. Die Bilirubinämie zeigt in den benignen Fällen ein regelmäßiges An- und Abschwellen mit dem Grade des Ikterus, Maximum  $1/175$ , Minimum  $1/24$ , in den malignen im grossen und ganzen eine progressive Erhöhung der Zahlen. (Max.  $1/280$ ). Doch gibt es in einigen Fällen auffallend niedrige Ziffern (Min.  $1/40$ ) in den subakuten Fällen. Im Gegensatz zu diesem etwas wechselnden Verhältnis der Bilirubinämie zeigt die Bromsulphaleinprobe ohne Ausnahme eine progressive Steigerung des Funktionsausfalles in den malignen Fällen, auch bei niedrigeren Bilirubinzahlen, bis auf  $1/40$  steigt die Farb-

stoffretention zu immer höheren Werten, wo sie verfolgt werden. Nur in dem genannten subchronischen Falle von Zirrhose mit Atrophie und in einem anderen, auch männlichen, Fall (beim 11. Wochenverlauf) begrenzte sich bald vor dem Tode die Retentionsziffer auf 40 bzw. 50.

Ein zweites, für die Atrophie durchgehend konstatiertes klinisches Zeichen ist die niedrige Senkungszahl. In zehn darauf untersuchten Fällen findet sich die Zahl von 1—9 mm nach einer Stunde mit Fohreus Westergrens Methode. Die benigne Ikterusgruppe verteilt sich auf zehn Kranke mit pathologischen Senkungszahlen 35—8 mm und vier Kranke mit niedrigen 3—7 mm, ohne dass ein klinischer Unterschied zwischen denselben ins Auge fällt. Die vier letzten waren also nicht besonders leicht, sondern hatten alle bedeutende Bromsulphaleinwerte. Adler-Leipzig erwähnte hier in Wiesbaden vor zwei Jahren den Befund von niedrigen Senkungszahlen bei Cholesterin- und Fibrinogenarmut des Serums in einer Gruppe von Hepatitiden, wohin die akuten gelben Leberatrophiefälle gehörten.

Im Durchschnitt sind gegebener Weise die gutartigen Fälle in bezug auf die Ikteruskrankheit, die Symptome von Gallenfarbstoffretention, gelind. Doch passieren alle unsere Fälle die Bilirubinschwelle,  $1/40$ , und bekommen wenigstens auf dem Höhepunkt nicht nur Urobilin, sondern auch Bilirubin (Boumas Probe) im Harne. Ebenso entbehrten nur zwei von den malignen Kranken die Urobilinurie, während alle Bilirubinurie vorzeigen, sowie kaum ganz acholische Stühle bei ihnen sich finden.

Diese fortschreitende Zehrung und beinahe vollständiger Schwund des funktionstüchtigen Parenchyms der Leber, die auf demselben Maß aufkommt wie in der miliaren Karzinose oder der septischen Colangitis maximal vorkommt, scheiden die malignen von den benignen Fällen aus. Wenn auch in unseren hiesigen Fällen im allgemeinen die Benigne nicht so hohe Ziffern zeigt, so gibt dies Zeichen im einzelnen Falle keinen differential-diagnostischen Fingerzeig, da sich eine absolute Zahlengrenze nicht findet. Im Gegenteil zeigt ein Fall, den ich kürzlich zusammen mit Dr. H. Blomström, der auch die heutigen Fälle bearbeitet hat, veröffentlicht habe, dass der benigne Ikterus maximale Ziffern zeigen kann. Auf der Höhe, Acme, ergab sich  $1/350$  Meulengracht und 90—100 Bromsulphalein. Und doch ging der Fall so vollständig in einigen Monaten zurück, dass diese beiden Funktionsprüfungen ganz normal ausfielen.

Auch bei Serienprüfungen von dieser Art kann man höchstens bei fallenden Ziffern der Bromsulphaleinprobe die gute Prognose vorausagen, die schlechte dagegen nicht.

Wenn man in dem recht symptomarmen Bilde der Krankheit nach klinischen Merkmalen fahndet, welche für den Ausgang prognostisch auszunutzen sind, sind noch gewisse, übrigens recht markante Zeichen nicht ausschlaggebend. So mit den Schmerzen, die eine Gallensteinkrankheit oder Cholecystitis vortäuschen und auch zur Laparotomie

führen können. Diese Leberkoliken kommen besonders auch bei den benignen Fällen vor. Die Lebergrösse, zuerst vermehrt mit fühlbarem Rand, nachher unter dem Arcus costarum hineinschleichend, und die Milzvergrößerung im Röntgenbilde sind gemeinsame Vorkommnisse der beiden Arten. Wenn man danach die Schwerekrankheit, das Gefühl von Kranksein vergleicht, so kommt auch in den benignen Formen Wochen von Abgeschlagenheit, grosse Müdigkeit, Widerwillen gegen Speisen, recht beschwerliche Brechneigung, konsumierendes Erbrechen und kachektisches Aussehen vor, ja in dem obengenannten Falle sogar einige Tage Koma mit Beeinträchtigung des Bewusstseins. Bei dieser fast ununterbrochenen Reihe akuter Hepatitisfälle endete einer über den anderen mit einem finalen Komastadium von einigen Tagen Dauer. Bei dem Nachsehen über das gesamte Material, ob einige der Krankheitszeichen in der fatalen Gruppe allgemein oder charakteristisch waren, in der anderen sich nicht fanden, bemerkten wir bei jenen ernsthaften ohne Ausnahme eine Tachykardie, bei diesen reparablen die geläufige Bradykardie der Ikteruspatienten. Die Grenzzahl zieht sich natürlich bei 80 Pulsschlägen in der Minute. Da viele Fälle von Gelbsucht im Beginn als ein ziemlich unschuldiges Kranksein betrachtet werden, kommen die fatalen Fälle manchmal erst spät zu dem Krankenhause, kurz vor den abschliessenden Komatagen. Sechs Fälle wurden somit nur 2—3 Tage beobachtet, aber vier Fälle hatten während 21, 16, 13 und 10 Tagen, die ganze Zeit zwischen Aufnahme und Exitus, diese Tachykardie zwischen 80 und 120 Pulsschlägen. Die Pulsbeschleunigung in den Fällen von akuter Leberatrophie ist z. B. von Eppinger 1920 (Brugsch und Kraus) angegeben, in der Behauptung, dass die Puls-

Tabelle I.  
Benigne Fälle (Icterus catarrhalis).

Obs. Tage	Alter	Durat Wochen	Meul.	Br. sulf.	Rest N.	Senk.	Puls	Temp.
14	23	5	16—37	40	—	35	67—85	36,5—37,6
56	51	12	175—20	40—10	—	35	62—18	36,4—37,8
7	35	2	13	—	35	17	68—88	36,8—37,6
38	34	8	230—40	40—10	—	25	64—84	37,2—38,4
45	33	7 ½	135—18	50—0	—	5	60—92	36,5—37,8
25	49	4 ½	69—32	50—40	36	29	60—84	36,5—37,5
14	28	5	42—16	—	—	15	52—70	36,2—37,6
42	23	8	130—30	75—20	34	3	48—80	36,0—37,7
14	33	3	60—15	65—0	—	3	56—80	36,4—37,6
21	41	4	80—16	70—5	34	32	63—96	36,2—37,8
42	27	8	72—14	40—20	—	8	60—85	36,5—37,8
21	22	5	45—15	40—5	—	10	60—83	36,3—37,6
16	21	4	45—60	60	—	1	60—88	36,2—37,5
21	68	12	34—14	25	—	12	70—90	36,1—37,9
21	36	4	65—25	60—30	30	32	60—80	36,2—37,6

frequenz im Gegensatz zu der geläufigen Bradykardie bei Ikterus wechselnd ist und sub finem die 140 Schläge erreichen kann.

Zusammenfassung: Die malignen Fälle in dieser Anhäufung von akuter Hepatitis zeigen alle:

1. Tachykardie, 2. normale Senkungszahl, 3. ununterbrochenes Steigen der Bromsulphaleinzahlen.

Tabelle II.  
Maligne Fälle (Akute gelbe Atrophie).

Obs. Tage	Alter	Durat Wochen	Meul.	Br. sulf.	Rest N.	Senk.	Puls	Temp.
10	42	11	200	40	35	—	80—115	36,8—37,4
5	50	3	130	—	53	—	90—120	35,5—36,5
21	57	10	220	50	—	—	80—120	36,5—
2	46	4	200	—	54	—	90—120	36,2—37,2
13	37	5	230	60	29	8	80—120	37,6—39,2
3	38	4	170	65	—	—	80—120	37,5—38,2
6	66	3	180	85	8	8	80—110	38,0
5	63	4	—	—	35	—	80—110	37,5—38,4
2	65	3	220	—	102	9	70—90	36,2—36,8
6	47	5	160	65	39	6	80—98	36,2—37,5
16	49	8	230	80	40	4	80—120	35,8—37,4
2	38	6	280	85	—	1	100—115	37,4—40,0
8	43	6	60	90	50	7	90—100	36,9—37,5
2	61	2	160	70	48	1	90—100	37,2—38,6
4	37	5	75	70	24	9	100—120	37,4—41,0
2	21	8	250	70	—	1	118—130	37,2—37,4

## LXXIV.

## Über den Abbau der $\beta$ -Oxybuttersäure durch Fermente der Leber.

Von

Joachim Kühnau (Wiesbaden).

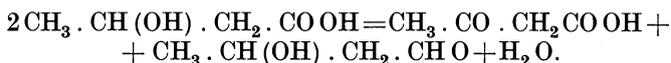
Mit 1 Tabelle.

Seit der Entdeckung Minkowskis, dass die Grundtatsache der diabetischen Azidose in einer Ausscheidung von Oxybuttersäure besteht, sind zahlreiche Untersuchungen über die Stellung dieser Säure im normalen intermediären Stoffwechsel angestellt worden. Während nun die umfassenden Arbeiten der Hofmeisterschen Schule sowie Embdens und seiner Mitarbeiter Klarheit darüber geschaffen haben, aus welchen Vorstufen die Oxybuttersäure im Körper entstehen kann,

ist es trotz grösster Bemühungen bisher nicht gelungen, über das weitere Schicksal dieser Säure im Organismus Aufschluss zu erhalten. Besonders eigenartig erschien in diesem Zusammenhang der mehrfach erhobene Befund, dass im Durchströmungsversuch die Leber, die als einzige Stätte der Ketonkörperbildung längst erwiesen ist, nicht imstande sein soll, diese Ketonkörper weiter zu zerlegen. Nun hat in letzter Zeit wieder Snapper darauf hingewiesen, dass Leber in Kontakt mit normalem Blut aus unbekanntem Vorstufen sehr schnell Oxybuttersäure zu bilden vermag, und es besteht die Möglichkeit, dass die auf diese Weise neu entstandene Oxybuttersäure einen evtl. vorhandenen Abbau überdeckt. Wir gingen dem Problem des Ketonkörperabbaus in der Leber erneut nach und arbeiteten der übersichtlicheren Verhältnisse wegen mit Leberextrakten. Es ergab sich, dass sich aus frischer Rindsleber durch Extraktion mit  $m/15$  sek. Phosphat, isoelektrische Fällung bei  $p_H$  4,8, Elution der Fällung mit  $n/100$  Sodalösung und Enteiweissung des Eluates mit kolloidalem Eisenhydroxyd eine Fermentlösung gewonnen werden kann, die zugesetzte Oxybuttersäure in grossem Umfange (unter optimalen Verhältnissen zu etwa 40%) zum Verschwinden bringt. Der Fermentkomplex ist zyanempfindlich, wird gefällt durch Ammonsulfat und Alkohol, nicht durch Uranylazetat und kolloidales Eisen, und wird leicht durch mechanische und thermische Einflüsse inaktiviert. (Schütteln, längeres Abkühlen auf  $-10^\circ$ , Aufkochen.) Der Abbau ist aerob und anaerob etwa gleichgross, woraus hervorgeht, dass es sich nicht um eine Oxydation mit molekularem Sauerstoff, sondern um einen oxydoreduktiven Prozess handeln muss. Geringe Mengen Methylenblau steigern den Abbau ganz erheblich, ohne dass es bei Luftabschluss zu einer Reduktion des Farbstoffs kommt. Eingehende Untersuchungen ergaben, dass diese Abbauproduktion nicht auf Einflüssen chemischer Art beruht, sondern eine Funktion des Oxydationspotentials des Methylenblaus ist. Rechtsdrehende Oxybuttersäure (aus der inaktiven Säure über das Chininsalz hergestellt) wird um etwa den 3—5fachen Betrag stärker zerlegt als linksdrehende; der Abbaubetrag der inaktiven Säure liegt etwa in der Mitte dazwischen. Dieser Befund bestätigt die Hypothese von Marriott, dass im normalen Stoffwechsel von den beiden Oxybuttersäuren die rechtsdrehende die physiologisch wichtigere ist.

Unser Hauptinteresse konzentrierte sich auf die Frage, ob sich das Schicksal der von dem Ferment angegriffenen Oxybuttersäure weiter verfolgen lässt. Wir hatten gefunden, dass Dimethyldihydroresorzin, das von Neuberg eingeführte Abfangmittel für Aldehyde, in geringer Menge zugesetzt, die Oxybuttersäurezerlegung nahezu völlig inhibiert. Durch die Verwendung etwas grösserer Dimesonmengen gelang es, die Ursache dieser Abbauproduktion in einer Anhängung von Azetaldehyd zu erkennen. Damit ist zum ersten Male die Fähigkeit des tierischen Organismus nachgewiesen, Karboxyl- zu Aldehydgruppen zu reduzieren. Durch die Einwirkung des Ferments auf Oxybuttersäure wird Azetessigsäure in geringen Mengen gebildet. Ist jedoch Dimeson zugegen, so entsteht keine Azetessigsäure. Es liegen also Beziehungen

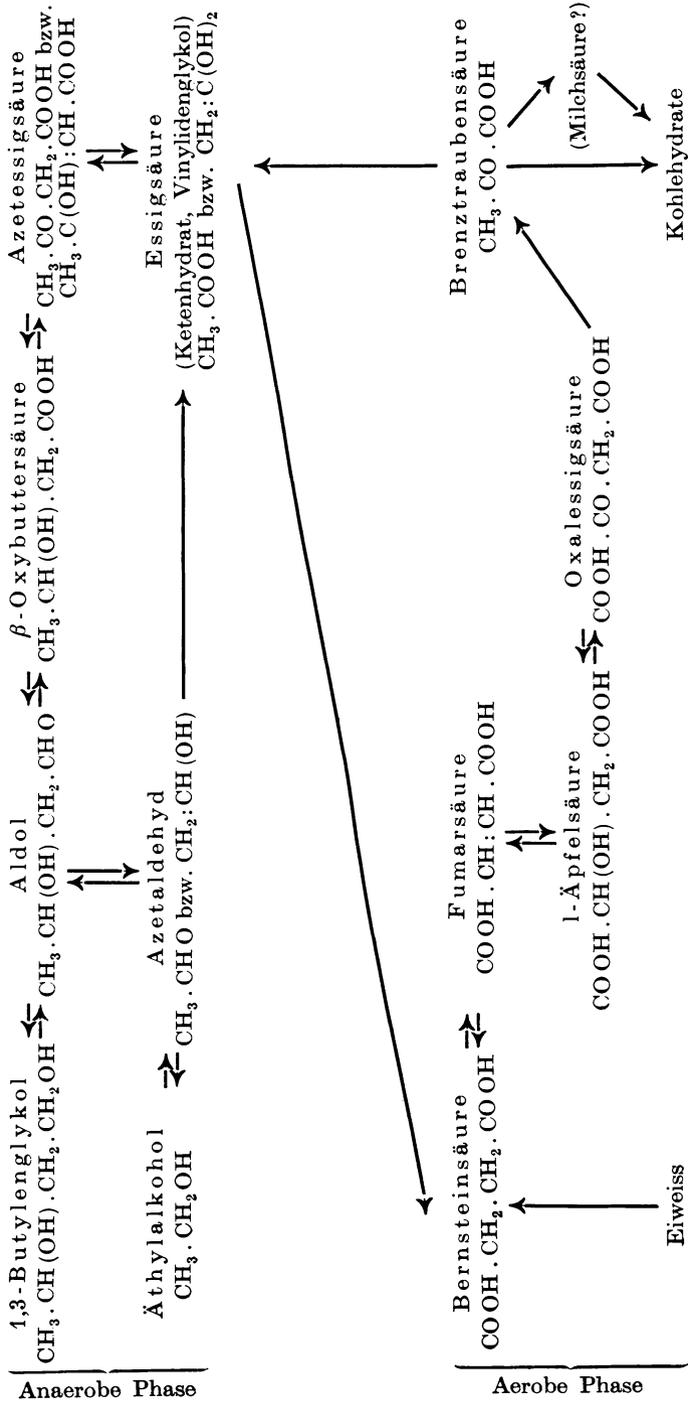
zwischen der reduktiven und der oxydativen Umwandlung der Oxybuttersäure im Sinne eines Gleichgewichts vor. Wir haben Grund zu der Annahme, dass der erste, anaerobe Angriff der Oxybuttersäure eine der Cannizzaroreaktion ähnliche Disproportionierung ist und wie folgt formuliert werden kann:



Das Aldol wird sofort weiter in 2 Mol Azetaldehyd zerlegt, der unschwer im Destillat der Ansätze nachgewiesen werden kann. Lässt man gleichzeitig mit dem Oxybuttersäure spaltenden Ferment die Aldehydmutase der Leber (die bei unserem Verfahren im Filtrat der isoelektrischen Fällung zurückbleibt) auf Oxybuttersäure einwirken, so wird der Azetaldehyd sofort dismutiert, ebenso ein kleiner Teil des Aldols, dessen Reduktionsprodukt 1,3-Butylenglykol als Naphtylisozyanatverbindung in sehr geringer Menge isoliert werden kann. Aldol selbst ist nur ein Durchgangsprodukt und ausser durch Abfangung mit Dimedon niemals nachweisbar. Der Nachweis von Äthylalkohol ist nicht gelungen. Analog dem Aldol wird auch die gebildete Azetessigsäure sofort weiter zerlegt und zwar unter Bildung von 2 Mol. Essigsäure, die sich jedoch nur spurenweise als solche nachweisen lässt, während ihr Hauptanteil sofort — wahrscheinlich in statu nascendi als Reaktionsform (Vinylidenglykol, Mc Kenzie und Widdows, Scheibler und Ziegner, Reilly, Hickinbottom, Henley und Thaysen) — oxydativ zu Bernsteinsäure kondensiert wird. Bernsteinsäure und deren Oxydationsprodukt Fumarsäure wurden in relativ beträchtlicher Menge aus den Ansätzen in Substanz isoliert und identifiziert, die Anwesenheit linksdrehender Äpfelsäure konnte polarimetrisch nachgewiesen werden. Ausserdem konnte auf direktem Wege die Anwesenheit einer Succinodehydrogenase und einer Fumarase in dem Fermentextrakt nachgewiesen werden. Die Annahme, dass der Abbau von der Äpfelsäure über Oxalessigsäure zur Brenztraubensäure führt, konnte durch den Nachweis von Brenztraubensäurespuren in den Ansätzen und durch Modellversuche (Einwirkenlassen des Fermentkomplexes auf Fumarsäure und Äpfelsäure) gestützt werden. Diese Befunde bestätigen vollkommen die rein theoretisch deduzierte Arbeitshypothese v. Eulers, derzufolge der Fettsäureabbau wie der Kohlehydratabbau in zwei Phasen, einer anaeroben und einer aeroben verläuft. Die anaerobe führt zur Bildung der leicht angreifbaren 2-Kohlenstoffkörper aus der schwer angreifbaren Oxybuttersäure, die aerobe zur Oxydation dieser 2-Kohlenstoffkörper über die Dikarbonsäuren zur Brenztraubensäure (bzw. Milchsäure) und weiter zur Essigsäure in Form eines Kreislaufs. Ich gebe in Folgendem ein Schema des Oxybuttersäureabbaus, das unsere Versuche zusammenfassend illustriert (s. Tabelle).

Es geht hieraus hervor, dass der Fettsäureabbau letzten Endes zu den gleichen Spaltprodukten führt, wie der (oxydative) Kohlehydrat- und Eiweissabbau, und dass diese niedrigmolekularen Spaltstücke

Tabelle.



(Azetaldehyd und Essigsäure) Umschlagspunkte darstellen, über die hinweg Verbindungen zwischen allen drei Hauptnährstoffgruppen bestehen. Im besonderen liefert die Festlegung der vorstehend genannten Ab- und Umbaustufen der Oxybuttersäure zum ersten Male einen Beweis für die Möglichkeit, dass im normalen Organismus Kohlehydrate aus Fetten entstehen können. Wir konnten damit einer Hypothese von Knoop eine wichtige Stütze verleihen, die auf dem Boden der Wieland-Thunbergschen Dehydrierungstheorie eine Kohlehydratbildung aus Azetessigsäure über Essigsäure, Bernsteinsäure und Brenztraubensäure annimmt. Im allgemeinen wird heute die Möglichkeit einer Umwandlung von Fettsäuren in Kohlehydrate, hauptsächlich wohl unter dem Eindruck der Ablehnung von Graham Lusk, negiert, doch haben neueste Untersuchungen aus den physiologischen Instituten von London und Toronto (Burn und Marks, Chaikoff, McLeod, Markowitz und Simpson, Chaikoff und Weber) ergeben, dass speziell die Leber im normalen wie im diabetischen Organismus grosse Mengen Kohlehydrate aus Fetten bilden kann, und es scheint uns eine wichtige Ergänzung dieser Befunde zu sein, dass wir die einzelnen Etappen des Weges ermitteln konnten, auf dem die Umwandlung von Fettsäuren in Kohlehydrate möglicherweise vor sich geht.

## LXXV.

### **Eine Vereinfachung der Cholezystographie.**

Von

**Ferdinand Lebermann (Würzburg).**

Die Möglichkeit der röntgenologischen Gallenblasendarstellung wurde selbstverständlich weitgehend ausgenützt, um physiologische und pharmakologische Studien an diesem Organ anzustellen. Es war dadurch Gelegenheit geboten, die gebräuchlichen Cholagoga und Choloretica in ihrer Wirkungsweise am Lebenden eingehender als bisher zu untersuchen und zwar an der einmal gefüllten, röntgenologisch fassbaren Gallenblase.

Dagegen ist aus der mir zugänglichen Literatur noch kein Versuch bekannt, der einmal den umgekehrten Weg eingeschlagen hätte: nämlich, die sekretionsfördernde Wirkung unserer Präparate zu benutzen, um die Füllung der Gallenblase mit dem Kontrastmittel von vornherein zu beschleunigen. Dieser Effekt muss zum mindesten theoretisch von einem Choloretikum verlangt werden als Beweis seiner anregenden Wirkung auf die Leberzellen.

Die Verfolgung dieses Gedankenganges schien auch klinisch viel versprechend: denn das intravenöse als das zuverlässigste Verfahren der Cholezystographie hat für Arzt und Patient noch einen Nachteil: ein befriedigendes Cholezystogramm erhalten wir erst 7—9 Stunden

nach der Infusion. Der Kranke muss deshalb bis in den späten Nachmittag hinein nüchtern bleiben. Der Arzt wird es oft peinlich empfinden, durch diesen einen diagnostischen Eingriff stets einen ganzen Tag an kostbarer Zeit zum Handeln verlieren zu müssen.

Mithin wäre es ein begrüssenswerter Fortschritt, wenn man durch vorherige kräftige Anregung der Gallensekretion eine beschleunigte Füllung des Organs erzielen könnte. Deshalb machten Herr Prof. Foerster und ich den Versuch, der intravenösen Injektion des Tetraiodphenolphthaleins eine solche eines stark galletreibenden Mittels vorzuschicken. Wir hätten dazu sehr gerne das uns therapeutisch recht gut bewährte Felamin verwendet. Da es aber der herstellenden Firma (Sandoz A.-G., Nürnberg) unmöglich war, das Präparat in einer intravenös injizierbaren Form zu liefern, begnügten wir uns damit, seinen cholerotisch wirksamen Faktor, die Cholsäure in Form ihres leicht löslichen Natriumsalzes allein zu verwenden, in Dosen von 1 bis 2 g in 5 bis höchstens 10% Lösung.

Wir gingen also so vor, dass wir dem gut abgeführten und am Vorabend mit Felamin vorbehandelten Patienten früh nach einer Hypophysininjektion erst 1 g Natriumcholat, alsdann Jodtetragnost injizierten, zum Schluss eventuell nachmals Natriumcholat. Die ersten Aufnahmen erfolgten nach 2½ bis 3, die späteren nach 3 bis 4 Stunden, so dass der Kranke bis gegen Mittag wieder Nahrung zu sich nehmen durfte.

Die Ergebnisse haben unsere Erwartungen bestätigt: bei allen Leber- und Gallengesunden, von welchen man nach dem klinischen Befund ein normales Cholezystogramm erwarten durfte, war es in der Tat nach 3 Stunden schon deutlich, bisweilen sogar sehr deutlich auf dem Film zu sehen. Nach 4 Stunden war das Bild stets sehr gut. In einigen wenigen Fällen konnten wir den Blasenschatten bereits nach 2½ Stunden erkennen, niemals aber nach 2 Stunden. Die manchmal nach 5 und 6 Stunden noch angeschlossenen Aufnahmen zeigten den Schatten bereits schwächer als nach 4 Stunden. Letztere ist deshalb als die optimale Zeit der Photographie nach der kombinierten Injektion zu bezeichnen.

Die Fälle, welche nach 4 Stunden kein oder kein gutes Bild lieferten, waren ausnahmslos solche, bei denen klinisch schon mehr oder minder schwere pathologische Veränderungen des Organs angenommen werden mussten. Der diagnostische Wert des Verfahrens wird also durch die Abänderung nicht beeinträchtigt.

Schwerere allgemeine Nebenwirkungen, wie die früher beobachteten Kollapse, Schüttelfröste und dergleichen sahen wir bei unserem Verfahren nie. Vielleicht bewirkt das Natriumcholat durch rascheres Eliminieren des Kontrastmittels aus der Blutbahn in die Leber eine Abnahme seiner Toxizität. An lokalen Störungen beobachteten wir — und das darf nicht verschwiegen werden — mehrfach periphlebitische Erscheinungen, einmal eine Thrombose, ohne dass wir uns eines Verstopfes gegen die intravenöse Technik bewusst wurden. Untersuchungen darüber sind noch im Gang. Jedenfalls werden wir in Zukunft zur Ver-

meidung solch unangenehmer Folgeerscheinungen stets eine grössere Menge physiologischer Kochsalzlösung zum Abschluss in die Vene einfliessen lassen, wie dies Geiger schon vor drei Jahren empfohlen hat. Wir hatten dies anfänglich für unnötig gehalten.

Wir können also feststellen: Durch Zusatz von Natriumchololat zum Jodtetragnost gelingt die Cholezystographie mit dem intravenösen Verfahren in der Hälfte der früher dazu erforderlichen Zeit, ein für Arzt und Patient begrüssenswerter Vorteil.

Der beschrittene Weg zeigt ferner eine bisher offenbar noch nicht ausgenützte Möglichkeit, die choloretische Wirkung eines Pharmakons zu prüfen. Ein wirklich sekretionsförderndes Mittel muss imstande sein, nicht nur die Blase rasch zu entleeren, sondern auch in kürzerer Zeit zu füllen.

Schliesslich ist dadurch der starke choloretische Effekt des Natriumchololats erwiesen. Es verlohnt sich demnach auch rein klinisch seine Heilwirkung zu erproben. Durch die Kombination beider Präparate und das Hypophysin könnte vielleicht die Cholezystographie, über ihre diagnostische Bedeutung hinaus, sich zu einem auch therapeutisch nützlichen Eingriff gestalten, indem sie eine gründliche Durchspülung der Gallenblase veranlasst.

## LXXVI.

### **Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Pituitrins auf Gallensekretion und -entleerung und die Wirkung von Narkoticis auf dieselbe.**

Von

**D. Adlersberg (Wien)**

[gemeinsam mit J. M. Noothoven van Goor (Leiden)].

Mit 4 Abbildungen.

Den Ausgangspunkt der Untersuchungen bildete das Bestreben, die Pituitrinwirkung beim Menschen im Tierexperiment zu reproduzieren. Es wurde im akuten Versuch beim urethanisierten Kaninchen die Galle vom Ductus choledochus bzw. direkt vom Duodenum abgeleitet. In keinem der 18 Versuche gelang es, dunkle Galle, die etwa der B-Galle des Menschen entsprechen würde, zu gewinnen. Verwendet wurde das sehr wirksame Wiener Präparat Pituisan-Sanabo, das in 10% und 20%iger Lösung von 1 bis 4 ccm subkutan und intravenös injiziert wurde. Die nach Schluss des Versuches untersuchte Gallenblase zeigte sich prall gefüllt und gespannt, nur in einem Versuch war bei ebenfalls guter Füllung die pralle Spannung nicht zu sehen. Der durch direkte Punktion der Gallenblase gewonnene Blaseninhalt

zeigte eine 2 bis 10fach höhere Konzentration an Bilirubin, ein viel höheres spezifisches Gewicht und eine tiefere Oberflächenspannung als die konzentriertesten Gallenportionen, die mittels der Kanüle gewonnen wurden. Eine Analogie für den negativen Ausfall der Pituitrinversuche findet sich in den zahlreichen Angaben der Literatur über das negative Ergebnis der Magnesiumsulfatprobe beim narkotisierten und laparotomierten Tier. Bainbridge und Dale u. a. heben besonders die grobe Störung des fein eingestellten Reflexes hervor.

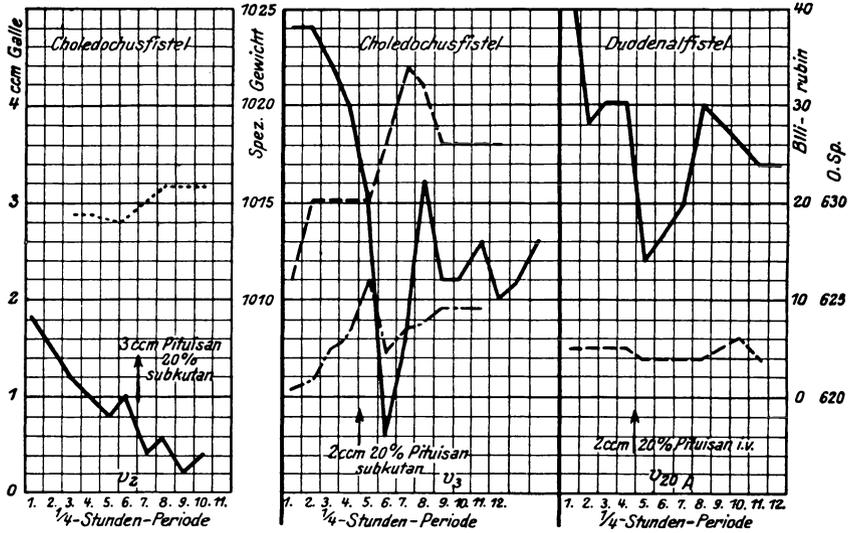


Abb. 1.

Versuch 2 und 3: Choledochusfistel, Versuch 20 A: Duodenalfistel.

- Gallenmenge in ccm.
  - ..... Spezifisches Gewicht
  - Bilirubinkonzentration
  - Oberflächenspannung
- } der Galle.
- Auf der Abszisse: jedes Viereck = 15 Minuten-Periode.

Das Pituitrin zeigte hingegen in 15 von den 18 Versuchen einen deutlichen Einfluss auf die Choleresese. Da dies auch nach Abklemmung der Gallenblase bzw. des Ductus cysticus zu sehen war, so ist diese Hemmung der Gallenmenge auf Verminderung der Lebersekretion zurückzuführen. Die Hemmung der Gallensekretion ist in charakteristischen Fällen von einem gleichzeitigen Anstieg der Bilirubinkonzentration und des spezifischen Gewichtes, ferner einer Abnahme der Oberflächenspannung der Galle begleitet. Häufig ist aber der eine oder andere oder zwei dieser Befunde bei Fehlen der übrigen vorhanden (vgl. Abb. 1).

In sieben weiteren Versuchen, von denen fünf am Kaninchen und zwei zur Ergänzung am Hund ausgeführt wurden, zeigte sich auch eine

deutliche Hemmung des Pituitrins auf den durch vorausgegangene Zufuhr von Gallensäuren (Decholin) erzeugten Anstieg der Cholerese. Dies würde für die Therapie den Schluss nahelegen, nicht gleichzeitig Pituitrin- und Gallensäurepräparate zu geben, sondern erst nach einem entsprechend langen Intervall.

Beiderseitige Vagotomie hat, wie zwei Versuche zeigen, weder auf die Gallensekretion noch auf den choleresehemmenden Pituitrineffekt einen Einfluss.

Nach Analogie mit den Untersuchungen von Molitor und Pick, die eine Hemmung der Pituitrinwirkung auf die Diuresis durch am Hirnstamm angreifende Narkotica feststellten, wurde in weiteren Versuchen der Einfluss dieser auf die Cholerese und den Pituitrineffekt

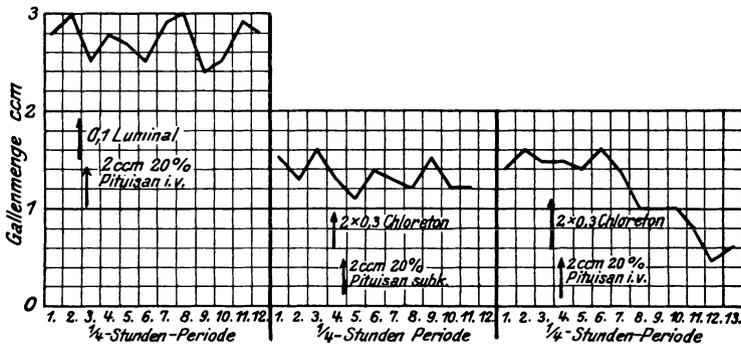


Abb. 2.

Drei kombinierte Versuche: Luminal bzw. Chloreton + Pituisan.  
Abszisse: Zeitperioden von je 15 Minuten.

geprüft. Ein Mittel der Grosshirnrinde-Narkotica, Urethan, kam ja von vornherein in allen Versuchen zur Verwendung, da ja die Tiere in Urethannarkose sich befanden. Somit war bewiesen, dass das Urethan das Zustandekommen der Pituitrinhemmung nicht verhindert. Von der Gruppe der Hirnstamm-Narkotica kamen das Chloreton (= Trichlorisobutylalkohol) und Luminal zur Verwendung. 0,1 bzw. 0,2 g Luminal, ferner 0,3 g Chloreton hatten keinen Einfluss auf die Gallensekretion, hingegen scheint 0,6 g Chloreton eine leichte Hemmung hervorzurufen.

In zehn weiteren Versuchen wurde der Einfluss dieser Mittel auf die sekretionshemmende Wirkung des Pituitrins geprüft. In fünf Versuchen hatte eine vorausgeschickte Chloretondarreichung viermal eine Hemmung bzw. Beseitigung der Pituitrinwirkung zur Folge, d. h. es zeigte sich eine verzögerte und nur geringe Abnahme der Gallensekretion, oder es war eine Hemmung überhaupt nicht wahrzunehmen. Ein analoges Verhalten zeigte sich in fünf Luminal-Pituisanversuchen (Beispiel vgl. Abb. 2). Während ein Vertreter der Grosshirnrinden-Narkotica das Zustandekommen der choleresehemmenden Pituitrinwirkung nicht hinderte, ist dies bei zwei Vertretern der

**Hirnstamm-Narkotica** der Fall. Man gewinnt aber ähnlich wie bei den späteren Versuchen am Menschen den Eindruck, dass das Chloreton intensiver in diesem Sinne wirkt als das Luminal, was möglicherweise mit dem Umstand in Zusammenhang stehen mag, dass das Chloreton ein spezifischeres Hirnstamm-Narkotikum ist als das Luminal.

Die ursprüngliche Absicht, den cholekinetischen Effekt des Pituitrins im Experiment zu studieren, konnte, wie erwähnt, nicht durchgeführt werden, weil es nie zu einer Entleerung der Gallenblase gekommen

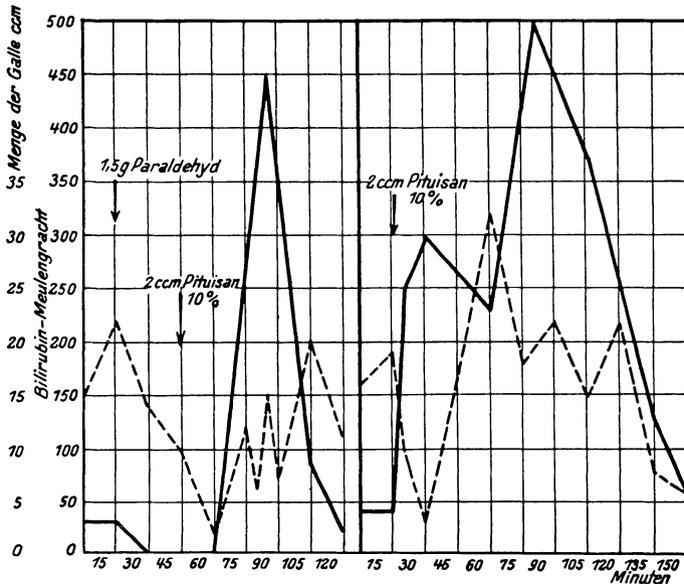


Abb. 3.

Patient Ku. ♂ Colitis chron.  
Links: Paraldehyd + Pituisan.  
Rechts: Pituisan.

———— Bilirubinkonzentration der Galle.  
----- Gallenmenge.

war. Diese Frage wurde gemeinsam mit J. M. Noothoven van Goor an Hand der Duodenalsonde am Menschen näher untersucht. Im ganzen wurden 25 Fälle duodenal sondiert, von denen 54 Kurven vorliegen. Nur sechs Fälle wurden einmal, die anderen in zwei- bis dreitägigen Intervallen zwei- bis siebenmal untersucht. Besonders gut bewährte sich uns die knopflose Duodenalsonde nach Seidel, bei deren Verwendung der sonst störende Pharynxreflex sich fast gar nicht bemerkbar machte. Von dem Gesamtmaterial zeigten elf Fälle klinisch keinen pathologischen Befund der Leber oder der Gallenblase und die bei diesen Fällen gewonnenen Kurven sollen nun besprochen werden. Bei allen elf Fällen zeigen 2 ccm der 10%igen Pituisanlösung (nur in einzelnen

Fällen wurden 2 ccm der 20%igen Lösung injiziert) den typischen Pituitrinreflex. Die abfließende dunkle Galle zeigt eine Bilirubinkonzentration, die die der konzentriertesten Leergalle um das 1,7 bis 24fache übersteigt. Die durchschnittliche Konzentrationserhöhung beträgt hier 5,9. Diese Zahlen sind tiefer als die von Kalk und Schöndube angegebenen, was eine Erklärung vielleicht in der Verschiedenheit der verwendeten Präparate oder in den individuellen Schwankungen der Untersuchten finden mag. Die konzentrierte B-Galle ist in den meisten Fällen wohl Gallenblaseninhalte. Wir sahen aber auch Patienten nach Cholezystektomie, die mitunter nach Pituitrin einen nicht hochgradigen, allmählich erfolgenden Anstieg der Bilirubinkonzentration in der Galle aufwiesen, der der Abnahme der Gallenmenge parallel ging und der sehr wohl eine Folge der Sekretionshemmung des Pituitrins sein könnte. Bei Patienten mit erhaltener Gallenblase ist dieser allmähliche Anstieg der Latenzperiode durch die viel konzentriertere und sehr bald auftretende Blasengalle verdeckt.

Es wurde nun der Einfluss von Paraldehyd, das als Vertreter der Grosshirnrindennarkotica gewählt wurde, ferner der von Chloreton und Luminal (Hirnstamm) auf den cholekinetischen Pituitrin-effekt beim Menschen geprüft. Paraldehyd zeigte in vier Versuchen eine halbe Stunde vor der Pituitrininjektion dargereicht, keinen hemmenden Einfluss auf den cholekinetischen Pituitrinreflex (Beispiel s. Abb. 3), in einem Fall war das Gegenteil hiervon zu sehen. In drei Luminalversuchen zeigten 0,1 bzw. 0,2 g Luminal keine sichere Beeinflussung des Pituitrinreflexes, hingegen hatten 0,3 g Luminal, die allerdings auch eine gewisse Schlafwirkung zur Folge hatten, eine deutliche Abschwächung der Pituitrinwirkung gezeigt. Viel eindeutiger waren die Ausschläge beim Chloreton. Von neun Versuchen, in denen dem Pituitrin meist 0,6 g Chloreton vorausgeschickt wurde, zeigte sich in sieben Fällen eine deutliche Abschwächung und Verzögerung, meist aber vollständiges Fehlen des Pituitrineffektes, und dies bei Personen, die sonst ohne Chloreton typische dunkle „B-Galle“ zeigten. (Vgl. Abb. 4.) Über die Beeinflussung der Gallenmenge in den mit Narkoticis kombinierten Versuchen lässt sich auf Grund unserer Kurven nichts sicheres aussagen.

Die angeführten Untersuchungen am Menschen zeigen in bezug auf den cholekinetischen Effekt des Pituitrins ein analoges Verhalten wie die Tierexperimente in bezug auf die Choleresese<sup>1)</sup>, wobei es auch hier auffällt, dass Chloreton eine ausgesprochene Hemmung des Pituitrin-effektes, Luminal viel weniger und Paraldehyd in diesem Sinne überhaupt nicht wirksam ist.

Auch die anderen bei Pituitrin zu beobachtenden klinischen Nebenerscheinungen werden durch die gleiche Zufuhr von Narkoticis beein-

---

<sup>1)</sup> Dass es sich bei der Beeinflussung der Choleresese und der Hemmung des cholekinetischen Pituitrinreflexes um zwei ganz verschiedenartige Einwirkungen handelt, sei noch besonders hervorgehoben.

flusst. So zeigten unsere Patienten bei gleichzeitiger Darreichung von Chloreton eine kürzerdauernde und geringere Blässe der Haut, geringere Wirkung auf die Darmperistaltik, auch klagten sie weniger über Kopfschmerzen und Übelkeiten. In diesem Sinne scheint das Paraldehyd eher entgegengesetzt zu wirken: stärkere und längerdauernde Blässe der Haut, verstärkte Einwirkung auf die Darmperistaltik, die sich bis zu Koliken und heftigem Stuhl drang steigerte.

In der Literatur findet sich nur eine Angabe, die zu diesen Untersuchungen in Beziehung steht. Schöndube und Lürmann fanden, dass das Morphin die Cholerease, aber auch die Cholekinese hemmt.

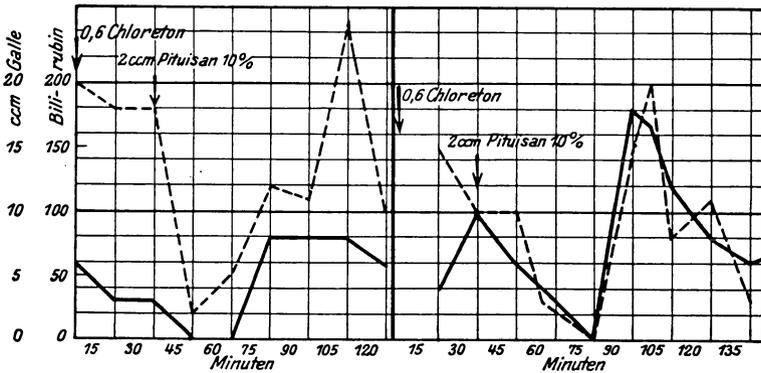


Abb. 4.

Der nämliche Patient wie in Abb. 3.

Einfluss des Chloretons auf den Pituitrinreflex.

———— Bilirubinkonzentration der Galle (Meulengracht).

- - - - - Gallenmenge.

Nun nimmt das Morphin insoferne eine Sonderstellung ein, als es in spezifischer Weise alle Schliessmuskeln, somit auch den Sphinkter Oddi zur Kontraktion bringt. Neben einer ausgesprochenen Grosshirnrindewirkung hat es ferner einen Einfluss auf die Zentren des Hirnstammes, wie namentlich Molitor und Pick in ihren Untersuchungen über Schlafmittelwirkung hervorheben. Diese Befunde lassen den hemmenden Einfluss des Morphins auf Gallensekretion und -entleerung verständlich erscheinen.

Die hemmende Wirkung der Narkotica auf den Pituitrineffekt könnte, allgemein gesprochen, zentral oder peripher erfolgen, da ja auch das Pituitrin neben einer ausgesprochenen peripheren Wirkung, z. B. auf den isolierten Meerschweinchenuterus, die isolierte Gallenblase usw., nach Untersuchungen der E. P. Pick'schen Schule auch einen zentralen Angriffspunkt besitzt. Da über eine periphere Wirkung von Chloreton und Luminal und dergleichen in den verwendeten Dosen nichts bekannt ist, liegt es nahe anzunehmen, dass die hemmende Wirkung der Narkotica auf den Pituitrineffekt zentral erfolgt. Es wäre somit die durch diese Narkotica bedingte veränderte Funktion des

Hirnstammes für das Ausbleiben der Pituitrinwirkung verantwortlich zu machen. Darüber hinaus erscheint es aber von prinzipieller Bedeutung, dass der Tätigkeit der Hirnstammzentren eine Bedeutung für den Ablauf der Choleresis und Cholekinesis zugeschrieben werden muss.

Für die Klinik wäre dies insofern von Bedeutung, als in Zukunft eine zentrogene Hemmung des Pituitrinreflexes ins Auge gefasst werden müsste. So wäre es in Analogie zu klinischen Beobachtungen, denen zufolge bei anatomischen Läsionen des Hirnstamms durch Tumoren, postenzephalitische Veränderungen usw. ein Fehlen der Pituitrinhemmung der Diuresis festzustellen ist (Hoff und Wermer), ein analoges Verhalten des cholekinetischen Pituitrineffektes zu erwarten. Weitere Untersuchungen sollen zeigen, inwieweit diese Vermutung zutrifft.

## LXXVII.

### **Sterische Konfiguration der Sterine und ihr Einfluss auf die Gallensäurenbildung.**

Von

**M. Jenke (Düsseldorf).**

Die strukturelle Verwandtschaft zwischen dem Cholesterinmolekül und dem der Gallensäuren hatte schon lange zu der Vermutung geführt, dass in dem Cholesterin die Muttersubstanz der Gallensäuren zu erblicken sei. Ältere Versuche konnten die Frage des Zusammenhanges zwischen Cholesterin- und Gallensäurenstoffwechsel nicht eindeutig klären. In den von uns gemeinsam mit Enderlen und Thannhauser durchgeführten experimentellen Versuchen an Hunden mit totaler Gallenfistel konnten wir dagegen den Beweis erbringen, dass die Gallensäurenbildung im Organismus unabhängig vom exogenen und endogenen Sterinangebot verläuft.

Die Mengen der täglich gebildeten Gallensäuren sind so gross, dass in kürzester Zeit der Gesamtbestand des Organismus an Cholesterin aufgebraucht sein würde, wenn die Gallensäuren aus dem vorhandenen Cholesterin des Körpers gebildet würden. Für die Bildung der Gallensäuren kam aber auch ebensowenig das Cholesterin der Nahrung in Frage, da wir in unsern Bilanzversuchen zeigen konnten, dass nur wenige Milligramme Nahrungscholesterin täglich resorbiert wurden, während eine tägliche Gallensäureausscheidung von 1 bis 2 g gefunden wurde.

Es war aus unsern Versuchen eindeutig zu ersehen, dass die Gallensäurenbildung nicht angewiesen ist auf das Angebot cholesterinartiger Körper, sondern offenbar synthetisch aus anderm Grundmaterial als Cholesterin erfolgt.

Von ganz besonderer Bedeutung erschien uns die Tatsache, die durch unsere Versuche bewiesen war, dass die Synthese des aus vier hydrierten aromatischen Ringen bestehenden Gerüsts der Sterine bzw. der Gallensäuren im Organismus nicht nur möglich, sondern dass die Synthese dieser hydroaromatischen Ringkörper vom Organismus sogar ständig als zwangsläufiger biologischer Vorgang ausgeführt wird.

Wir hatten weiterhin untersucht, ob im intermediären Stoffwechsel ein Übergang von Cholesterin in Gallensäuren stattfinden kann, ob etwa der Organismus durch ein vermehrtes Cholesterinangebot zu einer Mehrbildung von Gallensäuren gebracht werden kann. Es konnte jedoch in keinem Versuch ein Beweis dafür erbracht werden. Niemals hatte bei unsern Gallenfistelhunden eine vermehrte Cholesterinzufuhr bei oraler oder intravenöser Applikation eine vermehrte Gallensäurenbildung zur Folge.

Um so merkwürdiger erschien es uns, als wir bei unsern Gallenfistelhunden durch intravenöse Injektion von Koprosterin und Allocholesterin eine Vermehrung der Gallensäurenbildung erzielen konnten, die im Gegensatz zum Cholesterin eine völlig eindeutige Beeinflussung der Gallensäurenbildung durch diese Sterine ausser Frage stellten.

Ein Verständnis für diese Beobachtungen dürften wir gewinnen, wenn wir die strukturchemischen Unterschiede zwischen den Gallensäuren, dem Koprosterin und Allocholesterin einerseits und dem Cholesterin andererseits betrachten. (Projektion der Strukturformeln.)

Die Gallensäuren unterscheiden sich vom Cholesterin nicht nur dadurch, dass in der Seitenkette eine Isopropylgruppe aboxydiert ist und das endständige Kohlenstoffatom zur Karbonsäure oxydiert ist, sondern es besteht auch ein Unterschied in der sterischen Anordnung des Ringgerüsts. Dieser Unterschied besteht in der sterischen Anordnung des Wasserstoffatoms am Kohlenstoffatom 1 und zwar erscheint dieses Wasserstoffatom bei den Gallensäuren um  $180^\circ$  gedreht gegenüber der Anordnung im Cholesterinmolekül.

Koprosterin, das Sterin der Fäces, unterscheidet sich in demselben Punkt vom Cholesterin. Das aus der Nahrung oder mit der Galle in den Darm gelangende Cholesterin erfährt nach den bisher geltenden Anschauungen durch die reduzierende Tätigkeit der Darmbakterien nicht nur eine Hydrierung der doppelten Bindung, sondern es tritt gleichzeitig eine Veränderung in der sterischen Anordnung des Ringgerüsts ein. Windaus hat gezeigt, dass man bei der Hydrierung des Cholesterins auf chemischem Wege als normales Hydrierungsprodukt nicht Koprosterin, sondern das Dihydrocholesterin oder wie es nach der älteren Nomenklatur genannt wird, das  $\beta$ -Cholestanol erhält.

Dihydrocholesterin und Koprosterin unterscheiden sich einzig in der sterischen Anordnung des Wasserstoffatoms am Kohlenstoffatom 1 und zwar erscheint dieses Wasserstoffatom bei dem Koprosterin genau wie bei den Gallensäuren um  $180^\circ$  gedreht gegenüber der Anordnung im Molekül des Dihydrocholesterins bzw. des Cholesterins.

Unter dem Namen Allocholesterin ist von Windaus ein Isomeres des Cholesterins präparativ dargestellt und beschrieben worden, welches in der sterischen Anordnung des Kohlenstoffgerüsts absolut dem Koprosterin bzw. den Gallensäuren entspricht. Allocholesterin unterscheidet sich vom Cholesterin einzig wieder dadurch, dass das Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom 1 um  $180^{\circ}$  gedreht erscheint.

Allocholesterin ist ein relativ unbeständiger Körper, der bereits durch geringfügige chemische Eingriffe sich wieder zu dem geläufigen Cholesterin umlagert. Um so verlockender erschien es uns, nachdem es uns nicht gelungen war, im Tierversuch durch vermehrte Cholesterinzufuhr eine Vermehrung der Gallensäuren herbeizuführen, dieses scheinbar reaktionsfähigere Isomere des Cholesterins auf seine Fähigkeit, in Gallensäuren überzugehen, zu prüfen. (Projektion von 3 Versuchstabellen.)

Die Versuche wurden an Hunden mit totaler Gallenfistel ausgeführt. Die Tiere wurden bei einem konstanten sterinarmlen Futter gehalten. In der 24stündigen Gallenmenge wurden die Gallensäuren, das Cholesterin und teilweise auch das übrige Unverseifbare bestimmt. Nach einer Vorperiode von fünf Tagen wurden dann kolloidal gelöst die betreffenden Sterine intravenös verabfolgt. In fünftägigen Abständen erhielten die Hunde in den beiden folgenden Versuchen zuerst 1,5 g Cholesterin und darauf eine entsprechende Menge von Allocholesterin injiziert. Die Zusammenstellung der Gesamtausscheidung in den fünftägigen Perioden lässt am besten den Unterschied zwischen Cholesterinwirkung und Allocholesterin erkennen. Wir sehen in Versuch 11 eine Vermehrung der Gallensäuren um ca. 2 g und ebenso eine Vermehrung der Cholesterinausscheidung nach Allocholesterinzufuhr, während wir nach der Cholesterininjektion sogar eine Verminderung des Cholesteringehaltes der Galle beobachten, die Menge der Gallensäuren aber praktisch unbeeinflusst bleibt.

Bei dem nächsten Hund wurde ausser der Gallenfisteloperation noch eine umgekehrte Ecksche Fistel angelegt. Man erreicht dadurch, dass die in die Hinterbeinvenen des Hundes injizierten Substanzen direkt der Leber, der Bildungsstätte der Gallensäuren zugeführt werden unter Umgehung des Lungenkapillarkreislaufs. Das Ergebnis des Versuchs gestaltete sich wie im vorhergehenden. Auf Allocholesterin jedesmal eine Steigerung der Gallensäurenmenge, die ungefähr dem zugeführten Allocholesterin entspricht, während Cholesterin keinerlei Vermehrung der Gallensäuren herbeiführte. Ebenso wie im vorhergehenden Versuch finden wir auch hier nach Allocholesterin eine Steigerung des Cholesteringehaltes der Galle.

Bei dem nächsten Versuch wurde die Wirkung von Koprosterin auf die Gallensäurenbildung untersucht. Die Bestimmungen der Gallensäuren wurden sofort nach der Fisteloperation ausgeführt. Daraus erklärt sich, dass an den ersten Tagen des Versuches die ausgeschiedenen Mengen hinter den sonst bei Gallenfistelhunden gefundenen Werten zurückbleiben. Doch scheint der Hund an den vier Tagen vor der Injektion des Koprosterins auf eine gleichmäßige Ausscheidung des Chole-

sterins und der Gallensäuren eingestellt zu sein. Am Tage der Koprosterininjektion finden wir nicht nur eine Gallenmenge von 275 ccm, wie sie sonst nie beobachtet wurde, sondern es ergeben die Analysen für die gebildete Cholsäure ein Mehr von über 1 g, so dass man annehmen könnte, dass das zugeführte Koprosterin quantitativ als Cholsäure wiedererscheint. Auch das ausgeschiedene Cholesterin und das übrige Unverseifbare erreicht an diesem Tage einen Wert, wie wir ihn sonst bei unsern sterinarmernährten Hunden nie beobachten konnten.

Als gesichertes Ergebnis dieser Versuche dürfte anzunehmen sein, dass Allocholesterin und Koprosterin, d. h. zwei Sterine, die in der sterischen Konfiguration ihres Kohlenstoffskeletts dieselben Verhältnisse zeigen wie die Gallensäuren, bei intravenöser Applikation bei Gallen fistelhunden im Gegensatz zum Cholesterin eine bedeutende Mehrausscheidung von Gallensäuren zur Folge hatten. Dabei muss noch unentschieden bleiben, ob eine wirkliche Umwandlung von Koprosterin bzw. Allocholesterin in Cholsäure eingetreten ist, oder ob dem Koprosterin und dem Allocholesterin nur eine spezifische anregende Wirkung auf die Bildung und Ausscheidung von Gallensäuren zukommt.

Die auffällige Tatsache, dass zwar nach intravenöser Zufuhr von Allocholesterin und Koprosterin eine Vermehrung der Gallensäuren herbeizuführen war, dass bisher aber als einziges Sterin des Wirbeltierorganismus geltende Sterin, das Cholesterin scheinbar nicht geeignet ist, in Gallensäuren überzugehen, könnte zu der Vermutung führen, dass vielleicht auch im intermediären Sterin- bzw. Gallensäurenstoffwechsel dem Allocholesterin eine bedeutsame Rolle zukommt. Vielleicht stellt das Allocholesterin im intermediären Stoffwechsel zunächst die gemeinsame Muttersubstanz dar, aus der einerseits die Gallensäuren entstehen, die sich andererseits zum geläufigen Cholesterin umlagert. Allocholesterin zeichnet sich dadurch aus, dass es eine grosse Neigung hat, schon durch geringfügige chemische Eingriffe sich in das geläufige Cholesterin umzulagern. Allocholesterin ist scheinbar eine viel reaktionsfähigere Form des Sterins, das auch durch eine grössere Löslichkeit ausgezeichnet ist, während in dem Cholesterin die stabile Form der Sterine zu erblicken wäre.

Berücksichtigt man die Tatsache, dass im Darm in der Hauptsache nur Koprosterin, also das normale Hydrierungsprodukt des Allocholesterins gefunden wurde, so liegt wohl der Gedanke nahe, dass auch mit der Galle das Sterin zunächst als Allocholesterin ausgeschieden wird und dass die Gallensteinbildung mit einer Umlagerung des bei weitem löslicheren Allocholesterins zu Cholesterin, dem schwerlöslichen, stabilen Sterin zusammenhängen könnte.

Alle diese Fragen dürften schwer zu entscheiden sein, da der Nachweis des Allocholesterins nur mit langwierigen Methoden zu erbringen wäre, wobei wahrscheinlich schon bei der Aufarbeitung eine Umlagerung des Allocholesterins zu dem geläufigen Cholesterin eintreten würde.

### Aussprache.

Herr, Thannhauser (Düsseldorf):

Unsere Anschauung, dass die Gallensäurebildung eine zwangsläufige biologische Synthese ist, hat mein Mitarbeiter Herr Jenke nochmals hervorgehoben. An dieser Auffassung dürfte auch das Ergebnis unserer Untersuchungen, dass Allocholestrin und Koprosterin in Gallensäuren übergehen können, nichts ändern. Gemeinsam mit Herrn Distl haben wir versucht, Anhaltspunkte über die Vorstufen zu gewinnen, aus denen der Organismus die Gallensäuresynthese bestreitet. Wir haben Fettsäuren injiziert und niemals eine beträchtliche Mehrausscheidung von Gallensäuren gefunden. Auch die hohen Fettsäuren, wie sie als Bausteine der Nervensubstanz mit einem Kohlenstoffskelett von C<sub>24</sub> vorkommen, haben wir in den Bereich unserer Versuche gezogen, indem wir Sphingosin und Spingomyelin den Gallenfestelhunden intravenös verabreichten. Auch hier konnten wir keine Wirkung auf die Gallensäurebildung feststellen. Wir wissen bis heute nicht, aus welchem Grundmaterial diese Synthese vor sich geht.

Die Tatsache, dass Cholesterin nicht, das Isomere Allocholesterin aber eindeutig in Gallensäuren übergeht, zeigt die grosse Bedeutung der Raumisomerie für biologische Vorgänge. In gleicher Weise wie Emil Fischer die Raumisomerie bei den Aminosäuren für ihr verschiedenes Verhalten im Organismus verantwortlich machen konnte, ist die prinzipielle Bedeutung der räumlichen Anordnung im gleichen Molekül auch für die Gruppe der Sterine für biologische Vorgänge experimentell von uns gezeigt worden.

Das Vorkommen von Allocholesterin im Organismus konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Der Nachweis von Allocholesterin in den Körpersäften ist wegen seiner geringen Verschiedenheit von Cholesterin (optische Aktivität und Schmelzpunkt) ausserordentlich schwer. Dazu kommt noch, dass chemische Eingriffe am Serum sehr leicht das labile Allocholesterin in das stabile Cholesterin übergehen lassen. Trotzdem glaube ich, dass das Allocholesterin im Organismus vorkommt und biologisch eine nicht unbedeutende Rolle spielt. Es ist durchaus möglich, dass Cholesterin die Altersform des weniger stabilen Allocholesterins ist.

### LXXVIII.

## Zur Therapie bei Kreislaufstörungen.

Von

Prof. P. Morawitz (Leipzig).

Es sind nicht neue wissenschaftliche Tatsachen, auch nicht neue Heilmittel, von denen ich sprechen will, sondern nur einfache Beobachtungen am Krankenbette, die in mir Zweifel erweckten, ob wir in der Therapie der Kreislaufstörungen überall auf richtigen Wegen sind.

Die Bedeutung der Hypertension, über deren Häufigkeit uns erst die letzten Jahrzehnte volle Klarheit gebracht haben, braucht in diesem Kreise nicht hervorgehoben zu werden. Das beste Zeichen für ihre praktische Bewertung geben uns die unermüdlichen Bestrebungen der letzten Jahre, Mittel zu finden, die den krankhaft erhöhten Blutdruck zu senken vermögen, dauernd oder doch wenigstens vorübergehend.

Bisher ist es unmöglich, durch dauernde Senkung des Blutdruckes normale Kreislaufverhältnisse herzustellen. Was leisten wir nun aber für unsere Kranken, denen wir durch Nitrite, Cholin, Rhodansalze, Proteinkörper den Blutdruck vorübergehend herabdrücken? Ist diese Behandlung nützlich?

Das ist mir sehr zweifelhaft geworden. Meist stehen sich die Kranken in der Periode des künstlich herabgesetzten Blutdruckes schlechter, als in der Zeit des höheren Druckes, ja es treten sogar unzweifelhafte Dekompensationserscheinungen auf.

Die folgenden beiden Diagramme zeigen das sehr deutlich. In sechs, keineswegs ausgesuchten Fällen steigt der nach Moritz und v. Tabora bestimmte Venendruck nach Herabsetzung des Blutdruckes deutlich an, die Blutmilchsäure nimmt zu, die Distanz zwischen Gipfel der Geschwindigkeits- und Druckkurve wächst, alles Zeichen für eine Verschlechterung des Kreislaufes. Dazu oft Dyspnoe und Wasserretention.

Woher kommt das? Wahrscheinlich daher, dass jene Mittel, von denen wir hauptsächlich Nitroskleran und Anabolin geprüft haben, den Blutdruck nicht nur durch Minderung des peripheren Widerstandes senken, sondern auch auf anderem Wege, vielleicht z. T. durch Schädigung des Herzens.

Solche ungünstige Ergebnisse müssen Zweifel daran erwecken, ob die ganze Gedankenreihe, die auf eine gewaltsame Herabsetzung des Blutdruckes hinzielt, richtig ist.

Dasselbe gilt für den so gebräuchlichen Aderlass bei frischen apoplektischen Insulten. Gewiss ist der Aderlass ein vorzügliches Mittel, um ein stark überfülltes venöses System zu entlasten. Bei der Apoplexie aber ein zweiseitiges Schwert. Ich habe in den letzten Jahren mehrfach im Anschlusse an ausgiebige Aderlässe Nachschübe, Verschlimmerungen erlebt, über deren Zusammenhang mit der Venaesektion kaum ein Zweifel möglich war. Und wozu auch eine Herabsetzung des Blutdruckes? Die Hirngefäße bersten doch nicht, weil der Blutdruck zu hoch ist, sondern weil sie selbst krank sind. Gesunde Hirngefäße vertragen Druckwerte bis gegen 1400 mm Hg. Und für die kranken, in ihrer Ernährung geschädigten Gefäße sind Schwankungen nach unten wahrscheinlich ebenso schädlich wie solche nach oben. Will man den Apoplektiker entlasten, so sollte man, wie das neuerdings von Amerika empfohlen wurde, den apoplektischen Herd selbst punktieren. Das bietet bei Durchbruch der Blutung in den Ventrikel einige Aussicht und ist an der Leipziger Klinik mehrfach, allerdings nur einmal mit Erfolg, versucht worden.

Man wird einwenden, dass man bei Anerkennung dieser Gesichtspunkte seine Hände bei Hypertension und Apoplexie eigentlich in den Schoss legen müsste. Ich verkenne auch nicht die psychologischen Schwierigkeiten einer weniger aktiven Therapie. An diesen Schwierigkeiten sind allerdings jene Ärzte mit schuldig, die ihren Kranken jeden

Blutdruckwert mitteilen und bei den Patienten eine ganz falsche Vorstellung von der Bedeutung dieser Zahlen erwecken.

Aber ich will ja gar nicht vor allen therapeutischen Bestrebungen warnen, nur vor den gewaltsamen. Durch Regelung von Ernährung und Lebensweise, durch Sedativa, in gewissen Fällen klimakterischer Hypertension anscheinend auch durch Hormonpräparate, sind wir imstande, unseren Patienten wirklich zu nützen.

Ich möchte aber nicht allein Kritik bieten, sondern auch Positives. Da sei zuerst die Behandlung des Asthma cardiale erwähnt. In den meisten unserer Fälle fanden wir keine Zeichen einer veränderten Blutverteilung. Trotzdem wirken Strophanthin und Salyrgan beim Asthma cardiale so gut, dass es uns meist gelang, hiermit die Anfälle mit Eintreten einer starken Diurese zum Verschwinden zu bringen. Vortrefflich bewährte sich uns bei derselben Erkrankung auch Asthmolysin und Ephetonin. Die Wirkung dieser Mittel beim kardialen Asthma ist fast ebenso gut, wie beim Asthma bronchiale. Vielleicht kann man hieraus folgern, dass zum wenigsten einer oder einige der an der Dyspnoe beteiligten Faktoren bei beiden Formen anfallsweiser Atemnot wesensverwandt sind. Jedenfalls glaube ich, das Asthmolysin auch für die Behandlung des kardialen Asthma warm empfehlen zu dürfen.

Die Regularisierung der Herzaktion bei Arhythmia absoluta durch Chinidin ist bekanntlich ein Vorgang, der zuweilen, aber sicher nicht immer, für den Kranken von Vorteil sein mag. Ich sah wenigstens im letzten Jahre zwei Fälle, die sich bei ihrer arhythmischen Herzstätigkeit besser standen als nach der Regularisierung. Das Kreislaufdiagramm eines dieser Fälle kann ich hier zeigen.

Vielleicht aber wird das Chinidin noch eine andere Bedeutung gewinnen. A. Weber hat vor kurzem auf verschiedene Möglichkeiten der Verhütung des Sekundenherztodes hingewiesen, unter anderem auch auf die Möglichkeit, die das Chinidin hier bieten könnte. Schon vorher habe ich an meiner Klinik in grösserem Maßstabe Veruche nach dieser Richtung begonnen. Wir geben jedem Patienten, bei dem auch nur entfernt ein Sekundenherztod befürchtet werden kann, unbeschadet der übrigen Behandlung täglich zweimal 0,1 Chinidinum basicum, und zwar dauernd. Mit dieser Maßnahme begannen wir am 1. Januar 1928.

Im Jahre 1927, vor Beginn der Chinidinthherapie, starben in der Leipziger Klinik 369 Patienten mit vorwiegender Kreislaufdiagnose, darunter 31 an Sekundenherztod. Im ersten Vierteljahr 1928 haben wir erst einen Patienten an plötzlichem Herztod verloren. Es handelte sich dabei um ein schwer dekompensiertes Herz. Gut oder leidlich kompensierte Herzranke sind seit Beginn der Chinidinbehandlung nicht mehr plötzlich gestorben. Wenn es auch natürlich nötig ist, grössere Zeiträume zu überblicken, so ist dieser Unterschied immerhin auffällig und erweckt die Hoffnung, auf diesem Wege zu einem Fortschritt zu gelangen, dessen praktische Bedeutung bei der Häufigkeit der Koronarsklerose nicht zu unterschätzen ist.

Ich hoffe, m. H., dass diese kurzen Darlegungen, die vielleicht wenig durchaus Neues enthalten, aber Gedanken und Strömungen zum Ausdruck bringen, die von diesem oder jenem schon früher erwogen und geprüft worden sind, Ihnen nicht unwillkommen sein werden. Bei der grossen praktischen Bedeutung einiger der hier gestreiften therapeutischen Probleme, besonders des Hypertensionsproblems, wäre eine grundsätzliche Einigung erwünscht.

### Aussprache.

Herr Stepp (Breslau)

weist darauf hin, dass Sulfatwässer den erhöhten Blutdruck nicht herabzusetzen vermögen, obwohl man annehmen darf, dass das Splanchnikusgebiet erweitert wird.

Weiter berichtet Stepp über gemeinschaftliche Versuche mit Dr. Parade an der Breslauer Klinik über die experimentelle Erzeugung von Kammerflimmern durch Injektion von 2 bis 3 ccm Luft in den linken Ventrikel beim Urethanhund. Hier ist die Möglichkeit zu therapeutischen Versuchen über die Beeinflussung des Kammerflimmerns gegeben.

Herr Volhard (Frankfurt):

Wir sind von allen Medikamenten zur Herabsetzung des Blutdruckes abgekommen und behandeln die Hochdruckkranken nur noch diätetisch, durch Trockenkost und Kochsalzentziehung. Das, worauf es ankommt, ist die Blutmenge herabzusetzen, und das erreichen wir durch Diät. Im akuten Zustand von Kreislaufschwäche mit erhöhtem Venendruck und Asthma cardiale geben wir nicht gleich Strophantin, sondern lassen erst 24 Stunden Fasten und Dursten und entlasten den Darm durch Magnesiumsulfat. Dann erst geben wir Strophantin mit Salyrgan und zwar in Traubenzucker mit einer Ampulle Cardiazol. Je schwächer das Herz, desto kleiner die Strophantindosis. Das gemeinsame zwischen Asthma cardiale und bronchiale ist die Abschwächung des Expirationsstosses durch Stenosierung der kleinen Bronchien, die beim Asthma cardiale durch das beginnende Lungenödem erfolgt. Bei periodischem Atmen empfehle ich Euphyllin und warne vor Morphium.

Herr Rostoski (Dresden):

Es ist mir in den letzten Jahren aufgefallen, wie häufig bei Apoplexien der Blutdruck, wenn gleich er ja meist erheblich gesteigert ist, doch normal oder nur wenig erhöht gefunden wird, auch ein Beweis, dass es bei der Apoplexie mehr auf die Brüchigkeit der Gefässe als auf die Hypertension ankommt. — Einen Aderlass bei frischer Apoplexie mache ich schon lange nicht mehr. Es ist auch schon auf dem Wiener Kongress im Jahre 1921 darauf hingewiesen worden, dass er auch schädlich sein könne.

## LXXIX.

**Der Herzmuskel bei Herzschwäche.**

Von

Dr. Hans Kutschera-Aichbergen.

Mit 4 Abbildungen.

Das Funktionieren des Kreislaufes hängt von zweierlei Bedingungen ab, von den im Herzen selbst und von den im peripheren Kreislauf gelegenen Bedingungen. Die grosse Bedeutung der mannigfaltigen peripheren Bedingungen für das Funktionieren des Kreislaufes wurde vor kurzem von Eppinger, Kisch und Schwarz eingehend gewürdigt. Im folgenden soll nur von den im Herzen selbst gelegenen Bedingungen, also von der „Herzschwäche im engeren Sinne“ die Rede sein.

Relativ selten kann das Erlahmen des Herzens durch pathologisch-anatomische Veränderungen allein (z. B. Myomalazien) erklärt werden, viel häufiger sind die Fälle, in welchen die Herzinsuffizienz nicht ausschliesslich auf morphologische Veränderungen zurückgeführt werden kann, und oft sind in dem unter allen klinischen Zeichen von kardialer Insuffizienz zum Stillstand gekommenen Herzen überhaupt keine pathologischen Strukturveränderungen nachweisbar. Es fragt sich nun, ob in solchen Fällen die Ursachen für das Erlahmen und Stillstehen des Herzens im Herzen selbst gelegen sein können oder ob dafür immer nur die peripheren Kreislaufschäden allein verantwortlich zu machen seien.

In erster Linie ist hier an chemische Schäden im strukturell intakten Herzen zu denken, denn es ist aus dem Tierexperiment wohl bekannt, dass das Herz auf chemische Veränderungen äusserst empfindlich ist. Ein isoliertes, mit Ringerlösung durchströmtes Froschherz wird allmählich immer schwächer („hypodynamisch“) und es gibt dabei, wie Clark festgestellt hat, ein phosphorhaltiges Lipoid und ausserdem (Böhm, Arima, Lieb und Löwi) Kalzium an die Durchspülungsflüssigkeit ab. Wird dieser Verlust des Herzmuskels an Lipoid und Kalzium durch Hinzufügen von Lezithin und Kalzium zur Durchströmungsflüssigkeit ersetzt, dann erholt sich das Herz wieder. Es ist merkwürdig, dass der Lezithinzusatz nur bei der gleichzeitigen Zugabe von Kalzium nützt (Clark), zwischen Lezithin und Kalzium im Herzen scheint also ein engerer Zusammenhang zu bestehen.

Es kann uns nicht Wunder nehmen, dass gerade Veränderungen von Lezithin und Kalzium im Herzen mit Änderungen in der Funktionstüchtigkeit des Herzens einhergehen, denn Phosphatide und Kalzium sind als wichtige Bestandteile der Zellgrenzmembranen im allgemeinen und unter diesen der „Muskelfasergrenzschichten“ bekannt. Der Zustand dieser Muskelfasergrenzschichten ist von wesentlicher Bedeutung für die Erregbarkeit, die Ermüdbarkeit, kurz also für die Funktion

des Muskels. Der Gehalt eines Muskels an Phosphatiden ist um so höher, je weniger leicht ermüdbar der Muskel ist (Embden). Den höchsten Gehalt an Phosphatiden und an Kalzium hat der Herzmuskel. Das gilt auch für den Menschen.

Alle diese Befunde legen es nahe, an insuffizienten menschlichen Herzen vor allem den Gehalt des Herzmuskels an Phosphatiden und an Kalzium zu prüfen, denn eine Veränderung dieser Stoffe im Muskel bedeutet mit grosser Wahrscheinlichkeit eine chemische Veränderung der Muskelfasergrenzschichten und eine solche könnte auch im menschlichen Herzen zu den Folgen führen, welche aus dem Tierexperiment bekannt sind: zur Herzschwäche und zum Herzstillstand.

Im folgenden wird über die Untersuchung von 50 Herzen (29 menschliche, 21 tierische Herzen) berichtet. In allen Fällen wurde der Wassergehalt des Herzmuskels und der Gehalt an ätherlöslichen Lipoiden, in einem Teil der Fälle auch der Gehalt an alkohollöslichen Lipoiden, der Kalziumgehalt und der Gesamt-Phosphorgehalt bestimmt. In einer Reihe von Fällen wurden vergleichende chemische Untersuchungen des Myokards der rechten und der linken Herzkammer ausgeführt.

**Technik der Lipoidextraktion:** Die fein zerschnittenen Muskelstückchen wurden entweder sogleich mit wasserfreiem Gips verrieben oder nach vierstündiger Vortrocknung ohne Gipszusatz pulverisiert. Diese Organpulver wurden weiter im Vakuum bei 37° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, dann nach Erlandsen mit Äther und hierauf mit Alkohol extrahiert.

Von den auf diese Weise isolierten Lipoidfraktionen wird im folgenden nur über die in der Ätherfraktion enthaltenen Phosphatide (zum grössten Teil aus Lezithin und Kephalin bestehend) berichtet, da diese die wichtigsten Veränderungen zeigen. Die Werte sind nicht auf Lezithin berechnet, sondern der analytisch gefundene Phosphatidphosphor ist als solcher angegeben.

Bei der Bestimmung der ätherlöslichen Phosphatide hat es sich gezeigt, dass es nicht gleichgültig ist, ob zur Trocknung Kalziumsulfat (Gips) verwendet wird oder ob die Trocknung ohne Gipszusatz erfolgt.

Wenn die Organpulver ohne Gips getrocknet worden sind, dann ergibt die Ätherextraktion bei Fällen von Herzschwäche zuweilen eine Verminderung der ätherlöslichen Phosphatide; diese Verminderung ist aber nicht sehr beträchtlich und nicht in allen Fällen zu erheben (s. Abb. 1).

Wenn dagegen die Ätherextraktion an den mit Gips getrockneten Organpulvern vorgenommen wird, dann tritt diese Verminderung viel deutlicher hervor. Bei solchem Vorgehen sind die ätherlöslichen Phosphatide ausnahmslos in allen Fällen von Herzschwäche erniedrigt und zwar in akuten und subakuten Fällen von Herzschwäche auf ungefähr die Hälfte der normalen Menge: in chronischen Fällen von Herzschwäche sind die ätherlöslichen Phosphatide fast völlig geschwunden (s. Abb. 2).

Um den überraschenden Einfluss des Kalziumsulfates bei der Trocknung weiter aufzuklären, wurden in mehreren Fällen Parallelbestimmungen mit und ohne Gipstrocknung am gleichen Herzen ausgeführt. Dabei hat sich gezeigt, dass hier ein gesetzmäßiges Verhalten vorliegt: Selbst bei noch so lange fortgesetzter Extraktion ist aus dem

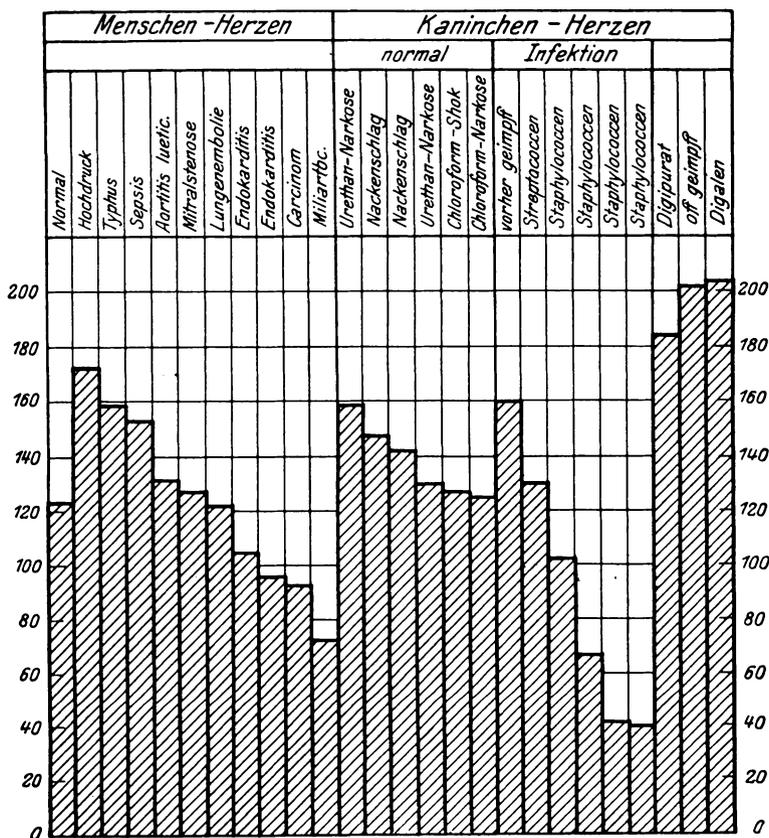


Abb. 1. Äther-P in mg<sup>o</sup>/<sub>o</sub> der Trockensubstanz, (Trocknung ohne Gips).

mit Gips getrockneten Material in Normalfällen etwas weniger, in Fällen von Herzschwäche viel weniger Phosphatid mit Äther extrahierbar als aus dem ohne Gips getrockneten Material desselben Herzens.

Es ergibt sich daraus, dass die ätherlöslichen Phosphatide bei Herzschwäche nicht nur an Menge abnehmen, sondern auch in ihrer Qualität verändert werden. Nach Zusatz von Kalziumsulfat werden sie fast zur Gänze ätherunlöslich. Wir stossen hier wieder auf einen — vorderhand allerdings noch nicht näher aufgeklärten —

Zusammenhang zwischen Kalzium und Phosphatiden im Herzen<sup>1)</sup>, auf den schon Clark hingewiesen hat.

Ob durch vermehrte Zufuhr von ätherlöslichen Phosphatiden die Verminderung und die qualitative Veränderung dieser Lipoide bei Herzschwäche kompensiert werden kann, steht noch dahin. Eigene günstige Erfahrungen mit Lezithininjektionen (Helpin) bei Herzkranken<sup>2)</sup>

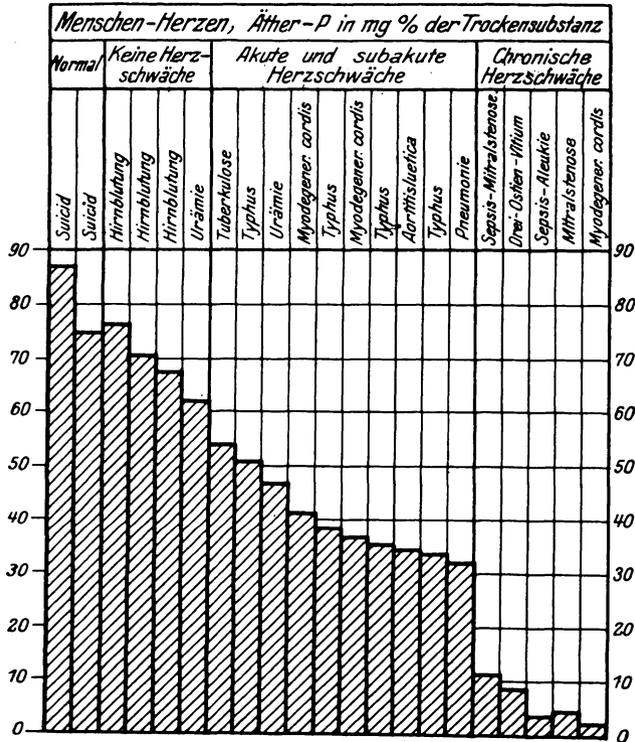


Abb. 2. (Trocknung mit Gips).

ermutigen zu weiteren Versuchen. Eine indirekte Vermehrung der ätherlöslichen Phosphatide im Herzmuskel konnte beim Kaninchen in zwei Fällen nach Verabreichung eines Medikamentes festgestellt werden, welches in der Herztherapie schon bekannt ist, denn dieses Medikament war Digitalis! (Abb. 1).

<sup>1)</sup> Die Ätherextrakte des Myokards enthalten stets Kalzium (Kapeller und Kutschera, Biochem. Zeitschr. 193).

<sup>2)</sup> 2 ccm Helpin täglich intramuskulär.

Zwischen der Menge der ätherlöslichen Phosphatide und der Menge der gesamten Ätherfraktion besteht kein Parallelismus.

Der Kalziumgehalt des Herzmuskels, über den an anderer Stelle gemeinsam mit Kapeller ausführlicher berichtet worden ist, wurde in Fällen von Herzschwäche zuweilen deutlich erniedrigt gefunden, in manchen Fällen ergaben sich auch Unterschiede zwischen der rechten und der linken Herzkammer (Abb. 3).

Die Werte für den Gesamtphosphorgehalt des Herzmuskels liegen zwischen 623—1109 mg% P der Trockensubstanz und zeigen individuelle Verschiedenheiten, ohne dass eine bestimmte Gesetzmäßigkeit erkannt werden könnte. Dagegen ergab sich als Regel, dass der Phosphorgehalt der rechten und der linken Herzkammer verschieden ist und zwar enthält der rechte Ventrikel meist 100 bis 200 mg% weniger Phosphor als der linke<sup>1)</sup>. Ausnahmen von dieser Regel bilden jene Fälle, bei welchen die rechte Kammer überanstrengt war (Mitralstenose, Lungenemphysem). In solchen Fällen kann der Phosphorgehalt der rechten Kammer sogar höher als in der linken sein. (Abb. 4.)

Der Wassergehalt des menschlichen Herzens beträgt in normalen Fällen 78 bis 79%. Er ist selten niedriger und kann, besonders in Fällen von Herzschwäche, bei Infektionen oder bei Myodegeneratio cordis bis 85,1% steigen. Das Myokard des rechten Ventrikels enthält in der Regel mehr Wasser als das Myokard des linken Ventrikels. Relativ am meisten Wasser enthält das spezifische Muskelsystem.

#### Zusammenfassung.

In Fällen, welche unter den klinischen Symptomen kardialer Insuffizienz zugrunde gegangen sind, finden

<sup>1)</sup> Und das Reizleitungssystem noch weitere 100—200 mg% weniger Phosphor als der rechte Ventrikel!

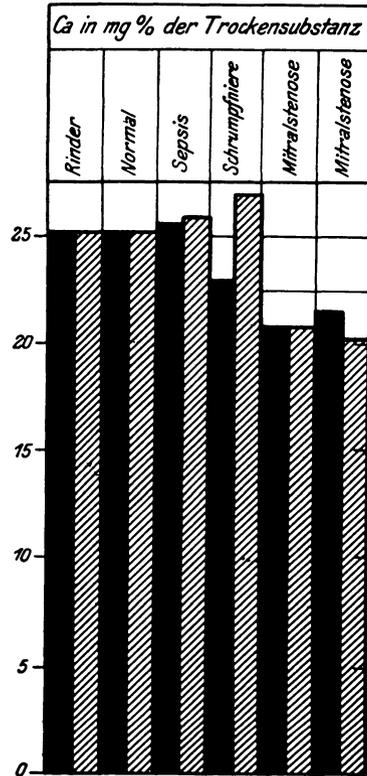


Abb. 3. (Linke Kammer schwarz, rechte schraffiert).

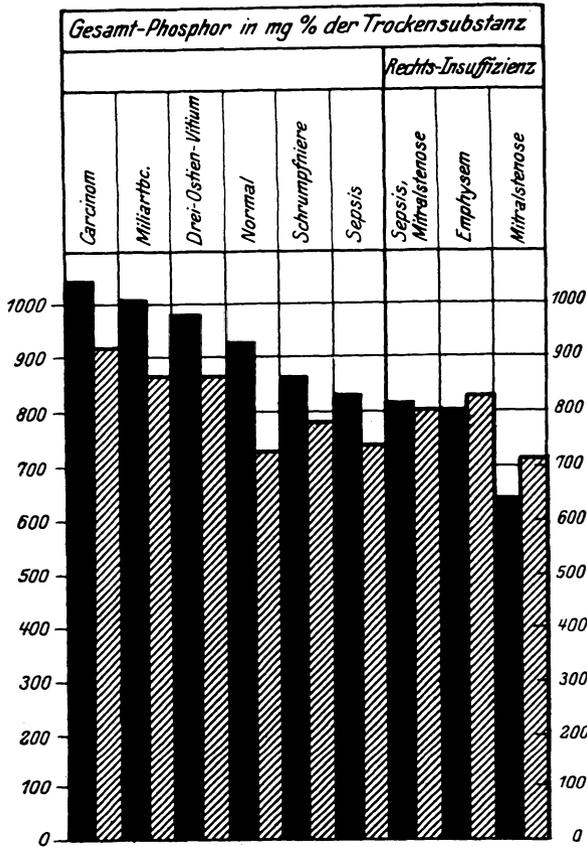


Abb. 4. (Linke Kammer schwarz, rechte schraffiert).

sich chemische Veränderungen des Herzmuskels, insbesondere Veränderungen der Phosphatide und des Kalziums. Diese Veränderungen betreffen wahrscheinlich in erster Linie die Muskelfasergrenzschichten, also eine funktionell sehr wichtige Zone. Der Herzmuskel kann in solchen Fällen morphologisch (mikroskopisch) ein normales Bild zeigen.

## LXXX.

Aus der I. med. Klinik München.

**Beitrag zur Diagnose der Herzmuskelschwäche.**

Von

**G. Kahlson.**

Bei der vorjährigen Tagung hatte ich Gelegenheit auf eine Methode der Elektrokardiographie hinzuweisen, mit der es möglich ist, die elektromotorischen Erscheinungen des Herzens rein elektrostatisch, also ohne Strom- und Leistungsentnahme vom Herzen zu registrieren. Es wurden auch die Verunstaltungen beschrieben, die das Elektrokardiogramm durch die herkömmliche Galvanometrie erleidet im Gegensatz zu der wahrheitsgetreuen elektrostatischen Übertragung der Herzaktionsspannungen durch Elektronenröhren. Eine der wesentlichsten Vorzüge dieser Methode ist die Möglichkeit der genaueren Analyse der T-Zacke. Bei unserer Elektrokardiographie mittels Elektronenröhren gelingt es in allen Fällen grosse T-Zacken darzustellen, die der vergleichenden Messung leicht zugänglich sind.

Ich möchte jetzt über die Ergebnisse unserer Bestrebungen berichten, diese Methode für die Diagnose der beginnenden Herzmuskelschwäche nutzbar zu machen. Nach alter Erfahrung macht das Strophanthin am Herzen mit irgend einer Schädigung der kontraktilen Substanz einen grösseren biologischen Effekt als am völlig gesunden Herzen. Nach der Feststellung Hermann Straubs wird unter dem Einfluss des Strophanthins im Tierversuch die T-Zacke des Ekgs. grösser.

So haben wir zunächst an 15 klinisch sicher Herzgesunden während der Aufnahme des Ekgs., also während noch die Nadelelektroden in der Brustwand steckten, Strophanthin intravenös injiziert. Hierbei trat an allen diesen Herzgesunden schon 60 Sekunden nach der Injektion eine Verkleinerung der T-Zacken ein. Sie ist zum Teil sicher auf Vaguswirkung zu beziehen, denn die Verkleinerung der T-Zacke wurde nach vorheriger Atropinisierung des Patienten und darauffolgender Strophanthininjektion geringer als am nicht atropinisierten Patienten.

Nun gingen wir dazu über, an Patienten mit klinisch festgestellter muskulärer Herzinsuffizienz in gleicher Weise während der elektrokardiographischen Aufnahme Strophanthin zu injizieren. Die T-Zacke wurde grösser bei allen Fällen klinisch nachweisbarer Herzmuskelschwäche. Die Erhöhung der T-Zacke kann bis zu 60% betragen. Bei leichten und leichtesten Graden der Herzmuskelschwäche trat die Vergrösserung auf Strophanthin erst nach vorheriger Atropinisierung ein.

Es sind vier Faktoren der Strophanthinwirkung, die eine Grössenveränderung der T-Zacke bedingen: die spezifisch energetische Beeinflussung der kontraktilen Substanz, die Vaguswirkung, die grössere

Kammerfüllung und die Gefässwirkung. Die Herzmuskelwirkung bewirkt eine Vergrößerung von T, der Vaguseffekt macht T kleiner, deshalb schalten wir ihn weitmöglichst durch Atropin aus. Den Einfluss der vermehrten Kammerfüllung und einer eventuellen Drucksteigerung in der Aorta nach Strophanthin haben wir am Starlingschen Herz-Lungenpräparat dahin klären können, dass diese beiden Faktoren immer eine Verkleinerung der T-Zacke bewirken.

Die geschilderte Vergrößerung der T-Zacke nach Strophanthin am energetisch unterwertigen Herzmuskel ist demnach sicher nicht auf extrakardiale Veränderungen zurückzuführen, sondern muss als streng spezifische Reaktion des dynamisch nicht optimal arbeitenden Herzmuskels gekennzeichnet werden. Die beschriebene Prüfung ist sehr empfindlich; beginnende und latente Herzmuskelschwächen ergaben positive Reaktion; es seien erwähnt Fälle von Pneumokoniose, Adipositas, Thyreotoxikose, vasaoneurotischer Diathese mit Tropfenherz, rezidivierenden Gelenkrheumatismen, bei denen erst die eingehendste klinische Untersuchung die bestehende Herzmuskelschwäche aufdeckte. Von den bis jetzt untersuchten 40 Herzmuskelschwachen ergaben alle eine positive Reaktion.

Es besteht keine Gesetzmäßigkeit, jedoch auffallende Häufigkeitsbeziehung zwischen Stärke der Reaktion und Grösse der Herzmuskelschwäche.

Ich möchte das geschilderte Verfahren für die Diagnose der beginnenden Herzmuskelschwäche und für die Differentialdiagnose gegenüber den Herzneurosen der Nachprüfung empfehlen.

### Aussprache.

Herr Bohn (München):

Es schien von grossem Interesse, die Untersuchungsmethode nach Kahlson mit den von Veil und Heilmeyer als Funktionsprüfung des Herzens angegebenen Farbänderungen des Harns in Beziehung zu bringen.

Schaltet man Kranke mit Leberschädigungen, Infektionen, Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates u. a. den Farbwert des Harns beeinflussenden Erkrankungen von den Untersuchungen aus, so fanden wir nach dem Vorgehen von Veil und Heilmeyer bei völlig Herzgesunden nach geeignet dosierter körperlicher Arbeit in Bestätigung ihrer Angaben stets eine Abnahme des Harnfarbwertes.

Bei 25 Kranken der I. Medizinischen Klinik München mit klinisch an der Grenze der Kompensation stehenden Klappenfehlern und Herzmuskelveränderungen trat in 23 Fällen wieder in Übereinstimmung mit Veil-Heilmeyer auch bei wiederholter Nachprüfung stets eine Erhöhung des Harnfarbwertes ein. Eine Erniedrigung fand sich bei einem Kranken mit Diabetes insipidus, bei dem auch nach Ansicht Veils besondere Farbausscheidungsverhältnisse vorzuliegen scheinen. Negativ fiel die Funktionsprobe weiterhin aus bei einer Pneumokoniose mit Stauungsbronchitis.

Dagegen lieferten alle Fälle nach dem Vorgehen Kahlsons eine Vergrößerung der T-Zacke im Spannungselektrokardiogramm.

Die beiden Methoden wiesen mit den zwei erwähnten Ausnahmen stets in die gleiche Richtung. Die Grösse der Ausschläge war aber verschieden, wie das bei dem ungleichen Angriffspunkt der Methoden kaum anders zu erwarten war: Herr Kahlson misst ausschliesslich vom Herzen abhängige Änderungen der elektrischen Vorgänge. Die Methode nach Veil und Heilmeyer beruht auf dem weit verwickelteren Geschehen einer Veränderung des Blutkreislaufs in der Leber und ihrer Farbstoffbildung.

Sicher ist daran das Herz auch in erster Linie beteiligt, das Auseinandergehen der Methoden weist aber auf das Mitwirken anderer Faktoren bei der Farbwertprüfung hin. Es sei nur an die von Herrn Heilmeyer betonte verschiedene Organempfindlichkeit erinnert. Die Verbindung beider Methoden lässt weitere Einblicke in den Mechanismus der Herzinsuffizienz erhoffen.

Herr Schliephake (Jena):

Im Anschluss an die Ausführungen von Herrn Kahlson kann ich berichten, dass ich in der Medizinischen Klinik Jena schon reichlich Erfahrungen mit dem Spannungszillographen sammeln konnte.

Die günstigen Erfahrungen des Vorredners kann ich vollauf bestätigen. Vor allem ist es sehr wertvoll, dass man durch geeignete Einstellung des Apparates jede beliebige Zackengrösse erreichen kann, ohne dabei eine überaperiodische Seite oder sonstige Misshelligkeiten in Kauf nehmen zu müssen. Bei manchen Fällen von Vorhofflimmern kommen im gewöhnlichen Ekg. die kleinen Vorhoffswellen kaum oder überhaupt nicht zur Darstellung oder sind von kleinen Verzitterungen bis zur Unkenntlichkeit entstellt. Auch der jeweilige Feuchtigkeitsgrad der Haut und die Durchblutung der Unterhaut sind besonders auf die langsam verlaufenden Zacken von Einfluss, wohl durch Änderung der Kapazitäts- und Leitungsverhältnisse.

Eine Kurve soll das kurz zeigen.

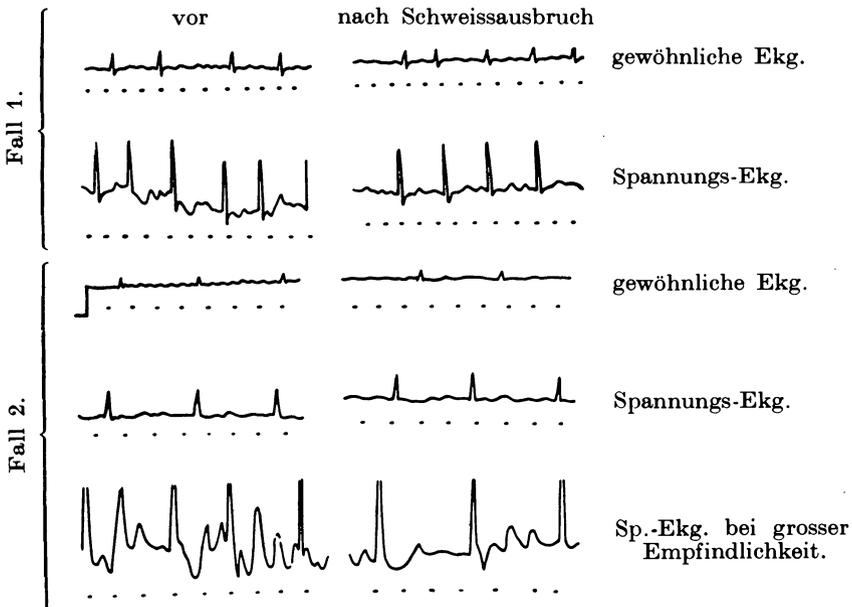


Abb. 1.

Die Stromkurven sind von Kranken mit sehr trockener Haut mit Nadelelektroden in Ableitung 2 aufgenommen. Nach der ersten Aufnahme wurde unter Belassung der Elektroden an der gleichen Stelle ein Lichtbügel über die Beine gestellt, bis Schweissabsonderung eintrat. In diesem Zustand wurde ein zweites Ekg. bei völlig unveränderter Apparatur aufgenommen. In den beiden mit dem gewöhnlichen Saitengalvanometer (Empfindlichkeit 1 cm/Millivolt) aufgenommenen Kurven sieht man, wie die Vorhofswellen nach der Erhitzung kleiner und undeutlicher geworden sind; bei Fall 1 sind auch die R-Zacken etwas niedriger geworden. Im Spannungsekg. sind dagegen keine wesentlichen Unterschiede zu verzeichnen; es ist also in weitgehendem Maß unabhängig von dem Zustand der Haut. Auch geben die Kurven an sich schon die kleinen Wellen viel deutlicher wieder als die mit dem einfachen Saitengalvanometer gewonnenen. Die unterste Kurve endlich ist nach Herausnahme eines weiteren Nebenschlusses aus dem Stromkreis aufgenommen; die R-Zacken sind jetzt so gross, dass sie über den Registrierstreifen weit hinausgehen, und die Vorhofswellen lassen durch ihre ausserordentliche Grösse und Deutlichkeit jede gewünschte Einzelheit erkennen. Zu den Erfahrungen mit Strophanthin möchte ich noch bemerken, dass ich auch nach intravenöser Einspritzung von Cholin in manchen Fällen Grösserwerden der R-Zacken beobachtet habe.

LXXXI.

## Zentral-nervöse Einflüsse auf die Regulierung der Gesamtzirkulationsgrösse.

Von

Gollwitzer-Meier (Frankfurt a. M.).

Bei Zunahme der Oxydationsprozesse im Körper, die Mehranforderungen an den Gastransport stellen, wird eine gesteigerte Sauerstoffzufuhr zum Gewebe, ein gesteigerter Kohlensäureabtransport nicht nur durch eine entsprechende Verteilung des Blutes in der Peripherie ermöglicht, sondern auch durch eine den Anforderungen der Gewebe entsprechende Veränderung der Gesamtzirkulationsgrösse, des Herzminutenvolumens. Leider wissen wir bis jetzt fast gar nichts darüber, wie der Körper sein Minutenvolumen reguliert. Es besteht die Möglichkeit, dass der regulatorisch wirksame Reiz in der Peripherie angreift, also direkt am Herzen oder an den Gefässen, oder dass er am Zentralnervensystem angreift.

Welches der regulatorisch wirksame Reiz ist, zeigen die Bedingungen, unter denen sich das Herzminutenvolumen ändert. Es nimmt z. B. zu bei Vermehrung der Kohlensäurespannung, bei Abnahme der Sauerstoffspannung im Blut, um es ganz allgemein zu sagen, bei Reaktionsveränderungen nach der sauren Seite, also unter denselben Bedingungen, unter denen auch die Atemgrösse zunimmt. Dies würde also heissen, dass Atmung und Kreislauf durch ein und denselben Reiz reguliert werden. Bei den engen Beziehungen zwischen Atmung und Kreislauf, die beide im Dienst der Sauerstoffversorgung der Gewebe

stehen, erscheint dies eigentlich fast als Selbstverständlichkeit. Da Atmung und Kreislauf unter dem Einfluss desselben Reizes meist parallele Veränderungen eingehen, so erscheint es zunächst sehr nahelegend, die Atemveränderungen direkt für die beobachteten Veränderungen des Herzminutenvolumens verantwortlich zu machen in dem Sinne, dass die durch Säuerung hervorgerufene Hyperpnoe durch verstärkte Ansaugung des Blutes zum Herzen zur Zunahme des Herzminutenvolumens führt. So einfach liegen die Verhältnisse aber nicht, denn es kann das Minutenvolumen auch während einer Apnoe zunehmen, es steigt bei Kohlensäureeinatmung trotz intensivster Hyperpnoe nicht und nimmt bei einer Überventilation eher ab.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben ergeben, dass bei Säuerung des Blutes das Minutenvolumen zunimmt (vorausgesetzt, dass nicht wie bei Kohlensäureeinatmung Vagusreflexe eine Rolle spielen). Sie haben aber auch weiter ergeben, dass man dieselbe Zunahme des Minutenvolumens auch erhalten kann, ohne dass man die Reaktion des Blutes nach irgendeiner Seite verändert, und zwar dadurch, dass man lediglich eine Reaktionsverschiebung im Bereich der medullären Kreislaufzentren herbeiführt durch subdurale bzw. subokzipitale Injektionen kohlen-säurehaltiger Lösungen (NaCl mit Kohlensäure gesättigt oder  $\text{NaHCO}_3$  macht saure Reaktion im Gewebe). Man muss sich dann vorstellen, dass die undissoziierte Kohlensäure in die Medulla hereindiffundiert und dort durch Dissoziation eine Reaktionsverschiebung nach der sauren Seite herbeiführt. Diese Vorgänge sind von der Atmungsphysiologie durchaus bekannt. Nun können wir allerdings aus methodischen Gründen die Reaktion in diesen Zentren noch nicht fortlaufend messen. Um aber andererseits doch einen Anhaltspunkt dafür zu haben, dass im Bereich der Medulla wirklich Reaktionsverschiebungen nach der gewünschten Seite auftraten, haben wir in unseren Versuchen immer die Atemveränderungen mitregistriert unter der Voraussetzung, dass bei Zunahme der Azidität im Bereich der Atemzentren das Atemvolumen steigt und dass die Reaktionsverschiebungen in den benachbarten Atem- und Kreislaufzentren dieselben waren.

Dabei ergab sich nun, dass bei Zunahme der Azidität im Bereich der Kreislaufzentren der Vagustonus abnimmt, bei Alkaleszierung zunimmt, und nicht, wie das Traube, Hill und Flack und zahlreiche spätere Untersucher annahmen, bei Säuerung zunimmt. Auch Erhöhung der Kohlensäurespannung im Blut macht zentral eine Verminderung des Vagustonus, also Zunahme der Herzfrequenz. Würde Säuerung wirklich den Vagustonus steigern, so könnte z. B. bei Muskelarbeit das Minutenvolumen nicht zunehmen. Trotz der Verminderung des Vagustonus, der Frequenzzunahme, wird das Schlagvolumen nicht kleiner, sondern grösser, das Herzminutenvolumen steigt entsprechend. Dies ist um so auffallender, als gleichzeitig der arterielle Widerstand zunimmt, der Blutdruck steigt. Diese Blutdrucksteigerung ist nicht Folge der Zunahme des Minutenvolumens, sondern Folge einer Reizung des Vasomotorenzentrums durch die stattfindende Säuerung.

Die wichtigsten experimentellen Tatsachen bei Säuerung im Bereich der Kreislaufzentren sind also: Verminderung des Vagustonus, Anstieg des arteriellen Drucks durch Reizung des Vasomotorenzentrums, Zunahme des Minutenvolumens.

Die weitere Frage ist nun allerdings, wie derartige Veränderungen des Minutenvolumens vom Zentrum überhaupt ausgelöst werden können, da sie nicht nur von der Dynamik des Herzens abhängen und dem arteriellen Widerstand, sondern ganz besonders noch von der Grösse des venösen Rückflusses zum Herzen und es sich mit unseren bisherigen Vorstellungen schlecht vereinbaren lässt, dass dieser vom Zentrum aus reguliert werden kann.

Hier geben Untersuchungen über das Verhalten des Venendrucks Aufschluss. Der Venendruck nimmt bei einer zentralen Säuerung nicht ab, sondern zeigt eher eine leichte Neigung anzusteigen. Dies ist deshalb auffallend, weil Zunahme der Atemgrösse (willkürliche Überventilation), Verminderung des Venendrucks oder Ausschaltung desselben (Vagusdurchschneidung, Atropinisierung) zur Verminderung des Venendrucks führen, bei nur kurz dauernder, geringer Zunahme des Minutenvolumens, und zwar einfach deshalb, weil der venöse Rückfluss dabei nicht gesteigert wird. Dass bei einer Säuerung im Bereich der Kreislaufzentren trotz vergrößerter Atmung, trotz verminderten Vagustonus der Venendruck nicht sinkt, weist darauf hin, dass hier noch etwas anderes mit hinzukommt, nämlich eine Steigerung des venösen Rückflusses zum Herzen. Wahrscheinlich beruht sie auf der gleichzeitigen Reizung des Vasomotorenzentrums.

Es scheinen die Verhältnisse also so zu liegen, dass bei Säuerung im Bereich der Kreislaufzentren die Zunahme des Minutenvolumens nicht etwa durch die Reizung eines bestimmten Zentrums zustande kommt, das etwa die Aufgabe der Regulierung des Minutenvolumens besässe, sondern dadurch, dass auf ein und denselben Reiz eine Reihe von Zentren gleichzeitig anspricht. Verminderung des Vagustonus macht Zunahme der Herzfrequenz, der Kontraktilität, beeinflusst die Herzdynamik. Dadurch allein nimmt das Minutenvolumen noch nicht zu. Es werden dadurch lediglich am Herzen die notwendigen Voraussetzungen dafür geschaffen, dass das Minutenvolumen zunehmen kann. Soll es dann aber wirklich zunehmen, so muss auch der venöse Rückfluss gesteigert werden und das ist eine Angelegenheit der Peripherie, die unter dem Einfluss des Vasomotorenzentrums steht. Man müsste dann allerdings annehmen, dass das Vasomotorenzentrum nicht nur den arteriellen Druck, sondern auch den venösen Druck beeinflusst. Für diese letztere Annahme existieren bis jetzt keine experimentellen Grundlagen. Vielleicht sprechen aber doch eigene Beobachtungen an kurarisierten Tieren dafür, bei denen man nach Sistieren der Atmung nicht nur rhythmische Schwankungen des arteriellen Drucks als Ausdruck einer Reizung des Vasomotorenzentrums beobachten kann, sondern auch rhythmische Schwankungen des venösen Drucks.

Die Voraussetzung dafür, dass dieser reichlich komplizierte zentrale Regulationsmechanismus bei Säuerung wirklich zu einer Steigerung des Minutenvolumens führt, ist aber natürlich ein normal funktionierendes Herz- und Vasomotorensystem. Bei insuffizienten Herzen wird trotz gesteigertem Rückfluss des Blutes zum Herzen das Minutenvolumen nicht steigen, und ebensowenig wird es bei insuffizientem Vasomotorensystem zunehmen, trotz gesteigerter Frequenz und trotz erhöhter Kontraktilität, wenn der venöse Rückfluss ausbleibt.

## LXXXII.

## Über die Resynthesefähigkeit der Warmblütermuskulatur unter pathologischen und pharmakologischen Bedingungen.

Von

Hans Perger (Freiburg i. Br.).

Embden und seine Schüler haben gezeigt, dass unter den verschiedensten Bedingungen im Muskel bestimmte Veränderungen vor sich gehen, die dadurch ausgezeichnet sind, dass die Muskulatur nicht mehr in der Lage ist, in der sonst üblichen Weise aus Kohlenhydrat und anorganischem Phosphat Hexose-Phosphorsäure zu bilden. Zur Messung der Resynthesefähigkeit bediente man sich der Eigenschaft des Muskels, unter Zugabe von bestimmten Ionen (z. B. Fluor oder Kalzium) Phosphorsäure (Ph-S) mit Kohlenhydraten im gepufferten Milieu zu verestern. Um ein zahlenmäßiges Beispiel zu nennen: In frischer zerkleinerter Eskulentenmuskulatur findet man etwa 300 mg% anorganische Ph-S, unter der Einwirkung von synthesebegünstigendem Fluorid geht diese Menge in zwei Stunden auf 200 mg% zurück; die verschwundenen 200 mg% sind zu einem Kohlenhydrat-Phosphor-Ester aufgebaut.

Es hatte sich aber gezeigt, dass beim „Altern“ zerkleinerter Muskulatur, beim Absterben isolierter Muskeln und besonders bei ermüdender Tätigkeit die Synthesefähigkeit beträchtlich abnimmt und in der Folge hatten dann Lange und ich in weitgehender Unabhängigkeit voneinander festgestellt, dass auch die Muskeln kranker Tiere in hohem Maße die Fähigkeit zur Resynthese verloren hatten.

Nachdem nun Eppinger einerseits bei Herzfehlerkranken schon nach geringen Arbeitsleistungen einen ungewöhnlich hohen und anhaltenden Anstieg von Blutmilchsäure gefunden hatte und andererseits den Nachweis erbracht hatte, dass die Erscheinungen der Insuffizienz einer Säurevergiftung gleichen, erschien es wichtig, die Säurewirkung auf die Resynthese zu untersuchen.

Hierfür wurden Hammel benutzt, die im Rahmen anderer Untersuchungen der Klinik durch perorale Infusion mehrerer 100 ccm 2%iger Salzsäure vergiftet waren. Diesen Tieren, die in leichter Äthernarkose aufgebunden waren, wurde vor Beginn des eigentlichen Versuchs ein kleines, möglichst fett- und bindegewebsfreies Muskelstück aus dem Oberschenkel entnommen und in der fein zerkleinerten Muskulatur die sofort vorhandene anorganische Ph-S und die nach zwei Stunden unter Einwirkung des synthesebegünstigenden NaF noch vorhandene Ph-S bestimmt. Auf der Höhe der Vergiftung wurde ein entsprechendes Muskelstück der anderen Seite in gleicher Weise behandelt. Aus der Differenz zwischen den beiden Ph-S-Werten ergab sich dann das Maß der Resynthese. Es zeigte sich in den verschiedenen Versuchen gleichsinnig, dass es in der zuerst entnommenen Muskulatur unter Fluorid-einwirkung zu einem erheblichen Absinken des Wertes für die freie Ph-S kam, der zahlenmäßig dem entspricht, was früher für Warmblütermuskulatur gefunden wurde. In der zweiten Muskelportion dagegen war die Resynthese ganz beträchtlich vermindert. Wenn auch der Anfangswert für die anorganische Ph-S dort stets etwa 10% höher lag, so wurden nach zwei Stunden Werte gefunden, die den Anfangswert nur bei den hohen Fluorid-Konzentrationen unterboten, bei den geringen dagegen keine Synthese hervorriefen, sondern sogar die Aufspaltung der im Muskel vorhandenen Hexose-Phosphorsäure nicht zu verhindern vermochten. In einem Testversuch habe ich mich natürlich überzeugt, dass das Resultat nicht auf die allgemeinen Versuchsbedingungen zurückgeführt werden konnte (Aufbinden, Narkose usw.).

Entsprechend dem Ausgangspunkt unserer Versuche — eben hinsichtlich der Beziehung zum Herzfehler — musste nun untersucht werden, ob den üblichen Herzmitteln eine synthesefördernde Wirkung zugebilligt werden könnte, wodurch also die Störung reversibel gemacht werden könnte. Diese Vermutung lag an sich nahe, da aus Versuchen der Freiburger Klinik, über die an anderer Stelle dieser Tagung berichtet wurde, hervorgeht, dass es einerseits unter der Digitaliswirkung zu einer Einsparung von Phosphat kommt und andererseits eine Verminderung des Debts im Sinne Hills bei einer Arbeitsleistung nachgewiesen werden konnte. Während einer Expositionszeit von zwei Stunden befanden sich je 1 g Muskel in Suspensionen, die neben den früher angegebenen Mengen Natrium-Fluorid teils eine Zugabe von wenigen Milligrammbruchteilen von Herzmitteln enthielten. Die Wahl der Präparate war dadurch etwas beschränkt, dass sich herausstellte, dass die Anwesenheit von Alkohol nicht indifferent war. Es kamen also nur reinste kristallinische Produkte zur Untersuchung. Dabei zeigte sich, dass sowohl die Zugabe von Strophanthin als auch von Scillaren keine einheitliche Wirkung erkennen liessen. Dagegen ergab sich aus der Reihe der wasserlöslichen Digitalispräparate, beim Digipurat stets und zwar sowohl am Skelett- als auch am Herzmuskel eine deutliche Steigerung der Fluoridsynthese, die beim Skelett am stärksten war und dort bis zu 20% betrug. Diese Befunde sind wohl deshalb besonders bemerkens-

wert, als sie im Gegensatz zu den schnell wirkenden Herzmitteln den Digitalispräparaten mit ihrer langsam auftretenden aber anhaltenden Wirkung einen neuen extrakardialen Angriffspunkt zuschreiben.

Zum Schluss sei noch von einem Versuch berichtet, bei dessen Durchführung drei Hasen aus einem Wurf täglich mit der gleichen Menge Milch gefüttert wurden. Daneben wurden dem einen Tiere pro Tag 0,3 g HCl eingeflösst, dem andern 0,02 g Digitalis als Infus verabfolgt. Als die Tiere nach sechs Tagen getötet wurden, konnte im Fluoridsynthese-Versuch in der Muskulatur des Säuretieres gegenüber dem Normaltier kein erkennbarer Unterschied festgestellt werden; der Vergleich des Normaltieres mit dem Digitalistier ergab aber, dass bei annähernd gleichem Anfangsgehalt an anorganischer Ph-S (zwischen 260 und 270 mg%) unter m<sup>8</sup> NaF sich die Menge Ph-S bei dem Normaltier auf 160, bei dem Digitalistier dagegen auf 140 mg% herabminderte.

Zusammenfassend haben also die Untersuchungen den Nachweis gebracht, dass unter dem Einfluss einer Übersäuerung des Organismus es zu einer Verminderung der Resynthesefähigkeit kommt und dass die Digitalisstoffe in der Lage sind, die Fluoridsynthese in vitro zu verbessern, also die erstgenannte Störung wenigstens teilweise reversibel zu machen.

#### LXXXIII.

### Über den Wert und die Brauchbarkeit der Äthyljodidmethode (Henderson und Haggard) zur Ermittlung des Minutenvolumens.

Von

Hans Baumann (Düsseldorf).

Mit 2 Tabellen.

Die Äthyljodidmethode nach Henderson und Haggard zur Ermittlung des Minutenvolumens, welche die einzige Methode darstellt, die ohne Mithilfe des Patienten anwendbar ist, und dadurch für alle klinischen Fragen des Kreislaufs einen ungeheueren Fortschritt bedeutet, hat in den wenigen Jahren seit ihrer Veröffentlichung eine reiche Kritik erfahren.

Neben Forschern, die sich als begeisterte Anhänger der Methode bekennen, hat es nicht an solchen gefehlt, die die Hauptgrundlagen der Methode angegriffen haben.

Diese Hauptgrundlagen sind folgende:

1. Es darf auf venösem Blute kein Äthyljodid mehr in die Lungen zurückkehren.
2. Der Verteilungskoeffizient, also jene Zahl, die angibt, wie gross die im Lungenblut absorbierte Äthyljodidmenge bei bekannter Äthyljodidmenge in der Alveolarluft ist, muss als Konstante genau bekannt sein.

3. Es muss möglich sein, einen richtigen Mittelwert für die Alveolarluft zu bekommen.

Während Henderson und Haggard sowie Mobitz und Grosse in ihren Arbeiten gezeigt haben, dass diese Bedingungen tatsächlich erfüllt sind, kommen andere Autoren auf Grund ihrer Untersuchungen zum gegenteiligen Schluss.

Als erste machten Moore, Hamilton und Kinsman geltend, dass sie während der Äthyljodidatmung ein Ansteigen der Werte für Expirationsluft und Alveolarluft beobachten konnten. Dies führten sie auf eine Anreicherung des Äthyljodids im venösen Blut zurück. Die Beobachtung wurde von Kaup und Grosse bestätigt, doch fanden sie, dass der Anstieg nicht ad infinitum weitergeht, sondern dass nach etwa 20 Minuten eine Konstanz der Werte erreicht wird. Um die langsame Erreichung des Konstanzwertes zu erklären, nahmen Kaup und Grosse an, dass zuerst eine Sättigung an Äthyljodid im Blute und in den Geweben stattfinden müsse. Dieser Sättigungswert ist dann natürlich im venösen Blut auch vorhanden. Demnach würden Aufnahme, Zerstörung und Ausscheidung des neu aufgenommenen Jodäthyls im Blut und in der Alveolarluft auf Grund eines Jodäthylspiegels im Blute geregelt. Henderson und Haggard kommen in einer neueren Arbeit zu einer ähnlichen Erklärung. Ob diese Auffassung jedoch richtig ist, bedarf weiterer experimenteller Arbeiten. Jedenfalls steht fest, dass man nach ca. 20 Minuten zu konstanten Werten für das Minutenvolumen kommt, die ca. 30% tiefer liegen als jene, die in den ersten zehn Minuten gewonnen werden.

Der einwandfreie Beweis dafür, dass das venöse Blut wirklich Äthyljodid enthält, ist unseres Erachtens nach bis jetzt noch nicht erbracht. Äthyljodid ist im Blut nur in sehr geringer Konzentration vorhanden. Alle bisher angewandten Methoden der direkten Jodäthylbestimmung im Blut müssen als durchaus unzulänglich bezeichnet werden, vor allem diejenige Methode, die bislang fast durchweg angewandt worden ist, bei der ein Luftstrom durchs Blut getrieben und dann durch die Jodpentoxydröhre geschickt wird. Versuche, die gemeinsam mit Lauter angestellt wurden, lehrten uns, dass auch der Luftstrom, der durch solches Blut getrieben wird, das nicht mit Äthyljodid in Berührung gekommen ist, aus dem Blut reichlich Substanzen mitreißt, die das Jodpentoxyd reduzieren, so dass diese Methode zur Bestimmung des Äthyljodids im Blut völlig unzureichend ist. Über das Wesen dieser Substanzen ist uns noch nichts bekannt, es sei nur kurz erwähnt, dass sie bei bestimmten Erkrankungen in vermehrter Menge aufzutreten scheinen. Im Hinblick auf die Ungenauigkeit der bisherigen Methoden ist es nun aber durchaus möglich, dass im venösen Blut gar kein Äthyljodid vorhanden ist und dass sonst irgendwie ein Gleichgewichtszustand in den ersten Minuten erreicht werden muss. Injektionen grösserer Mengen Äthyljodid in die Bauchorta des Hundes führten in unseren Versuchen zu keiner Äthyljodidausscheidung in der Lunge.

Ich komme nun zur zweiten wichtigen Grundlage der Methode, dem Verteilungskoeffizienten. Während diese Grösse von Henderson und Haggard als zwei angegeben wurde, fanden andere Autoren ebenfalls durch die Anwendung direkter chemischer Bestimmungsmethoden einen höheren Verteilungskoeffizienten. Starr und Gamble glauben sogar nachweisen zu können, dass der Verteilungskoeffizient bei verschiedenen Personen verschieden gross ist.

Auch die dritte Hauptgrundlage der Methode, die richtige Gewinnung der Alveolarluft mittels eines besonderen Ventils, hat verschiedene Angriffe erfahren. Während Henderson an Hand von Experimenten den Nachweis erbringt, dass das von ihm angegebene Ventil einen richtigen Mittelwert an Alveolarluft liefert, glaubt H. Barcroft auf Grund früherer Arbeiten an Kroghs und Lindhards zeigen zu können, dass die mit der Hendersonschen Methode erzielten Werte um 25% vom richtigen Mittelwert abweichen.

Da die Untersuchungen über die Richtigkeit der drei Grundlagen infolge der unzureichenden Methodik zu keinem einheitlichen Resultat geführt haben, hielten wir es für zweckmässig, jenen wohl heute sichersten Weg der Nachprüfung zu beschreiten, indem wir die Äthyljodidmethode mit der Fickschen Methode am Tier verglichen.

Bereits Mobitz und Grosse fanden bei gleichzeitiger Anwendung der Äthyljodidmethode und der Fickschen Methode am Kalb eine vorzügliche Übereinstimmung der Ergebnisse.

Durch Verkleinerung des toten Raumes des Ventils ist es uns möglich geworden, eine Reihe von Versuchen an grossen Hunden durchzuführen. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigt Ihnen folgende Tabelle:

Tabelle I.

Hund	Datum	Zeit	Minuten- volumen nach Henderson	Minuten- volumen nach Fick
I. 28 kg	14. 2. 28	18 <sup>45</sup>	2,42	2,54
II. 23 „	21. 2. 28	20 <sup>10</sup>	3,89	3,85
II. 23 „	21. 2. 28	22 <sup>25</sup>	2,83	2,48
III. 23 „	23. 2. 28	13 <sup>05</sup>	2,48	2,32
IV. 20 „	28. 2. 28	15 <sup>00</sup>	2,38	2,03
IV. 20 „	28. 2. 28	17 <sup>00</sup>	2,28	2,22
IV. 20 „	28. 2. 28	18 <sup>00</sup>	1,92	1,96
IV. 20 „	28. 2. 28	19 <sup>30</sup>	1,88	1,77
V. 17 „	1. 3. 28	12 <sup>50</sup>	1,485	1,27
VI. 30 „	13. 3. 28	15 <sup>20</sup>	3,35	3,76

Diese Zahlen liefern den genügenden Beweis für die Gültigkeit der Methode. Es sei hier noch darauf hingewiesen, dass Brocklehurst, Haggard und Henderson jüngst in einer Arbeit Zahlen für das Minutenvolumen brachten, die gleichzeitig mittels der Äthyljodidmethode und

mittels der CO<sub>2</sub>-Methode nach Christiansen, Douglas und Haldane gewonnen wurden und die ebenfalls ausgezeichnete Übereinstimmung zeigen.

Die Richtigkeit der Äthyljodidmethode wird nun noch weiterhin bestätigt durch die Gleichmäßigkeit der Ergebnisse beim gleichen Individuum unter gleichen Bedingungen, selbst dann, wenn zwischen den einzelnen Untersuchungen ein grösserer Zeitraum liegt. Diese Gleichmäßigkeit geben alle Autoren zu, vor allem sind es aber Cullis, Rendel und Dahl, die dafür sehr eindrucksvolle Zahlen liefern. Die nächste Tabelle zeigt Ihnen Zahlen, die in gemeinsamen Untersuchungen mit Lauter gefunden wurden. Diese Zahlen sind nur ein kleiner Auszug aus den 850 Versuchen, die bisher mit der Äthyljodidmethode von uns am Menschen angestellt worden sind, von denen ein Teil bereits veröffentlicht ist und von denen weitere in Kürze folgen werden.

Tabelle II.

Protokoll Nr.	Name, Geschlecht	Datum	Minuten- volumen in l	Schlag- volumen in ccm	Differenz in %
179	F. ♂	12. 11. 26	7,99	104,0	
371	F. ♂	15. 3. 27	7,78	105,0	— 2,63
258	M. ♀	21. 1. 27	5,04	58,0	
259	M. ♀	21. 1. 27	4,95	56,2	— 1,78
137	M. ♀	13. 9. 27	6,52	92,0	
138	M. ♀	13. 9. 27	6,40	94,0	— 1,84
279	S. ♂	3. 2. 27	10,30	95,5	
280	S. ♂	4. 2. 27	10,64	108,5	+ 3,20
372	N. ♂	15. 3. 27	7,95	108,0	
374	N. ♂	16. 3. 27	7,98	95,0	+ 0,37
465	S. ♀	4. 6. 27	6,55	72,0	
466	S. ♀	7. 6. 27	6,55	70,0	0
82	W. ♂	27. 8. 26	7,20	116,0	
84	W. ♂	27. 8. 26	7,02	116,0	— 2,57
324	W. ♂	22. 2. 27	8,35	91,0	
325	W. ♂	22. 2. 27	8,39	93,5	+ 0,48

Zusammenfassend lässt sich demnach sagen, dass die Äthyljodidmethode nach Henderson-Haggard bei guter Durchführung mit Sicherheit Grössen für das Minutenvolumen liefert, die zum mindesten einen guten Vergleich der Kreislaufgrösse sowohl zwischen verschiedenen Individuen, als vor allem auch beim gleichen Individuum unter verschiedenen Bedingungen zulassen. Damit haben wir eine Methode der Kreislaufbestimmungen, die über alle klinischen Fragen beim Kreislauf, wie sie vor allem in den letzten Jahren von Eppinger aufgeworfen worden sind, leichter Aufschluss gibt als die bis jetzt angewandten Methoden.

## LXXXIV.

**Die Funktion des Herzens bei Hypertonie und Arteriosklerose.**

Von

Dr. Fritz Lange (München).

Mit 1 Abbildung.

Die von mir festgestellten Reaktionen der Blutgefäße bei Arteriosklerose und Hypertonie legten die Frage nahe, wie weit das Herz an den Veränderungen beteiligt ist.

Bei reiner Arteriosklerose, d. h. bei Arteriosklerose ohne Erhöhung des Blutdruckes, findet sich eine charakteristische Form des Herzens. Das Herz liegt schlaff auf dem Zwerchfell und erscheint dadurch besonders nach links verbreitert bei geringer Höhe. Man sieht diese Form auch ohne jede Dilatation. Sie kommt bei mageren und fetten Arteriosklerotikern vor. Es handelt sich dabei nicht um einen Zwerchfellhochstand. Entsprechende Formen hat Herr August Hoffmann als Greisenherzen beschrieben und abgebildet. Sie finden sich auch bei jüngeren Arteriosklerotikern.

Es handelt sich bei diesen Verbreiterungen des Herzens nicht um eine Hypertrophie des Herzmuskels. Wie Herr Dr. Wehner an unserer Klinik durch Wägungen feststellte, fand sich bei reiner Arteriosklerose niemals eine Gewichtszunahme, wenn es sich nicht um eine Komplikation durch Klappenfehler oder Blutdrucksteigerung handelte. Die Herzhypertrophie fehlte auch in Fällen vorwiegender Sklerose des Splanchnikusgebietes und der Aorta thoracica descendens, wenn keine Blutdrucksteigerung vorlag. Die abweichenden Ergebnisse in den bekannten Untersuchungen der Herren Hasenfeld und Hirsch dürften wohl darin ihre Erklärung finden, dass infolge des damaligen Mangels einer brauchbaren Blutdruckmessmethode Fälle mit geringer Blutdrucksteigerung nicht ausgeschlossen werden konnten.

## Diapositiv.

Ich zeige Ihnen ein Bild eines so breiten und niedrigen Arteriosklerotiker-Herzens. Der Querdurchmesser ist grösser als der Längsdurchmesser. Daneben das birnförmige Herz des Hypertonikers. Es hat durch Hypertrophie des linken Herzens an Breite und Höhe zugenommen. Der Längsdurchmesser ist grösser als der Querdurchmesser. Ich darf bitten, auch gleich einen Blick auf die charakteristische Aortenform zu werfen. Die Aorta des Arteriosklerotikers ist kurz, schattentief und verbreitert. Die des Hypertonikers schlank und verlängert bis zur Cooperscherenform.

Diese Herzform bei Arteriosklerose entspricht durchaus der bei Herzinsuffizienz, ohne dass immer eine Herzinsuffizienz nachweisbar wäre. Freilich ist die Herzform bei Arteriosklerose auch meist mit einer nachweisbaren Herzinsuffizienz verknüpft. Statistisch fanden wir, wenn wir alle Fälle mit Blutdrucksteigerung ausschieden, unter 341 Arteriosklerotikern nur 89 ohne nachweisbare Herzinsuffizienz, d. h. nur 26% der Arteriosklerotiker ohne Insuffizienz.

Arbeitsversuche liessen bei reiner Arteriosklerose von der Norm abweichende Reaktionen erkennen, auch wenn Insuffizienzerscheinungen fehlten. Arteriosklerotiker mit diesem Herzen lassen bemerkenswerterweise bei Arbeitsversuchen keine Blutdrucksteigerung erkennen. Hierbei

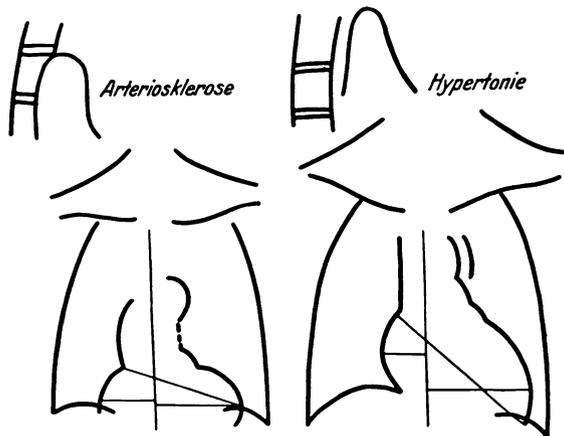


Abb. 1.

spielt allerdings die verminderte Reaktion der Gefässe eine grosse Rolle. Ob sie allein verantwortlich zu machen ist, steht dahin. Von Interesse gerade im Gegensatz zum Normalen ist dabei die mangelnde Steigerung der Pulsfrequenz. Es ist das eine besondere Note im Bilde der Arteriosklerose bei mässiger Arbeitsleistung. Dafür pflegt eine beträchtliche und langanhaltende Steigerung der Atemfrequenz schon bei mässiger Arbeitsleistung einzutreten.

Lassen wir diese Arteriosklerotiker grössere Arbeitsleistungen ausführen, so werden in der grossen Mehrzahl der Fälle vorher nicht erkennbare Insuffizienzerscheinungen deutlich.

Die geringe Widerstandsfähigkeit des Arteriosklerotikerherzens findet in diesen Untersuchungen seine Bestätigung.

Zu einem ganz anderen Ergebnis führten dieselben Untersuchungen bei reiner Hypertonie, d. h. in Fällen von Hypertonie ohne nachweisbare Arteriosklerose irgend eines Gefässgebietes ohne klinisch erkennbare Nierenstörung.

Die charakteristische hohe straffe Form des Herzens zeigte ich schon im Bilde. Niemals fehlte bei Wägungen die Gewichtszunahme

des linken Herzens, ein sicheres Zeichen, dass von dem Herzen vermehrte Arbeit geleistet wurde. Klinisch konnten wir in keinem Falle von reiner Hypertonie eine Herzinsuffizienz nachweisen. Bei unseren Arbeitsversuchen bei reiner Hypertonie, also meist beginnenden Erkrankungen, fand sich immer eine starke Zunahme der Pulsfrequenz gerade im Gegensatz zum Arteriosklerotiker. Vom Standpunkt des Patienten gesprochen: Der Arteriosklerotiker wird kurzatmig, der Hypertoniker bekommt Herzklopfen. Die Steigerung des Blutdruckes ist nach den Arbeitsversuchen beträchtlich viel stärker als beim Normalen und hält meist noch an, wenn Puls und Atmung zur Ruhezahl zurückgekehrt sind.

Im Gegensatz zur Arteriosklerose zeigen Kranke mit Hypertonie dieser Art keinerlei Zeichen einer Herzinsuffizienz, das Herz antwortet vielmehr auf vermehrte Ansprüche mit gesteigerter Arbeit.

Legt man dem Studium der Herzverhältnisse bei Arteriosklerose und Hypertonie reine Fälle zugrunde, die unter der Gesamtzahl eine kleine Minderheit bilden, so ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung der Reaktion des Herzens mit der Reaktion der Blutgefäße: bei reiner Arteriosklerose immer eine verminderte, bei reiner Hypertonie immer eine vermehrte Reaktion.

## LXXXV.

### **Die hämodynamischen Auswirkungen der Verengung kleinster Gefäße.**

Von

**Paul Martini und Alexander Pierach (München).**

Die Grösse der Herzarbeit ist in erster Linie abhängig von dem Widerstand, den das Blut beim Strömen durch das Gefäßsystem an den kleinen Arterien und Arteriolen findet. Jede, auch nur die kleinste Verengung dieser Gefäße von einem Durchmesser von 0,3 bis 0,1 mm muss an die Herzarbeit unverhältnismäßig hohe Anforderungen stellen. In unzähligen Arbeiten hat man seit langem durch Experiment und Rechnung zu klären versucht, wie sich bei Veränderung des Querschnitts die Durchflussmengen und die Drucke zueinander verhalten.

Poiseuille hat als erster durch seine bekannten Versuche gefunden, dass beim Wasser die Durchflussmenge durch enge Röhren abhängig ist vom Quadrat des Querschnitts, der Länge der Röhre und der Viskosität der Flüssigkeit. Von unserem Standpunkt interessiert uns, ob dies beim Blut mit seiner etwa vier bis fünffach höheren Viskosität auch der Fall ist. Muss also auch im Organismus bei einer minimalen Verengung der Gefäße der Blutdruck im quadratischen Verhältnis dazu ansteigen, wenn dieselbe Blutmenge durch die nun verengten Kapillaren fließen soll? Ist das Kreislaufsystem tatsächlich so

empfindlich gegen kleinste Schwankungen der Gefässkaliber? Eine grosse Reihe von Autoren haben sich mit diesem Problem beschäftigt, und sind dabei zu teils widersprechenden Resultaten gekommen. Die meisten haben gefunden, dass auch das Blut den allgemeinen Strömungsgesetzen unterworfen ist. Viele aber unter diesen, auch Hess und Dennig und Watson, kamen zu dem Resultat, dass beim Blut die Verhältnisse noch ungünstiger liegen als beim Wasser oder Serum. Das Kreislaufsystem wäre danach gegen Lumenschwankungen noch empfindlicher als jedes andere hydrodynamische System.

Wegen der grossen Wichtigkeit dieser Frage und des Interesses, das diese Probleme in letzter Zeit wieder gefunden haben, haben wir sie nochmals einer experimentellen Prüfung unterzogen.

Dabei konnten wir zunächst zeigen, dass die vielfach widersprechenden früheren Resultate zum grössten Teil wohl durch experimentelle Fehler bedingt waren. Es wurde mit viel zu kleinen Drucken gearbeitet. Deshalb konnte nie mit Sicherheit eine Sedimentierung in den Kapillaren der roten Blutkörperchen verhindert werden. Erst bei grossen Durchflussgeschwindigkeiten, wie wir sie bei Drucken von 500 mm Hg erreichten, konnte dies ausgeschlossen werden. Wir haben das kontrolliert durch Zählung der roten Blutkörperchen an beiden Enden der Kapillare; andererseits durften die Geschwindigkeiten die kritische Reynold'sche nicht überschreiten. Auch das Verhältnis von Länge und Querschnitt wurde so gewählt, dass die von Grüneisen geforderten Grenzwerte für die Gültigkeit des Poiseuillegesetzes nicht erreicht wurden. Das Lumen unserer Kapillaren ist 0,3 bis 0,1 mm im Durchmesser, entspricht also in der Grössenordnung etwa den Arteriolen des Organismus. Wie Hess es gefordert hat, lag die Kapillare bei den Versuchen wagrecht. Zur Vermeidung störender Wirbelbildung war sie an beiden Enden trichterförmig erweitert. Die Temperatur wurde bei den Versuchen regelmäßig im Thermostaten auf 38° C. gehalten. Die in der Zeiteinheit durchgeflossene Menge wurde in einer Neubauer-Pipette gemessen.

Zunächst haben wir in mehreren Versuchen das System mit Wasser durchströmt und fanden eine genaue Übereinstimmung mit dem Poiseuilleschen Gesetz. Das spricht zur Genüge für die Güte und Zuverlässigkeit der Apparatur. Ebenso wurde auch bei Versuchen mit Serum von einer etwa zwei- bis dreifachen Viskosität des Wassers eine gute Übereinstimmung mit Poiseuille gefunden.

Ganz anders lagen jedoch die Verhältnisse beim Blut. Nehmen wir die Werte der weitesten Kapillare als Ausgangswerte, so gingen hier bei einem gegebenen Druck etwa 13 Wasser, 7,5 Serum und 2,9 Blut hindurch, vom Blut also rund der fünfte Teil des Wassers. Nun sollte man zunächst annehmen, dass die Verhältnisse bei den Kapillaren von 0,2 bis 0,1 mm ebenso liegen würden, wenn nicht noch ungünstiger für das Blut. Das Gegenteil war zu unserer Überraschung der Fall. Auch hier ging die Hälfte der Wassermenge beim Durchströmen mit

Serum hindurch. Sollte aber bei der zweiten Kapillare wie errechnet 1,7 oder nach Hess und anderen 1,4 durchgehen, so gingen, wie Sie hier eingezeichnet sehen, 2,1 hindurch. Ebenso, nur in kleinerem Maßstabe, lagen diese Verhältnisse auch bei unseren kleinsten Kapillaren. Mit anderen Worten, die Durchflussbedingungen waren für Blut angesichts und trotz seiner hohen Viskosität relativ günstiger als für Wasser. Dies Resultat erschien auch uns zunächst paradox. Nach Ausschaltung und Prüfung aller nur in Betracht kommenden Fehlerquellen müssen wir daran aber festhalten. Wie die Verhältnisse bei den noch viel engeren Körperkapillaren liegen, wo die roten Blutkörperchen mit ihrem Durchmesser in Kollision mit dem Kapillarlumen stehen, konnten wir bisher nicht nachprüfen, wollen aber in dieser Richtung weiterfahnden, sobald es uns möglich sein wird, Kapillaren von dieser Größenordnung zu erhalten.

Es ist also zusammenfassend zu sagen: Im Bereich der für Hauptwiderstand im Kreislauf verantwortlichen Arteriolen wirkt eine Verengung des Gefäßquerschnittes nicht so schwerwiegend, als es den allgemeinen Strömungsgesetzen entspricht. Das Kreislaufsystem ist in dieser Richtung günstiger gestellt als ein gewöhnliches hydrodynamisches System. Das muss an einer besonderen Beschaffenheit des Blutes liegen. Es muss hier eine Korrektur der P.-Formel zugunsten des Blutes eintreten.

## LXXXVI.

### Zur funktionellen Bedeutung der Zyanose.

Von

Ernst Wollheim.

M. D. u. H.! In einer früheren Veröffentlichung (Klinische Wochenschrift 1927 Nr. 45, S. 2134) konnte gezeigt werden, dass die venösen subpapillären Kapillarnetze der Haut bei ihrer Erweiterung das in ihnen enthaltene Blut der raschen Zirkulation entziehen. Für diese Anschauung können Ihnen jetzt weitere Beweise gegeben werden:

Nicht nur bei Entstehen einer Zyanose und Plexuserweiterung im Sitzen vermindert sich die zirkulierende Blutmenge um 400 bis 1500 ccm, auch bei Anlegen von Stauungsbinden an beiden Oberschenkeln wird stets dann eine Abnahme der zirkulierenden Blutmenge um 400 bis 1000 ccm gefunden, wenn durch die Stauung eine entsprechende Zyanose und Erweiterung der Plexus hervorgerufen wird. Bewirkt die venöse Stauung keine makroskopisch und kapillar-mikroskopisch wahrnehmbare Zyanose, so fehlt auch die Verringerung der zirkulierenden Blutmenge.

Zur Methodik sei hier nur bemerkt, dass die Fehlergrenze der von uns angewendeten und modifizierten Trypanrotmethode  $\pm 100$  ccm

beträgt, was an anderer Stelle (Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 108, H. 4) dargestellt ist.

Eine weitere Stütze unserer Anschauung über die subpapillären Kapillarplexus als Reservoirorgan zur Aufnahme von Blut bietet die direkte Beobachtung der Blutströmung bei erweitertem Netzwerk. Nur in wenigen dieser Netzkapillaren sieht man eine raschere Zirkulation. In den meisten stagniert das Blut vollkommen, oder befindet sich nur in träger Strömung. Beachtenswert ist, dass, ganz anders als in den Endkapillaren, hier die Strömungsrichtung in jeder Netzkapillare wiederholt spontan wechseln kann. So gibt auch die unmittelbare Beobachtung der Strömung im erweiterten Kapillarnetz die Vorstellung eines Sumpfgebietes, um einen von meinem Chef, Herrn Professor v. Bergmann, glücklich geprägten Ausdruck zu gebrauchen, eines Sumpfes, der in dem raschen Strom des Blutes zwischen Endkapillaren und Venen eingeschaltet ist. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit des Blutes im erweiterten Netz ist 5 bis 20mal kleiner als in den Endkapillaren, wie mit einer sehr einfachen, von meinem Chef angeregten Methode gezeigt werden kann.

Nach den überaus zahlreichen kapillar-mikroskopischen Beobachtungen an zyanotischer Haut können wir die Erweiterung der venösen subpapillären Kapillarnetze als anatomisches Substrat der Zyanose ansehen. Für das Entstehen der blauen zyanotischen Hautfarbe, die ja dunkler ist als die Farbe venösen Blutes, sind neben der Blutüberfüllung der Plexus noch zwei weitere Faktoren heranzuziehen:

1. Eine lokale Herabsetzung der  $O_2$ -Sättigung des Blutes im zyanotischen Bezirk (Lundsgaard) und
2. eine erhöhte Konzentration des Blutes an Erythrozyten, die in den erweiterten Plexus lokal gefunden wird (Wollheim und Brandt).

#### Demonstration von Diapositiven.

Auf die Ursachen, die zur Ausbildung der Zyanose führen, kann ich hier nicht näher eingehen; es sei hier nur gesagt, dass wir bis jetzt zwei wesentliche pathogenetische Momente anführen können:

Einerseits hormonale Einflüsse von seiten des Ovariums und vielleicht der Hypophyse, und andererseits eine Sauerstoffarmut des Blutes mit allen ihren Folgen (lokale Säurenanhäufung) (Lundsgaard).

Die funktionelle Bedeutung der Zyanose ist nur bei der geringen Zyanose der äussersten Akra (Zehen, Finger, Lippen) auf rein lokale Ernährungsstörungen der Gewebe beschränkt. Diese sind bedingt durch den Mangel an  $O_2$ -reichem, normal zirkulierendem Blut. Bei der flächenhaften Zyanose grösserer Hautbezirke dagegen besteht die Bedeutung der Zyanose vor allem in der Entziehung mehr oder weniger grosser Mengen Blut aus der raschen Zirkulation.

Diese Verringerung der zirkulierenden Blutmenge erklärt uns eine Reihe von Beschwerden, wie wir sie bei Patienten mit zyanotischer Kapillarbetriebsstörung, mit sogenannter Vasoneurose, finden. Diese

Kranken klagen über rasche Ermüdbarkeit im Stehen, über Auftreten von Schwindel bei raschen Lageveränderungen, unter Umständen bis zu Menière-ähnlichen Bildern. Alle diese Patienten sind in der Bewegung voll leistungsfähig. Wir finden bei ihnen ferner eine orthostatische Tachykardie, häufig beträchtlichen Grades, und oft eine Blutdrucksenkung beim Stehen mit Auftreten der Zyanose um 10—30 mm Hg. Alle die genannten Beschwerden lassen sich als krankhafte Störungen der Blutverteilung, durch das Versacken von Blut in nicht zirkulierende Bezirke verstehen. Lokal führt die Zyanose wiederum zu Ernährungsstörungen, Neigung zu Ekzemen, *Ulcerata curis*, Varizen u. a.

Bei kardiovaskulären Erkrankungen dagegen kann diese Abnahme der zirkulierenden Blutmenge im Stehen oder Sitzen, bzw. nach Anlegen von Stauungsbinden, ein günstiges Moment darstellen. Die Verringerung der Dyspnoe im Sitzen bei manchen Herzkranken, die ja seit alters bekannt ist, findet so ihre Erklärung. Wir fanden diese Abnahme der Dyspnoe nur dann, wenn eine flächenhafte Zyanose der Beine und entsprechende Erweiterung der subpapillären venösen Kapillarnetze mit Abnahme der Blutmenge im Sitzen auftrat.

Andererseits kann aber die Abnahme der zirkulierenden Blutmenge bei allgemeiner flächenhafter Zyanose so hochgradig werden, dass es mit zu starker Verringerung des O<sub>2</sub>-transportierenden Volumens roter Blutkörperchen zur schwersten Form des Versagens des Kreislaufs kommt. Bei solchen Patienten mit allgemeiner Zyanose fanden wir stets sehr niedrige Werte für die zirkulierende Blutmenge. Dieser Typus der Dekompensation ist relativ selten bei Vitien und beim Hypertonus, häufig dagegen bei primärer Störung des O<sub>2</sub>-Austausches in den Lungen wie z. B. beim Emphysem, bei lobärer Pneumonie, bei Bronchiolitis und Bronchopneumonie nach Grippe und überhaupt nach toxischen Infektionskrankheiten. Das Verbluten in die Peripherie ist gerade hierbei schon lange klinischen Vorstellungen geläufig (Romberg und Pässler).

Diese Befunde veranlassten uns, überhaupt auf die Bedeutung der zirkulierenden Blutmenge für den Zustand des Kreislaufs zu achten. Es zeigt sich, dass die im Gefäßsystem zu bewegende Menge Blut neben die bisher beachteten Faktoren, wie Gefäßweite, Herzkraft, Herzschlag- und Minutenvolumen als wichtige Grösse zu stellen ist. Die Berücksichtigung dieser neuen Anschauung führte uns auch bei anderen Formen der Dekompensation wie bei der Kompensation zu Befunden, auf die in diesem engen Rahmen nicht eingegangen werden kann.

Es sei betont, dass für die Änderungen der zirkulierenden Blutmenge neben den subpapillären Kapillarnetzen in der Haut natürlich noch andere Organe als Depots wichtig sind, so die Milz (nach Barcrofts Untersuchungen), die Leber (nach eigenen Befunden) und vielleicht auch andere Organe. Hier wurde nur gemäß der Fragestellung, von der wir ausgingen, das wichtige und flächenmäßig grosse Hautgebiet vorangestellt.

M. D. u. H.! Die hier entwickelten Anschauungen über das Wesen und die Bedeutung der Zyanose sind, wie ich glaube, geeignet, unser Verständnis für dieses, seit den ältesten Zeiten bekannte Symptom in verschiedener Richtung zu fördern.

LXXXVII.

## Die Abhängigkeit der Herzmittelwirkung von verschiedenen Stoffwechselbedingungen des Herzens.

Von

H. Freund (Münster i. W.).

Zu den Versuchen, über die ich Ihnen berichten will, haben uns die folgenden Gedankengänge geführt: Jeder Arzneiwirkung, d. h. jeder Funktionsänderung durch Gifte, liegt eine chemische Reaktion zugrunde, die verschieden ablaufen muss, wenn das chemische Milieu sich ändert. Beispiele dafür, dass Veränderungen des äusseren Milieus, also des Blutes oder bei überlebenden Organen der Durchströmungsflüssigkeit, Richtung und Stärke der Giftwirkung auf die Zelle beeinflussen, kennen wir besonders bei Veränderungen der anorganischen Zusammensetzung des Blutes. Ich erinnere an die Mischung von Kalium und Kalzium und an das Säuren-Basen-Gleichgewicht.

Viel wesentlicher aber müssen Veränderungen der chemischen Zusammensetzung der Zelle selbst oder des Organes die Organfunktionen und die Giftwirkungen beeinflussen. Je nachdem im Zellstoffwechsel die eine oder die andere Art von Nährmaterial verbraucht wird, je nachdem die Verbrennungsvorgänge oder andere chemische Reaktionen überwiegen, müssen die dabei auftretenden Intermediärprodukte nach Art und Menge ganz verschieden sein. Das schafft eine andere Zusammensetzung der Zelle und ihres innern chemischen Milieus. Daraus ergibt sich die Fragestellung, wie ein überlebendes Organ — in unserem Falle ein Meerschweinchenherz — auf die üblichen Herzmittel reagiert, wenn es uns gelingt, von der Norm abweichende Stoffwechselbedingungen zu schaffen. Nach unsern heutigen Vorstellungen wird der normale Ablauf der Stoffwechselforgänge vornehmlich gewährleistet durch eine normale Mischung der innern Sekrete. In den Versuchen, die Dr. König in meinem Institut ausgeführt hat, haben wir zunächst abnorme Stoffwechselverhältnisse dadurch herbeigeführt, dass wir mit Herzen arbeiteten, deren Träger drei bis vier Wochen vorher die Schilddrüsen entfernt worden waren. Es wurde also untersucht, ob die gebräuchlichen Herzmittel bei Schilddrüsenmangel anders wirken als an normalen Herzen.

Die Antwort war überraschend klar: Koffein, das an normalen Herzen regelmäßig eine bedeutende Verbesserung hervorruft, war in allen unsern Versuchen nach Schilddrüsenherausnahme völlig wirkungs-

los. Adrenalin, das an überlebenden Herzen sonst die mächtigste und bei Dauerdurchströmung die nachhaltigste Wirkung entfaltet, wirkte wohl etwas, aber nur schwach und höchstens ganz kurze Zeit, einige Male gar nicht. (Unsere Befunde mit Adrenalin entsprechen den vor kurzem mitgeteilten Beobachtungen von Schermann und von Kuwahata.)

Demgegenüber war die Verbesserung, die Strophanthin und Digi-purat hervorriefen, gegen die Norm verstärkt; während es sonst nur beim erschöpften Herzen gelingt eine sichere Digitaliswirkung zu erzielen, bekamen wir bei den Herzen schilddrüsenloser Tiere ohne Ausnahme Verbesserungen von einem Ausmaß, wie man sie bei normalen Herzen selten zu sehen bekommt; es scheint so, als wenn ausser der therapeutischen auch die toxische Wirkung verstärkt ist.

Wir haben also zwei Gruppen: 1. Koffein-Adrenalin und 2. Strophanthin-Digipurat, die sich am thyreopriven Herzen gegensätzlich verhalten. Koffein-Adrenalin wirken nicht oder schwach, die Digitaliskörper wirken sicher und eher verstärkt.

Wir haben ein solches gegensätzliches Verhalten der beiden Gruppen von Herzmitteln schon in andern Versuchen kennen gelernt, über die mein Assistent König in Würzburg berichtet hat. Versetzen wir Herzen unter anoxybiotische Stoffwechselbedingungen, vergiften wir sie also mit Blausäure oder lassen wir sie unter Sauerstoffabschluss schlagen, so sind dabei die Wirkungen der beiden Herzmittelgruppen genau das Gegenteil dessen, was wir nach Schilddrüsenherausnahme sahen; das gilt sowohl für Warmblüterherzen, als für Froschherzstreifen, für die die Verhältnisse viel einfacher lagen: Kann das Herz keinen Sauerstoff verbrauchen, so sind Strophanthin und Digipurat wirkungslos, während Koffein und Adrenalin kaum schwächer wirken als unter Sauerstoff. Aus diesen Versuchen haben wir den Schluss gezogen, dass die letzten beiden Mittel, die auch ohne Sauerstoff wirksam sind, ihre Wirkungsmöglichkeit in der anoxydativen, energieliefernden Phase der Herz-tätigkeit finden, während die Digitaliskörper, die zu ihrer Wirkung den Sauerstoff brauchen, auf die Vorgänge der Verbrennung und Resynthese einwirken.

Versuchen wir nach diesem Schema die Befunde am schilddrüsenlosen Herzen zu deuten, so kommen wir dazu, dass dieser zweite Teil der Stoffwechselvorgänge durch die Schilddrüsenlosigkeit nicht beeinträchtigt ist; denn Strophanthin und Digipurat wirken eher stärker als am normalen Herzen. Wenn aber die Koffeinwirkung ganz fehlt und die Adrenalinwirkung stark herabgesetzt ist, so müssen wir daraus folgern, dass durch den Schilddrüsenmangel gerade der Teil des Herzstoffwechsels Not gelitten hat, den diese beiden Gifte für ihre Wirksamkeit brauchen; das sind also die anoxydativen Spaltungsvorgänge.

Bekanntlich ist es nicht gelungen, mit Thyroxin oder andern Schilddrüsenstoffen den Sauerstoffverbrauch von isolierten Zellen und Organen zu steigern, wohl aber drei anoxydative Prozesse: 1. Die Hefegärung

(Abderhalden), 2. die Dinitrobenzolreduktion (Lipschitz, Neuschloss), 3. die Thunbergsche Methylenblauhydrierung (Ahlgren) und kürzlich hat Haffner Beweise dafür beigebracht, dass die Schilddrüsenwirkung an der anoxydativen Phase der Stoffwechselfvorgänge angreift. Dadurch wird mehr Brennmaterial gebildet, das dann erst mittelbar den gesteigerten Sauerstoffverbrauch des Organismus zur Folge hat.

Die Beobachtungen über die Wirkung der Herzgifte im thyreopriven Zustande stehen mit dieser Auffassung im Einklang.

### LXXXVIII.

(Aus der inneren Abteilung der Westfälischen Diakonissen-Anstalt „Sarepta“, Bethel bei Bielefeld. Leitender Arzt: Dr. H. Löhr.)

## Über die Behandlung von Herzkrankheiten mit *Adonis vernalis*.

Von

Dr. Herbert Roos.

Obwohl in Russland seit Jahrhunderten das bekannteste Herzmittel die *Adonis vernalis* ist, konnte sich in den westeuropäischen Ländern die Behandlung Herzkranker durch *Adonis* nicht einbürgern. Unsere besten Kenner von Herzkrankheiten wie z. B. Krehl und Romberg verhalten sich den bisher aus *Adonis* gewonnenen Präparaten gegenüber durchaus zurückhaltend. Es hat dieses seinen Hauptgrund darin, dass sowohl in der käuflich erhältlichen Droge, als auch in den bisher in den Handel gekommenen Präparaten ganz fraglos eine ungleichmäßige Zusammensetzung der wirksamen Bestandteile festgestellt werden musste. In unseren pharmakologischen Handbüchern finden sich nur ganz spärliche Hinweise über die wirksamen Glykoside der *Adonis*. Da in Russland jedoch eine ausgedehnte klinische Literatur besteht, die grösstenteils die geringe Kumulierung und die starke diuretische Wirkung neben hervorragendem therapeutischen Herzeffekt betont, erschien es durchaus wünschenswert, die *Adonis vernalis* systematisch chemisch und pharmakologisch auf seine wirksamen Bestandteile zu untersuchen. Es wurde daher die Droge kalt mit Alkohol extrahiert und es liessen sich nach Abtrennung der Lösungsmittel und unwirksamer Ballaststoffe zwei völlig neue, durch Löslichkeit und sonstiges chemisches und physikalisches Verhalten charakterisierte Glykoside darstellen, die sich auch in ihrer pharmakologischen Wirksamkeit deutlich voneinander unterscheiden. In ausgedehnten Versuchsreihen an Hund, Katze, Meerschweinchen und Kaninchen wurde ihre Wirksamkeit hinsichtlich Toxizität, Diurese, Atmung, Beeinflussung des Zentralnervensystems, wie auch die oralen Resorptionsverhältnisse geprüft. Über die pharmakologischen Versuche

wird demnächst eingehend Herr Kollege Fromherz berichten, weswegen an dieser Stelle darauf nicht näher eingegangen werden soll. Es sei nur kurz gesagt, dass beide Adonisglykoside auf das Zirkulationssystem in niederen, den therapeutischen Dosen entsprechenden Mengen,

1. eine Verstärkung der Systole,
2. eine Verlangsamung des Pulses durch gesteigerte Vagus-Erregbarkeit,
3. eine ausgiebigere diastolische Füllung des Herzens

ausüben. Ausserdem besitzt das Glykosid I eine stärkere Herzwirkung und wirkt daher toxischer wie das wasserunlösliche Glykosid II, dagegen aber eine wesentliche schwächere Wirkung auf Diurese, Atmung, Zentralnervensystem ausübt. Eine sedative Wirkung kommt nur dem Glykosid II zu, das sich besonders durch seine spezifische diuretische Wirkung auszeichnet. Durch dieses eingehende chemische und pharmakologische Studium der beiden isolierten Adonisglykoside ist jetzt somit die sichere therapeutische Grundlage geschaffen, die bisher von allen Klinikern vermisst wurde. Eine Mischung beider Glykoside, etwa im Verhältnis ihres Vorkommens in der natürlichen Droge, wird von der Firma F. Hoffmann-La Roche als Adovern demnächst in den Handel kommen. Die völlig konstante Zusammensetzung bürgt für gleiche therapeutische Wirksamkeit. Von dem Präparat standen uns zur Verfügung

1. Tropfenlösung, wovon 1 ccm 1500 F. D. entspricht,
2. Injektionslösung 1 ccm = 500 F. D.
3. Suppositorien zu 1500 F. D.

Wir haben dann an den inneren Abteilungen meines Chefs Dr. Hanns Löhr 87 Fälle aller Art von Herzkrankheiten mit Adovern „Roche“ behandelt:

Myodegeneratio cordis . . . . .	42 Fälle
hierunter 12 Fälle mit totaler Irregularität	
Mitralfehler . . . . .	18 „
Aortenfehler . . . . .	4 „
Pulmonalstenose . . . . .	1 Fall
Endokarditis . . . . .	3 Fälle
Perikarditis . . . . .	1 Fall
Hypertonien . . . . .	6 Fälle
Hypertonien mit schwerer Niereninsuffizienz .	2 „
Herzneurosen . . . . .	2 „
Basedowherzen . . . . .	2 „
akute Polyarthritiden mit Mitralinsuffizienz . .	1 Fall
Pneumonien . . . . .	3 Fälle
Kollapszustände (Altersherzen) . . . . .	2 „

Es ist mir nicht möglich im Rahmen dieses kurzen Referates die einzelnen Krankengeschichten aufzuführen.

Innerlich verabfolgten wir zwei- bis dreimal täglich 20 bis 25 Tropfen des Präparates. Bei der peroralen Gabe fiel uns zunächst die gute

Verträglichkeit von Adovern auf. Abgesehen von einem Fall von stärkster Überdosierung, wo am dritten Tage über Nausea geklagt wurde, konnten wir keine Nebenerscheinungen, wie bei Digitalis bemerken. Es kann ferner im Magen-Darmkanal keine wesentliche Zersetzung der Adonisglykoside stattfinden, wie sich dieses aus dem therapeutischen Effekt der Droge schliessen lässt. Man erreicht per os gegeben durch Adovern bedeutend rascher einen kardiotonischen Effekt als mit einer entsprechenden Dosis Digitalis. Intravenös gaben wir Adovern erst nach zweitägigem digitalisfreien Intervall wie bei der Strophanthinbehandlung. Wir begannen mit 0,3 ccm, um mit je einem Tage Pause bis zu 0,8 ccm anzusteigen. Es erwies sich dabei, dass Adovern, intravenös gegeben, Strophanthin vollkommen ersetzt. Bei Stauung im Lebergebiet haben wir mit gleich gutem Erfolg ein bis zwei Adonis-Suppositorien pro die verabfolgt.

Was den therapeutischen Erfolg anbetrifft, so war die rasche Ausschwemmung selbst von starken Ödemen und Aszites auffallend. Wir konnten in 14 Tagen Gewichtsabnahmen bis zu 12½ kg erzielen. Es gab natürlich auch Fälle von hochgradiger Wassersucht, die sich durch Adovern nicht beeinflussen liessen, dann war aber auch mit den anderen Herzmitteln nichts mehr zu erreichen.

Bei Myodegeneratio hatten wir in über der Hälfte der Fälle einen recht guten Erfolg. Nur ein Viertel der Fälle zeigte sich gering oder gar nicht beeinflusst. Von zwölf Fällen von Totalirregularität bei Myodegeneratio wurden fünf in kurzer Zeit zum normalen Rhythmus zurückgeführt, was sich auch elektrokardiographisch bestätigen liess.

Unter den vier Aortenfehlern konnte kein Dauererfolg erreicht werden. Es handelt sich hierbei um Fälle, die, wie die Obduktion ergab, derartig schwere organische Veränderungen aufwiesen, dass jede Therapie erfolglos sein musste.

Von den 18 Mitralfehlern, die zum grossen Teil in schwer dekompensiertem Zustande eingeliefert wurden, waren alle ausserhalb ohne Erfolg mit den verschiedensten Herzmitteln behandelt. Es starben von den elf schweren Fällen trotz der Adonisbehandlung sieben. Die übrigen Kranken konnten nach Rückgang der Dekompensationserscheinungen gut gebessert entlassen werden. Auch bei den übrigen Herzerkrankungen erwies sich Adonis als gut wirksam. Gegenindikationen bestehen unseres Wissens nicht. Es sei nur bei Aortenfehlern und Herzblock vor zu hoher Dosierung gewarnt.

Wir haben somit in der Adonis-Droge ein neues digitalisähnliches Glykosid, das uns unter Umständen in die Lage setzt, bei nicht Ansprechen von Digitalis, Strophanthin und Skillaren einen starken therapeutischen Effekt zu erzielen. Jede Bereicherung der Medizin durch therapeutisch wirksame aber doch pharmakologisch verschieden wirkende digitalisähnliche Glykoside ist als Fortschritt zu begrüssen.

## LXXXIX.

## Theorie der Entstehung und die praktische Deutung der Blutdruckkurve.

Von

J. Plesch (Berlin).

Mit 11 Abbildungen.

Die bisherige palpatorische, auskultatorische, sensorische oder andersartige unblutige Blutdruckmessung hat sich hauptsächlich mit der Feststellung des Maximum- und Minimumdruckes beschäftigt. Die übliche Methode ist, nach der Manschettenkompression den peripheren Puls zu fühlen und darauf zu achten, bei welchem Druck der Puls wieder erscheint. Dann beobachten wir die steigenden Oszillationen des Manometers, und den höchsten Punkt bezeichnen wir als Minimumdruck. Auskultatorisch wird das Auftreten des spritzenden Geräusches an der Kubitalarterie den Maximumdruck anzeigen, das Aufhören eines jeglichen auskultatorischen Phänomens nach dem paukenden Ton als der Punkt des Minimumdruckes angesehen (Abb.1).

Demgegenüber finde ich mit meinem Tonographen<sup>1)</sup> eine Kurve registriert, die folgendermaßen aussieht (Abb. 2, S. 446).

Das Zustandekommen dieser Kurve<sup>2)</sup> möchte ich Ihnen an einem einfachen Schema (Abb. 3, S. 446) erläutern.

Stellen Sie sich eine Stempelspritze vor, die mit einem von Zeit zu Zeit sich kontrahierenden Gummiballon in Verbindung steht und deren Stempel einerseits wechselnd belastet werden kann, andererseits nach unten auf die Spritzenbasis, nach oben an eine mit einer elastischen

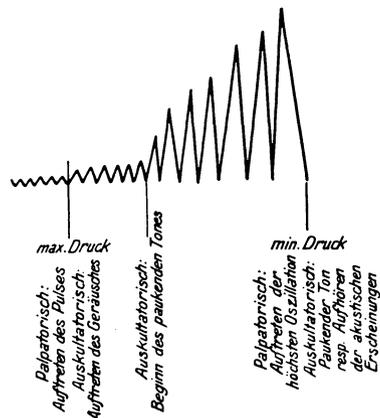


Abb. 1.

Feder versehene Arretiervorrichtung anschlägt. Ist die Belastung des Stempels grösser als die Kontraktionskraft des Ballons, so kann der Stempel sich überhaupt nicht bewegen. Wird die Kontraktion etwas

<sup>1)</sup> Ausführlich beschrieben in der Mediz. Klinik 1928, Nr. 10.

<sup>2)</sup> Das Zustandekommen der Kurve habe ich mit Herrn Prof. Albert Einstein eingehend besprochen. Ich bin ihm für das Interesse, welches er auch dieser Frage entgegengebracht hat und für seine grundlegenden und richtunggebenden Anregungen zu grossem Dank verpflichtet.

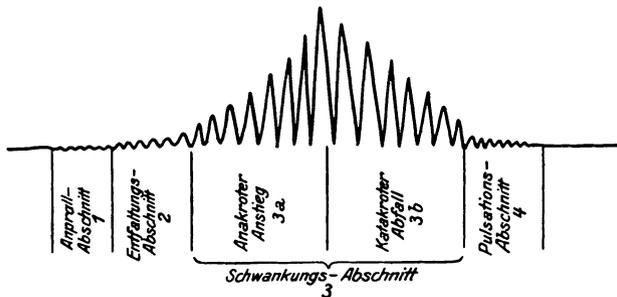
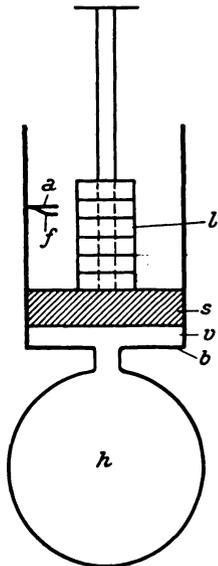


Abb. 2.

stärker als die Belastung des Stempels, so fängt letzterer an zu schwanken, und wir bekommen zunächst in einer aufzeichnenden Kurve kleine Ausschläge, die allmählich, entsprechend der Entlastung des Stempels bzw. entsprechend dem steigenden Fassungsvermögen der Spritze, anwachsen. Sind die Belastung von aussen und der Druck von innen gleich, dann wird der Stempel von der Basis bis zur Arretierung hochgehoben, wodurch die Volumenschwankungen ihr höchstes Maß erreichen. Die Ausschläge zeigen also nicht direkt den Druck an, unter welchem die Stempelspritze steht (diesen gibt das Gewicht an, mit dem der Stempel belastet ist), sie sind vielmehr ein Maß für die Volumenänderungen in der Spritze.



s = Stempel  
 b = Basis  
 a = Arretiervorrichtung  
 f = Federanschlag  
 l = Belastung  
 h = Ballon  
 v = Hohlraum der Spritze

Abb. 3.

Lassen wir den Druck weiter abfallen, so dass er jetzt in Umkehrung der früheren Verhältnisse grösser ist als aussen, so werden die Stempelbewegungen resp. die Volumenschwankungen wieder allmählich kleiner, weil der Stempel nicht wie in der ersten Hälfte der Kurve auf die Basis schlägt, sondern ohne diese bei der Bewegung nach unten zu berühren, oben von der Arretiervorrichtung aufgehalten wird. Dieses Spiel kann sich nur so lange fortsetzen, bis der im Innern der Spritze fortwährend herrschende Druck so gross ist, dass der Stempel an die Arretiervorrichtung angedrückt wird, d. h. bis der Spritzenhohlraum völlig entfaltet ist.

Setzen wir die Verhältnisse bei einer Blutdruckbestimmung mit dem angeführten Beispiel in Analogie, so entspricht dem Stempel die Manschette, in welcher ein wechselnder Druck erzeugt werden kann, dem Hohlraum der Spritze das Lumen der Arterie, der Arretiervorrichtung die elastische Arterienwand, dem Ballon das Herz. Dem-

entsprechend ergeben sich folgende Verhältnisse bei einër Blutdruckbestimmung. Bei vollkommen komprimierter Arterie zeigt das Tonogramm keine Ausschläge; wird sie entlastet, so schlägt zunächst die freie Arterienwand in jeder Diastole auf die gegenüberliegende basale Wand. Mit abnehmendem Druck werden die Wände sich voneinander immer mehr und mehr entfernen, bis die voll entfaltete Arterie ihre grössten Wandexkursionen zu machen fähig ist. Nachher schlägt die freie Arterienwand nicht mehr an die basale Wand, sondern sie schwankt so lange, bis der Druck so weit gesunken ist, dass die Arterie nicht komprimiert wird und voll entfaltet als runde Röhre den Blutstrom durchlässt. Dies kann aber nur bei dem niedrigsten Druck erfolgen, der ständig in der Arterie herrschen muss, i. e. bei dem Minimumdruck.

Bringen wir nun unsere Tonographenkurve mit den auskultatorischen Phänomenen in Einklang, so entsteht das Geräusch dadurch, dass der Blutstrom sich bei Nachlassen des Druckes durch einen engen Spalt zwängen muss. Der Wechsel des Geräusches zu einem Ton wird erklärt durch die bessere Entfaltung der Arterie, bis es zu einem klappenden Ton dann kommt, wenn die gegenüberliegenden Arterienwände aneinanderklappen. Da bei weiterem Nachlassen des Druckes, also nach den höchsten Oszillationen, dies nicht mehr erfolgen kann, verschwindet auch der Ton.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass es fehlerhaft ist, den Minimumdruck an die Stelle der grössten Oszillationen zu setzen. Wir werden vielmehr den Minimumdruck an den Punkt setzen, wo die Oszillationen aufhören.

Die Kurve zwischen Maximum- und Minimumdruck können wir in zwei Teile gliedern. Vom Anfang der Oszillationen bis zum höchsten Ausschlag fliesst das Blut in der noch nicht entfalteteten Arterie, und die in dieser Phase aufgenommene Pulscurve zeigt eine Erhebung an dem anakroten Schenkel. Wir wollen deshalb diesen Teil der Schwankungskurve als den anakroten Anstieg bezeichnen. Von der grössten Oszillation bis zu deren Verschwinden fliesst das Blut im vollentfalteten Arterienrohr, und die in dieser Phase aufgenommenen Pulse zeigen eine katakrote Welle, weshalb wir diesen Teil der Schwankungskurve den katakroten Abfall nennen. So kann unser Schema auch für die Entstehung der kroten Wellen herangezogen werden. Die beiden Teile sind nur bei normalen Verhältnissen gleich lang.

Auch die Bestimmung des Maximumdruckes ist meines Erachtens bisher nicht richtig gewesen. Drücken wir ein Gummrohr zusammen, so lässt es sich natürlich so stark komprimieren, dass sein Lumen völlig verschwindet. Lässt der Druck aber nach, so wird das elastische Rohr schon bei einem Druck, bei dem die gegenüberliegenden Wandteile noch fest aneinanderliegen, eine in Abb. 4 gezeigte Form annehmen.

Sie sehen, dass an beiden Seiten durch das Umschlagen der Arterienwand kleine Spalte entstehen, durch die sich Flüssigkeit hindurchzuzwängen vermag. Im Arterienrohr spritzt durch diese Spältchen,

also noch bei teilweise komprimierter Arterienwand, so viel Blut, dass es einerseits bei der Auskultation ein Stenosengeräusch hervorruft, andererseits das periphere Arterienstück so weit füllt, um einen schwach fühlbaren Puls zu erzeugen. Wie wir sehen, war die palpatorische wie die auskultatorische Bestimmung des maximalen Blutdruckes mit diesem wechselnden und nicht gleichgültigen Fehler behaftet. Je höher der Druck und je elastischer und dickwandiger die Arterie, um so grösser ist dieser Fehler, und gerade diese Fälle sind es, bei welchen die Bestimmung des Maximumdruckes besonders bedeutungsvoll ist. In unserer Kurve grenzt sich die Strömung durch den Spalt dadurch ab, dass die anfänglich kleinen, gleichmäßigen Zacken der Anprallkurve mit Eintreten der Strömung durch den Spalt allmählich bis zu einem Punkte ansteigen, bei welchem plötzlich eine grössere Zacke erscheint.

Die kleinsten Zacken, mit denen die Kurve beginnt, kommen durch das Anprallen des Pulsstosses an die Manschette an der Stelle der Absperrung zustande. Auch die Anprallwellen können diagnostisch



Abb. 4.

verwertet werden. Den kleinen gleichmäßigen Anprallwellen folgt die Region der kleinen langsam ansteigenden Wellen. Ich möchte diesen Teil als den Entfaltungsabschnitt der Kurve bezeichnen. Je dünner ein Rohr ist, um so weniger wird es die in Abb. 4a angegebene Form annehmen, vielmehr wird die Arterie gleichzeitig und plötzlich zum Klaffen kommen. Darum ist für die dickwandige elastische Arterie eine lange, und für die Arteriosklerose eine kurze Entfaltungskurve charakteristisch.

Den letzten Teil der Kurve bezeichnen wir als den Pulsationsabschnitt. In unserem Spritzenbeispiel würde diese Bewegung durch den federnden Anschlag des Stempels entstehen und nur so lange zu beobachten sein, bis der innere Spritzendruck nicht die Feder ganz an die Arretiervorrichtung gedrückt hat. Bei der Blutdruckbestimmung entspricht der Feder die Elastizität des Arterienrohres, welches nur so lange sich bewegt, als das Arterienrohr von aussen belastet ist. Der Pulsationsabschnitt zeigt also die durch den Pulsschlag hervorgerufenen elastischen Schwankungen der Arterienwand an. Er wird bei einer elastischen Arterie auf einer kürzeren Strecke sichtbar sein, als bei einer starren.

Wir sehen, dass das Tonogramm sowohl als Ganzes wie auch in seinen einzelnen Abschnitten uns diagnostisch wichtige Aufschlüsse geben kann. Jedenfalls kommen wir durch die graphische Aufnahme zu ganz anderen und wie ich glaube richtigeren Wertbestimmungen als

mit den bisher üblichen Methoden. Praktisch können wir den Maximum- und den Minimumdruck an diejenigen Punkte setzen, an denen die Ausschläge halbmal so gross sind als die grössten Ausschläge. Diese Punkte markieren sich so auffallend, dass sie ohne jede Schwierigkeit in jeder Kurve festzustellen sind.

Aber nicht nur der Kurvenverlauf, sondern auch das Volumen der Arterie wird in den Bereich unserer Beobachtungen gezogen. Da die Aufzeichnungen von vielen Umständen und nicht allein von dem Volumen der Arterie abhängig sind, dürfen wir aus der Höhe der Ausschläge allein nur dann auf das Volumen der Arterie einen Schluss

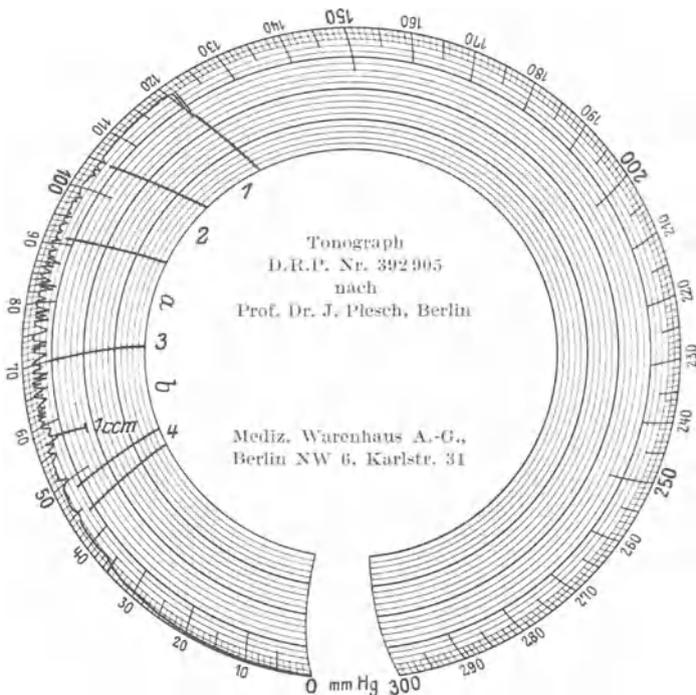


Abb. 5.

(Bedeutung der Ziffern und Buchstaben in den Kurven siehe Abb. 2.)

ziehen, wenn wir sie mit einem absoluten Maß in Verhältnis setzen. Dies können wir beim Tonographen in der einfachsten Weise dadurch erreichen, dass wir mit der Manschette eine etwa 1 ccm fassende Rekord-spritze parallel schalten. An der Stelle der höchsten Oszillationen entleeren wir die Spritze unter mäßigem Druck, etwa mit der Geschwindigkeit einer Pulswelle. Der in der Manschette herrschende Druck drückt beim Freilassen des Stempels diesen wieder zurück. Dadurch wird eine künstliche Zacke erzeugt, die uns den 1 ccm Volumenzuwachs anzeigt. So werden die Zacken geeicht. Da an der Tonographenscheibe durch

die aufgedruckten konzentrischen Ringe die Höhe der Oszillationen und der künstlichen Zacke leicht abmessbar sind, lässt sich das Arterienvolumen auf diese einfache Weise in einer absoluten Zahl ausdrücken. Die diagnostische Bedeutung der Volumenwerte ist längst erkannt, sind sie doch besonders für die relaxierte Arterie charakteristisch. Es ist bekannt, dass gewisse Formen von Arteriosklerose sich weniger durch den hohen maximalen Druck, als durch ihr hohes Pulsvolumen auszeichnen.

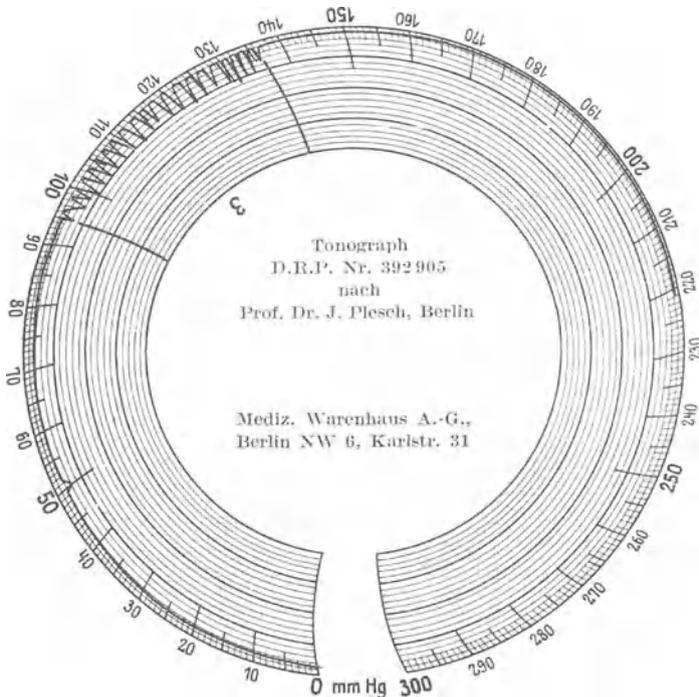


Abb. 6.

Voraussetzung für die richtige Volumenbestimmung ist, dass die Luft gleichmäßig aus dem System abgelassen wird. Bisher existierte kein Ventil, welches wir hätten benutzen können, da bei höherem Druck mehr Luft abgeflossen ist als bei niedrigerem Druck. Diesem Übelstand abzuhelpen benutze ich ein Ventil, bei welchem eine Membran, die unter demselben Druck steht wie die Manschette, mit zunehmendem Druck durch ihre Aufwärtsbewegung die Ventilöffnung verkleinert und so weniger Luft durchlässt. Bei vermindertem Druck wird automatisch die Ventilöffnung proportional vergrößert, und so reguliert sich ein gleichmäßiger Abfluss von selbst.

Nun möchte ich diese theoretischen Ausführungen an einigen typischen, praktischen Beispielen erläutern:

Die Kurve (Abb. 5, S. 449) betrifft ein Kind von 6 Jahren mit sicher elastischen Arterien. Sie sehen einen Anprallabschnitt, der von Beginn der Messung an bis zu 105 mm reicht. Hier beginnen die schon leicht anwachsenden kleinen Wellen, die sich bei 91 mm abgrenzen lassen. Die grossen Oszillationen reichen bis 50 mm, während der pulsatorische Abschnitt sehr kurz ist und nicht mehr als 5 mm beträgt. Bei der Marke „1 ccm“ sehen wir, dass bei Hinzufügen von 1 ccm Luft der Schreiber fünf Ringe hochschnellt. Wenn wir diese fünf Ringe mit dem höchsten

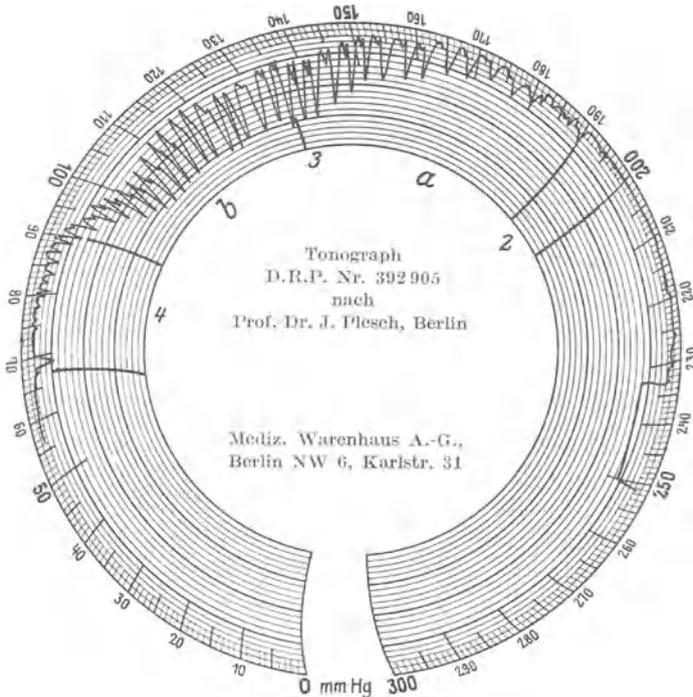


Abb. 7.

Ausschlage, der etwa bei 72 zu setzen ist, in Proportion bringen, so ergibt sich ein Arterienvolumen von 0,3 ccm. Der Maximumdruck liegt bei 91 mm, der Minimumdruck bei 48 mm, die Pulsamplitude schwankt mithin 43 mm Hg.

Abb. 6 betrifft einen etwas älteren Mann, der aber keine Arteriosklerose aufweist. Hier war der Apparat nur auf Maximum- und Minimumdruckregistrierung eingestellt. Man sieht den Maximumdruck bei 136 mm, den Minimumdruck bei 94 mm. Die Oszillationen verlaufen fast gleichmäßig.

Abb. 7 betrifft einen Menschen mit Aortensklerose und arteriosklerotischer Schrumpfniere. Das Herz ist gross und der Kreislauf

zeigt auch sonst die der Krankheit entsprechenden Symptome. Wir sehen hier ganz von einem Anprallabschnitt ab. Bei 200 mm beginnt eine nur kurze Entfaltungskurve. Von diesen kleinsten Wellen springt die Kurve fast plötzlich bei 190 mm auf die grossen Wellen über, wächst dann bis etwa 135 mm, um schliesslich bis zu 89 mm abzufallen, bei welchem Punkt wir den Minimumdruck lokalisieren. Von hier ab beginnen wieder kleine Schwankungen, die etwa bei 70 mm aufhören. Wir haben also einen sehr hohen Maximumdruck bei 190 mm, einen

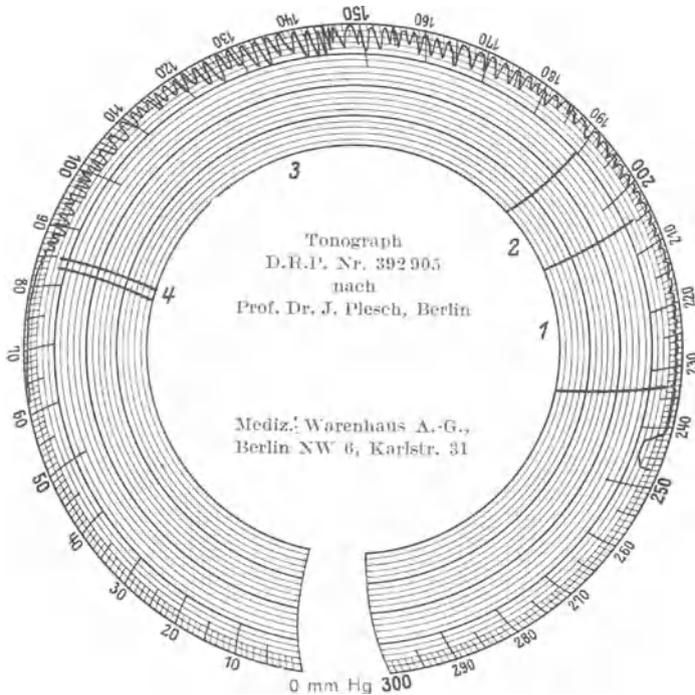


Abb. 8.

Minimumdruck bei 90 mm, mithin eine Pulsamplitude von 100 mm, ferner einen ziemlich stark ausgezogenen pulsatorischen Anteil von 20 mm Dauer.

Abb. 8 betrifft einen 70jährigen schwer arteriosklerotischen Menschen, der in der Zwischenzeit einem Anginaanfall erlegen ist. Die Entfaltungskurve ist kaum angedeutet. Bei 135 mm liegt der Maximumdruck, bei 70 mm der Minimumdruck. Der pulsatorische Anteil ist deutlich und beträgt etwa 13 mm. Der Teil 3a ist wesentlich kürzer als der Teil 3b. Das Arterienvolumen beträgt 3 ccm.

Abb. 9 betrifft einen 20 Jahre alten chronischen Nephritiker. Wir sehen einen deutlichen und stark ausgeprägten Anprallabschnitt;

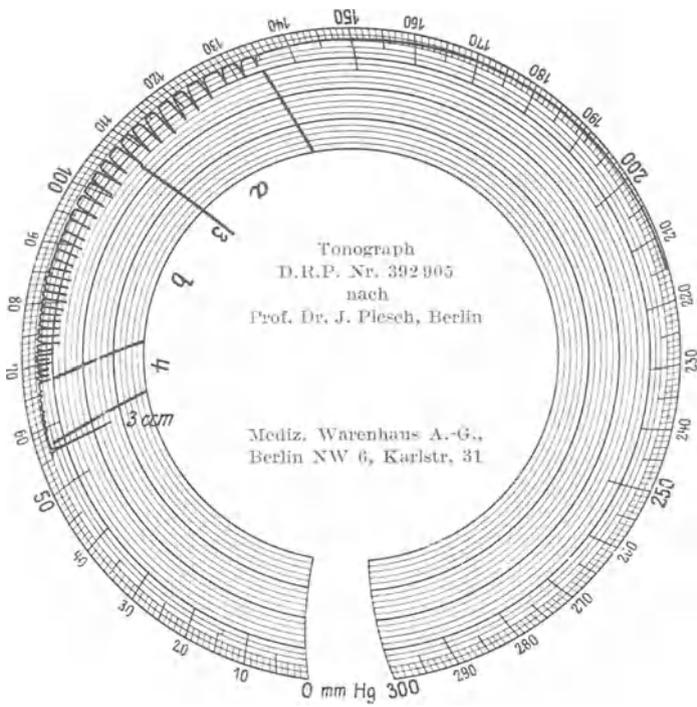


Abb. 9.

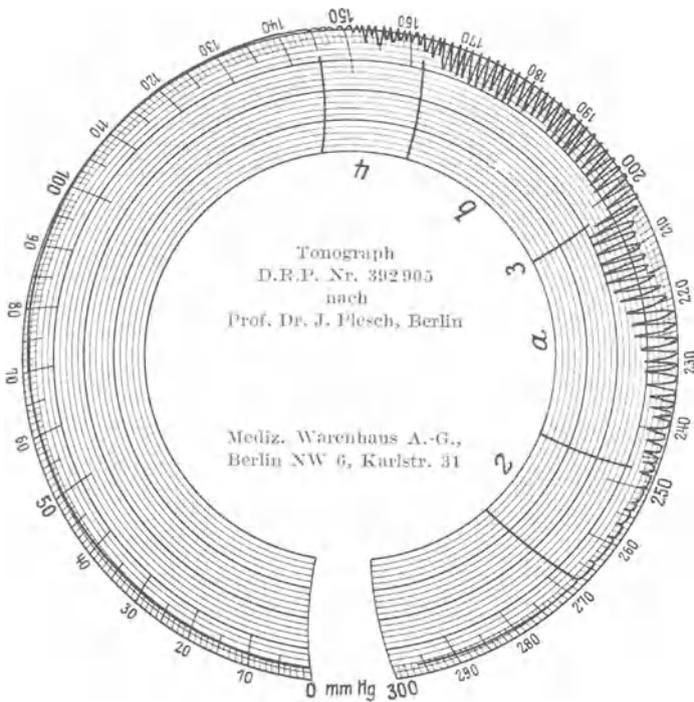


Abb. 10.

der von Beginn der Registrierung bis zu 205 mm deutlich zu beobachten ist. Hier beginnt ein Anstieg der kleinen Wellen, der bis zu 190 mm dauert. Bei diesem Punkte liegt der Maximumdruck. Es ist von hier ab deutlich ein Anwachsen erkennbar, welches dann den höchsten Punkt etwa bei 143 erreicht, um hiernach wieder herunterzusinken und den Minimumdruckpunkt bei 86 zu erreichen. Der Pulsationsanteil ist kaum zu sehen. Wir sehen also bei hohem Blutdruck einen recht lange anhaltenden Entfaltungsabschnitt als Zeichen der noch elastischen Arterien. Das gleiche beweist der geringe Pulsationsabschnitt.

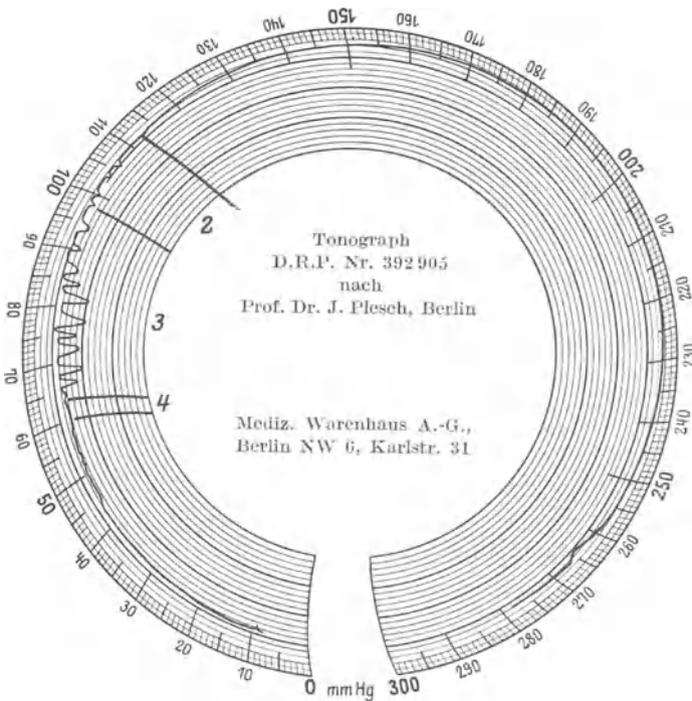


Abb. 11.

Das Gegenstück zu dieser Kurve bildet Abb. 10 (S. 453) die eine 56jährige Patientin mit essentieller Hypertonie betrifft. Wir sehen, dass die Arterien noch elastisch sind, an dem langen Abschnitt von 270 bis 247 mm. Auf diesen Punkt ist der maximale Blutdruck zu verlegen. Die Oszillationen erreichen ihren Höhepunkt bei 203, nehmen dann bis zum Minimumdruckpunkt bei 162 ab. Die Pulsationskurve ist bis zu 145 mm deutlich zu verfolgen.

Als letzte Kurve zeige ich Ihnen in Abb. 11 einen 52jährigen Menschen mit einer Hypotonie, der wiederholt an Thrombosen und Embolien gelitten hat. Der Patient zeigt auch keine Spur von Arterio-

sklerose und das scheint auch das Tonogramm zu bestätigen. Dieses zeigt einen ziemlich lang andauernden Entfaltungsabschnitt, etwa von 112 bis 96 mm, an welchem Punkt wir den Maximumdruck lokalisieren. Der Minimumdruck liegt bei 65 mm. Der pulsatorische Anteil ist kaum angedeutet.

XC.

## Über den Einfluss von Serumeiweiss auf Diffusionsvorgänge.

Von

Hermann Bennhold (Hamburg).

Sehr geehrte Anwesende! Über das Diffusionsvermögen gelöster Körper kann man sich, wie schon Graham zeigte und wie nach ihm v. Moellendorf, Freundlich und zahlreiche andere wiederholt festgestellt haben, auf eine sehr einfache Methode relative Vorstellungen machen: Man schichtet die Lösung über ein Gelatine-Gel und sieht zu, wie tief die einzelnen gelösten Körper nach einer bestimmten Zeit in die Gelatine eingedrungen sind. Bei Innehaltung der gleichen Konzentration, gleicher Temperatur und gleichem  $p_H$  der Gelatine erhält man dann völlig reproduzierbare Diffusionstiefen. Am besten eignen sich für diese Versuche naturgemäß Farbstoffe, deren fortschreitende Diffusion sich ohne weiteres in der Gelatine abzeichnet.

Sie sehen hier in der oberen Reagenzglasreihe eine grössere Anzahl saurer Farbstoffe in wässriger Lösung über ein 5%iges Gelatine-Gel mit dem  $p_H = 8$  geschichtet. Sie sehen links grobdisperse Farbstoffe, welche überhaupt nicht in die Gelatine eindringen können, rechts dagegen hochdisperse Farbstoffe mit sehr deutlicher Diffusion, der letzte Farbstoff Methylorange ist fast als echt gelöst zu betrachten; das etwa gleiche Diffusionstiefe zeigende Naphtholgelb-S ist als echter Elektrolyt anzusehen. Sie sehen also in der oberen Reihe alle Übergänge zwischen Kolloiden, nicht diffundierenden Farbstoffen und echt gelösten, stark diffundierenden Farbstoffen (nach vier Tagen 40 mm tief). — Ganz anders sind die Diffusionsvorgänge, wenn ich die gleichen Farbstoffe in stets gleicher Endkonzentration in Serum gelöst überschichte. Sie sehen in der unteren Reihe wie sich alsdann alle individuellen Unterschiede der Diffusionsgeschwindigkeit ausgleichen. Alle Farbstoffe, ob kolloid- oder hochdispers — echt gelöst —, zeigen nach vier Tagen etwa die gleiche Diffusionstiefe (ca. 8 mm tief).

Diese Beeinflussung der Diffusionsgeschwindigkeit beschränkt sich nicht etwa auf saure Farbstoffe. Sie sehen hier eine Reihe basischer Farbstoffe über Gelatine geschichtet. In der oberen Reihe wiederum die wässrigen Farbstofflösungen, in der unteren Reihe die Serum-

Farbstofflösungen überschichtet. Oben und unten sind wiederum stets gleiche Farbstoff-Endkonzentrationen hergestellt. Auch hier werden alle Diffusionsunterschiede (bei den angewandten Konzentrationen) nivelliert.

Die Einwirkung des Serums auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Farbstoffe geht aber noch weiter: Ich habe hier in ein Agar-Gel einzelne kleine Gruben eingeschmolzen, in welche ich Farbstofflösungen hineingetan habe, dann habe ich durch dieses Gel einen elektrischen Strom hindurchgeführt. Dann wandern, wie schon Buxton und Teague gezeigt haben, die basischen Farbstoffe nach der Kathode und bilden eine deutliche Farbstofffahne und umgekehrt die sauren Farbstoffe eine solche nach der Anode. Sie sehen hier in der oberen Reihe wässrige Farbstofflösungen in Nöpfchen eingefüllt, ganz links das hochdisperse Naphtholgelb-S und das ebenfalls saure Brillantkongo-R, dann folgt das basische Methylenblau und Kristallviolett, welche deutliche Wanderung nach der Kathode zeigen. In der unteren Reihe sind in die Nöpfchen Serum-Farbstofflösungen gleicher Endkonzentration eingefüllt und Sie sehen, wie auch im elektrischen Felde die Wanderung der Farbstoffteilchen durch den Serumzusatz uniformiert ist.

Wie ist dieser uniformierende Einfluss der Serum-Eiweisskörper auf so tiefverankerte physikalisch-chemische Eigenschaften — wie es sowohl Diffusionsvermögen als auch Wanderung im elektrischen Feld sind — zu erklären? Es liess sich zeigen, dass im Gelatineröhrchen sich nach vier Tagen genau bis zu jener 8 mm-Grenze, bis zu der die Farbstoffe aus dem Serum diffundieren — dass genau bis zu dieser 8 mm-Tiefe sich koagulable Serum-Eiweisskörper nachweisen lassen. Die hochdispersen Farbstoffe werden also offenbar quantitativ (in den gewählten Konzentrationen) an die Serum-Eiweisskörper gebunden und so in die Diffusionsbahnen dieser letzteren gezwungen. Wie es aber möglich ist, dass die grobdispersen Farbstoffe, welche allein nicht in die Gelatine eindringen können, wenn sie mit dem grossen Eiweissmolekül sich verbinden, dann doch in das Gelatine-Gel eindringen können, ist zunächst rätselhaft. Manches spricht dafür, dass peptisierende Einflüsse der Serum-Eiweisskörper dabei eine Rolle spielen. Andere Eiweisskörper mit auch nur annähernd ähnlicher Beeinflussung des Farbstoffdiffusionsvermögens habe ich bisher nicht finden können. In ganz geringem Maße fand sich ähnliches nur beim protalbinsauren Natrium, lysalbinsaurem Natrium und beim Natrium caseinat. Alle Tiersera jedoch, die mir erreichbar waren, zeigten stets in ausgeprägtem Maße den geschilderten Effekt. Es war gleichgültig, ob das Serum vom Rind, Mensch, Huhn, Frosch, Pferd oder Meer-schweinchen stammten. Noch in Verdünnung 1:400 ist dieser Effekt — natürlich quantitativ abgeschwächt — beim Menschenserum nachweisbar. Es ist wahrscheinlich, dass diese Wirkung des Serums von biologischer Bedeutung ist. Wir sehen z. B., dass bei den Krankheiten, wo injizierte Farbstoffe abnorm schnell aus Blutbahn verschwinden (bei den Nephrosen), auch im Reagenzglasversuch der Farbstoff nur

abnorm locker oder unvollständig an die Serum-Eiweisskörper gebunden ist.

Zusammenfassend ist zu sagen: Es wurde gezeigt, wie durch Serumzusatz zu Farbstofflösungen deren physikalisch-chemisches Verhalten sowohl was Diffusion, als auch was Wanderungen im elektrischen Feld anbelangt, völlig umgeändert wird. Bei Innehaltung bestimmter Farbstoffkonzentrationen werden die Farbstoffe alsdann völlig beherrscht von den Serum-Eiweisskörpern, an welche sie gebunden sind.

## XCI.

(Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für physikalische Chemie,  
Berlin-Dahlem.)

### Zur Frage der Serumfraktionierung mittels Elektrodialyse.

Von

Wilhelm Ewig (Königsberg i. Pr.) und Georg Ettisch (Berlin-Dahlem).

Mit 1 Abbildung.

Bei der Fraktionierung der Serumeiweisskörper gewinnt heute gegenüber der stufenweisen Ausfällung mit verschiedenen  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Konzentrationen die Elektrodialyse (E.D.) mehr und mehr an Bedeutung. Bei ihr werden durch rasche Entfernung der Elektrolyte die labilen Eiweisskörper, die Globuline, die in destilliertem Wasser unlöslich sind, zur Ausfällung gebracht. Obwohl die E.D. des Serums methodisch schon weitgehend ausgearbeitet ist, so hat sie doch noch eine Reihe von Nachteilen. Vor allem kann man zur Zeit nur mit verdünntem Serum arbeiten. Zweifelsohne wird aber allein schon durch Verdünnung die innere Struktur des Serums stark verändert. Fallen doch bei hinreichender Verdünnung schon spontan gewisse Eiweisskörper aus. Und es spricht vieles dafür, dass eine Fraktionierung des Serumeiweisses nach vorhergehender Verdünnung etwas andere Resultate hat, als wenn sie an unverdünntem Serum vorgenommen wird. Für eine eindeutige Abtrennung von Eiweisskörpern halten wir es daher für notwendig, dass der eigentliche Fraktionierungseingriff an möglichst unverändertem Serum erfolgt. — Bei den bisherigen Verfahren der E.D. treten nun aber stets mehr oder weniger starke Reaktionsverschiebungen auf. Bei Benutzung zweier Kollodiummembranen erfolgt eine starke Säuerung, weil die negativen Membranen die Anionen nur schwer durchlassen. Legt man aber an die Anodenseite die übliche positive Chromgelatinemembran, so ist eine starke Verschiebung ins alkalische Gebiet die Folge. Beide Reaktionsverschiebungen treten bei unverdünntem Serum viel stärker hervor, als bei verdünntem und führen dann oft zur Bildung sehr schwer löslicher Kondensationsprodukte. Es gelingt auf diese Weise nicht, aus unver-

dünntem Serum einwandfreie Fraktionen zu gewinnen; es sei denn, dass man mit so schwachen Strömen arbeitet, dass die E.D. Tage lang dauert.

Es erschien daher von grosser praktischer Bedeutung, ein Verfahren auszuarbeiten, das all diese Nachteile beseitigt. Allerdings ist eine elektrodialytische Gewinnung von reinen Eiweisskörpern ganz ohne Veränderung der Reaktion nicht möglich. Denn erstens sind die Eiweisskörper Ampholyte, deren isoelektrischer Punkt (i. P.) zwischen  $p_H$  4,7 und 5,4 liegt. Nach völliger Entfernung der dialysablen Ionen muss daher das Dialysat eine Reaktion in der Nähe von  $p_H$  5,0 haben. Dazu kommt zweitens, dass das Globulin ein Stabilitätsminimum bei seinem i. P. hat und dass daher eine restlose Ausfällung aus der elektrolytfreien Lösung nur in der Nähe des i. P. gelingt. Eine ideale E.D. darf sich daher nur innerhalb des Reaktionsbereiches zwischen der Ausgangsreaktion des Serums und einem  $p_H$  von ungefähr 5,0 bewegen.

Mit einem besonders übersichtlich konstruierten Apparat, der sowohl mit grösseren Mengen von 10 bis 50 ccm, als auch als Mikromethode mit Mengen von 1 bis 2 ccm zu arbeiten gestattet, haben wir unter vielfachen Variationen eine Reihe von Membrankombinationen studiert. Wir haben versucht, das membrannegative Kollodium durch Tränkung mit wässrigen Lösungen von verschiedenen Eiweisskörpern oder durch eine besondere Methode des Ausschüttelns von pulverisierten Eiweisskörpern mit Kollodiumlösung positiv umzuladen und haben so eine Stufenfolge von verschiedenen stark positiv geladenen Membranen erhalten. Als negative Membran wurde in der Regel Pergament verwendet. Die vorliegenden Versuche wurden an je 40 ccm unverdünntem Serum ausgeführt bei 120 Volt Spannung, wobei im Anfang der E.D. ein Widerstand vorgeschaltet wurde. Der Verlauf der E.D. mit den wichtigsten Typen solcher Systeme wird durch folgende Kurven demonstriert.

Die erste gibt den Verlauf bei einer Kombination von einfachem Kollodium mit Pergament wieder. Ausserordentlich schnell verschiebt sich die Reaktion ins Saure bis  $p_H$  3,4; und ganz allmählich steigt die Kurve (Ia) wieder an. Das zu Beginn der Säuerung ausgefallene Globulin löst sich unterhalb von  $p_H$  4,0 fast ganz wieder auf; dann aber schlägt sich an der kathodischen Membran, die von einem alkalischen Hof umgeben ist, Eiweiss in Form immer dicker werdender Membranen ab, während die Flüssigkeit der Mittelzelle sich im übrigen vollkommen aufklärt. Bei Säuerungen, die bis etwa  $p_H$  4,0 gehen, bleibt ein Teil des ausgefallenen Eiweisses in grösseren Brocken am Boden der Zellen liegen; dann ist auch die Flüssigkeit in der Mittelzelle noch mehr oder weniger getrübt. Es befindet sich dann das ausgefallene Eiweiss in drei verschiedenen Verteilungen: einmal in der Flüssigkeit fein verteilt suspendiert, dann grob dispers als Bodenbelag und in dicken Membranen zusammengeklumpt an dem kathodischen Diaphragma. Die Ausfällung ist also keineswegs gleichförmig, aber das Bedenklichste dabei ist, dass dieses Säuerungsstadium bei der gewöhnlich angelegten Spannung von 120 Volt viele Stunden erhalten bleibt, weshalb diese Methode schon für

viele biologischen Fragestellungen nicht in Betracht kommen kann. Das Konvolut an der kathodischen Membran ist dick und fest, löst sich kaum in Ringer oder Normosal und nur schwer in Säuren und Alkalien auf; es stellt somit weitgehend veränderte Eiweisskörper dar. — Durch Anlegung höherer Spannungen von 500 oder 1000 Volt lässt sich die E.D. stark beschleunigen. Man sieht (Kurve Ib) einen anfangs raschen, später langsameren Rückgang der Säuerung und ein Zustreben nach dem  $p_H$ -Wert von 5,0. Dabei löst sich der Niederschlag an der Membran mehr oder weniger vollständig ab; auch der Bodenbelag nimmt eine feinere Verteilung an, in der Mittelzelle trübt sich die Flüssigkeit sehr stark, so dass am Schluss der E.D. doch noch ein relativ homogener Ausfall beobachtet werden kann. Allerdings befinden sich in der Regel noch mehrere glasige, schwerlösliche Kondensationsprodukte im Bodenbelag.

2. Stark positiv werden Kolloidmembrane durch Tränken mit Hämoglobin oder hämolysiertem Vollblut. Den Verlauf einer solchen E.D. zeigt Kurve 2. Im Gegensatz zu I verschiebt sich die Reaktion anfangs beträchtlich ins alkalische Gebiet. Wir können Werte von  $p_H$  10,0 beobachten. Nach etwa  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden geht die Alkaleszenz wieder zurück; dann nähert sich allerdings schnell die Reaktion dem  $p_H$ -Wert von 5. Infolge eines elektrosmotischen Wassertransportes kommt es zu einer starken Eindickung in der Mittelzelle.

Der Eiweissausfall beginnt zum Teil schon in der Nähe des Neutralpunktes bei weitgehendem Elektrolytenzug; in ausgesprochenem Maße aber erst beim Umschlag der Reaktion ins Saure. — Kondensationsprodukte treten bei dieser Art der E.D. im Gegensatz zum Chromgelatine-kolloidiums-system kaum auf.

3. Sehr abgeschwächt ist die Reaktionsverschiebung bei Verwendung weniger stark positiv geladener Membrane. Zu diesen gehört vor allem ein mit pulverisiertem Eialbumin ausgeschütteltes Kolloidium. Beim Anlegen eines etwas stärkeren elektrischen Feldes kann anfangs noch das  $p_H$  5,0 unterschritten werden (Kurve IIIb). Aber der tiefste Wert liegt bei 4,7, etwa dem i. P. des Albumins entsprechend. Sehr schnell wird dann allerdings der Wert von 5,0 bis 5,3 wieder erreicht. Leitet man die E.D. etwas milder, indem man anfangs einen grösseren Widerstand vorschaltet, so ist der Reaktionsverlauf nahezu ideal (Kurve IIIa).

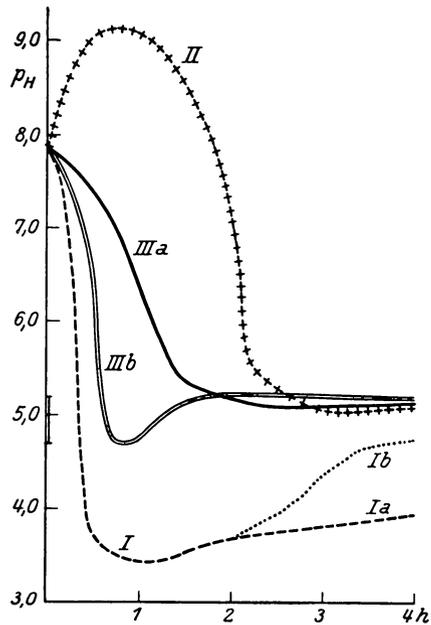


Abb. 1.

Ganz gleichmäßig, ohne die geringste Tendenz zur Alkalisierung, wird die Reaktion immer etwas saurer, geht aber nicht unter den Wert von  $p_H$  5,0 herunter und hält sich im weiteren Verlauf in der Nähe dieses Wertes. Der Eiweissausfall ist etwas protrahierter als im ersten Fall, aber doch nach weniger als zwei Stunden beendet.

Fast genau so wie die Eialbuminmembran verhält sich Kollodium, das mit Serumalbumin, dem bei der Dialyse in Lösung gebliebenen Eiweisskörper, ausgeschüttelt ist, oder mit Eier- oder Serumalbumin oder Serum getränkte Kollodiummembran. Mit Systemen, in denen solche Membranen an der Anodenseite liegen, erzielen wir eine Serumfraktionierung, die den gestellten Anforderungen genügt. Was für die Serumdialyse gilt, gilt prinzipiell auch für andere Körperflüssigkeiten. Je nach den vorliegenden Verhältnissen muss man sich unter schwach positiv geladenen Membranen die eine oder die andere auswählen, um einen vollkommen idealen Gang der E.D. zu erzielen und zu verhindern, dass durch abnorme Reaktionsverschiebungen biologisch wichtige Stoffe verändert oder gar zerstört werden. Wir glauben hiermit einen Weg gefunden zu haben, der für die Bearbeitung vieler serologischer Fragen von praktischer Bedeutung sein wird.

Zum Schluss sei noch auf eine bemerkenswerte Tatsache hingewiesen. Es herrscht die Ansicht, dass bei der E.D. die sogenannte Euglobulinfraktion ausfällt. Wenigstens gewinnt man aus verdünntem Serum so viel ausgefallene Eiweisskörper wie bei  $\frac{1}{3}$  Sättigung mit  $(NH_4)_2SO_4$ . In unseren Versuchen, besonders bei sehr lang fortgesetzter E.D. ist der Eiweissausfall aber grösser. Weitere Untersuchungen haben nun gezeigt, dass die mit der E.D. erhältlichen Eiweissfraktionen nicht identisch sind mit derjenigen der  $\frac{1}{2}$  oder  $\frac{1}{3}$  Sättigung von  $(NH_4)_2SO_4$ . Wenigstens kann man trotz lange fortgesetzter E.D. immer noch aus dem klaren Dialysat mit  $\frac{1}{3}$  Sättigung Eiweiss zur Ausfällung bringen, obwohl quantitativ schon mehr Eiweiss ausgefallen ist, als der Euglobulinfraktion entsprach. Auf der anderen Seite kann man die bei der E.D. ausgefallene Eiweissfraktion nach Wiederauflösung in alkalischer Ringerlösung nicht quantitativ mit  $\frac{1}{3}$   $(NH_4)_2SO_4$ -Sättigung wieder ausfällen. Ein grosser Teil fällt erst bei  $\frac{1}{2}$  Sättigung. In Verbindung mit anderen Untersuchungen sind wir zu der Überzeugung gekommen, dass die Eiweissfraktionierung mittels der E.D. eine andersartige ist als die mit der Salzfallungsmethode, so dass beide Fraktionen wohl nicht unmittelbar miteinander in strenger Beziehung stehen. Bei den fliessenden Übergängen, die zweifelsohne zwischen den einzelnen Globulinfraktionen untereinander bestehen, dürfte das nicht weiter auffallend sein, zumal den  $(NH_4)_2SO_4$ -Fraktionen mehr konventionell festgelegte Abgrenzungen zugrunde liegen. Ja, es ist vielmehr zu erwarten, dass jede prinzipiell anders wirkende Fraktionierungsmethode quantitativ (vielleicht auch qualitativ) andere Eiweisse aus dem Komplex des Serums herausreiss, als es bei der Salzfallung mit  $\frac{1}{2}$  bzw.  $\frac{1}{3}$  Sättigung mit  $(NH_4)_2SO_4$  der Fall ist.

## XCII.

**Das Verhalten der Verdauungsfermente des Blutes bei der Phosphorvergiftung.**

Von

Frhr. v. Falkenhausen (Breslau).

Der physiologische Zweck der spezifischen Verdauungsfermente des Blutes lässt sich nicht ohne weiteres erklären. Schon vor dem Übertritt in die Blutbahn unterliegen die Nahrungsstoffe der starken Wirkung der Fermente des Verdauungstraktus, so dass sie in das Blut bereits in einer Form gelangen, die zu ihrer Aufnahme in die Zelle geeignet ist. Eine Einwirkung von Blutfermenten erscheint demnach entbehrlich. Daher ist vielfach angezweifelt worden, ob den geringen Mengen von spezifischen Verdauungsfermenten im Blute überhaupt irgend eine spezielle Funktion zukommt. Es wäre denkbar, dass es sich nur um ausgeschwemmte Gewebsfermente handelt, die zu keinem anderen Zweck als dem ihrer Ausscheidung im Blut kreisen. Danach müsste man erwarten können, dass bei bestimmten schweren Stoffwechselstörungen Änderungen des Gehalts an Verdauungsfermenten im Blute auftreten. Was zunächst die Diastase anbelangt, so ist ihr Verhalten bei verschiedenen Organerkrankungen bereits untersucht worden. Nennenswerte Differenzen haben sich hierbei nur bei Steinen und Geschwülsten des Pankreas im Sinne der Vermehrung ergeben. Es handelt sich hierbei aber zweifellos um ein Übertreten von Pankreasdiastase ins Blut infolge Sekretstauung. Die normale Serumdiastase wird jedoch offenbar nicht in überwiegendem Maße vom Pankreas geliefert, da nach meinen Untersuchungen bei Hunden nach Pankreasexstirpation keine Verminderung der Blutdiastasefraktion auftrat. Ich ging nun darauf aus, bei Hunden durch Phosphorvergiftung eine schwere Schädigung desjenigen Organs, das neben den Muskeln am meisten Gewebsdiastase produziert, nämlich der Leber, herbeizuführen, um zu sehen, ob hierdurch der Diastasegehalt des Blutes beeinflusst wird. Dabei zeigte sich die überraschende Tatsache, dass bereits am Tage nach dem Vergiftungsbeginn (täglich 0,1 cem 1 % Phosphoröl pro 1 kg Gewicht) die Blutdiastasefraktion stark anstieg und bei fortschreitender Vergiftung sehr hohe Werte, bis das 50fache des Ausgangswertes, erreichte. Es handelt sich dabei zweifellos um eine wirkliche Diastasevermehrung. Die Möglichkeit einer Vortäuschung durch Bluteindickung, durch Verschiebung des pH oder der Elektrolytaktivierung, ferner durch den Übertritt von Galle ins Blut oder durch eine aktivierende Wirkung des Phosphors selbst wurde durch Kontrollen ausgeschlossen. Auch Stauung durch Niereninsuffizienz kam nicht in Frage, da auch die Urindiastase anstieg. Der Beweis, dass tatsächlich die Ausschwemmung der grossen Diastasemengen auf die Leber zu

beziehen ist, wurde durch Durchströmungsversuche erbracht. Es gelang, bei der Durchströmung der Lebern phosphorvergifteter Kaninchen im Gegensatz zu normalen Lebern grosse Mengen von Diastase auszuschwemmen. Diese Befunde sprechen dafür, dass es sich bei der normalen Blutdiastase auch nur um ausgeschwemmte Gewebsdiastasen ohne spezifische Funktion handelt. Ob es sich bei der Phosphorvergiftung nun um eine aktive Mehrproduktion von Diastase unter der Phosphorwirkung handelt oder nur um ein vermehrtes Freiwerden des Fermentes durch Zellerfall, bleibt noch unentschieden. Bei Durchströmung von Normallebern, die sechs Stunden lang der Autolyse überlassen wurden, war jedenfalls eine nennenswerte Diastaseausschwemmung nicht zu erzielen. Die Annahme einer vermehrten Diastaseproduktion würde als Erklärung für den nach Phosphorvergiftung bekanntlich schlagartig eintretenden Glykogenschwund dienen können.

Gegenüber dem auffälligen Verhalten der Blutdiastase bei der Phosphorvergiftung sind die Befunde bei den anderen Verdauungsfermenten von erheblich geringerem Ausmaß. Eine Differenz der proteolytischen (fibrinolytischen) Serumwirkung wurde nach der Phosphorvergiftung nicht gefunden. Die lipolytische Kraft des Serums war danach jedoch wesentlich schwächer, wie zuvor; ebenso jedoch auch nach Pankreasexstirpation. Diese Untersuchungen bedürfen noch der Erweiterung, so dass ich aus denselben noch keine Schlüsse auf die Herkunft der Serumlipase ziehen möchte.

### XCIH.

## Intrakranieller Druck und Atmung.

Von

Rudolf Cobet (Breslau).

Auf dem Kongress in Kissingen im Jahre 1924 habe ich darauf hingewiesen, dass die Atemnot bei Herzkranken häufig nicht oder doch nicht allein auf einer hämatogenen Erregung des Atemzentrums beruhen kann, sondern dass es sich vielfach um eine zentrogene Dyspnoe im Sinne Wintersteins handeln dürfte, die mit Wahrscheinlichkeit auf eine verlangsamte und damit schlechtere Durchblutung des verlängerten Markes zurückzuführen sei [vgl. auch Fraser (1)]. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Hirndurchblutung auf die Atmung schienen dafür freilich keine Unterlage zu bieten, vielmehr hat man sowohl durch Einspritzung gefässverengernder Mittel wie Adrenalin und Pituitrin in die Vene oder das kraniale Ende der Karotis (Oliver und Schäfer (2), Loewi und Meyer (3), Fröhlich und Pick (4), Roberts (5) u. a.), als auch durch Abklemmung aller zum Gehirn führenden Arterien (Naunyn und Schreiber (6), Roberts u. a.), bisher

nur eine Abnahme der Atmungsgrösse und einen raschen expiratorischen Atemstillstand erzielen können. Ob man aus solchen Versuchen mit Beeinträchtigung des Blutzustromes allerdings Rückschlüsse auf die Verhältnisse bei der Herzinsuffizienz ziehen darf, bei der es sich ja in der Hauptsache um eine venöse Stauung handelt, muss bezweifelt werden.

Meine Bemühungen nun, eine solche venöse Stauung im Gehirn im Tierversuch künstlich zu erzeugen, führten zunächst nicht zum Ziele. Auch wenn man sämtliche Venen der Weichteile am Halse unterbindet und ausserdem noch die Venae vertebrales durch zwischen die Querfortsätze eingetriebene Keile verschliesst, wird, beim Kaninchen wenigstens, die Atmung in der Regel gar nicht beeinflusst, weil offenbar durch die ausgedehnten Venengeflechte im Rückenmarkskanal noch genügend Blut aus der Schädelhöhle abfliessen kann. Dagegen erschien es möglich, durch Änderung des intrakraniellen Druckes die Gehirndurchblutung in der gewünschten Weise zu beeinflussen. Jedenfalls sind von fast allen Autoren, die sich mit dem gesteigerten Hirndruck befasst haben, die dabei auftretenden Erscheinungen mit überzeugenden Gründen auf zerebrale Zirkulationsstörungen zurückgeführt worden (v. Leyden (7), v. Bergmann (8), Naunyn und Schreiber u. a.).

Auch dem Verhalten der Respiration beim Hirndruck haben bereits diese älteren Untersucher und in neuerer Zeit vor allem Spencer und Horsley (9) ihre Aufmerksamkeit zugewandt. Dabei wurde festgestellt, dass bei höheren Graden von Hirnkompression die Atmung in ähnlicher Weise wie bei Drosselung der Arterien am Halse langsamer und kleiner wird und häufig ganz aussetzt.

Bei nur mäßiger, lediglich zur Venenstauung führender Drucksteigerung wurden eindeutige Veränderungen der Respiration, soweit ersichtlich, bisher nicht beobachtet, allerdings sind genaue Messungen des Zeitvolumens der Atmung nicht vorgenommen worden. Nach dieser Richtung hin schien mir daher eine Ergänzung der alten Befunde wünschenswert. Auch in der Versuchsanordnung habe ich eine, wie mir scheint, nicht unwesentliche Änderung vorgenommen. Ich habe nämlich, um den Einfluss höherer Gehirnabschnitte, insbesondere etwaige Schmerzreaktionen, auszuschalten, bei meinen Versuchstieren (Kaninchen) das Vorderhirn dicht oberhalb der Vierhügel abgetragen. In die so entstandene Höhle wurde dann ein Gummiballon eingenäht, durch dessen Aufblasung sich genau abstufbare Druckänderungen im Schädel hervorrufen liessen.

Es zeigte sich nun, dass mit wachsendem intrakraniell Drucke das Zeitvolumen der Atmung zunächst grösser wird und zwar hauptsächlich durch Vertiefung der einzelnen Atemzüge, während die Respirationsfrequenz dabei in der Regel nicht oder doch nur in mäßigem Grade in die Höhe geht. Sehr erheblich ist die so erzielte Steigerung der Lungenlüftung allerdings nicht; man erreicht nur etwa das  $1\frac{1}{2}$ fache des Ausgangswertes; immerhin ist das doch noch etwas mehr, als was man beim gleichen Tiere nach 10 Sekunden langem Abklemmen der Luftwege auftreten sieht.

Bei weiterem Ansteigen des Schädelinnendruckes wird dann von einem bestimmten kritischen Werte ab die Atmung zunächst langsamer und es kommt nunmehr zu den schon von den früheren Untersuchern beobachteten Erscheinungen verminderter Atemtätigkeit.

Vagusdurchschneidung beeinträchtigt die Wirkung des Hirndruckes auf die Atmung nicht.

Der Kreislauf wird beim Hirndruck im Stadium der Hyperpnoe nur verhältnismäßig wenig in Mitleidenschaft gezogen. Die Pulszahl bleibt etwa gleich, während der Blutdruck meist, aber doch nicht regelmäßig um 10 bis 20 mm Hg ansteigt. Die klassischen Zeichen der Hirnkompression, hoher Blutdruck und Pulsverlangsamung, stellen sich erst ein, nachdem die Atmung bereits deutlich kleiner geworden ist. Offenbar ist von den verschiedenen Regulationszentren im verlängerten Mark das respiratorische am empfindlichsten.

Dass die geschilderten Erscheinungen tatsächlich auf Störungen der Hirndurchblutung beruhen, ergibt sich vor allem daraus, dass der jeweils für ihre Auslösung nötige Hirndruck deutlich vom Blutdruck des betreffenden Tieres abhängig ist und selbst im Verlauf des gleichen Versuches mit diesem schwanken kann.

Die Hyperpnoe ist gewöhnlich am stärksten, wenn der Schädelinnendruck noch etwas niedriger ist als der diastolische Blutdruck in der Karotis. Das sind offenbar aber auch die Bedingungen, unter denen es tatsächlich zu ausgesprochener venöser Stauung im Gehirn kommt. Jedenfalls hat v. Schultén (10), als er bei Kaninchen bei wechselndem Hirndruck den Augenhintergrund beobachtete, gerade bei den hier in Betracht kommenden Druckwerten von 40 bis 60 mm Hg die Venen der Retina stark erweitert und gefüllt gefunden und unter geeigneten Umständen auch eine Verlangsamung des Blutstromes unmittelbar wahrnehmen können.

Sobald dann aber der intrakranielle Druck den Karotisdruk erreicht oder überschreitet, wird mit Sperrung der arteriellen Blutzufuhr die Atmung sofort kleiner.

Übrigens lässt sich auch durch Erzeugung eines Unterdruckes in der Schädelhöhle eine verstärkte Lungenlüftung erzielen.

Zusammenfassend darf ich als wesentliches Ergebnis meiner Untersuchungen nochmals feststellen, dass eine vorwiegend durch venöse Stauung bedingte Blutstromverlangsamung im verlängerten Mark zu zentrogener Hyperpnoe führen kann. Damit findet eine schon auf Grund klinischer Beobachtungen ausgesprochene Vermutung auch im Experiment ihre Stütze.

#### Literaturverzeichnis.

1. Fraser, The Lancet 1927, S. 529, 589, 643.
2. Oliver und Schäfer, Journ. of Physiol. 1895, Bd. 17, S. 263.
3. Loewi und Meyer, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1905, Bd. 53, S. 213.
4. Fröhlich und Pick, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 98.
5. Roberts, Journ. of Physiol. 1921, Bd. 55, S. 346; ebd. 1923, Bd. 57, S. 405; ebd. 1924/25, Bd. 59, S. 99.

6. Naunyn und Schreiber, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1881, Bd. 14, S. 1.
7. v. Leyden, Virch. Arch. 1866, Bd. 37, S. 519.
8. v. Bergmann, Arch. f. klin. Chirurgie 1885, Bd. 32, S. 705.
9. Spencer und Horsley, Philosophical Transactions of the Royal Soc. of London 1891, Bd. 182, S. 201.
10. v. Schultén, Arch. f. klin. Chirurgie 1885, Bd. 32, S. 947.

#### XCIV.

Aus der inneren Abteilung des Staatlichen Krankenstiftes Zwickau.  
Chefarzt: Prof. Dr. K. Eskuchen.

### **Wechselbeziehungen zwischen dem Milchsäure- und Zuckergehalt des Liquor cerebrospinalis.**

Von

Dr. K. Morgenstern, Oberarzt der Abteilung.

Nachdem die Eiweissuntersuchungen im Liquor längst Allgemeingut geworden sind, ist auch im Lauf der letzten Jahre der Zuckerbestimmung das ihrem Wert entsprechende Interesse entgegengebracht worden. Wenn ihre Resultate auch nicht immer von ausschlaggebender Bedeutung sein können, so ist sie dennoch besonders bei den akut entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems im Gesamtbild der Liquordiagnostik eine Methode, die der Liquorologe nicht missen möchte. Hyper- als auch Hypoglykorachie können sehr wohl fragliche Diagnosen in die richtigen Bahnen lenken.

Die nun bei allen Meningitiden mehr oder weniger festzustellende Liquorzuckerverminderung musste zu folgender Fragestellung führen:

1. was verursacht die Glykolyse und
2. was wird aus dem abgebauten Zucker?

Scheller beantwortete diese Fragen dahingehend, dass sich bei Meningitiden und Tumoren des Zentralnervensystems, die ja auch mit Hypoglykorachie einhergehen können, der verschwundene Zucker etwa quantitativ als Milchsäure wiederfindet. Er glaubt, dass die Glykolyse durch Bakterien, Eiter- und Tumorzellen bedingt ist, wobei das glykolytische Ferment wahrscheinlich an die Lebensäusserungen dieser Zellen gebunden ist.

Ausser ihm beschäftigten sich mit Milchsäurebestimmungen im Liquor in Deutschland Wittgenstein und Gaedertz, in Amerika Osnato, Killian, Glaser. Es wurden bei den Methoden von Fürth und Charnass, Clausen und Mendel-Goldscheider annähernd die gleichen Normalwerte gefunden, sie schwanken zwischen 8 bis 15 mg-% und stimmen so mit den Normalwerten des Vollblutes bei den gleichen Methoden überein.

Die Untersuchungen, aus denen Scheller seine Schlussfolgerungen über die Umwandlung des verschwundenen Liquorzuckers in Milchsäure bei Meningitiden zieht, nahm er an den Liquores von fünf tuberkulösen Meningitiden und einer Pneumokokkenmeningitis bei je einmaliger Untersuchung vor.

Wir haben nun in den letzten Monaten zahlreiche Liquores auf ihren Milchsäuregehalt untersucht, oft auch den Milchsäurespiegel im Vollblut festgestellt. (Methode: Fürth und Charnass, Apparatur nach Valentin.) Regelmäßig wurde gleichzeitig der Liquorzucker, meist auch der Blutzucker nach der von Eskuchen modifizierten Folin-Wu'schen Methode bestimmt.

Ich beschränke mich über die Ergebnisse zu berichten, zu denen wir bei der Untersuchung von Liquores von akut entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems gelangt sind. Vier epidemische und vier tuberkulöse Meningitiden kamen zur Beobachtung, eine war durch Influenzabazillen, eine durch Pneumokokken, zwei durch Streptokokken bedingt. Die Liquores der meisten Fälle wurden mehrmals untersucht, da sich aus therapeutischen Gründen wiederholt Lumbal- bzw. Zisternenpunktionen notwendig machten.

Die Erhebungen Schellers, dass sich im Liquor eine der Zucker- vermindering etwa entsprechende Milchsäurevermehrung feststellen lässt, konnten wir in der Mehrzahl der Fälle bestätigen. Ein Zusammenhang zwischen Glykolyse bzw. Milchsäurevermehrung und Quantität der Pleozytose war nicht festzustellen. Sowohl bei geringerer als auch bei hochgradigster Zellvermehrung war starke Hypoglykorachie und eine ihr entsprechende Erhöhung der Milchsäurewerte zu beobachten. Dass durch einen der verschiedenen Erreger eine besonders hochgradige Hypoglykorachie hervorgerufen werden kann, glaube ich nicht behaupten zu können. Sowohl in Gegenwart von Meningokokken, als auch bei Streptokokken, Pneumokokken und Influenzabazillen wurden Liquorzuckerwerte unter 5 mg-% gefunden. Bei tuberkulöser Meningitis gehörten allerdings Liquorzuckerwerte unter 20 mg-% zu den Seltenheiten. Die Milchsäurevermehrung war eine dieser Glykolyse entsprechende.

Diesen Befunden gegenüber möchte ich darauf hinweisen, dass ich auch in einem nicht ganz geringen Prozentsatz meiner Untersuchungen (ca. 15%) bei beträchtlicher Hypoglykorachie nur ganz geringfügige Milchsäurevermehrung feststellen konnte, ein Befund, für den sich nicht ohne weiteres eine Erklärung finden lässt. Möglicherweise liegt hier eine besondere Art von Störung der Permeabilität durch die entzündlichen Prozesse vielleicht an bestimmten Stellen des Zentralnervensystems vor. Ein spezifischer Erreger kann hierfür nicht verantwortlich gemacht werden, denn ich beobachtete diese Diskrepanz vornehmlich bei einer Meningokokkenmeningitis, während bei anderen Meningokokkenmeningitiden bei niedrigen Zuckerwerten ausnehmend hohe Milchsäurewerte gefunden wurden.

Nach all dem können wir das Glykolyseproblem des Liquors allein durch die Feststellung einer äquivalenten Milchsäurevermehrung noch nicht als erschöpft betrachten. Und dennoch sind wir durch diese Erkenntnis einen Schritt weiter gekommen. Ich konnte auch bei Hyperglykorachie, die mit hohem Blutzuckerspiegel einherging, Milchsäurevermehrung feststellen. Dieser Befund ist wohl so zu erklären, dass der Liquorzuckerspiegel ursprünglich noch höher gewesen ist. Ein gewisser Teil des Zuckers war schon wieder abgebaut und drückte sich in einer Milchsäurevermehrung aus. Bei einer klinisch als akute Enzephalitis aufzufassenden Erkrankung, bei der ja fast immer Hyperglykorachie zu finden ist, betrug der Liquorzucker 78 mg-%, der Liquormilchsäurewert 32 mg-%. Es lag also eine Mischform von Meningoenzephalitis vor, für die wir in Zukunft bei gleichzeitiger Bestimmung von Blutzucker, Liquorzucker und Liquormilchsäure objektive Untersuchungsergebnisse erbringen können, und wir werden uns auch dann noch für eine solche Mischform auszusprechen haben, wenn der Liquorzucker zwar normal, die Liquormilchsäure aber deutlich erhöht ist.

#### XCV.

Aus der III. Medizinischen Poliklinik (III. Medizinische Klinik).  
Direktor: Prof. Dr. Goldscheider.

### **Galvanometrische Widerstandsprüfung krankhaft veränderter Hautzonen.**

Von

**E. Freude (Berlin).**

Mannigfach sind die Beziehungen zwischen erkranktem Eingeweideorgan und segmentären Hautzonen. Wechselwirkungen, die reflektorisch sowohl viszero-kutan, wie umgekehrt kutano-viszeral auftreten können. Schon äusserlich fällt beim Betrachten mitunter eine Blässe der Haut an solchen Stellen auf und beim Berühren durch Auflegen des Handrückens wird daselbst nicht selten eine herabgesetzte Temperatur bemerkbar. Ortner beschreibt bei Anfällen von Angina pectoris eine von Patienten bemerkte lästige Kühle in der Herzgegend, die ihm auch bei Berührung deutlich wurde. Knötz beschreibt ähnliche Erscheinungen bei Gallensteinkoliken als kalte Schmerzen. Die Versuche Wernoës, Kopenhagen, der in Ergänzung und Bestätigung seiner zahlreichen klinischen Beobachtungen an Fischen durch Reizung vom Enterum her parallele Vasomotum am Eingeweide und an der Haut wahrnahm, gewinnt für das Verständnis obiger Erscheinungen an Bedeutung. In ähnliche Richtung deuten die experimentellen Untersuchungen Kaufmann und Kalks an der v. Bergmannschen Klinik. Sie fanden, dass die lokale Gefässreaktion in krankhaft veränderten Hautzonen weniger intensiv, weniger ausgedehnt und von kürzerer Dauer ist, als die Rötung bei gleicher Reizung in gesundem Gebiet. Sie führen dieses Verhalten

auf einen erhöhten Tonus der kleinen Gefäßzone im erkrankten Hautabschnitt zurück. Ein anderer Ausdruck für die Mitbeteiligung eines Hauptabschnittes in den Metameren eines Eingeweideorgans ist die Empfindlichkeitsänderung. Aus der Beobachtung letzterer heraus beschrieb Head bekanntlich hyperästhetische bzw. hyperalgetische Zonen in den Segmenten erkrankter Organe.

Mackenzie deutete dann in den benachbarten und ferner liegenden Segmenten auftretende hyperästhetische Hautzonen als Fernsymptome gewisser Erkrankungen.

Dass die Empfindlichkeitsänderung mehr oder weniger stark sein kann, ist ja bekannt. Verfasser hatte schon darauf hingewiesen, Zeitschr. f. experim. Med., dass es ihm gelungen war, in einigen Fällen mit dem Pinselhaar über solchen Zonen im Dorsalsegment IX—X den Bauchdeckenreflex auszulösen; während derselbe im gesunden Bauchdeckengebiet nur durch weit gröbere Berührung wie Streichen mit dem Perkussionshammer auslösbar war.

Es wäre von gewisser Bedeutung, wenn wir eine Methode besäßen, die es uns ermöglichte, geringe oder grössere Empfindlichkeitsveränderungen objektiv zu registrieren. Wir hätten dann möglicherweise auch einen Ausdruck für die Empfindlichkeitsbewegung, die sich von einfacher Überempfindlichkeit bei Berührung bis zur Schmerzäusserung steigern kann und in ihrem Anklingen und Anschwellen vielleicht der Intensität des Krankheitsprozesses entspräche und wir hätten unter Umständen durch eine vergleichsweise graphische Registrierung eine Handhabe zur Abgrenze organischer Erkrankungen, ich beschränke mich zunächst auf die Abdominalorgane, wie Ca. Ulcus, Cholecystitis, von Neurosen und anderen intraabdominellen Erregungszuständen. Eine solche Methode scheint mir in gewissem Umfange die galvanometrische Widerstandsprüfung krankhaft veränderter Hautzonen zu bieten. Ich kann mich natürlich bei der Kürze der hier zur Verfügung stehenden Zeit nur skizzenhaft äussern. Wie ich ja auch daher aus dem grossen Komplex segmentärer Wechselbeziehungen zwischen Dermatome und Organerkrankung speziell nur die Empfindlichkeitsänderung des ersten herausgreife. Diese Methode beruht auf der mehr oder weniger starken Permeabilität der Haut für den Gleichstrom und der daraus resultierenden Messung des erhöhten oder herabgesetzten Hautwiderstandes. Es handelt sich dabei nicht, wie ich gleich vorausschicken möchte, um das Auffinden absoluter Werte, sondern um die Registrierung von Vergleichswerten über erkrankten und gesunden Hautabschnitten. Mir sind die grossen Schwierigkeiten der Gleichstromprüfung mit denen sich Lueg, Gildemeister und andere Forscher kritisch auseinandergesetzt haben wohl bekannt. Es handelt sich hier aber keineswegs um exakte Messungen oder um absolute Zahlen, sondern um Registrierung der Unterschiede über erkranktem und gesundem Hautgebiet.

W. Lueg will nach seinen eingehenden Begründungen nur Unterschiede von 50<sup>0</sup>/<sub>0</sub> und darüber zur Verwertung anerkennen, da geringere Differenzen innerhalb der Fehlerquellen liegen. Da nun in meinen

Fällen die Unterschiede noch grösser sind, glaubte ich, auf diese Methode zurückgreifen können.

Diese Methode, von dem Wiener Neurologen Kahane unter dem Namen Galvanopalpation ursprünglich als differential-diagnostisches Hilfsmittel bei Erkrankungen der Schilddrüse herangezogen, war in dieser Form mit dem Mangel subjektiver Wahrnehmung von seiten des Untersuchers sowohl wie des Untersuchten behaftet. Da nämlich aus der durch galvanischen Strom hervorgerufenen Schmerzäusserung und der dabei auftretenden Gefässreaktion auf krankhafte Veränderung geschlossen werden musste.

Infolgedessen kamen die Nachprüfenden wie Müller, Toby Cohn, Brandenburg nicht zu verwertbaren Resultaten, mit Ausnahme von Laqueur, der insbesondere bei Aortitis mit dieser Methode günstige Resultate erzielen konnte.

Auf eine andere Basis stellte die Untersuchungen der Münchener Gynäkologin Albrecht. Er prüfte insbesondere durch gynäkologische Leiden hervorgerufene Druckschmerzpunkte auf Veränderung des Leitungswiderstandes gegenüber dem Gleichstrom, wobei er die Stromintensität direkt vom Galvanometer ablas.

Mit gleicher Methode gelangten Martin Kaufmann und Weiss zur kurvenmäßigen Feststellung der krankhaften Nervendruckpunkte.

Den Versuchen letzterer bin ich mit einigen Modifikationen gefolgt, indem ich diese Methode zur Prüfung des Hautwiderstandes über krankhaft veränderten Dermatomen verwandte. Das Instrumentarium ist einfach und auch für die Praxis verwendbar. Wir bedürfen dazu eines Galvanometers und zweier Elektroden, einer Anoden-Elektrode und einer Kathoden-Elektrode. Zur Ausschaltung des Polarisationsstromes wurden unpolarisierbare Silberelektroden verwandt. Wir können nun den Galvanometer mit einem Tintenschreiber oder Fallbügelschreiber, das ist schon eine kompliziertere Apparatur, verbinden und erhalten so objektiv kurvenmäßige Wiedergabe der Galvanometerausschläge. Man kann natürlich auch relative Spannungsschwankungen am Millivoltmeter ablesen, indem man umgekehrt die Stromintensität konstant erhält. Wichtig ist bei unserer Methode der galvanometrischen Messung die Beibehaltung einer konstanten Stromspannung bei jedem Fall und jeder Prüfung. Die Meßspannung reicht von 5 bis 20 Volt je nach der individuellen Hautbeschaffenheit, so dass nach der Formel

$$W = \frac{15}{0,005} \text{ resp. } \frac{20}{0,008} \text{ resp. } \frac{6}{0,002}$$

insgesamt Widerstände von 2000 bis 3000 oben gemessen werden.

Die indifferente Elektrode wird dem Patienten leicht angefeuchtet auf Schulter oder Rücken fixiert, während die differente Elektrode kegelförmig zusammengerollt oder spitz leicht mit Mull umhüllt angefeuchtet die Haut der Körperoberfläche abtastet. Bei den zahlreichen Untersuchungen konnten wir weitgehende übereinstimmende Resultate erzielen. Wenn wir die differente Elektrode vom gesunden Hautgebiet in das kranke führten, so fanden wir in der Regel bei akuten Organ-

erkrankungen, wie z. B. Cholecystitis einen scharfen Ausschlag am Galvanometer, um 100<sup>0</sup>/<sub>0</sub> und mehr erhöht, gegenüber dem Ausschlag über gesundem Gebiet, der dann nach den Nachbarsegmenten beispielsweise D.S.S. VI—VIII verflachte, um dann in den ferneren Segmenten normal zu verlaufen.

Bei Ulcus duodeni und Cholezystitis sah ich im Rezidivstadium in der Regel eine flachere und nicht bis zur ursprünglichen Höhe ansteigende Kurve (Rezidivkurve).

Bei Karzinom sahen wir in der Regel in Organsegmenten eine nicht steil verlaufende Kurve, es gab nur hier und da einen grösseren Ausschlag. Auch beim Magen, bei dem wir bei genauester Untersuchung keinen organischen Befund erheben konnten, ergab die Prüfung bei überempfindlichen Zonen einen erheblich grösseren Ausschlag als über normalempfindlichem Hautgebiet. Fernreflektorische Zonen, die sich bei Abdominalorganen cranialwärts fortsetzen, fanden sich bei thorakalen Erkrankungen, deren Untersuchungen noch zusammen mit Professor Unverricht fortgesetzt werden, in der Regel in den kaudalwärts vom Krankheitsherd gelegenen Segmenten. Die Segmentdifferenzierung wurde nach der von Goldscheider angegebenen Segmentverteilung der Haut vorgenommen.

Ich muss es mir leider versagen, noch auf die Fülle der Einzelercheinungen hier weiter einzugehen. Ich möchte nur noch auf einen charakteristischen Befund hinweisen, der imstande ist, den Unterschied zwischen den fernreflektorischen Wirkungen organischer Erkrankungen und den Neurosen Fernreflexzonen zu beleuchten. Während es gelang durch paravertebrale Wurzelunterbrechung die hyperästhetische Segmentzone sowie die galvanische Widerstandsherabsetzung aufzuheben, und was wichtig ist, auch in den Fernreflexzonen gelang das letztere (nämlich die Aufhebung der Fernreflexion) auch bei Ausschaltung aller Organsegmente nicht. Hierdurch werden gewisse gesetzmäßige Abhängigkeiten von Dermatome und segmentärem Eingeweideorgan deutlich, und wir müssen annehmen, dass es gelingen wird, durch weitere experimentelle Untersuchungen nach dieser Richtung unsere Kenntnis hierin zu vertiefen und der klinischen Auswertbarkeit zugänglich zu machen.

#### Literaturverzeichnis.

Albrecht, Die umschriebene Herabsetzung des Gleichstromwiderstandes der menschlichen Haut (Vogel, Leipzig, 1921). — Brandenburg, Arch. f. Verdauungskrankh. 1926. — Cohn, Toby, Elektrodiagnostik und Elektrotherapie. — Kaufmann u. Kalk, Bergmann-Stähelin 1926 V. 2. — Kaufmann, M. u. Weiss, Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 38, 1927. — Kahane, Med. Klin. 1915, Nr. 42, 1920, Nr. 47, Wien. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 49. — Laqueur, Med. Klin. 1922, Nr. 10. — Müller, Klin. Wochenschrift 1923. — Knotz, Wien. klin. Wochenschr. Nr. 38/39. — Mackenzie, Krankheitszeichen und ihre Auslegung, Leipzig 1922. — Wernoë, Viscerocutane Reflexe, Berlin-Wien 1925, Springer. Über den Verlauf und die Verteilung präganglionärer sympathischer Bahnen bei Fischen, 1926. — Lueg, W., Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 212. — Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 106. — Lueg u. Cobet, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 125. — Lueg, Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 14.

# Sitzung gemeinsam mit der Deutschen Pathologischen Gesellschaft.

XCVI.

## Begrüßung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft.

Von

L. R. Müller (Erlangen).

Die engen Beziehungen der inneren Medizin zur pathologischen Anatomie, die in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts bestanden und die das Verständnis für das Wesen der Krankheiten so sehr förderten, lockerten sich in den letzten Jahrzehnten in bedauerlicher Weise.

Mit dem Aufkommen einer neuen Humorallehre, mit der serologischen Forschung und mit dem Studium von der inneren Sekretion und mit den Fortschritten der Zellularchemie liess in der inneren Medizin das Interesse für die Zellularchemie, für die mikroskopische und makroskopische Morphologie der Organerkrankungen entschieden nach.

Eine Autopsia in vivo, welche durch Fortschritte der Chirurgie und in der physikalischen Diagnostik möglich wurde, liess den Ärzten die Kontrolle durch Nekropsien weniger notwendig erscheinen.

Dazu kam noch, dass die Vertreter der pathologischen Anatomie sich vorzüglich mit morphologischen Fragen beschäftigten und es duldeten, wenn Fragen der allgemeinen Pathologie unter dem neuen Namen der „pathologischen Physiologie“ in den Hörsälen der inneren Medizin abgehandelt wurden.

Auch in der pathologischen Anatomie wurde unter einem Spezialistentum das Studium des Zusammenhanges der Dinge vernachlässigt.

Die einmütige, ja ich darf sagen, die freudige Zustimmung, welche mein Vorschlag einer gemeinsamen Tagung des Kongresses für innere Medizin mit der Deutschen Pathologischen Gesellschaft fand, lässt den Schluss zu, dass auf beiden Seiten der lebhafteste Wunsch besteht, die gelockerten Bande zwischen der pathologischen Anatomie und der inneren Medizin, zwischen den Lehrern der allgemeinen und den Vertretern der speziellen Pathologie wieder enger zu knüpfen.

In diesem Sinne begrüße ich die Herren der Pathologischen Gesellschaft und hoffe, dass unsere gemeinsamen Beratungen den λόγος vom πάθος, die Lehre von der Krankheit, fördern.

## XCVII.

**Begrüßung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin.**

Von

C. Sternberg (Wien).

Im Anschluss an die schönen Worte Herrn L. R. Müllers möchte ich namens der Deutschen Pathologischen Gesellschaft unserer lebhaften Freude darüber Ausdruck geben, dass uns heute Gelegenheit zu einer gemeinsamen Tagung gegeben ist. Wir begrüßen es lebhaft, dass hierdurch das Streben nach inniger Verbindung zwischen Klinik und pathologischer Anatomie deutlich zum Ausdruck kommt. Wir erwarten gerade von der heutigen gemeinsamen Besprechung wichtiger Fragen der Milzpathologie wechselseitige Anregung und zweifeln nicht, dass diese gemeinsame Tagung unser Wissen wesentlich fördern wird.

## XCVIII.

**Die normale menschliche Milz als Blutbehälter.**

Von

Werner Hueck (Leipzig).

(Anatomischer Vorbericht zum Referat über „chronische Milzvergrößerungen“.)

(Referat.)

Mit 7 Figuren im Text und 4 farbigen Abbildungen auf Tafel I—III.

Man wird nicht behaupten können, dass unsere Kenntnisse über die Milz geringer seien als die über andere Organe unseres Körpers. Will man sich jedoch über Einzelheiten des Milzbaues unterrichten, so wird man immer wieder die merkwürdige Erfahrung machen, dass die einzelnen Befunde und Beobachtungen weitgehend voneinander abweichen.

Der Streit über „offene“ und „geschlossene“ Blutbahn ist bekannt. Wo die Augen des einen Untersuchers die Kapillaren sich undeutlich in das Netz der Pulpa verlieren sehen, sehen die Augen des anderen einen geschlossenen Übergang in die Anfänge des Venensystems. Man wird geneigt sein, dies mit methodischen Schwierigkeiten zu begründen. Dann bleibt auffällig, dass man auch über viel einfachere Tatsachen, wie Gewicht und Grösse der Milz, Menge der glatten Muskelfasern, Beschaffenheit der Venensinus, Vorhandensein der Hülsen, Beschaffenheit der Lymphknötchen u. a. die merkwürdigsten Widersprüche finden wird. So gibt z. B. Hellmann an, dass die „Sekundärknötchen“ der „gleichen Milz auch stets den gleichen Bau hätten“ — was gewiss nur selten zu beobachten sein wird; — oder: in dem bekannten Lehrbuch der Histologie von Schaffer findet man den auch schon im Köllikerschen Handbuch der Gewebelehre von v. Ebner abgebildeten Milzschnitt, in dem als „Keimzentren“ helle Höfe um die Lymphknötchen bezeichnet werden, die ganz gewiss ihrer Lage nach keine Keimzentren im Sinne Flemmings sein können.

Da man bei anerkannt sorgfältigen Untersuchern die Richtigkeit der Beobachtung zugeben wird, so bleibt nur der Schluss, dass auch von der Milz das Wort gelten muss, dass an ihr nur der Wechsel beständig ist. Es soll Aufgabe der nachstehenden Ausführungen sein, die Möglichkeit eines solchen Wechsels durch den Bau der Milz verständlich zu machen. Es gelingt dies am ehesten, wenn man die funktionelle Struktur der Milz von ihrer Aufgabe als Blutbehälter aus betrachtet.

### Die Blutbahn der menschlichen Milz auf Grund der bisherigen Kenntnisse.

Eine schnelle Orientierung über den augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse gibt das bekannte von Braus entworfene Schema aus dem 2. Band seines Lehrbuches der Anatomie des Menschen. Es ist in etwas vereinfachter Form in Fig. 1 wiedergegeben. Darnach herrscht über folgende Wegstrecken der Blutbahn Einigkeit:

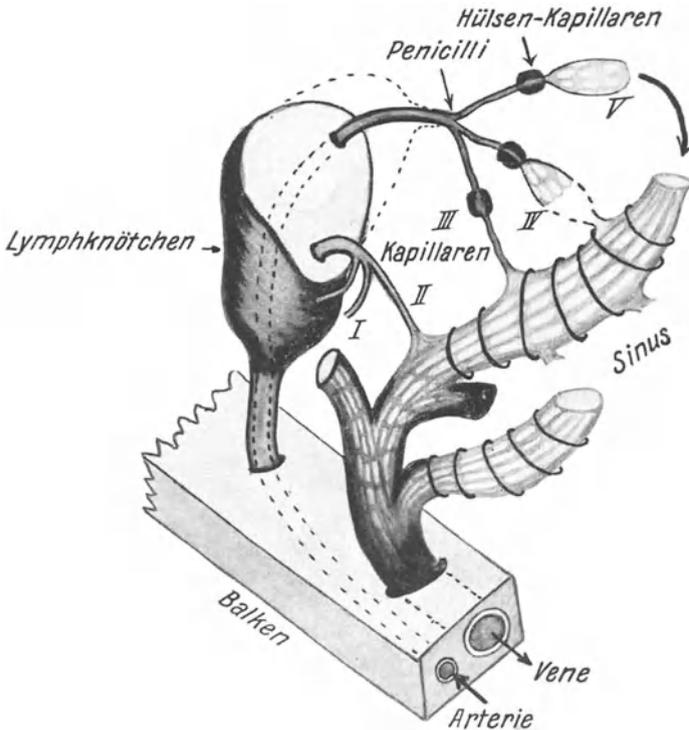


Fig. 1. Schema der Milzblutbahn (nach Braus).

Die Milzarterie, die meist schon in mehrere Äste gespalten ist, bevor sie in den Hilus der Milz eintritt, liegt zunächst in den Milzbalken. Sie hat hier eine starke muskuläre Wandung und verläuft gemeinsam mit

Venen, die oft hohlkehlerartig (s. Fig. 2) die Arterie umgreifen. Die Venen stellen lediglich mit Endothel bekleidete Röhren dar, die in das Balkengewebe eingegraben sind. (Verwechslung mit Lymphgefäßen bei Injektion ist daher möglich!) Arterie und Vene trennen sich dann, so dass viele Balken nur eine Arterie oder Vene tragen, und die Arterie tritt schliesslich aus dem Milzbalken heraus (es gibt völlig gefässfreie Trabekelabschnitte) und umgibt sich nach ihrem Austritt mit einer lymphatischen Scheide, die knötchenartig anschwellen kann. Nach Verlust der lymphatischen Scheide teilt sich die Arterie „pinselartig“ (besser baumförmig) in mehrere Äste und verliert jetzt bald ihre muskuläre Wand (Media). Nachdem ihre lichte Weite etwa  $10 \mu$  geworden ist (Weidenreich) und das Gefäss nur aus einem Endothelrohr besteht, verdickt sich meist die Aussenwand zu einer sogenannten „Hülse“. Manchmal schon innerhalb der Hülse, oft aber auch darnach, teilt sich das Gefäss noch einmal in zwei kleine Kapillarröhrchen. Die venösen Kapillaren beginnen als sogenannte Sinus, die beim Menschen plexusartig anastomosieren und zu den Balkenvenen zusammenfliessen.

Nicht ganz klar geht aus den bisherigen Schilderungen das Verhalten und die Gefässversorgung der Follikel hervor. Braus lässt — und mit ihm zahlreiche Autoren — in dem obigen Schema aus der Follikelarterie einen kleinen Ast seitlich das Knötchen durchbrechen, der sich in der Randzone in Kapillaren auflöst. Darnach gibt es eine „kurze“ Bahn: Follikelarterie  $\rightarrow$  Knötchenkapillaren  $\rightarrow$  Venensinus, und eine „lange“ Bahn: Penicillus  $\rightarrow$  Hülse  $\rightarrow$  Kapillaren der roten Pulpa  $\rightarrow$  Venensinus.

Ganz umstritten ist ferner immer noch die Frage der arteriellen Enden. Es bestehen folgende Möglichkeiten:

- Die Knötchenkapillaren enden offen (I, Fig. 1) oder münden geschlossen (II) in die Venensinus;
- die Pulpakapillaren münden geschlossen in die Sinus (III, Fig. 1) — oder enden in Ampullen, die seitlichen Anhängen der Sinus zugeordnet sind (IV) — oder enden in Ampullen, durch deren Öffnungen das Blut frei in die Pulpa austritt (V).

Die umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand braucht nicht nochmals ausführlich angeführt zu werden. Alles Wissenswerte findet sich bei Weidenreich, Helly, Mollier, Schmincke und Neubert. Die neueste Literatur, namentlich die ausländische, wird an anderen Stellen dieses Berichtes erwähnt.

Manche Forscher haben sich einseitig für das Bestehen einer offenen, andere ebenso einseitig für das Bestehen einer geschlossenen Bahn ausgesprochen, während eine dritte Gruppe „vermittlungssüchtig“ beide Wege als vorhanden annimmt.

Ein bedeutsamer Fortschritt in der Kenntnis der richtigen Bahn war die Arbeit Molliers, der den durchbrochenen (synzytialen, netzartigen) Bau der Sinuswand nachwies. Es sei nachdrücklich betont, dass viele der im folgenden zu schildernden Befunde und ihre funktionelle Ausdeutung bereits von Mollier gemacht und ausgesprochen wurden. Diese dankbare Anerkennung wird nicht geschmälert durch den Hinweis, dass auch durch

seine Arbeit die alte Streitfrage nach der offenen oder geschlossenen Bahn noch nicht erledigt ist, denn die Anhänger der „geschlossenen“ Bahn verstehen Mollier so, dass der Blutstrom zunächst ohne Unterbrechung in die Venensinus gelangt und von hier aus die Blutkörperchen unter Umständen durch die Lücken der Sinuswand in die Pulpamaschen treten (Helly, Sobotta), während die Anhänger der „offenen“ Bahn erst alles Blut in die Pulpa gelangen lassen und von hier durch die Lücken der Venensinus in diese. So ist es kein Wunder, wenn der Streit trotz Mollier weitergegangen ist. Neubert kommt 1922 auf Grund seiner Untersuchungen an ausgespülten und aufgeblähten Milzen zahlreicher Tiere und Menschen zu dem Schluss, dass „von einem direkten Übergang der Arterienkapillaren in die Venensinus nicht die Rede sein kann, sondern dass die Kontinuität des kapillaren Röhrensystems in der Milz durch Zwischenschaltung retikulären Parenchyms eine Unterbrechung erfährt“. Während Thoma 1924 nach wie vor streng die „geschlossene“ Bahn verteidigt, bekennen sich ausländische Autoren (Robinson, Thiel und Downey, Barta, Mac Neal u. a.) als Anhänger der „offenen“ Bahn. Fast immer geht aber auch noch in neuester Zeit der Streit um ein „entweder — oder“, und nur in einer Arbeit von Strasser — unter Aschoff — findet sich 1922 die Bemerkung: „ich möchte fast annehmen, dass der Blutweg je nach dem Kontraktionszustand des Organs bald ein offener, bald ein geschlossener sein kann“. Die nachfolgenden Ausführungen sollen zeigen, dass in diesem „sowohl — als auch“ die richtige Lösung zu suchen ist.

Die Ursachen der mangelnden Einigung liegen wahrscheinlich zu einem grossen Teil darin, dass die Möglichkeit eines relativ schnellen Wechsels der Struktur der Kapillaren und des Pulparetikulums nicht genügend in Rechnung gestellt wird. Darüber werden die folgenden Ausführungen hauptsächlich handeln. Doch dürfte ein Teil der Ursachen auch darin zu erblicken sein, dass schon bei den einzelnen Tieren der Milzbau ungemein wechselt.

Neubert unterscheidet z. B. bei den Säugern zwei Gruppen: Zur einen gehören Katze, Schwein (vielleicht auch Rind, Schaf und Pferd), bei denen die arteriellen Kapillaren trichterförmig frei in die Maschenräume des Pulparetikulums sich öffnen und ebenso die kapillaren Venen frei im Retikulum entspringen. Das Pulparetikulum besitzt bei diesen Tieren eine sehr beträchtliche Ausdehnung, während die Venenkapillaren nur in geringer Zahl vorhanden sind, sich vielfach verzweigen, aber niemals miteinander Anastomosen eingehen. Zu der anderen Gruppe gehören Hund, Nagetiere, Affen und wahrscheinlich auch der Mensch. Bei diesen enden die arteriellen Kapillaren keulenförmig und das Blut gelangt durch die Öffnungen dieser Ampullen in das Retikulum; das Retikulum ist bei dieser Tiergruppe im Gegensatz zur vorigen stark reduziert, dagegen das kapillare Venennetz ungemein stark ausgebildet.

In ähnlicher Weise wechselt die Beschaffenheit der einzelnen Gebilde der Milz bei den verschiedenen Tieren. Aber allzu häufig wird diese Tatsache ausser Acht gelassen und vorschnell ein bei einer Tierart erhobener Befund auf den Menschen übertragen.

Die von Neubert für den Hund sichergestellten keulenartigen Endigungen der Kapillaren finden sich z. B. nach unseren Erfahrungen beim Menschen nicht, bei dem vielmehr die arteriellen Kapillaren, ähnlich der Katze, triichterförmig oder höchstens ampullenförmig enden. Dagegen dürfte sich der Mensch hinsichtlich der Reichlichkeit der venösen Kapillaren ähnlich wie der Hund verhalten und ähnlich wie das Kaninchen hinsichtlich der Tatsache der plexusartigen Anastomosierung der venösen Kapillaren.

Ähnlich vorschnell sind Befunde aus einer einzigen Untersuchungstechnik verallgemeinert worden.

Hierfür ist ein gutes Beispiel, wie schnell selbst ein so kritischer und kluger Beobachter wie Billroth seine Ansicht zu ändern bereit ist: 1861 teilte er in seinen berühmten Untersuchungen über den Bau der menschlichen Milzpulpa mit, dass er in seinen Schnittpräparaten die kleinen Arterien undeutlich im Netz der Pulpa verschwinden sehe und tritt also für die „offene“ Blutbahn ein; aber schon ein Jahr später (1862) betrachtet er auf Grund von Injektionspräparaten seine frühere Hypothese als völlig beseitigt und schliesst aus der Tatsache, dass an einigen Stellen ohne Extravasate sich die Arterien in die Venensinus direkt einsenken, dass die arteriellen Kapillaren „immer in direkter Kommunikation mit den Venen“ stehen müssten. Diesen Schluss glaubt er ziehen zu dürfen, obwohl ganz klar aus seiner Abhandlung hervorgeht, dass ihm die Injektion nur durch einen besonderen Kunstgriff (gleichzeitige Injektion von Vene und Arterie) gelungen ist und auch nur an einzelnen, besonders ausgewählten menschlichen Milzen (Neugeborenen, abgemagerten Individuen) und selbst dann augenscheinlich an einzelnen Stellen immer noch mit Extravasaten, so dass lediglich vereinzelte Stellen die extravasatfreien Übergänge von venösen zu arteriellen Kapillaren zeigen. Aber diese Extravasate sind jetzt für ihn „Kunstprodukte“, die er bei seinen Schlüssen glaubt unbeachtet lassen zu sollen.

Für die Annahme einer geschlossenen Blutbahn sind ferner mikroskopische Schnitte, evtl. Serienschnitte und Plattenmodellrekonstruktionen herangezogen worden, ohne dass der kritische Nachprüfer davon zu überzeugen ist, dass das dargestellte „Röhrchen“ wirklich eine Blutkapillare ist. Der erfahrene Untersucher kann eben nur mit Neid hören oder lesen, mit welcher Sicherheit die Befunde gedeutet werden. Es wäre dem Fortschritt dienlicher, wenn hier die Grenze morphologischer Untersuchungstechnik offen zugegeben würde.

Liest man die bis heute vorhandene Literatur mit der vorstehend gezeichneten Kritik, so wird man andererseits zu der Überzeugung gelangen, dass der Gegensatz der Meinungen über die offene oder geschlossene Blutbahn nicht mehr so scharf ist, wie er sich anfangs darstellt. Denn von allen Untersuchern wird zugegeben, dass sowohl die arteriellen als auch die venösen Kapillaren der Milz für Injektionsmassen bedeutend leichter durchgängig sind als die anderer Organe, so dass eine extravasatfreie Injektion eines geschlossenen Gefäßsystems in der Milz bei weitem schwerer gelingt als in anderen Organen. Immerhin gelingt sie bisweilen durch bestimmte Kunstgriffe. In mikroskopischen Präparaten sind Bilder vom direkten Übergang arterieller Enden in venöse Anfänge dargestellt und andererseits solche vom allmählichen Übergang arterieller Enden in das Pulparetikulum so überzeugend abgebildet, dass ein Zweifel an der Richtigkeit der Beobachtung nicht gut möglich ist. Vielleicht könnte man den Stand des Streites so wiedergeben, dass man sagt: mit den Hilfsmitteln der heutigen mikroskopischen Technik ist eine Entscheidung

darüber nicht möglich, ob in der Milz die Begrenzung der arteriovenösen Kapillarverbindungen gebildet wird von einer Endothellage im Sinne eines geschlossenen Epithelbelages oder von einer Zellbegrenzung, die mehr einem röhrenartig geordneten Retikulum entsprechen würde.

Man kann die Schwierigkeit der Entscheidung auf rein morphologischem Wege zugeben, ohne damit die Möglichkeit einer Lösung abzuweisen.

Es ist keine Frage, dass die schon von vielen Untersuchern angewandte Woroninsche Durchspülungstechnik wesentlich zur Klärung der morphologischen Verhältnisse bei den Tiermilzen beigetragen hat. Diese Technik ist in grösserem Maßstabe und besonders in der Pathologie für den Menschen noch nicht ausgenutzt worden. Wir haben inzwischen 75 Menschenmilzen mit dieser Technik behandelt und hatten zur Kontrolle die in gleicher Weise behandelte Milz eines Hingerichteten zur Verfügung, die uns in dankenswerter Weise gleich in einer Schnittserie von Prof. Heidenhain-Tübingen überlassen war. Durch diese Technik erreicht man, ausser der Befreiung der Milz von störenden Zellen, eine künstliche Schwellung des Organs. Der Vergleich mit dem kollabierten und gegebenenfalls nicht gespülten Organ ermöglicht wichtige Rückschlüsse.

Auch hat die Untersuchung Barcrofts wieder die Tatsache in den Vordergrund gerückt, dass die Blutbahn in der Milz keine dauernd gleichmäßige zu sein braucht, sondern vielleicht einem schnellen Wechsel unterworfen ist. Als wichtige Ergebnisse seiner Untersuchungen seien hier nur zwei Tatsachen angeführt (er selbst betont, dass die eine bereits 1854 von Gray, die andere von Heger 1894 festgestellt ist): Einmal, dass die Milz infolge ihrer starken Dehnbarkeit und wechselnden Grösse Blutmengen fassen kann, die zwar verschieden bei einzelnen Tieren, bei Katzen immerhin bis zu  $\frac{1}{7}$ , beim Hund  $\frac{1}{5}$  der gesamten Blutmenge des Tieres betragen können (beim Pferd müssen nach Scheunert und Krzywaneck ähnliche Verhältnisse vorliegen); ferner, dass das Blut in der Milz vom übrigen Kreislauf abgeschlossen sein kann.

Diese Tatsache wird durch die Beobachtung begründet, dass bei Einatmung von CO durch ein ruhendes Tier sich das Blut in der Milzpulpa um mehrere Stunden später (je nach der Sättigung des Blutes mit CO) mit dem Gas belädt, als das Blut des übrigen Organismus. Bei einem unruhigen Tier dagegen dringt das CO rasch in die Milzpulpa ein, so dass das Blut in dieser bald ebenso gesättigt ist wie das des übrigen Körpers. Wenn also auch ein völliger Abschluss des Blutes in der Milzpulpa nicht besteht, so muss immerhin eine Art von Kurzschluss für den Blutstrom möglich sein, während andererseits körperliche Bewegung einen schnellen Ausgleich der Stromgebiete herbeiführen muss.

Auch die Versuche von Binnert und Williamson über das Ausbleiben der durch Asphyxie bedingten Vermehrung der roten Blutkörperchen nach Splenektomie und die Versuche von Drastich über die gleiche Erscheinung bei Atmen in verdünnter Luft beweisen, dass die Milz imstande sein muss, rote Blutkörperchen schnell in den Kreislauf auszuschütten.

#### Das Fassungsvermögen der menschlichen Milz für Blut.

Es fragt sich zunächst, ob die Beobachtungen Barcrofts auch für den Menschen Bedeutung haben. Hier wäre zuvörderst darauf hinzuweisen, dass Barcroft gerade durch Beobachtungen über Schwankungen des menschlichen Blutvolumens zu seinen Milzversuchen an Tieren

gedrängt wurde. Er konnte nachweisen, dass Veränderungen der Aussen-temperatur eine Zunahme des Blutvolumens unter Ansteigen der Hb-Menge beim Menschen bewirken. Andererseits dürfte auch ohne Angabe genauerer Werte jedem geläufig sein, dass eine Dehnung der Milz innerhalb normaler Grenzen unmöglich ein so grosses Fassungsvermögen hinsichtlich des gesamten Blutvolumens des Menschen ergibt als bei den eben erwähnten Tieren.

Die Gewichtszahlen normaler menschlicher Milzen schwanken allerdings stark. Lubarsch gibt als obere Grenze 150 g an. Hierbei sind aber Fälle mit ausgesprochen abweichendem Blutgehalt nicht berücksichtigt. Nimmt man diese Fälle (von arterieller Hyperämie vorwiegend bei akuten Infektionskrankheiten, von venöser Hyperämie bei unkomplizierten Herzfehlern) hinzu, so lässt sich vielleicht sagen, dass das Gewicht der Milz etwa zwischen 100–300 g schwanken darf, was etwa einem Fassungsvermögen von 200 ccm Blut entsprechen dürfte. Das stimmt auch mit der Beobachtung überein, dass wir beim Durchspülen menschlicher Milzen, die in ihrem Gewicht etwa 150 g entsprachen, ein Fassungsvermögen von höchstens 250 ccm Ringerscher Flüssigkeit feststellen konnten. Das menschliche Blutvolumen zu 4 l (zu niedrig) angenommen, würde das bedeuten, dass die Milz kaum  $\frac{1}{20}$  der gesamten Blutmenge beim Menschen zu fassen vermag. Gewiss ist der Hinweis Barcrofts beachtenswert, dass das Verhältnis der Milzgrösse während des Lebens zur Grösse nach dem Tode stark wechselt. So konnte er z. B. bei einem Hund beobachten, dass die Milz nach dem Tode 13,3 g, während des Lebens dagegen 66 g gewogen hatte, also fast fünfmal so gross wie die tote Milz war. Beim Menschen konnten wir aber bei unseren Durchspülungen feststellen, dass sich eine überlebende normale Milz höchstens auf etwa das dreifache Volumen ausdehnen lässt.

Wenn man also auch anerkennt, dass für den menschlichen Organismus die Milz eine nicht ebenso grosse Vorratskammer an Blut sein kann, wie für manche Tiere, so muss trotzdem für sie eine gewisse Rolle als Blutbehälter auch beim Menschen bestehen bleiben. Diese Rolle wäre (s. auch Drastich) ferner nur so zu denken, dass die Milz im Bedarfsfall imstande ist, rasch eine gewisse, wenn auch kleine Menge Blut dem Organismus zur Verfügung zu stellen, einer stärkeren und lang dauernden Forderung an Blutersatz dagegen könnten nur andere Organe (Knochenmark) genügen. Man möge aber auch bedenken, dass chronische Milzvergrösserungen gar nicht selten das doppelte, zuweilen aber auch das vielfache Volumen der normalen Milz zeigen. Freilich ist hierbei nicht die Notwendigkeit gegeben, dass gerade die zum Blutbehälter dienenden Gewebe in der Milz stark vermehrt sind. Aber in vielen Fällen (Leberzirrhose, hämolytische Anämien usw.) wird das der Fall sein.

Mag man nun die Rolle der menschlichen Milz als Blutbehälter verschieden werten, die Tatsache als solche muss bestehen bleiben. Dann haben wir die Aufgabe, die wechselnd grosse Füllung des Behälters aus dem anatomischen Bau verständlich zu machen. Es bedarf an dieser Stelle keiner näheren Begründung, dass die Milz dehnbar, elastisch und kontraktile ist, dass also infolge dieser Eigenschaften die Möglichkeit besteht, dass ihre äussere Form einem dauernden Wechsel unterworfen ist.

Die Gründe für diesen Formwechsel können nur auf dem Material, das die Milz aufbaut und auf seiner räumlichen Anordnung beruhen. Was gemeint ist, wird am schnellsten durch das beigelegte Schema klar<sup>1)</sup> (Fig. 2).

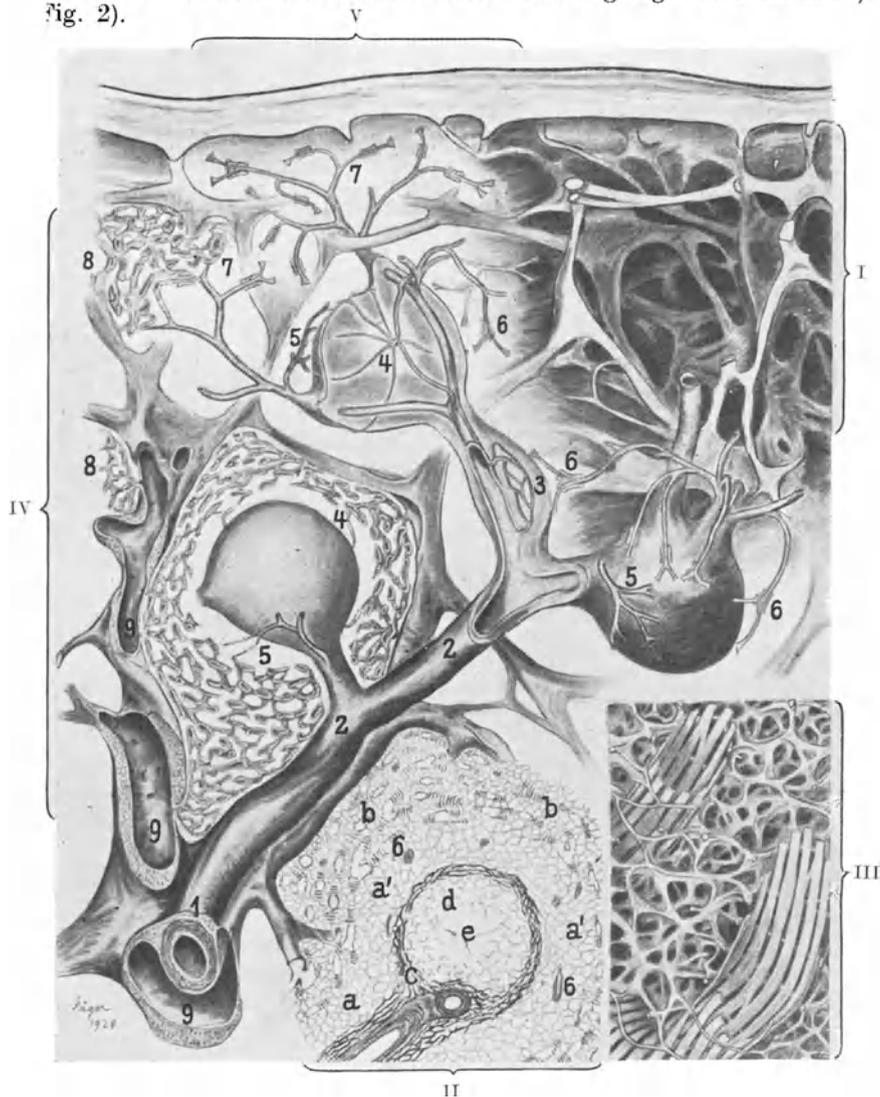


Fig. 2. Schema des Milzaufbaues (nach Jäger).

<sup>1)</sup> Alle im nachstehenden benutzten Beobachtungen gründen sich auf Arbeiten, die ich gemeinsam mit Mitarbeitern (Sarafoff, Oborniedermayr, Ono) im Institut angestellt habe, vor allem auf eine Arbeit meines Assistenten, Herrn Jäger, die demnächst erscheinen wird. Von ihm stammt auch das hier wiedergegebene Schema.

An dieser Figur ist der Aufbau des Trabekelsystems gezeichnet nach dem Plattenmodell von Hartmann-Bennett. Der hierfür verwandte Verkleinerungsmaßstab ist etwas grösser als der für die in das Trabekelsystem eingezeichnete Blutgefässbahn und die Lymphknötchen. Das Zusammendrängen der Blutgefässbahn und ihrer Anhangsgebilde auf die wenigen in der Figur gezeichneten, subkapsulären Räume ist schematisiert. Auch die Lage der Lymphknötchen ist in der Fig. 4 besser wiedergegeben. Die Anordnung und Lage der Blutgefässe dagegen entspricht weitgehend den natürlichen Verhältnissen (s. die im Druck befindliche Arbeit von Jäger). In der rechten unteren Ecke der Figur sind ferner Sinus und Retikulum in ihrer räumlichen Anordnung bei stärkerer Vergrößerung ein wenig schematisiert wiedergegeben.

Die von der Kapsel allseitig das Milzinnere durchsetzenden Trabekel sind nicht nur zylindrische, sondern oft auch abgeplattete, wandartige Gebilde. Es entstehen dadurch kammerartige Räume von sehr mannigfacher Gestalt. Das Ganze kann mit Recht als ein schwammartiges Gebilde bezeichnet werden. Eine einfache funktionelle Struktur (etwa im Sinne von „Trajektorialsystemen“) ist zweifellos aus dieser Anordnung nicht herauszulesen. Die allmähliche Zusammenziehung der Balken muss vielmehr, ähnlich dem langsamen Zusammenpressen eines Schwammes, die mannigfachsten Formänderungen ermöglichen, so dass z. B. ein Engerwerden einzelner Kammern mit einer vorübergehenden Erweiterung anderer möglich sein wird. Kapsel und Trabekel bestehen aus derben Bündeln kollagenen Bindegewebes, in die ein dichtes Netz elastischer Fasern eingebaut ist. Auch finden sich in der Menschenmilz allenthalben Muskelfasern, über deren Menge allerdings die Ansichten schon merkwürdig verschieden sind. Wir möchten mit Lubarsch annehmen, dass sie namentlich in den tieferen Trabekeln reichlich vorhanden sind, dagegen meist etwas spärlicher in der Kapsel und den an diese angrenzenden Trabekeln. Ihre Menge aber unterliegt individuellen Schwankungen. Ausser der Muskulatur enthalten vor allem die mit Blutgefässen versehenen Balken Nervenfasern und vielleicht auch Lymphgefässe.

Eine sorgfältige Untersuchung dieser Dinge beim Menschen wäre auch heute noch eine lohnende Aufgabe, denn wie aus der Zusammenstellung bei Sobotta hervorgeht, ermöglichen unsere Kenntnisse hier noch keine eindeutige Aussage. Über die Innervation wissen wir auf anatomischem Gebiet noch nicht viel mehr als zu Köllickers Zeiten. Die Milzarterien werden von einem nervösen Geflecht umspinnen, das aus spärlichen markhaltigen (wahrscheinlich aus dem Vagus stammenden) und mäßig reichlich marklosen (wahrscheinlich aus dem Sympathikus stammenden) Fasern besteht. Diese Fasern enden teils in den trabekulären Muskelfasern, teils in der Muskelhaut der Arterien. Immer noch fraglich erscheint, ob auch die Kapillaren und Venen nervenhaltig sind (Schaffer ist — in seinem Lehrbuch der Histologie — geneigt, diese Frage zu bejahen) und auch die Endigungen der markhaltigen Fasern scheinen noch nicht sicher zu sein. Haben die Arterien sensible Endapparate?

Über die Lymphgefässe kann ein abschliessendes Urteil auch noch nicht abgegeben werden. Die in der Literatur immer wieder auftauchende Behauptung von „tiefen“ Lymphgefässen — in und um den Lymphknötchen, in der Pulpa — s. z. B. Katsuki, sollte endgültig aufgegeben werden. Es handelt sich hier um röhrenartig angeordnete Retikulummaschen,

die aber doch der anatomischen Definition von „Lymphgefässen“, als mit einer geschlossenen Epithellage ausgekleideten Röhren nicht Genüge leisten. Über die Lymphgefässe der Kapsel und über die in den grossen, arterienhaltigen Trabekeln fehlen mir noch genügend eigene Erfahrungen.

Die zwischen den bindegewebigen Trabekeln liegenden Räume sind nun ebenfalls von einem dichten Fasernetz durchzogen (II, Fig. 2), das man als faseriges Retikulum bezeichnet. (Neuerdings auch von Foot eingehend untersucht.) Es nimmt seinen Ursprung kontinuierlich von den kollagenen Fasern der Trabekel und zeigt zunächst keine bestimmte Anordnung, sondern durchzieht nach allen Raumesrichtungen die oben geschilderten grossen, von den Trabekeln begrenzten Kammern. Hierdurch werden förmlich die grossen Kammern in ein System kleinerer zerlegt. Das ungeordnete Retikulum nimmt an bestimmten Stellen eine eigenartige Lagerung an. Zunächst umhüllt es den Weg der grossen Arterien (s. Fig. 2, IIa), um sich hier mit der aus kollagenen und elastischen Fasern bestehenden Scheide der Arterien auf das innigste zu verbinden. Wenn sich, wie weiter unten zu schildern sein wird, in dieser Scheide durch Aufblähung der mit Lymphozyten gefüllten Maschen ein Knötchen entwickelt, so wird im Innern des Knötchens ein ähnliches, ungeordnetes Fasernetz ausgearbeitet, wie in den übrigen Teilen der Pulpa. Dieses im Knötchen liegende Netz (e+d) wird dann durch die aufgesplitterte lymphatische Scheide (a) scharf gegen das aussen liegende Fasernetz (a') abgegrenzt, letzteres wird dadurch zum „Hof“ des Lymphknötchens (a).

Diese Zone entspricht, wie noch ausführlich erörtert wird, der „Randzone“ Weidenreichs. Bedauerlicherweise herrscht in der Namengebung Verwirrung: Die hier in Betracht kommende Zone ist zweifellos zuerst von Billroth als „Hof“ beschrieben, sodann von Weidenreich als „Knötchenrandzone“ bezeichnet worden. Einer dieser beiden Ausdrücke sollte Verwendung finden. Leider wird häufig (z. B. Strasser) die Zone als „Aussenzone“ bezeichnet, ein Name, der aber bereits für die in der Figur mit d bezeichnete Zone des Knötchens reserviert ist. Die Namen „Innen“, „Aussen“- und „Randzone“ sind daher unklar geworden, so dass wir die Bezeichnungen „Kern“, „Mantelzone“, „Hof“ vorziehen, Näheres über den Bau dieser Zonen s. unten.

Der „Hof“ ist funktionell deshalb von Wichtigkeit, weil in ihm bereits arterielle Kapillaren liegen, die teils dem Lymphknötchen aussen angelagert (4, 5) sind, teils als Hülsenkapillaren (6) vom Penicillus entsprungen zum Knötchen zurückkehren. Venensinus fehlen dagegen meist in dieser Zone.

Eine bestimmte Ordnung nimmt das Fasersystem um die Venensinus herum an, indem es hier quer um die venösen Kapillarröhrchen verlaufende Fasern bildet (b). Über Einzelheiten wird noch zu sprechen sein.

Es war schon erwähnt, dass sich das Fasernetz des Retikulums zwischen Trabekeln und der aus kollagenen und elastischen Fasern bestehenden Adventitialscheide der Gefässe ausspannt. Diese Adventitialscheide wird, sobald sich die Arterie aus dem eigentlichen Milzbalken löst, in zunehmender Weise von lymphozytenartigen Rundzellen durchsetzt und aufgetrieben. Sie wird dadurch zur „lymphatischen Scheide“. Während diese lymphatische Scheide das Arterienrohr gleichmässig und

ziemlich allseitig umgibt, treten von Stelle zu Stelle knötchenförmige Anschwellungen in dem lymphatischen Gewebe auf. Dieses geschieht, wie schon erwähnt, so, dass sich förmlich innerhalb der adventitiellen Gefäßhülle eine gewisse Menge ungeordneten Retikulunggewebes neu bildet im Anschluss an ein arterielles Kapillarnetz (wie noch geschildert werden wird), und dass dieses Fasernetz die Adventitialscheide einseitig vorbuckelt. Dadurch entsteht die Form des Knötchens und die exzentrische Lage des arteriellen Hauptgefäßes in demselben. Durch die allmählich entstehende einseitige Auftreibung der Adventitialscheide ist es bedingt, dass ein Teil der kollagen-elastischen Fasern der Adventitialscheide förmlich mit vorgetrieben wird und auch bei stärkster Ausbildung des lymphatischen Knötchens immer noch die Grenze zwischen dem eigentlichen Knötchen und dem umgebenden Hof bildet. Besteht in dem Knötchen ein helles „Keimzentrum“, so besteht dieses lediglich aus ganz weitmaschigen Faserräumen des ungeordneten Retikulums. Auf diese Weise kommt der in der Fig. 2 in der Mitte unten gekennzeichnete Bau eines Lymphknötchens im Blütestadium seiner Entwicklung zustande: es enthält im Innern als Kern das sogenannte „Keimzentrum“, um dieses einen Mantel von Retikulumfasern, die je nach der Grösse (Aufblähung) des Keimzentrums einen mehr tangentialen Verlauf zeigen und als Grenze gegen den äusseren Hof die erwähnte Umhüllung von elastischen Fäserchen. (In der Fig. 2 ist ihre Menge der Deutlichkeit halber zu gross gezeichnet.)

Auf die Verwirrung in der Namengebung der einzelnen Schichten der Lymphknötchen wurde oben schon hingewiesen. Der von Flemming geprägte Ausdruck „Keimzentrum“ ist so eingebürgert, dass er kaum fallen wird. Jedoch setzt er eine Funktion des Gewebes voraus, die keineswegs allein in ihm anzutreffen ist. Sein Ersatz durch das funktionell unbestimmte Wort „Innenzone“ wäre gut, wenn nicht die oben erwähnte Verwirrung mit Aussen- und Randzone gegeben wäre. Vielleicht findet „Kern“ und „Mantel“ (Sobotta) Anklang. Allerdings bleibt misslich, dass in manchen Knötchen der „Kern“ (= Keimzentrum) fehlt.

Jedoch zeigen keineswegs alle Lymphknötchen in einer Milz diesen Bau. Je nach der eigenartigen Entwicklung arterieller Kapillaren finden sich vielmehr in den Lymphknötchen der Milz alle Übergänge zwischen sogenannten „soliden“ Knötchen, die also nur aus dem Gewebe der Zone d bestehen und den soeben geschilderten, aus drei Zonen e, d, a bestehenden.

Das bislang als Füllmaterial zwischen den Trabekelräumen beschriebene faserige Retikulum stellt aber nicht die einzige Füllmasse dar. In Wirklichkeit sind die Fasern lediglich Verdichtungen oder Versteifungen des sie bildenden Zellprotoplasmas. Damit kommen wir zu einer Betrachtung der räumlichen Anordnung der retikularen Bindegewebszellen.

Eine ausführliche Diskussion über die Entstehung, Einzelheiten der Lage und über die chemische Beschaffenheit der Retikulumfasern kann hier unterbleiben, da sie für den vorliegenden Zweck nicht wichtig erscheint.

Wie bereits von Mollier eingehend beschrieben, sind die so häufig als „sternförmig“ bezeichneten Retikulumzellen räumlich keineswegs vom Aussehen der Sterne, ihre Fortsätze bilden nicht runde Fäden, sondern

häufig Membranen, die nach den verschiedenen Richtungen des Raumes ausgespannt, oft fadenartig dünn werden und so miteinander anastomosieren. Sie bilden also ein System von Maschenräumen, die durch wechselnde Grösse und verschieden geordnete Öffnungen (Fenster) miteinander verbunden sind. Eine räumliche Vorstellung des Gewebes wird durch die Fig. 2, III gegeben. Da Zellgrenzen in diesem Gewebe nicht zu sehen sind, muss es als ein Synzytium bezeichnet werden. Die Kerne liegen meist im Knotenpunkt der Maschen; die Fasern liegen je nach ihrer Stärke auf den Membranen oder an den Kanten. Da vielfach eine deutliche Grenze des Protoplasmas im gefärbten Präparat nicht zu sehen ist, das protoplasmatische Material also förmlich „verdämmert“, d. h. einen ähnlichen physikalischen Zustand annimmt, wie das in den Räumen zirkulierende flüssige Plasma, — ist der Gedanke naheliegend, dass die Form der Kammerwände wechseln kann. Die Quellungs-, bzw. Entquellungsvorgänge im Protoplasma könnten also Kammern gegeneinander abschliessen, bzw. durch Verflüssigung der Scheidewände zu röhrenartigen Gebilden zusammenfliessen lassen. Auch ist eine starke Dehnungsfähigkeit bei der räumlichen Anordnung des Materials sicher, und eine Elastizität deshalb anzunehmen, weil die mikroskopischen Bilder nach erfolgter Aufblähung der Milz und späterem Zusammenfallen des Organs Zerstörungen im Zusammenhang dieses Materials nicht erkennen lassen.

Das Gewebe bildet die „Pulpastränge“ oder das eigentliche Parenchym der Milz. Da es ein für die Funktion der Milz als Blutbehälter ungewöhnlich wichtiges Gewebe darstellt, wäre seiner räumlichen Anordnung nach der Ausdruck „Flutkammern“ vielleicht geeignet.

Eine ausführliche Beschreibung der in ihm enthaltenen Zellen, soweit es nicht mit dem Blute zugeführte Zellen sind, muss an dieser Stelle unterbleiben. Doch sei der Hinweis gestattet, dass sich nach unserer Auffassung aus dem synzytialen, schwammartigen Verbände sehr wohl einzelne Kerne mit umgebender Protoplasmahülle lösen können, die dann als freie Zellen in die Kammern zu liegen kommen. Es sind die aus dem Retikuloendothel gelösten Histiozyten oder Makrophagen der Autoren. „Splenozyten“ im Sinne einer spezifischen, lediglich der Milz zukommenden Zellart gibt es nicht.

Die Maschen der adventitiellen Arterienhülle, die Lymphknötchen und ihre Randzone sind mit grossen und kleinen Lymphozyten erfüllt, die bei bestehendem Keimzentrum an der Grenze zwischen der „Mantelzone“ (e) und dem „Hof“ (a') besonders dicht gedrängt erscheinen. Wo und wie diese Zellen entstehen, kann hier nicht ausführlich erörtert werden. Sicher erscheint nur, dass sie nicht an die „Keim“zentren gebunden sein können, denn diese treten im Organismus erst nach der Geburt in Erscheinung, wenn es schon längst Lymphozyten im Kreislauf und in den Geweben gibt. Keineswegs aber möchten wir den Keimzentren die Befähigung zur Lymphozytenbildung absprechen. Diese scheint an das Auftreten retikularen Gewebes und der grossen Lymphoblasten gebunden. Diese finden sich in den Adventitialhüllen, im „Hof“ und im Keimzentrum. Wahrscheinlich können an allen diesen Orten Lymphozyten entstehen. Aber die Keimzentren haben auch noch andere Funktionen (s. S. 496). Die „tingibelen“ Körperchen Flemmings fassen wir als die phagozytierten Reste der weissen Blutkörperchen auf, die gegebenenfalls an den gleichen besprochenen Stellen

vorkommen (Untergang und Neubildung der Zellstämme vollziehen sich meist am gleichen Ort), besonders reichlich allerdings in manchen Keimzentren.

Die Stellen der eventuellen Neubildung myeloischer Zellen in der Milz der Erwachsenen wagen wir heute noch nicht abschliessend festzulegen. Natürlich in der „roten“ Pulpa, in der Umgebung der kleinen Arterien. Aber an welcher Wegstrecke?

Besonders eigenartig ist nun der räumliche Aufbau der kapillaren Milzvenen. Hier ist auf die Untersuchung Molliers zu verweisen, dessen Ergebnisse wir durch immer wieder fortgesetzte Beobachtungen ausgespülter Menschenmilzen bestätigen konnten.

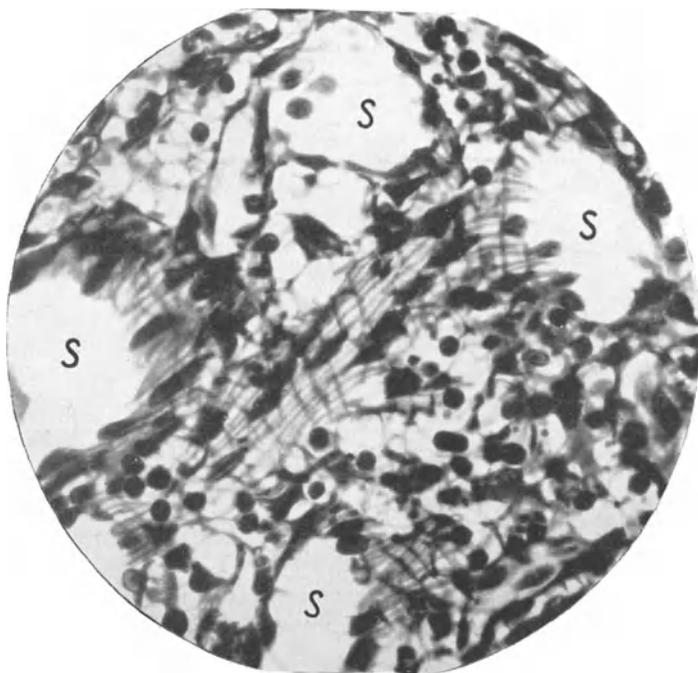


Fig. 3. Mikrophoto einer ausgespülten und aufgeblähten menschlichen Milz. Eisen-Hämotox.-Färbung. In der Mitte die Längsstäbe der Sinuswand. Die quer verlaufenden Fasern gehören zum Retikulum (s. Taf. I). S = Lumen der Sinus.

In letzter Zeit ist auch von ausländischen Autoren der Bau der Venensinus eingehend untersucht worden, s. vor allem Foot. Auch sie bringen in den wesentlichen Punkten eine Übereinstimmung mit Mollier zum Ausdruck.

Dass die eigentliche Grundlage der Venensinus eigenartige, längsgerichtete, stabförmige Zellen mit stark in das Lumen vorspringenden Kernen seien, war lange bekannt. Mollier lässt beim Menschen diese „Zellen“ ohne Grenze ineinander übergehen, so dass die Wand der Sinus

aus zahlreichen parallel verlaufenden, längsgestellten Stäben besteht, die von Zeit zu Zeit Kerne tragen.

Der Streit, ob diese Stäbe nicht doch aus einzelnen Zellen bestehen, erscheint für die Auffassung des Bauplans müßig. Gewiss ist zugegeben, dass aus dem Milzabstrichsaft leicht die bekannten stabförmigen Zellen isoliert werden können, und dass die mikroskopischen Bilder des Schnittpräparates auch durch Aneinanderlagerung oder besser Überlagerung zarter Protoplasmamassen entstehen können. Auch im mikroskopischen Bild (s. Fig. 3) des Schnittpräparates wird der Zellcharakter durch die schrägen Verbindungsbrücken und die hier und da zu findenden spitzen Endigungen der Stäbe möglich. Andererseits ist sicher, dass die Isolierung einzelner Zellen im Abstrichsaft hauptsächlich dann gelingt, wenn die Milz bereits etwas faulig ist, dass sich an diesen Zellen fast immer die Enden nicht spitz zulaufend, sondern stumpf, wie abgebrochen darstellen, und dass es oft gelingt, auch ganze mehrkernige Stabsysteme zu isolieren (s. Figur bei Billroth).

Von feineren Einzelheiten in der Struktur der Sinuswand sei noch erwähnt, dass die Längsstäbe aussen eine kutikulaartige, verdichtete Schicht, „Basalplatte“, zeigen (in Abb. 2 auf Tafel I rot gezeichnete Anteile der Sinuswand), in der man sogar zuweilen wieder einzelne Längsfäserchen differenzieren kann (s. die schon 1894 von Beneke mit der Weigertschen Fibrinmethode hier erhobenen Befunde).

In diesen „Basalplatten“ finden sich an Stellen der quer und schräg über sie hinweglaufenden „Ringfasern“ (besser: Retikulumanteile) Einkerbungen, so dass die Sinuswand bei bestimmten Färbetechniken leicht die (z. B. auch von Foot betonte) H-förmige Struktur zeigen kann.

Wenn man auch mit Mollier im allgemeinen die menschliche Sinuswand als rein aus längslaufenden kernhaltigen Protoplasmamassen bestehen lassen kann (während im Unterschied dazu die Sinuswand der meisten Tiere ein mehr oder weniger geordnetes Netzsynzytium, d. h. ein aus rechtwinkligen Maschen bestehendes System darstellt), so ist doch auch beim Menschen nicht selten der Befund zu erheben, dass zwischen den Längsstäbchen quere Protoplasmabrücken erscheinen. Dass dies protoplasmatische Anteile des aus dem Pulporetikulum gebildeten Netzfasermantels sind, ist möglich, erschien uns aber nicht in allen Fällen als die richtige Deutung. Wir möchten vielmehr annehmen, dass auch die eigentliche Sinuswand zuweilen quergestellte, protoplasmatische Anteile hat. Folgt man der später zu erörternden, durch die Fig. 5 illustrierten Umbildung des ungeordneten Retikulums zu dem geordneten Netzsystem des Sinus, so wird diese Möglichkeit nahegelegt.

Das längsgeordnete Reihensynzytium wird nun aussen überbrückt von einem im wesentlichen quergestellten „Netzfasermantel“ (s. Abb. 1 auf Tafel I), der, wie Mollier überzeugend nachweist, aber nur den durch den Einbau der Sinus geordneten Anteil des Retikulums der Milzpulpa darstellt. Das anfänglich protoplasmatische Material dieses Netzfasermantels ist fast völlig faserig umgewandelt, so dass man von Ring- oder Querfasern der Sinuswand sprechen kann, doch ist dieser Ausdruck dann missverständlich, wenn damit die Vorstellung verbunden wird, wie sie z. B. auch aus dem Schema von Braus (s. Fig. 1) hervorgeht, dass diese Fasern ringförmig, fassreifenartig die Venenröhren umgeben. In Wirklichkeit ist der Verlauf der Fasern über dem Sinus und ihr weiterer Verlauf

im Retikulum so, wie es die Fig. 2 rechts unten räumlich und die Abb. 1 auf Tafel I nach einem mikroskopischen Präparat naturgetreu wiedergibt, Immerhin muss mit einer weitgehenden Selbständigkeit dieses tangential angeordneten Fasermantels von dem in Längsreihen geordneten Sinus-synzytium gerechnet werden, denn die beiden Materialien lassen sich im Milzabstrichsaft leicht voneinander lösen und isoliert darstellen.

Wenn immer wieder von den Autoren „Adventitialzellen“ (Rouget-Zellen) beschrieben werden, die aussen der Sinuswand anliegen, so sind dies eben die zelligen und faserigen Anteile des allgemeinen Retikulummantels.

Auf die eigenartige Genese der Entstehung der Sinuswand, die leichte Möglichkeit ihrer Umbildung zu dem ungeordneten Retikulum, dem Vorhandensein verschiedener Ordnungsmöglichkeiten der Wand bei verschiedenen Tieren kann hier nicht eingegangen werden. Näheres hierüber bei Mollier. Die auf Seite 491 befindliche Fig. 5 soll die Umbildungsmöglichkeiten verständlich machen.

Ausser den geschilderten tangentialen Retikulumanteilen und den Längsstäben der Sinuswand können weitere Bestandteile der Sinus mit Sicherheit nicht anerkannt werden. Allerdings ist die Frage des strukturlosen Häutchens recht schwierig zu entscheiden. Fraglos kann man eine solche Bildung an gut ausgespülten und aufgeblähten Milzen nicht erkennen. Hier sind die Lücken zwischen den Längsstäben zweifellos leer. Anders aber ist es bei kollabierten Milzen oder bei nicht ausgespülten, worauf Oberrniedermayr aufmerksam macht. In diesen Milzen liegen die Längsstäbe sehr dicht nebeneinander. Immerhin sind sie noch deutlich als solche voneinander zu trennen. Aber man kann nicht leugnen, häufig den Eindruck zu haben, dass jetzt zwischen den Stäben nicht eine helle Spalte, sondern ein hauchartig dünnes, aber doch noch eben färbbares Material vorhanden ist. Eine sichere Entscheidung, was dieses Material ist, wagen wir nicht zu treffen; dass es ein Kunstprodukt im Sinne eines Niederschlages ist, ist nicht unmöglich, erscheint aber aus verschiedenen Gründen nicht wahrscheinlich. Eher wäre möglich, dass es doch Protoplasma der Längsstäbe ist, das entweder so spärlich vorhanden ist, dass es bei Erweiterung der Sinus nicht mehr in Erscheinung tritt, oder dessen physikalische Konsistenz zwischen der mehr festeren Beschaffenheit und dem flüssigen Zustand wechselt, und dass letzterer Zustand gerade in den erweiterten Sinus vorhanden ist, so dass es hier ebenfalls nicht mehr in Erscheinung tritt.

Von Wichtigkeit für die Frage des Durchtritts zelliger Bestandteile durch die Sinuswand ist es dagegen, Klarheit über die Weite der möglichen Lücken zwischen den Stäben zu schaffen. Bei starker Aufblähung von Menschenmilzen finden wir den Stababstand nicht weiter als 2—3  $\mu$ , den Abstand zwischen zwei querverlaufenden Retikulumfäserchen nicht weiter als 6  $\mu$  (das stimmt mit den Angaben Weidenreichs ungefähr überein). Im kollabierten Zustand der Milz werden die Abstände der Querfasern entsprechend enger, die Längsstäbe finden wir auch hier oft mit deutlichen Abständen von etwa 1  $\mu$ . Nimmt man die roten Blutkörperchen des Menschen mit Nägeli zu einem Durchmesser von 6,5—8,5  $\mu$  an und in der Dicke mit 2  $\mu$ , so ist klar, dass diese Körperchen höchstens quergestellt durch die Sinusgitter hindurchschlüpfen können, ohne mit dem Material der Sinusstäbe in Berührung zu kommen. Das erfordert aber stärkste Blähung der Sinusgitter und ist auch dann nicht an allen Stellen gegeben, da die Weite des Abstandes immer wechselt. Es wird einleuchten, dass also ein Durchtritt zelliger Elemente durch die

Sinuswand wohl nur so vorstellbar ist, dass fast immer das Material der durchtretenden Zellen mit dem Material der Sinuswand in Berührung kommt. Der Befund stark auseinander gewichener Stäbe, die ovale oder runde Eindellungen (Schlupflöcher) haben, ist gar nicht selten zu erheben.

Dass die Sinus in ähnlicher Weise wie das Retikulum dehnbar und elastisch sind, dürfte ohne weiteres einleuchten und ergibt sich aus den gleichen mikroskopischen Befunden, wie man sie beim Retikulum in der geblähten und kollabierten Milz findet. Ob man eine wirkliche „Kontraktilität“ der Sinuswände annehmen soll, bleibe dahingestellt. Es dürfte richtiger sein, diesen Ausdruck nur für glatte oder quergestreifte Muskeln zu reservieren. Dass aber durch Quellung und Entquellung selbständige Formänderungen der Sinus ebenso wie des Retikulums zustande kommen können, erscheint uns sicher.

Während die räumliche Anordnung des Retikulums den Ausdruck „Flutkammern“ nahelegt, dürfte die der Venensinus die Bezeichnung „Flutröhrchen“ rechtfertigen. Da, wie noch ausgeführt werden wird, alle Sinus ein plexusartig untereinander anastomosierendes System beim Menschen darstellen, bilden sie ein grosses Drainagesystem ableitender Flutröhrchen für die Milzpulpa.

Die im vorstehenden mehrfach hervorgehobene kontinuierliche Verbindung des faserigen Retikulums mit den Trabekeln und den Blutgefässen ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil aus ihr die Abhängigkeit der einzelnen Teile der Milz voneinander besonders deutlich hervorgeht. Die Formänderung des einen Teiles bei Kontraktion oder Erschlaffung muss notwendigerweise einen Formwechsel des anderen Teiles zur Folge haben. Lage und Form der Kammern beeinflusst die in ihnen liegenden Blutgefässe und die Weite der Blutgefässe wiederum die Weite der Flutkammern.

#### Frage der offenen oder geschlossenen Blutbahn.

Die Beachtung des Formwechsels ist es, die die so lange strittige Frage nach der Blutbahn der Milz zu lösen gestattet. Hierzu seien zunächst noch einige Ausführungen über die Teilstrecken dieser Bahn gemacht, deren Bau und Anordnung bislang noch unklar waren.

(Mac Neal, Otani und Patterson geben neuerdings auch eine Beschreibung, die weitgehend mit unseren Befunden übereinstimmt.)

Wie oben betont, herrscht über die Balkenarterien (Fig. 2, 1) und die lymphatischen Scheidenarterien (2) Einigkeit. Dagegen blieb die Frage des Blutweges durch die Lymphknötchen offen. Systematische Untersuchungen Jägers in unserem Institut (s. Hueck) haben ergeben, dass hier eine sehr eigenartige Blutversorgung vorliegt. Den sich entwickelnden Lymphknötchen liegt ein arterielles Kapillarnetz zugrunde, wie es bei Ziffer 3 der Fig. 2 zu sehen ist: die arteriellen Röhrchen entspringen und münden in die grössere Arterie, in deren Wand sich das Knötchen bildet. Mit zunehmendem Wachstum des Knötchens entsteht nun durch eine Art Ausweitung des Netzes die Bahn, wie sie bei Ziffer 4 auf einem schematischen Durchschnitt des Lymphknötchens eingetragen ist. Man

sieht einen arteriellen Kapillarbogen, aus dem radienartig die Kapillaren das Knötchen durchziehen und sich im Hof des Knötchens auflösen.



Fig. 4. Schematische Darstellung der Bildung und Rückbildung von Lymphknötchen an einer Arterie.

Die Lage des arteriellen Kapillarbogens ist ein wenig verschieden je nach der Lage des Knötchens. Diese ist nicht immer so, wie in der Fig. 2 bei 4 bezeichnet: zwischen den sich teilenden Schenkeln einer Arterie. Hierüber wird Jäger in seiner ausführlichen Arbeit genauer berichten. Über die fetale und postfetale Entwicklung der Lymphknötchen in der Milz stellt Herr Dr. Ono in unserem Institut Untersuchungen an. Soviel sich aus Beobachtungen an jungen und erwachsenen menschlichen Milzen sagen lässt, erfolgt die Ausbildung und Rückbildung der Lymphknötchen etwa nach beifolgendem Schema in Fig. 4.

Man ersieht daraus, dass die erste knötchenartige Anschwellung des lymphatischen Gewebes in der Winkelstelle zweier kleiner Arterienäste erfolgt, zugleich mit der Ausbildung eines arteriellen Kapillarnetzes. Je mehr sich dieses entfaltet, um so stärker wird auch das Lymphknötchen, das schliesslich bis zur Bildung eines Keimzentrums erblüht. Später obliterieren durch hyaline Quellung und Entartung, die meist an dem Scheitel des Gefässbogens beginnt, die Kapillaren des Knötchens, dieses sinkt zusammen und wird schliesslich wieder ein Teil der lymphatischen Scheide. Die jüngsten Knötchen liegen also nach dem Penicillus zu, die ältesten nach dem Balken. Damit rückt die Keimstätte der Lymphknötchen in die Nähe der Hülsen (s. später S. 502).

Der Abgang des Bogens von der Arterie ist aber stets auffällig rechtwinklig und umgibt die Ursprungsarterie halbmondförmig. Diese Tatsache des senkrechten, also im Bereich des plasmatischen Randstromes der Ursprungsarterie entstehenden Bogens im Zusammenhang mit der Tatsache der auffälligen Enge des Lumens der Knötchenkapillaren und der von allen Untersuchern hervorgehobenen, ungemein schweren Injizierbarkeit der Knötchenkapillaren mit dickflüssigen Injektionsmassen, legt den Gedanken nahe, dass die Kapillaren des Knötchens wesentlich nur von Plasma, aber nicht von Zellen durchströmt werden.

Über den Bau dieser Kapillaren wäre zu bemerken, dass sie stets ein ungemein enges Lumen aufweisen, das auch einem einzelnen Blutkörperchen ohne starke Deformierung keinen Raum lässt.

Die Wand besteht lediglich aus faserigem Bindegewebe, das allerdings bedeutend stärker als die zarten Retikulumfasern zu sein pflegt und nament-

lich an dem arteriellen Bogen den grobfaserigen Charakter der Adventitialscheide zeigt. Auch einzelne elastische Fäserchen finden sich zuweilen, dagegen keine Muskelzellen; innen liegt ein zartes Endothelhäutchen.

Ferner verdient die bisher nicht genügend betonte Tatsache nachdrücklich hervorgehoben zu werden, dass auch der lymphatischen Scheidenarterie meist kurz vor oder nach Abstreifen der lymphatischen Scheide Äste entspringen, die zumeist auch hülsenfrei in die Randzone des Knötchens umbiegen (5, Fig. 2), und dass ferner die bei der penicillusartigen Aufzweigung der Arterien entstehenden Kapillarstämmchen zu einem Teil ebenfalls umbiegen und sich in die Zone des Knötchenhofes zurückgeben (6). Unter den in dieser Zone gelegenen hülsenhaltigen Arterien findet man auch solche, die von einem benachbarten Penicillus stammen. Ein Teil der den Penicillus bildenden hülsenhaltigen kleinen Arterien liegt dagegen unabhängig von den Lymphknötchen in der Pulpa.

Aus dieser Schilderung geht hervor, dass ein arterielles Kapillarsystem, das im wesentlichen rückwärts gebogen aus der gemeinsamen lymphatischen Scheidenarterie entsprungen ist, um die Knötchen herumliegt, ein zweites dagegen sehr häufig als fast geradlinige Fortsetzung der Follikelarterie ausserhalb des Knötchens in der Pulpa.

Diesen fast geradlinigen Verlauf des Hauptastes einer Balkenlymphknötchenarterie durch die Pulpa bis zum Venensinus (in den er dann spitzwinklig einmündet) betont mit Recht schon Weidenreich. Auch für unsere Betrachtungen (s. S. 496 u. 505) scheint von grösster Wichtigkeit, dass es nach unseren Erfahrungen einen fast geradlinigen Verlauf der arteriellen Bahn durch die Pulpa gibt, die oft als geschlossenes Rohr direkt in einen Venensinus eintaucht.

Über die venösen Kapillaren wäre zu dem früher Gesagten hier noch nachzutragen, dass sie beim Menschen plexusartig untereinander anastomosierend an zahlreichen Stellen fast recht- oder spitzwinklig in kleine, mit einem geschlossenen Endothelhäutchen versehene Pulpavenen übergehen, die aber sehr bald in die Balkenvenen einmünden.

Sieht man die Umgebung dieser Einmündungsstelle (9 d, Fig. 2) an, so zeigt sich, dass an ihnen die Venenwand meist nackt, frei von trabekulärer Substanz dem Retikulum anliegt. Diese Stellen sind die bereits von Malpighi erwähnten „Stigmata“, die man oft mit blossem Auge als förmliche Löcher in der Wand der Balkenvenen erkennen kann. Ihre Kenntnis erscheint wichtig, weil wir glauben, dass manche der zu den bekannten trabekulären Blutungen und späteren Eisen-Kalk-Inkrustationen führenden Überdehnungen und Zerreibungen gerade an diesen Stigmata ihren ursprünglichen Sitz haben.

Ungemein schwierig wird nun die Frage der arteriellen Enden und venösen Anfänge. Jedem geübten Untersucher muss auffallen, dass in den Schnittpräparaten die sicheren Bilder eines geschlossenen Kapillarsystems, wie in den anderen Organen, hier in der Milz nicht ohne weiteres zu finden sind. Gewiss sieht man, namentlich in nicht künstlich aufgeblähten Milzen mit geeigneter Färbetechnik, z. B. mit der Heidenhainschen „Azan“-Methode (Modifikation der Mallory-Färbung) bläuliche membranöse Gebilde, die zunächst mit Sicherheit als arterielle Kapillarwandungen anerkannt werden müssen, und die scheinbar

kontinuierlich bis zu einem Venensinus hin verlaufen, also Bilder, wie sie auch Helly durch Plattenrekonstruktion einmal für eine Kaninchenmilz als kontinuierlichen Übergang dargestellt hat. Auch das von Oberniedermayr wiedergegebene Präparat, das wir wiederholt (auch unter Beachtung der von Neubert betonten Vorsicht hinsichtlich möglicher Verwechslung zwischen dem keulenförmigen Ende der arteriellen Bahn und den venösen Sinus) betrachtet haben, lässt eine andere Deutung als die eines kontinuierlichen Überganges von arterieller Kapillare in Venensinus nicht zu. Auch in menschlichen Milzen glauben wir in der Knötchenrandzone und in der roten Pulpa Stellen gesehen zu haben, die die Möglichkeit einer derartigen Deutung zulassen. Immerhin ist es eine Deutung, und wir möchten nicht glauben, dass ein Zweifler unter allen Umständen durch das Studium mikroskopischer Schnitte von ihrer Richtigkeit überzeugt werden kann.

Denn auf der anderen Seite sieht man ebenso leicht Stellen, aus denen ein anderer Schluss nicht möglich zu sein scheint als der, dass ein allmähliches Sichverlieren arterieller Kapillaren in die Pulpamaschen vorliegt. Namentlich in geblähten künstlich durchspülten Milzen sind diese Bilder die Regel, so dass es durchaus verständlich erscheint, dass Autoren, die im wesentlichen mit dieser Methodik arbeiten, auch nur die offene Blutbahn anerkennen wollen. So sicher wir solche arteriellen trichter- oder ampullenförmigen (Mac Neal) Endigungen gesehen haben, so zurückhaltend müssen wir uns über die Anfänge der kapillaren Venen äussern. Hier ist die Frage, ob der venöse Kapillarplexus allseitig völlig abgeschlossen ist, also nur aus den besprochenen Längsstäben besteht, oder ob auch er seitliche, trichterförmige Übergänge in das Retikulum der Pulpa erkennen lässt. Weidenreich bildet namentlich in der Randzone der Lymphknötchen sogenannte Lymphröhrchen ab, d. h. Pulpagänge, die röhrenartig offen, direkt in die Venensinus einmünden. Es ist nicht zu leugnen, dass man auch beim Menschen, namentlich wieder in durchspülten und geblähten Milzen in der Knötchenumgebung solche Bilder leicht findet. Wir bekennen uns auch zu dieser Deutung, halten aber auch hier einen Zweifel an der Richtigkeit durchaus für möglich.

Wie ist ein Ausweg aus diesen Schwierigkeiten möglich, die augenscheinlich an der Grenze des morphologisch Lösbaren liegen?

Halten wir uns noch einmal folgende gesicherte Tatsachen vor Augen:

1. Die embryonale Gefässbahn in der Milz ist zuerst ein geschlossenes Netz.

Wenigstens ist das von Sabin für das Schwein nachgewiesen, von Thiel und Downy bestätigt worden, und die Untersuchungen von Barta lassen für den Menschen den gleichen Schluss zu.

2. Es gelingt durch besondere Kunstgriffe, auch beim erwachsenen Menschen direkte Bahnen zwischen arteriellen und venösen Kapillaren ohne Extravasate durch Injektionen darzustellen.

3. Diese Tatsache beweist aber nicht, dass die injizierten Wegstrecken auch einen geschlossenen Endothelbelag als Innenauskleidung tragen,

denn die auch sicher nicht mit geschlossener Endotheltapete versehenen Venensinus sind bis zu einer gewissen Stärke des Injektionsdruckes ebenfalls extravasatfrei zu injizieren.

4. Eine Versilberung von Endothelgrenzen (Kittlinien), wie in den Kapillaren der übrigen Körperorgane, ist in der Milz noch keinem Autor gelungen.

5. Auch in ungespülten, nicht geblähten menschlichen Milzen sieht man eine auffällige Durchlöcherung des Endothelrohres der arteriellen Kapillaren.

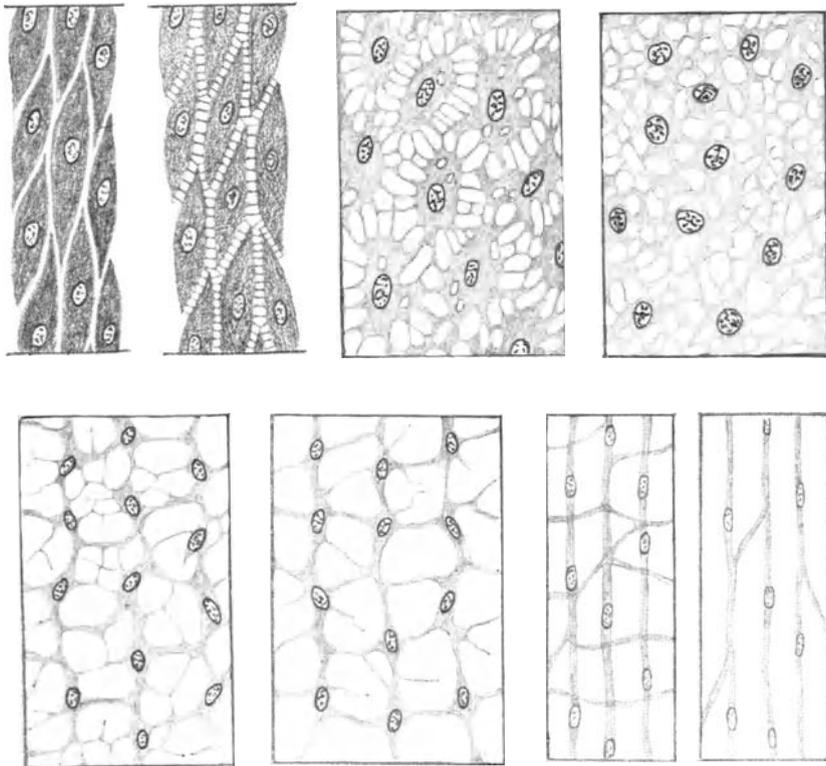


Fig. 5. Schema der Umlagerung von Endothelzellen.

6. Einen Unterschied im Aussehen der Wand der arteriellen Kapillare und des umgebenden Retikulums zu finden, ist an vielen Stellen nicht möglich, so dass hier von morphologischen „Übergängen“ gesprochen werden muss, ebenso sicher ist, dass man an anderen Stellen den Eindruck direkter Einmündung röhrenartiger Gebilde in die venösen Sinus hat.

7. Alle Untersucher, die mit Injektionstechnik arbeiten, sind sich darüber einig, dass in der Milz, sowohl von den arteriellen Kapillaren aus,

als auch vom Gebiet der Venensinus aus, unverhältnismäßig viel leichter Extravasate entstehen als in den übrigen Organen.

Alles dies zusammengenommen, scheint eine andere Deutung nicht zu ermöglichen, als die, dass unmittelbare Verbindungen sowohl wie völlig durchbrochene Enden möglich sein müssen. Die Frage ist nur, wie dies morphologisch vorstellbar und funktionell möglich sein soll. Die Möglichkeit der morphologischen Vorstellung soll durch die folgende schematische Abbildung erläutert werden (Fig. 5).

Das erste Bild oben links zeigt das übliche Endothelschema. Der helle Spaltraum zwischen den Endothelzellen wäre der Raum, der durch Silberbehandlung geschwärzt, die bekannte Endothelzeichnung ergibt. Welches Material hier mit der Silbermethode dargestellt wird, ist immer noch nicht endgültig geklärt. Mir erscheint wahrscheinlich, dass der Spaltraum *intra vitam* mit Gewebsflüssigkeit gefüllt zu denken ist, deren Konsistenz und chemische Beschaffenheit im Niveau der Zelloberfläche die eigenartige Behandlung mit dem Silbersalz möglich macht. Diese Silberbehandlung gelingt bekanntlich nur an lebensfrischem, nicht fixiertem Material. Fixiert man dagegen das Objekt, so kann man unter Umständen, wie namentlich Kolossow u. a. gezeigt haben, auch am Endothel feine interzelluläre Brücken darstellen, also ein Bild erhalten, wie es das zweite Bild links oben zeigt. Denken wir uns nun in den eigentlichen Endothelzellen mit Flüssigkeit gefüllte Vakuolen entstehen, die allmählich mit der zwischenzelligen Flüssigkeit röhrenartig kommunizieren, so entstehen die weiteren, in der Fig. 5 gezeichneten Bilder. Das dritte Bild ist z. B. in dem von Leukozyten durchsetzten oder stark ödematösen Epithel mancher Schleimhäute zu sehen, während das vierte Bild bereits den auch in der Milz in Abb. 2 auf Tafel I gezeichneten Zustand des Übergangs der arteriellen Kapillaren in das Retikulum darstellt. Durch bestimmte Zug- und Druckwirkungen würde dann das Material so geordnet, wie es die übrigen Bilder der Fig. 5 zeigen, die beiden letzten Bilder stellen bereits den von der Sinuswand verwirklichten Zustand (das linke mehr den vom Hund, das rechte den des Menschen) dar. Was in dieser Fig. für die Umlagerung protoplasmatischer Massen schematisch dargestellt ist, zeigt die Abb. 2c auf Tafel I für das faserige Material der Kapillarwand, d. h. der membranartig geschlossene Zustand der Wand der arteriellen Kapillaren (rechte Fig. der Abb. 2), wird durch das Auftreten von Lücken mehr und mehr zu dem ungeordneten Netzzustand des Retikulums und dieser wieder durch bestimmte Spannungsverhältnisse zu dem geordneten Zustand in der Umgebung der Venensinus (die mittlere und linke Fig. der Abb. 2).

In dieser morphologischen Deduktion liegt nun schon die funktionelle beschlossen, denn es ist einleuchtend, dass ihrerseits physikalisch-chemische Änderungen des Protoplasmas im Sinne der Verflüssigung, andererseits mechanische Momente im Sinne bestimmter Zug- und Druckwirkungen für die Umbildung maßgebend sein müssen. Wir kommen also zu dem Schluss, dass nach Bau und funktioneller Struktur zwischen dem Zustand eines geschlossenen Kapillarröhrchens, seiner Durchlöcherung

und dem Zustand des offenen, geordneten Retikulums, wie es die Sinuswand darstellt, alle Übergänge möglich sind. Es geht auch aus der räumlichen Anordnung des Pulporetikulums (der Flutkammern), wie schon oben erwähnt, hervor, dass die Möglichkeit denkbar wäre, durch reihenförmige Hintereinanderschaltung und Fortfall der membranösen Zwischenwände röhrenartige Gebilde zu formieren, die dann in unseren Schnittpräparaten den Eindruck von „Blut- oder Lymphröhrchen“ (Orsós spricht von „Parenchymschläuchen“) machen. Aus diesem Grund ist es

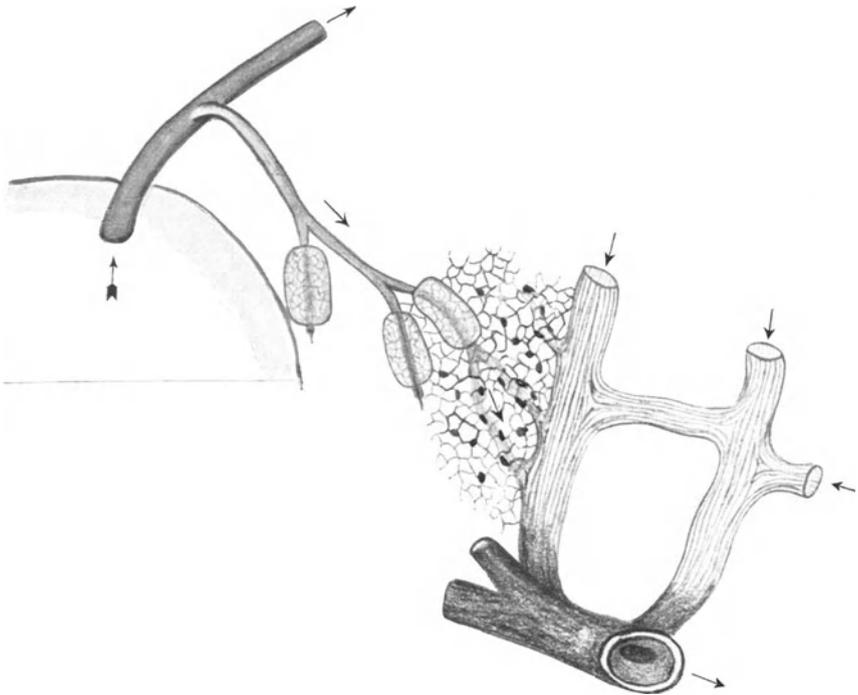


Fig. 6. Schema der geordneten Blutbahn.

durchaus passend, anstatt von einer geschlossenen oder offenen, lieber von einer „geordneten“ (d. h. geschlossenen) oder „ungeordneten“ (d. h. offenen) Blutbahn zu sprechen. Die beiden Möglichkeiten werden durch die Fig. 6 und 7 besser erläutert, als durch weitere Ausführungen.

Für die Übergänge in geordnete oder ungeordnete Blutröhrchen sind nun bestimmte Wegstrecken nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht namhaft zu machen, d. h. es ist nicht etwa so, dass die in der Lymphknötchenumgebung liegenden Kapillaren alle offen, die aus den Hülsen hervorkommenden, in der roten Pulpa gelegenen, arteriellen Kapillaren alle geschlossen sind, sondern an beiden Orten kann sowohl

der geschlossene, wie der offene Zustand vorhanden sein. Wahrscheinlicher erscheint uns allerdings, dass die in fast gerader Linie aus der Follikelarterie hervorgegangenen Penicillusäste, die in der roten Pulpa liegen (Fig. 2 links oben, s. auch S. 488/489), häufiger das Bild der geschlossenen Einmündung in die Venensinus zeigen, als die Knötchenkapillaren oder die in dem Hof des Lymphknötchens gelegenen, aus der Follikelarterie entsprungenen und umgebogenen Äste.

Dann wäre zu untersuchen, welche Einflüsse für die Beschaffenheit der Blutgefäßwände in dem Sinne ihrer Ordnung maßgebend sein können.

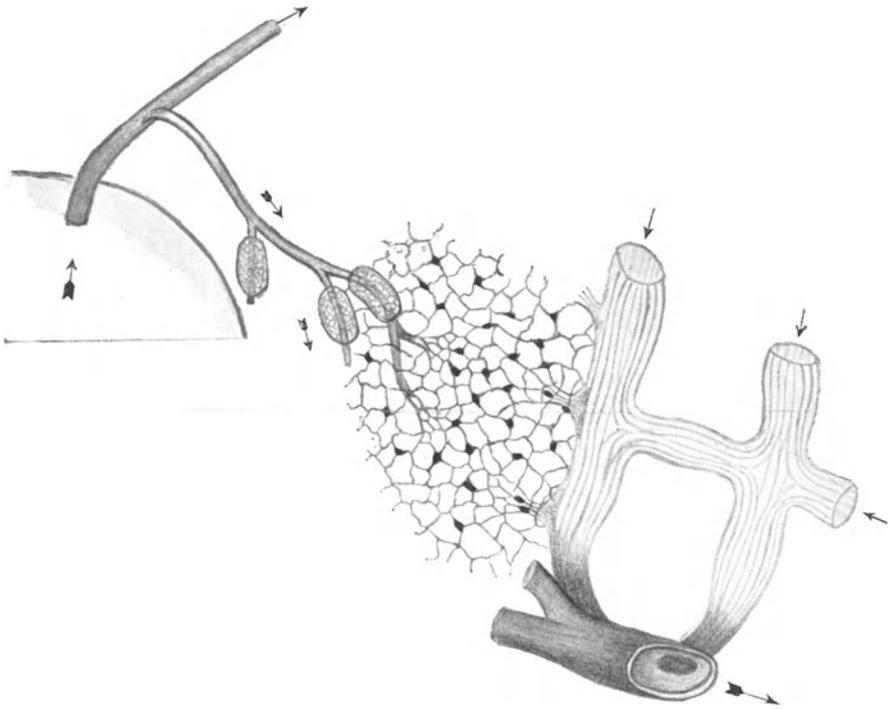


Fig. 7. Schema der offenen (ungeordneten) Blutbahn.

#### Bedingungen der wechselnden Beschaffenheit der Kapillarbahn in der Milz.

Einen wichtigen Einfluss möchten wir schon der allgemeinen Konstitution zuschreiben. Wie oben bereits erwähnt, müssen wir nach unseren heutigen Kenntnissen mit Sabin annehmen, dass die Blutbahn in der fetalen Milz zunächst ein geschlossenes Kapillarnetz darstellt. Wenn auch leider genügende Untersuchungen über die späteren fetalen Stadien noch nicht vorhanden sind, so ist doch nach den Sabinschen Injektionspräparaten beim Schweinefötus zum mindesten wahrscheinlich,

dass durch Auflockerung dieses geschlossenen Netzzustandes allmählich der spätere Zustand sich ausbildet. Wäre schon auf Grund dieser Tatsache die Möglichkeit gegeben, dass durch eine Art „Hemmungsbildung“ nicht alle Röhrchen des anfänglich geschlossenen Netzes in den offenen Zustand übergehen, so muss diese Überlegung eine gewisse Wahrscheinlichkeit dadurch erhalten, dass man bei Durchmusterung zahlreicher Milzen von Erwachsenen immer wieder den Eindruck gewinnt, dass die individuelle Häufigkeit der geschlossenen Übergänge von arteriellen zu venösen Kapillaren ungemein wechselt. Eine ähnliche Überlegung haben wir an Hand der Tatsache angestellt, dass z. B. Neubert bei sorgfältiger Schnittserienuntersuchung gespülter Hundemilzen niemals einen geschlossenen Übergang von arterieller zu venöser Bahn sah, während Obniedermayr (ebenfalls bei Untersuchung gespülter und stark geblähter Hundemilzen) einen solchen Übergang einmal mit Sicherheit feststellen konnte. Hier scheint uns die Annahme individueller Unterschiede bei den einzelnen Tierspezies näherliegend, als die bequeme Annahme von Beobachtungsfehlern (d. h. Unrichtigkeit der Deutung). Immerhin ist dieser wichtige Punkt noch durch weitere eingehende Untersuchungen zu klären.

Eine grundlegende Bedingung hinsichtlich des offenen oder geschlossenen Baues der Kapillarbahn ist natürlich der Dehnungszustand des die Kapillarbahn umgebenden Gewebes.

Über die Abhängigkeit der Lichtungsweite der Venensinus von dem umgebenden Retikulum kann man bei den Autoren eigenartige Ansichten finden. Es wird häufig gesagt, dass die Ringfasern dazu da seien, die Sinus offen zu halten. Das könnte aber doch nur möglich sein, wenn sie fassreifenartig die Sinus umgäben, von starrer Beschaffenheit wären und mit dem Material der Sinuswände fest verbunden wären. Unserer oben dargelegten Ansicht zufolge ist beides nicht der Fall. Das von Mollier schon richtig als Netzfasermantel bezeichnete System der sogenannten Ringfasern ist in der Weise angeordnet, wie es die Fig. 2 rechts unten zeigt und ist selbständiger Verschiebungen an der Sinuswand unserer Meinung nach durchaus fähig.

Wenn wir uns die Retikulummaschen in zunehmender Erweiterung und Aufblähung denken, so werden die den Sinus umgebenden Fasern angespannt und mehr und mehr gestreckt werden; die Venensinus werden dadurch zusammengepresst werden. Umgekehrt werden die sich stark aufblähenden Sinus die sie umspannenden Fasern dehnen und dadurch wieder die Flutkammern des Retikulums zusammenpressen.

So einfach diese mechanische Überlegung erscheint, so wird ihre Anwendung auf ein bestimmtes Milzgebiet dadurch ungemein erschwert, dass in diesem sowohl die Flutkammern des Retikulums als die Flutröhrchen der Sinus nicht nur in einer bestimmten Raumesrichtung, sondern fast in sämtlichen möglichen Raumesrichtungen laufen. Gilt also die oben angestellte Überlegung vielleicht auch im Einzelfall für einen ganz bestimmt angeordneten Sinusabschnitt, so ist nicht gesagt, dass der in der Nähe gelegene, aber räumlich z. B. in der Querrichtung verlaufende Sinus dieselbe Beschaffenheit zeigen müsse, denn bei röhrenartig angeordneten dehnbaren Gebilden bedeutet eine Ausdehnung in der Längsrichtung Lichtungsverengerung, Ausdehnung in der Querrichtung aber Lichtungserweiterung. Diese Über-

legungen sollen dartun, dass es unmöglich ist, gesetzmäßig für bestimmte Abschnitte der Milz aus bestimmten Dehnungszuständen eines Gebietes die Lichtungsverhältnisse sämtlicher in ihm liegender Venensinus oder Pulpakammern theoretisch bestimmen zu wollen. Und das gleiche gilt für das Verhältnis Retikulum und arterielle Kapillaren.

Trotzdem lassen sich durch bestimmte Beobachtungstatsachen wenigstens einige Bau- und Durchströmungsverhältnisse festlegen. Jedem Beobachter nämlich, der sich viel mit künstlichen Durchströmungsversuchen der Milz befasst, wird auffallen, dass es bestimmte Flutbezirke der Milz gibt, die sich in ihrem Verhalten immer wieder von den anderen Flutbezirken unterscheiden. Solche Flutbezirke liegen:

1. Subkapsulär: Auf sie haben besonders Lubarsch und Wolff hingewiesen. Sie gehen von der an der überlebenden Milz leicht feststellbaren Tatsache aus, dass sich bei einer Zusammenziehung der Trabekelmuskulatur die Oberfläche in feine Runzeln legt, und erklären dies so, dass die gegenüber der Trabekelmuskulatur sehr geringfügige Muskulatur der Kapsel eine Verkleinerung der Oberfläche bei Zusammenziehung der Trabekel nicht in gleichem Maße zulasse. Die in den Aussenschichten ziemlich senkrecht zur Oberfläche verlaufenden Trabekel schnüren daher bei ihrer Zusammenziehung die Oberfläche so ein, dass sich die Kapsel ausweitet. Wolff ist geneigt, aus dieser Tatsache und aus der weiteren Beobachtung, dass bei einer Durchströmung der Hundemilz mit Milch nur sehr wenig Milch in diese subkapsulären Räume eindringt, den Schluss zu ziehen, dass diese Räume dauernd geöffnet seien, aber ihren Inhalt nur langsam erneuerten. Auch uns erscheint die Wahrscheinlichkeit gegeben, dass diese Räume zumeist geöffnete Flutkammern und Flutröhrchen zeigen; denn es ist eine an mikroskopischen Schnitten immer wieder leicht zu machende Beobachtung, dass gerade unter der Milzkapsel der Milzbau, d. h. die Zusammensetzung des Retikulums und Venensinus usw. wegen der hier stets weiten Lichtungen dieser Gebilde am leichtesten zu konstatieren ist. Dagegen wollen wir uns über die Art der Strömung in diesen Räumen noch nicht festlegen. Der von Wolff in diesen weiten Räumen nicht gelungene Nachweis künstlich zugeführter Milchtröpfchen könnte doch auch noch andere Ursachen haben. Jedenfalls erschien uns auffällig, dass bei einer künstlichen Durchströmung der Milz mit Ringerscher Flüssigkeit diese Räume am ehesten ausgespült und von ihrem zelligen Inhalt befreit werden. Die eingeführte Flüssigkeit könnte am ehesten in diese Räume hineingelangen, weil sie, vom Hilus aus betrachtet, auf ziemlich geraden arteriellen Wegen erreichbar sind. Allgemeine Formulierungen scheinen uns auch hier nicht möglich, wohl aber die Tatsache gesichert, dass diese subkapsulären Räume andere Strömungs- und Ablagerungsverhältnisse aufweisen können, als die übrige Milz. Das wäre praktisch z. B. bei Milzpunktionen, die wohl in erster Linie diese Räume eröffnen dürften, sehr zu beachten!

2. Perinodulär: (s. auch Abb. 3 auf Tafel II) Dies geht aus der allgemein anerkannten Tatsache hervor, dass dem Blut beigemischte Fremdstoffe sich in erster Linie um die Lymphknötchen herum abgelagert finden. Auch bei künstlicher Durchspülung der Milz gelangt

das zugesetzte Material (Tusche, Farbstoff) immer in diese Zone, und bei künstlicher Ausspülung der Milz konnte Oberriedermaier beobachten, dass gerade diese Zone sich zuerst aufbläht und reinigt. Nimmt man die Beobachtungen von Wolff hinzu, dass auch bei stark zusammengezogener Milz eine künstliche Durchspülung der Milz nicht wesentlich stärkere Druckverhältnisse erfordert und zugesetzte Milch gerade in dem perifollikulären Retikulum und den hier gelegenen Pulpasinus erscheint, so muss die Tatsache, dass hier besondere Flutbezirke vorliegen, als gesichert anerkannt werden.

Aber auch hier erhebt sich die Frage, wie der Zustand der Kapillarbahn und der Stromweg zu denken ist. Es wird vielfach die Vorstellung herrschen, dass in diesem Bereich die Kapillarbahn geschlossen sei, das Blut also zunächst von den Arterien in die Sinus einströmt und dann durch die geöffneten Sinuswände hindurch in die Flutkammern des Retikulums zurückströme. Wenn wir auch oben ausgeführt haben, dass gesetzmäßige Abhängigkeiten in der Weite der Sinus und des Retikulums nicht ohne weiteres postuliert werden können, so erscheint uns doch im allgemeinen der eben geschilderte Weg nicht wahrscheinlich.

Führt man auf arteriellem Wege Fremdstoffe der Milz zu, d. h. ändert man die physikalische und chemische Beschaffenheit des Blutes oder steigert den arteriellen Druck, so werden wahrscheinlich ausser den für die Norm gegebenen (wahrscheinlich spärlichen) direkten und geradlinigen Strombahnen Follikelarterie → Pulpaarterie → Hülse → Venensinus andere Ableitungswege aufgemacht. Dass diese im Knötchenhof liegen, geht zunächst aus der oben beschriebenen Tatsache hervor, dass alle übrigen arteriellen Wege in diese Abschnitte führen. Durch die Änderung des zuströmenden Blutes wird es bedingt sein, dass hier die arteriellen Kapillaren jetzt durchbrochene Beschaffenheit annehmen (physiko-chemische Änderung, Druckerhöhung!), d. h. offen in die Flutkammern des Lymphknötchenhofes münden. Diese werden sich mit Blut und den Fremdstoffen anfüllen, dabei aber unter Umständen sogar die nächstliegenden abführenden Flutröhren zunächst verengen. Erst von einem bestimmten Stadium an erweitern sich auch diese und geben dem Blut den Durchtritt durch ihre Wand frei.

3. Peritrabekulär: Auch in der Abgrenzung dieser Flutbezirke sind wir mit Lubarsch und Wolff einig. Es ist verständlich, dass eine Zusammenziehung der Trabekel auf die Anordnung der in ihrer Nähe gelegenen Retikulumaschen und Venensinus einen bestimmenden Einfluss haben muss. Auch dürfte im allgemeinen einleuchten, dass starke Zusammenziehung der Trabekel die in ihrer Nähe gelegenen Räume, also Flutkammern und Flutröhrchen zusammenpressen, d. h. von ihrem Inhalt befreien wird. Denn tatsächlich sind häufig Unterschiede in der Lichtungsweite dieser Zonen von den in der Umgebung des Knötchens zu beobachten.

4. Intersinuös: Es erscheint mit Hinsicht auf die später genauer zu erörternde hämolytische Funktion wichtig, zu betonen, dass diese zwischen den Venensinus gelegenen Flutkammern in ihrer Weite bis zu einem gewissen Grade unabhängig von den ableitenden Flutröhrchen

sind. Es ist einleuchtend, dass eine Füllung dieser Räume mit Blut ein viel längeres Verweilen des Blutes in ihnen notwendig macht, als wie wenn der Blutstrom unmittelbar von der Arterie in die ableitenden Röhren auf direktem Wege gelangt. Der Eintritt der in den Kammern liegenden Blutzellen in die Sinus ist, wie oben zahlenmäßig angeführt, nur durch innige Berührung der Blutzellen mit der Sinuswand möglich. Aber auch schon während des Aufenthaltes des Blutes in den Retikulumkammern wird Gelegenheit zur ausgiebigen Berührung der Zellen mit den als Makrophagen tätigen Kammerwänden gegeben sein. Die Filterfunktion der Milz beruht eben gerade auf diesem eigenartigen kammerigen Bau des Retikulums. Die Unabhängigkeit in der Weite der Flutkammern von den Sinus wird auf das schönste illustriert durch die bekannten Bilder der Blutüberfüllung der Retikulumaschen, z. B. bei hämolytischen Anämien, bei denen die Sinus als ganz enge leere Röhren im Schnitt erscheinen. Die Blutkörperchen sind also in den Flutkammern förmlich gefangen.

Ebenfalls von Wichtigkeit für den Dehnungszustand der Kapillarbahn erscheint uns ferner die Beschaffenheit der Lymphknötchen. Wie bereits ausgeführt, hängt ihre Entwicklung und Grösse vorwiegend mit der Ausbildung ihres Kapillarnetzes zusammen. Wie aus unserer Schilderung und den Fig. 2 und 4 hervorgeht, stellen sie zunächst Aufblähungen der lymphatischen Scheide dar, die sich gewissermaßen ballonartig in das Milzgewebe hinein vorbuckeln. Schon hierdurch mag ein Teil der eigenartigen perifollikulären Anordnung der Hülsenarterien gegeben sein. Wie S. 487/488 ausgeführt und auf Fig. 4 dargestellt, kommt es durch Obliteration der im Lymphknötchen gelegenen arteriellen Gefässbahn zu einem Kollaps des Knötchens, so dass es sein Keimzentrum verliert und schliesslich nur noch eine mehr oder minder grosse Anschwellung der lymphatischen Scheide darstellt.

Die Frage ist, wie rasch dieser Vorgang vor sich geht. Da Keimzentren beim Neugeborenen noch nicht vorhanden sind, sondern sich, wie wir in Übereinstimmung mit Groll, Hellmann u. a. gefunden haben, erst im Laufe des 1.—2. Lebensjahres entwickeln, dann fast regelmäßig in den ersten beiden Lebensjahrzehnten gefunden, später aber häufig wieder vermisst werden, so ist anzunehmen, dass die durch Ausbildung, bzw. Rückbildung der Lymphknötchen bedingten raumbeengenden, bzw. raumfreigebenden Vorgänge sich nur langsam ausbilden können. Immerhin werden in einer Milz mit kleinen und spärlichen Lymphknötchen u. U. grössere Mengen von retikulärem Gewebe evtl. auch weitere Maschenräume zur Verfügung stehen, als bei kräftig entwickelten Knötchen.

Aber gerade auch die mit einem typischen Kapillarnetz und grossen Keimzentren versehenen Knötchen werden wesentliche Unterschiede im Dehnungszustand ihrer Umgebung bedingen können. Es wurde oben schon begründet und ausgeführt, dass wir uns im allgemeinen das Kapillarnetz der Knötchen nur von Plasma durchströmt vorzustellen haben und auch wohl eine starke Flüssigkeitsdurchtränkung des „Kernes“ annehmen dürfen.

War es doch schon Malpighi bekannt, dass beim Anstechen die Knötchen zusammenfielen, und dass sie etwas Flüssigkeit zu enthalten schienen, daher seine Namengebung „Follikel“. Auch Flemming spricht bereits von einem zentrifugal wirkenden Druck, den die Knötchen ausüben können.

Menge und Schnelligkeit der Durchströmung wird wechseln, aber dieser Wechsel wird sich rasch vollziehen, und man wird sich vorstellen können, dass dadurch auch der „Blähungszustand“ der Knötchen rasch wechselt. Ist aber der Dehnungszustand der Kammern im Innern des Knötchens einem schnellen Wechsel unterworfen, so muss der hierdurch bedingte wechselnde Druck des ganzen Knötchens auch auf seine Umgebung Einfluss haben. Die wechselnd starke Ausbildung der Randzone, des „Hofes“ und die wechselnde Beschaffenheit bezüglich der geordneten oder ungeordneten Bauverhältnisse der Kapillarbahn in dieser Zone ist sicherlich zu einem Teil durch diese Verhältnisse bedingt (s. die Mitteilungen von Dubreuil).

Viele Forscher werden geneigt sein, der eigenartigen Konstruktion grösste Bedeutung für die Milzdurchblutung zuzuschreiben, die als Arterienhülse seit Billroth und Schweigger-Seidel bekannt ist. In der ausländischen Literatur wird sie meist als „Ellipsoid“ bezeichnet, doch ist es sehr fraglich, ob alle Autoren hiermit nur unsere „Hülsen“ treffen.

In dem Eppingerschen Schema der Blutdurchströmung der Milz wird sogar angenommen, dass dem Blut ausser den offenen, in der Knötchenumgebung frei im Retikulum endenden Knötchenkapillaren nur der Weg durch Arterienhülsen in die Sinus möglich ist. Bei abnormen Kontraktionszuständen oder krankhaften Verengerungen dieses „Hülsenweges“ müsse das Blut also stets durch die Knötchenkapillaren in die „gefährlichen“ Flutkammern der Pulpa gelangen.

Es ist daher notwendig, Beschaffenheit und Vorkommen der Hülsen eingehend festzulegen. Am ehesten herrscht noch Einigkeit über ihren Bau, der allgemein für den Menschen etwa so beschrieben werden kann, dass die Hülse aus feinen, vorwiegend in der Richtung der Längsachse des Gefässes verlaufenden Bindegewebsfasern besteht, die untereinander durch ein eigentümliches Material verkittet erscheinen, in dem vereinzelte Kerne liegen. Da eine zelluläre Aufteilung dieses Materials nicht ohne weiteres möglich ist, sind die meisten Forscher geneigt, es als ein syncytiales Protoplasma anzusprechen. Das in der Hülse liegende Gefäss weist eine sehr enge (Weidenreich gibt 6—8  $\mu$  für kernfreie, 3—4  $\mu$  für kernhaltige Stellen an) Lichtung auf, die von Endothel begrenzt ist, dessen spärliche Kerne auffällig weit in die Lichtung hineinreichen können. Das Endothel scheint auf einem Häutchen zu liegen.

Etwas schwankend ist die Bezeichnung des in der Hülse gelegenen Blutröhrchens, manche nennen es eine Kapillare, andere (Heidenhain) sprechen davon, dass die Hülsen an der Basis der arteriellen Kapillaren liegen, d. h., dass das Röhrchen als arterielle Kapillare erst nach Verlassen der Hülse zu bezeichnen ist. Jedenfalls ist eine muskuläre Media an dem in der Hülse gelegenen Blutröhrchen nicht zu erkennen.

Leider sind dagegen unsere Kenntnisse über die embryonale Entwicklung der Hülse und auch über ihr Vorkommen beim erwachsenen Menschen noch immer unsicher.

Die Angabe von Bannwarth, dass die Hülsen im vierten Embryonalmonat auftreten, um in der zweiten Hälfte des Fötallebens wieder zu verschwinden, bedürfen unbedingt der Nachprüfung. Für den Menschen möchten wir sie auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen schon heute als unzutreffend bezeichnen.

Gerade dadurch ist es wohl zu erklären, dass unsere Antwort auf die Frage: was ist das eigenartige Gewebe der Hülse und welchen Zwecken dient es? — noch so ungewiss lauten muss.

Auf diese Frage sind drei Antworten möglich. Die Mehrzahl der Forscher entscheidet sich für die Ansicht, dass das Hülsengewebe als eine Art „Kapillarventil“ (Heidenhain) anzusprechen sei. Die verhältnismäßig gleichbleibende enge Lichtung des in der Hülse liegenden Blutröhrchens scheinend dafür zu sprechen, dass auch eine plötzlich einsetzende arterielle Blutdrucksteigerung nicht instande ist, die Lichtung des Röhrchens nennenswert zu erweitern, dass also hierdurch das „zarte“ Retikulum der Milzpulpa vor einer Überflutung geschützt sei. Andererseits schützt die Hülse auch vor einer Rückstauung des Blutes (Mollier, Heidenhain), denn als einziges Organ bietet die Milz die eigentümliche Erscheinung, dass eine künstliche Injektion von der Vene aus die Injektionsmasse niemals aus der Arterie auslaufen lässt. Benutzt man zur Injektion leicht kenntliches Material, so findet sich bei der mikroskopischen Untersuchung, dass dieses nur in die Venensinus und die Flutkammern der Pulpa gelangt, niemals aber zentralwärts der Hülse zu sehen ist.

An den mitgeteilten Tatsachen ist nicht zu zweifeln, und auch der Schluss auf die Ventilwirkung der Hülse dürfte Richtiges enthalten. Fraglich erscheint, ob mit dieser Annahme die Bedeutung der Hülse erschöpft ist, und ob ferner gerade der mechanischen Ventilwirkung eine besondere Wichtigkeit zuzuschreiben ist.

Natürlich ist diese Frage von grösstem Interesse für die Pathologie, denn ein Fortfall des Hülsengewebes könnte dann eine wichtige Ursache abnormer Strömungsverhältnisse in der Milz sein.

Der Zweifel an der Richtigkeit scheint uns durch die Tatsache gegeben, dass eine genaue Serienuntersuchung auch der normalen menschlichen Milz uns davon überzeugt hat, dass, wie dies in dem hier mitgeteilten Jägerschen Schema des Milzbaues (Fig. 2) zum Ausdruck kommt, einzelne aus dem Penicillus entspringende Arterienäste frei von Hülsengewebe gefunden werden. Auch eine Durchsicht zahlreicher, sorgfältig durchspülter pathologischer Milzen hat uns davon in Kenntnis gesetzt, dass ein Fehlen der Hülsen in manchen Fällen (zumeist waren es allerdings pathologische) zweifellos vorkommen muss. Trotzdem konnten wir auch in solchen Fällen niemals die Beobachtung machen, dass die von der Vene aus eingeleitete Spülflüssigkeit zu der Arterie auslief: diese Unmöglichkeit des rückläufigen Stromes muss also auch noch andere Ursachen haben, als nur die Ventilwirkung der Hülse. Es wäre an die

Möglichkeit einer Abknickung der ungemein spitzwinklig in die Venensinus mündenden „geschlossenen“ arteriellen Kapillaren zu denken und daran, dass die übrigen arteriellen präkapillaren Wegstrecken ihre Lichtung verlieren, weil bei zunehmender Ausdehnung des Retikulums ihre Längsdehnung (die grossen Arterien liegen in den viel weniger dehnbaren Trabekeln wie festgeklemt) viel grösser wird, als die Querdehnung. Auch auf die eigenartige Umlagerung der kleinen Arterien und der Hülsenarterien in der Pulpa durch die Sinus (s. Fig. 2 ganz links oben bei Ziffer 7) wäre hinzuweisen.

Wir befinden uns mit der Beobachtung von der wechselnden Ausbildung der Hülsen in guter Übereinstimmung mit Schweigger-Seidel selbst, der sie ebenfalls nicht an jedem Penicillusast feststellen konnte und ihr sehr wechselndes Vorkommen beim Menschen betonte.

Allerdings sind wir heute noch nicht imstande, hier irgendwelche Regeln aufzustellen. Wir haben sowohl bei jungen Individuen Hülsen vermisst, als auch bei alten Menschen solche in schönster Ausbildung gesehen. Auch Beziehungen zu bestimmten Krankheiten können wir vorläufig nicht aufstellen. Gerade bei hämolytischen Anämien, wo wir Veränderungen an den Hülsen aus naheliegenden Gründen vermuteten, haben wir Milzen mit und ohne Hülsen beobachtet, ähnlich bei Leberzirrhose usw. Doch möchten wir betonen, dass es keine leichte Aufgabe ist, in jedem Falle das Hülsengewebe zu erkennen. Lubarsch weist mit Recht darauf hin, dass hier vielfach den Autoren Verwechslungen mit anderen zellreichen Gefäßstrecken unterlaufen sind. Wir glauben, dass sich sichere Aussagen überhaupt nur durch sorgfältige Serienuntersuchungen machen lassen. Da diese Arbeit sehr zeitraubend ist und in unseren Fällen noch nicht zu einem Abschluss geführt hat, möchten wir mit unserem Urteil noch zurückhalten.

Eine Reihe anderer Autoren sieht mit Schweigger-Seidel in dem Hülsengewebe „Filterapparate“. Sicher erscheint, dass das Hülsengewebe feine Lücken erkennen lässt. Die Zahl der Lücken und ihre Weite wechselt allerdings stark. Aber gerade bei Ausspülungen der Milz ist es möglich, an manchen Stellen unzweifelhaft sicher zu erkennen, dass die Lücken im Hülsengewebe ein in sich zusammenhängendes Spaltensystem darstellen, das mit dem Lumen des Blutröhrchens im Innern der Hülse kommuniziert. Die leicht zu beobachtende Tatsache, dass bei arterieller Zufuhr die künstliche Injektionsflüssigkeit gerade durch das Hülsengewebe (NB. auch ohne besondere Druckerhöhung!) hindurch austritt, dürfte hierdurch ihre Erklärung finden.

Wenn Weidenreich fragt, was in den Hülsen abfiltriert werden solle, so ist die Antwort wohl klar: Plasma von den Zellen. Dieses ist um so näherliegend, als ja ohnehin bei der engen Lichtung des Blutröhrchens die Zellen höchstens im „Gänsemarsch“ diese Wegstrecke passieren können. Auch Tait und Cashin wenden sich gegen die Analogie des „Filter“. Sie beobachten, dass am lebenden Tier arteriell zugeführte Tuschkörnchen zuerst in den Maschen des Hülsengewebes liegen bleiben und von hier im Laufe von ca. 24 Stunden durch Phagozyten entfernt werden. Sie betonen daher die Bedeutung der Hülsen als Reinigungs gewebe. Dann erscheint die Diskussion über die Analogisierung überflüssig. Ähnliche Ausführungen s. bei Mills.

Nimmt man die Tatsache des Austrittes von Plasma in den Hülsen als einen normalen Vorgang, so würde allerdings die eigenartige Lagerung vieler Hülsenarterien im Hof der Lymphknötchen bedeuten, dass hier ein Plasmastrom von aussen das Knötchen bespült, während, wie oben gezeigt, ein anderer Plasmastrom von innen her das Knötchen auftreibt. Sollte dies zur Erklärung der Tatsache, dass gerade in der von beiden Plasmaströmen getroffenen Mantelzone des Knötchens die Häufung der lymphatischen Zellen am reichsten ist, gleichgültig sein?

Sehr vielfach ist nun eine Bedeutung der Hülsen für Wachstumsvorgänge behauptet worden, und namentlich ist neuerdings Staemmler für diese Ansicht eingetreten. Er hält die Hülsen für unfaltete Teile der Milzpulpa und glaubt, dass sie im Laufe des Lebens mehr und mehr in Pulpagewebe umgewandelt würden, so dass sie bei alten Leuten nicht mehr vorhanden wären. Es ist uns nicht möglich, dieser Ansicht ohne weiteres beizupflichten, denn wir haben immer wieder, auch bei alten Individuen, die Hülsen in schönster Ausbildung gesehen. Aber ganz ablehnen möchten wir die Ansicht doch nicht. Es ist uns vielfach aufgefallen, dass gerade bei operativ gewonnenen, stark vergrösserten Milzen (von denen also anzunehmen war, dass sie mitten im Wachstum aus dem Organismus entfernt worden sind) das Hülsengewebe fehlte. Allerdings fanden wir auch 600—700 g schwere Milzen mit deutlich vorhandenen Hülsen. Doch scheint uns auch die eigentümliche längstreifige Struktur der Hülsen es nicht ganz auszuschliessen, dass die Hülsen eine Bedeutung gerade für das Längenwachstum der Arterien haben. Auch haben wir S. 488/489 (im Anschluss an die Fig. 4) bereits darauf hingewiesen, dass die Stätten der Neubildung für Lymphknötchen topographisch nahe den „Hülsen“ gelegen sind. Es erscheint uns auch die Tatsache erwähnenswert, dass die Teilung der Arteriolen in zwei Äste häufig innerhalb des Hülsengewebes erfolgt (s. Fig. 2 links oben). Unmöglich wäre es sicher nicht, dass das Hülsengewebe in seinem faserigen Anteil zur Adventitialscheide, in seinem protoplasmatischen Anteil zum Lymphozytenmantel beim Längenwachstum der Arterien würde.

Es bedarf keiner eingehenden Begründung, dass der Haupteinfluss auf die Durchblutung der Milz von der neuromuskulären Erregung des Organs ausgeübt wird. Wie oben bei der Schilderung der anatomischen Nervenversorgung der Milz bereits ausgeführt, sind unsere Kenntnisse für den menschlichen Organismus hier noch sehr zurück.

Dagegen haben neuere Untersuchungen von Skramlik und Duran á Cao für die Hundemilz zu sehr wichtigen Ergebnissen geführt. Für diese ist die gesonderte Tätigkeit der Balken und Gefässmuskulatur sichergestellt. Auf Nervenreizung hin zieht sich zuerst die Balkenmuskulatur zusammen, so dass sich das ganze Organ in der Längs- und Querrichtung (bei kaum merkbarer Veränderung der Dicke) verkleinert, wobei die Oberfläche netzförmige Einsenkungen zeigt, innerhalb deren die Farbe stark abblasst, während körnig hervorspringende dunkelrote Inseln zunächst zurückbleiben. Diese Erscheinung wird von den Autoren wohl mit Recht darauf bezogen, dass sich die Balkenmuskulatur zuerst zusammenzieht (s. auch Schkawera), die das in ihren Gefässen (und das in den ihr anliegenden Sinusabschnitten

— würden wir hinzusetzen) befindliche Blut auspresst. Erst etwas später ziehen sich auch diese Inseln zusammen, blassen ab und das ganze Organ gewinnt dadurch eine gleichmäßig eingesunkene und blasse Oberfläche; jetzt sind Gefäße und Flutkammern der Pulpa und die Venensinus stark zusammengefallen und möglichst blutleer geworden. In derselben Reihenfolge: Erschlaffung der Gefäße der Pulpa und Nachlassen der Balkenkontraktion — vollzieht sich dann die Wiederausdehnung der Milz. Der ganze Vorgang läuft langsam ab: vom Reiz bis zum Eintritt der ersten Zusammenziehung vergehen einige Sekunden, auch Kontraktion und Erschlaffung brauchen weitere 30—100 Sekunden.

Die bislang ungeklärte Frage nach der Aufgabe des Vagus bei der Innervation der Milz konnte von den genannten Forschern dahin entschieden werden, dass die geschilderten Einflüsse der Nervenreizung vorwiegend Folgen der Splanchnikus- (d. h. Sympathikus-) Erregung sind, dass aber auch die Reizung des aus sympathischen und parasympathischen Fasern bestehenden Ganglion coeliacum und des ebenfalls aus den gemischten Fasern bestehenden N. lienalis den gleichen Erfolg hat, während eine Reizung des peripheren Vagus nur dann eine deutliche Einwirkung auf die Milz feststellen liess, wenn diese Vagusreizung nach einer erfolgreichen Splanchnikus-erregung vorgenommen wurde. Sie äusserte sich durch Abkürzung des Vorgangs der Wiederausdehnung der Milz auf weniger als die Hälfte der üblichen Zeit. Dieser Einfluss des Vagus auf die Milz ist also ein ganz eigenartiger, von dem bei anderen Organen, vor allem Herz und Blutgefässen, völlig abweichender.

Völlige Entnervung der Milz ist (Jaschkowitz, zit. nach Lubarsch) von einer Vergrößerung des Organs gefolgt, die aber wohl nach einiger Zeit durch Wiederherstellung des Tonus aufgehoben wird, so dass also auch hier, abgesehen von der nervösen Beeinflussung mit einer Eigenerregbarkeit der Trabekel- und Gefässmuskulatur und auch wohl des ganzen Fasersystems der Milz gerechnet werden muss.

Über die Zentren für die Milzbewegung muss auf Grund der Versuche von Bulgak (zit. nach Skramlik) vorläufig angenommen werden, dass diese im Rückenmark zwischen erstem und vierten Halswirbel liegen. Das Zentrum kann reflektorisch durch Reizung des zentralen Vagus oder N. laryngeus sup. in Erregung versetzt werden. Aber auch psychische Einflüsse, wie Angst oder andere Erregungszustände, wirken reizend.

Ebenso ist bekannt, dass eine Reihe von Giften zusammenziehend auf die Milz wirken: Adrenalin, chlorsaure Salze, Chinin; — erschlaffend: Atropin und Natriumnitrit.

Auch sei erwähnt, dass wir uns die Nervenversorgung in ähnlicher Weise wie die Gefässversorgung zu denken haben, also so, dass jeder Nervenast wie jeder Gefässast einen bestimmten Bezirk des Organs versorgt, so dass unter Umständen gürtelförmige Kontraktionszonen entstehen.

Hier liegen wichtige Untersuchungen von Tait und Cashin vor, die an Tiermilzen nachgewiesen haben, dass Reizung der postganglionären Fasern gürtelförmige Kontraktionen der Milz zur Folge hatte, präganglionäre Reizung dagegen Kontraktion der ganzen Milz. Segmentale Innervation ist also abwärts des Ganglion coeliacum feststellbar. Reizung der Venen hatte starke Venenkontraktion zur Folge.

Es dürfte auch für den Menschen wohl die Annahme zu machen sein, dass die eben angeführten Regeln der nervösen Erregbarkeit Geltung haben, dass deshalb psychische Faktoren (Angst, Schmerz) die Milz verkleinern, und dass ferner Muskeltätigkeit, Blutverlust, Sauerstoffmangel, Erhöhung der Aussentemperatur zur Verkleinerung führen und auch zahlreiche Medikamente und Gifte diesen Effekt haben: CO, Methämoglobin, Chinin, Adrenalin wären beim Menschen besonders beachtlich.

Dass nach dem Tode die Milz starke Verkleinerung aufweist, wurde schon erwähnt. Die Narkose dürfte zur Erschlaffung des Organs führen, während rhythmische Schwankungen, abgesehen vom Blutdruck, insbesondere durch die bekannten Atemschwankungen des Kreislaufes auch hier bemerkbar werden (Strasser und Wolff).

Für die Pathologie besonders bedeutungsvoll ist nun der Einfluss der aktiven arteriellen und der passiven venösen Hyperämie auf den Dehnungsgrad der Milz. Die dadurch bewirkten Änderungen lassen sich auf Grund der bisherigen Ausführungen etwas schärfer formulieren als dies bis heute üblich war.

Die Tatsache nämlich, dass sich beide Hyperämieformen im mikroskopischen Bild durch eine Blutüberfüllung der perifollikulären Räume anzeigten, wurde bislang so gedeutet, dass die Blutüberfüllung in beiden Fällen zunächst zu einer Erweiterung des Venensinusgewebes führe, in das bei der arteriellen Hyperämie zu viel Blut hinein, bei der venösen zu wenig herausfließen könne, und dass nun in der Umgebung der Lymphknötchen die Sinus Blut in die hier gelegenen Flutkammern austreten liessen.

Nach der von uns entwickelten Anschauung dürfte es näherliegen, sich den Vorgang folgendermaßen vorzustellen: die arterielle Flutwelle eröffnet zunächst zahlreiche arterielle Kapillaren und zwar (aus Gründen, die S. 496 angeführt), besonders die in der Umgebung der Follikel gelegenen. Aus diesen strömt das Blut unmittelbar in die Flutkammern der Pulpa, während die Flutröhrchen das ihnen nach wie vor durch die geraden und geordneten Kapillarwege der Pulpa zuströmende Blut abführen. Durch die strotzende Füllung der perinodulären Flutkammern mit Blut werden zunächst die umliegenden Venensinus zusammengepresst, das Blut also in den Kammern abgefangen. Dieser Zustand, wie ihn die Abb. 3 auf Tafel II schematisch wiedergibt, ist in mikroskopischen Schnittpräparaten nicht ganz selten zu sehen. Er ist durch Blutüberfüllung der Pulpamaschen bei engen, nur wenig Blut enthaltenden Sinus charakterisiert. Naturgemäß wird die Pulpaanfüllung der Kammern immer weiter-schreiten, der Druck in ihnen so steigen, dass allmählich ein unmittelbarer Durchtritt von den Kammern aus in die Sinus hinein stattfindet, die sich schliesslich ebenfalls etwas erweitern werden, so dass nun das Zustandsbild von dem gleich zu schildernden einer venösen Hyperämie in den Endstadien schwer zu unterscheiden sein wird, wenn im allgemeinen bei dieser venösen Hyperämie die Erweiterung der Sinus auch viel stärker sein wird.

Der Vorgang der venösen Hyperämie wird sich so abspielen, dass durch Stauung des Blutstroms in den Flutröhrchen sich diese stark erweitern (s. Abb. 4 auf Tafel III). Die Blutbewegung wird zunächst nur durch die wenigen geschlossenen Kapillarbahnen der Pulpa aufrecht-erhalten. Die Flutkammern der Pulpa und auch die perinodulären Abschnitte sind jetzt zusammengepresst. Dieses Zustandsbild: weite blut-überfüllte Sinusräume, enge, leere Pulpamaschen ist bei Tieren von Thoma und seinen Schülern häufig beobachtet und auch in den Menschenmilzen nicht ganz selten zu sehen. Bei weiter steigender Blutstauung und venösem

Druck erweitern sich die Sinuswände, und das Blut wird jetzt in die Flutkammern eingepresst, ein Vorgang, der wahrscheinlich auch in den perinodulären Pulpakammern beginnen wird und sich allmählich über die ganze Milz ausbreitet, so dass die Bilder in den späteren Stadien von denen der arteriellen Hyperämie höchstens durch die Weite der Venensinus zu unterscheiden sind. Dagegen ist anzunehmen, dass bei der venösen Hyperämie der Vorgang der Überdehnung und Öffnung arterieller Kapillaren zunächst keine nennenswerte Rolle spielen wird. Alle Untersucher, die mit der Injektionstechnik eine „geschlossene“ Blutbahn darstellen wollten, sind darüber einig, dass dies nur in der Weise möglich ist, dass man zunächst die Venensinus etwas anfüllt, um dann von den Arterien aus zu injizieren, augenscheinlich bleiben also bei allmählicher Erweiterung der Venensinus die arteriellen kapillaren Verbindungen zunächst in geordnetem, d. h. geschlossenem Zustande. Bei stärkster venöser Hyperämie ist andererseits anzunehmen, dass zahlreiche arterielle Kapillaren überhaupt nicht durchströmt werden, da die präkapillare Wegstrecke bereits fast lichtungslos geworden ist, denn wie oben ausgeführt, ist ein Rückfluss von der Vene aus in die Arterie niemals zu beobachten, was, abgesehen von der in manchen Fällen möglichen Ventilwirkung der Hülsen, auf die Längsdehnung der präkapillaren Wegstrecken und die dadurch bedingte Verengung ihrer Lichtung zurückzuführen sein dürfte.

Wir möchten daher — unsere bisherigen Ausführungen zusammenfassend — etwa folgende schematisierende Vorstellung vom Kreislauf in der menschlichen Milz zugrunde legen:

Die Tatsache, dass man an einer (nicht irgendwie hyperämisierten) lebensfrischen Milz bei Durchspülung mit Ringer-Lösung sehr bald ein klares Abfließen der Flüssigkeit beobachten kann, die aber bei weiterem Zusammenpressen der Milz (oder Adrenalinkontraktion der Trabekel) sofort wieder blutig wird, dass man ferner relativ bald eine Ausspülung der subkapsulären und dann der perinodulären Räume bewirken kann, scheint uns dafür zu sprechen, dass

1. in einer Milz von mittlerem („normalen“) Volumen an Blutwegen zur Verfügung stehen:
  - a) ein direkter gerader Weg unter Umgehung aller Flutkammern Trabekelarterie → Lymphknötchenarterie → Pulpaarterie → Hülse → geschlossen in Venensinus = „Kurzschluss“,
  - b) bei geringer arterieller Druckerhöhung (wie sie noch im Bereich der physiologischen Breite liegt) die Eröffnung einiger perinodulärer und subkapsulärer Flutkammern.

Hierdurch werden auch in einer „normalen“ Milz immer einige Blutreserven in Form einiger blutgefüllter Flutkammern vorhanden sein;

2. in einer Milz von zunehmendem Kontraktionszustand werden:

- a) in der Reihenfolge: peritrabekulär, perinodulär und subkapsulär Flutröhrchen und Flutkammern zusammengedrückt und das Blut in ihnen ausgepresst,
  - b) die Strömung nur auf dem 1a beschriebenen direkten Wege aufrechterhalten;
3. in einer Milz von zunehmendem Schwellungszustand werden sich die Vorgänge in umgekehrter Reihenfolge abspielen bis zur schliesslichen Überflutung aller Röhrchen und Kammern mit Blut.

Endlich sei auch der physikalisch-chemischen Beschaffenheit, namentlich des Retikulungewebes, eine erhebliche Bedeutung für den Dehnungszustand der ganzen Milz zugesprochen. Dies sei um so nachdrücklicher getan, als die bisherigen Betrachtungen die Meinung aufkommen lassen konnten, dass dieses Gewebe lediglich mechanischen Funktionen diene. Gerade Beobachtungen krankhafter Veränderungen dagegen lassen erkennen, einen wie weitgehenden Anteil am chemischen Geschehen diese Gebilde haben. Auch wenn wir absehen von den wichtigsten und augenfälligsten Vorgängen der Zelltätigkeit, Phagozytose, Zellneubildung usw., die hier nicht erörtert werden können, ist darauf zu verweisen, dass gerade auch die faserigen Anteile des Retikulums am Stoffwechsel teilnehmen müssen. Bei ausgedehnten Blutüberfüllungen und Blutauflösungen in den Flutkammern sieht man häufig die Kammerwände, z. B. das gesamte Retikulum des Lymphknötchens in seinem faserigen Anteil von Hämoglobin durchtränkt, ebenso in den späteren Stadien von Eisen. Die Ablagerung des Amyloids in diesem Gewebe ist bekannt, und auch die sogenannte Fibroadenie möchten wir auf Stoffwechselveränderungen im Retikulum zurückführen. Andererseits ist zuzugeben, dass wir scharf formulierbare physiko-chemische Einflüsse und ihre Folgen für diese Abschnitte des Milzgewebes nicht kennen. Über sehr allgemeine Vorstellungen, wie den Einfluss saurer oder alkalischer Reaktion für den Quellungszustand, Adsorption oberflächenaktiver Stoffe usw. kommen wir leider noch nicht hinaus. Die eigentümliche Wichtigkeit des lymphatischen Gewebes gerade an diesen Vorgängen wird durch die Versuche von Krauspe an unserem Institut gut beleuchtet.

Auch auf die Möglichkeit hormonaler Einflüsse sei wenigstens noch kurz hingewiesen. Allerdings scheint uns das meiste auf diesem Modegebiet noch einer sehr gründlichen kritischen Durcharbeit zu bedürfen. Am ehesten sind Beeinflussungen des lymphatischen Gewebes — und dadurch zuweilen auch der Milzgrösse im ganzen — möglich (Thymus, Nebennieren, Keimdrüse, Schilddrüse), auch der Durchblutungszustand wird von endokrinen Organen (Hypophyse, Nebennieren, Keimdrüse) abhängen. Die Gleichgewichtswirkungen zwischen Milz und Knochenmark sollen nicht geleugnet werden, sind aber noch nicht fassbar.

Die Tatsache der verschiedenartigen Lokalisation der eben erwähnten Prozesse der Amyloidablagerung und der Fibroadenie soll dagegen noch kurz betont werden. Von beiden ist es bekannt, dass sie sowohl in den lymphatischen Knötchen („Sagomilz“, Veränderungen bei Bantischer

Krankheit) als auch im Retikulum der übrigen Pulpa sich abspielen. Für diese verschiedenen Lokalisationen wird häufig Verschiedenheit der zugrunde liegenden Krankheiten als maßgebend erachtet (Lubarsch). Natürlich ist der verschiedenartige Einfluss der Krankheiten nicht zu leugnen, doch möchten wir den bedeutungsvolleren Grund in dem jeweiligen Durchblutungszustand der Lymphknötchen suchen, den wir oben bereits in innigste Beziehung zu der Ausbildung des arteriellen Gefässnetzes in den Knötchen gebracht hatten. Solange die Lymphknötchen ein wohl ausgebildetes Gefässnetz zeigen — und das ist in den beiden ersten Lebensjahrzehnten die Regel — wird ein kräftiger Plasmastrom in ihnen anzunehmen sein. Sie werden also viel intensiver mit den eindringenden und zumeist im Plasmastrom gelösten Schädlichkeiten in Berührung kommen und daher viel stärker die abnorme Ablagerung zeigen als in den späteren Lebensjahrzehnten, wo ihr Inneres frei von Gefässen, d. h. förmlich ausgetrocknet ist. Beobachtet man nun, dass das Amyloid der Milzknötchen ganz besonders bei Tuberkulose- und Granulomatosefällen, viel weniger dagegen bei chronischen Eiterungen, Syphilis und Krebs zu finden ist, bei diesen dagegen das Pulpaamyloid viel häufiger ist, so dürfte dies zu einem grossen Teil, wie unsere eigenen Erfahrungen zeigen, auch auf der Tatsache beruhen, dass die erwähnten Krankheiten, Tuberkulose und Granulomatose, so viel häufiger schon in jungen Jahren tödlich enden. Ebenso scheint mir auffällig, dass alle die von Banti selbst für die nach ihm benannte Krankheit als typisch bezeichneten Fälle mit Fibroadenie der Follikel in frühen Lebensjahrzehnten zur Beobachtung kamen.

#### Bedeutung des geschilderten Milzbaues.

Dass die Milz hämolytische Funktionen ausübt, wird von einigen Forschern als ebenso selbstverständlich und keines Beweises bedürftig angenommen, wie es von anderen durchaus bezweifelt wird (Lubarsch). Uns will scheinen, dass die Milz wie jedes andere „retikuloendotheliale“ Gewebe phagozytische Eigenschaften hat, also auch rote Blutkörperchen phagozytieren und dadurch hämolytisch wirken kann; dass wir aber für diese Funktion keinerlei geheimnisvolle Kräfte in der Milz anzunehmen brauchen, sondern dass sie dieses tut auf Grund ihres Baues und der Eigenschaften, die sie mit den anderen Teilen des mesenchymalen Gewebes gemeinsam hat. Erkennt man diesem Standpunkt Berechtigung zu, verlegt man also die Möglichkeit der hämolytischen Funktion der Milz im wesentlichen in die Flutkammern, so ist klar, dass die Grösse der Hämolyse abhängen wird von dem Zustand dieser Kammern und ihres Inhaltes und vor allem von der Verweildauer der roten Blutkörperchen in ihnen. Dass „gealterte“ rote Blutkörperchen in den Kammern leichter phagozytiert werden als junge, ist wahrscheinlich und ebenso wahrscheinlich, dass ein längeres Liegenbleiben der Körperchen oder eine sehr innige Berührung mit den protoplasmatischen Anteilen des Kammer- und Sinusgewebes ihre Vernichtung leichter herbeiführen wird. Dieser Zustand ist in allen Fällen von offener Blutbahn und Auffüllung der Kammern mit Blut gegeben. Er ist namentlich dann gegeben, wenn entsprechend der Blutüberfüllung der Kammern der Blutabfluss durch die Sinus nicht entsprechend vermehrt stattfindet.

Recht dunkel ist leider immer noch die Wirkung der Milz auf die Durchlässigkeit der Gefässwandungen. Durch Vermittlung der Blutplättchen? Und ist die Milz wirklich die physiologische „Plättchenmühle“? Wir haben

auch in manchen (auch ausgespülten!) Milzen reichlich Plättchen in den Pulpakammern gefunden, aber bestimmte Beziehungen zur hämorrhagischen Diathese noch nicht feststellen können.

Tait will zwei Arten von Bindegewebe unterscheiden: das eine, das gewöhnliche Bindegewebe, soll in Berührung mit Blut dieses zur Gerinnung bringen (doch wohl, weil bei Blutergüssen in diesem Gewebe Zellen und Fasern zertrümmert werden und Thrombokinase frei wird) — das andere, das Retikulum, soll das Blut flüssig, ungeronnen lassen. Diese Tatsache erscheint uns zunächst aus dem Bau des Gewebes selbstverständlich. Sollte aber das Blut bei langem Verweilen in den Pulpakammern seine Viskosität und Gerinnungsfähigkeit ändern?

Aus diesen Überlegungen erhellt jedenfalls die Wichtigkeit des gegenseitigen Verhältnisses von Pulparetikulum und Sinusgewebe und damit der letzte Punkt: die Bedeutung des Milzbaues für die chronischen Milzvergrößerungen.

Bislang lag den Betrachtungen die Eigenschaft der Dehnungsfähigkeit der Milz zugrunde. Durch diese sind Milzvergrößerungen bedingt, deren Ausmaß für den Menschen in relativ engen Grenzen schwanken kann. Es wurde oben bei einem Normalgewicht von etwa 150g ein Gewicht von etwa 300—400g als durch Volumenschwankungen der Milz möglich erachtet. Die sehr häufig bei chronischen Infektionen, Leberzirrhose, hämolytischen Zuständen usw. zu findenden Milzschwellungen zeigen aber sehr viel höhere Milzgewichte. Es ist keine Frage, dass es sich hier um wirkliches Gewebswachstum handeln muss. Dies kann schon durch erhebliche Vermehrung der locker in den Kammern der Sinus liegenden Zellen bedingt sein, wird es aber vor allem durch wirkliche Vermehrung des Milzgewebes sein. Hier wäre nun zunächst die Aufgabe, Vermehrung des Retikulums, d. h. der Flutkammern zu trennen von Vermehrung der Sinus. Es ist leicht zu beobachten, dass gerade hämolytische Zustände mit starker Vermehrung der Flutkammern, Zustände von Erkrankungen im Pfortadergebiet, insbesondere Leberzirrhose mit starker Vermehrung der Flutröhrchen einhergehen, die sich bis zu varikösen Auftreibungen dieser ableitenden Venen steigern können.

Dagegen ist klar, dass Befunde wie die einer Blutüberfüllung der Pulpamaschen bei engen, leeren Sinus (wie sie als charakteristisch für hämolytischen Ikterus und Anämie beschrieben worden sind) oder die umgekehrten Befunde, wie blutüberfüllte Sinus bei engen Pulpamaschen, nicht als charakteristische und für bestimmte Krankheiten spezifische Befunde angesprochen werden können. Es sind lediglich Zustandsbilder, wie sie im Augenblick des Todes oder der Operation gefunden werden, die aber über die Pathogenese gar nichts aussagen. In der pathologischen Anatomie der Milz ist aber leider fast alles eine Beschreibung von Zustandsbildern und sehr wenig pathogenetische Erklärung. Aus diesem Stadium müssen wir heraus und dazu soll die hier gegebene Schilderung beitragen.

Die bei starker Blutüberfüllung leicht eintretende Überdehnung des retikulären Gewebes könnte zu perinodulären Blutungen — oder zu perivenösen an den oben als Stigmata bezeichneten Stellen — führen. Die ersteren würden im weiteren Verlauf das Blut in das periarterielle Scheiden- und Trabekelgewebe, im zweiten Fall in das perivenöse Trabekelgewebe einschweben und hier zu den bekannten Eisenkalk-Inkrustationen führen. Langdauernder Wechsel im Schwellungs-

grad solcher Milzen führt andererseits die als Fibroadenie bezeichneten Zustände herbei. Alles dies gehört aber zu sehr in das Kapitel der eigentlichen Milzpathologie, als dass es hier weiter behandelt werden könnte. Die Andeutungen müssen genügen, um die Wichtigkeit zu beleuchten, die durch Klärung der normalen Zirkulationsverhältnisse auf diesem Gebiet geschaffen wird.

## Literaturverzeichnis.

- Bannwarth, Untersuchungen über die Milz. A. f. mikr. Anat. 38, 1891, 345.  
 Barcroft, Die Stellung der Milz im Kreislaufsystem. Erg. d. Phys. 25, 1926, 818.  
 Barta, Untersuchungen über die Entwicklung des Blutgefäßsystems von Milz und Leber. Cpt. rend. Soc. Biol. 94, 1926, 1122.  
 Beneke, Über einige Resultate einer Modifikation der Weigertschen Fibrinfärbungsmethode. C. f. Path. 4, 1893, 580.  
 Billroth, Beiträge zur vergleichenden Histologie der Milz. Müllers Arch. f. Anat., Phys. u. wissensch. Med. 1857, 88.  
 — Virch. Arch. 20, 1861, 410.  
 — Virch. Arch. 23, 1862, 457.  
 Binet u. Williamson (zit. nach Drastich).  
 Drastich, Die Rolle der Milz für die Blutveränderungen in der verdünnten Luft. Pfl. Arch. 217, 1927, 598.  
 Dubreuil, Wechsel in den Blutgefäßen der Menschenmilz. Cpt. rend. hbd. d. l. Soc. de Biol. 84, 1921, 128.  
 — Wechsel im Bau der Lymphknötchen usw. Ebenda 86, 1922, 796.  
 Eppinger, Hepato-lienale Erkrankungen. Jul. Springer, Berlin 1920.  
 Flemming, Studien über Regeneration der Gewebe. A. f. mikr. Anat. 24, 1885, 50.  
 Foot, Reticulum der menschlichen Milz. The anatom. Record. 36, 1927, 79.  
 — Endothel der Venensinus der menschlichen Milz. Ebenda, S. 91.  
 Gray, On the structure and use of the spleen. Barker, London 1854.  
 Grohe, Zur Geschichte der Melanämie nebst Bemerkungen über den normalen Bau der Milz und Lymphdrüsen. Virch. Arch. 20, 1861, 306.  
 Groll u. Krampf, Involutionvorgänge an den Milzfollikeln. C. f. Path. 31, 1920/21, 145.  
 Hartmann u. Bennett, Über das Balkengerüstwerk in der menschlichen Milz. Ztschr. f. Zellforschung u. mikr. Anat. 5, 1927, 620.  
 Heger, Upon unequal diffusions of prisms into the organs. James Parker, Oxford 1894 (zit. nach Barcroft).  
 Heidenhain, Über die Kapillarventile der Milz. Münch. med. Woch. 75, 1928, 381.  
 Hellmann, Altersanatomie der menschlichen Milz. Z. f. ges. Anat., Z. f. Konst.-Lehre 12, 1926, 270.  
 Helly, Zum Nachweise des geschlossenen Gefäßsystems in der Milz. Arch. f. mikr. Anat. 59, 1901, 93.  
 Anat. Anz. 20, 1901, 351.  
 Arch. f. mikr. Anat. 61, 1902, 245.  
 Wien. klin. Woch. 15, 1902, 811.  
 Anat. Anz. 22, 1903, 431.  
 Verhdl. Deutsch. Path. Ges., Jena 1921, S. 6.  
 Hemmeter, The special Histology of the Spleen of *Alopias vulpes* its relation to hemolysis and hematopoiesis. Z. f. Zellforsch. u. mikr. Anat., Abt. B, 3, 1926, 2.  
 Henschen, Die Chirurgie der Milz. VII. Kongress d. internat. Ges. f. Chir., Rom 1926 (Sonderabdruck).  
 Hueck, Die Milz als Blutbehälter. Krankheitsforsch. 3, 1926, 428.

- Hueck, Bau der Lymphknötchen in der Milz. Verhdl. d. Deutsch. Path. Ges., Danzig 1927, 238.
- Katsuki, Über das tiefe Lymphgefäßsystem der Milz. Verhdl. d. Japan. Path. Ges. 15, 1925, 95.
- Kolossow, Über die Struktur des pleuro-peritonealen und Gefäseepithels. A. f. mikr. Anat. 42, 1893, 318.
- Kowalewsky, Über die Malpighischen Körperchen in der Milz. Virch. Arch. 20, 1861, 203.
- Kraus, Über ein bisher unbekanntes eisenhaltiges Pigment in der menschlichen Milz. Ziegl. Beitr. 70, 1922, 234.
- Krauspe, Über experimentelle Beeinflussung von Infektionen usw. Verhdl. d. Path. Ges., Danzig 1927, 136.
- Lubarsch, Pathologische Anatomie der Milz. In Hdb. d. spez. path. Anat. u. Hist., herausgeb. von Henke-Lubarsch (1927), Bd. I, 2. Teil, 373.
- Mac Neal, Otani u. Patterson, Blutkapillaren der Milz. Am. Journ. of Path. 3, 1927, 111.
- Mills, Gefäßverlauf in der Säugetiermilz. Quart. Journ. of anatom. and phys. 16, 1926, 301.
- Mollier, Über den Bau der kapillaren Milzvenen. Arch. f. mikr. Anat. 76, 1911, 608.
- Neubert, Der Übergang der arteriellen in die venöse Blutbahn der Milz. Z. f. Anat. u. Entwickl.-Gesch. 66, 1922, 424.
- Oberniedermayr, Der Weg des Blutes durch die Hundemilz. Krankheitsforsch. 3, 1926, 476.
- Orsós, Das Bindegewebsgerüst des Knochenmarks. Ziegl. Beitr. 76, 1926, 36.
- Robinson, The vascular mechanism, of the spleen. The Amer. Journ. of path. 2, 1926, 341.
- Sabin, Die Entwicklung der Milz. In Hdb. d. Entwickl.-Gesch. d. Mensch. v. Keibel u. Mall. 2, 1911, 725.
- Sarafoff, Mitt. d. Ver. d. Ärzte Bulgariens (in bulg. Sprache) 1928, Nr. 1.
- Scheunert u. Müller, Pfl. Arch. f. Phys. 212, 1926, 468.
- u. Krzywaneck, ebenda 212, 1926, 477.
- — ebenda 213, 1926, 198.
- — ebenda 215, 1926, 187.
- Schkawera, Versuch mit Nervenreizung an der isolierten Milz. Z. f. ges. exp. Med. 45, 1925, 220.
- Schmincke, Über die normale und pathologische Physiologie der Milz. Münch. med. Woch. 23, 1926, 1005.
- Schweigger-Seidel, Untersuchungen über die Milz. Virch. Arch. 23, 1862, 526.
- v. Skramlik, Die Milz. Erg. d. Biologie. 2, 1927, 505.
- Sobotta, Anatomie der Milz. In Hdb. d. Anat. d. Menschen von v. Bardeleben, 3. Bd., 4. Abt., Anhang.
- Staemmler, Bedeutung der Schweigger-Seidelschen Kapillarröhren der Milz. Virch. Arch. 255, 1925, 585.
- Strasser, Zur Hämosiderose-Frage nebst Beitrag zur Ortho- und Pathohistologie der Milz. Ziegl. Beitr. 70, 1922.
- u. Wolf, Über die Blutversorgung der Milz. Pflüg. Arch. 108, 1905, 590.
- Tait, Struktur und Funktion der Milz. Brit. Med. Journ. 1927, Nr. 3476.
- u. Cashin, Über die Struktur und Funktion der Milz. Quart. Journ. of exp. physiol. 15, 1925, 421.
- Takagi, Morphologische und biologische Studien über Blut und Milz. Fol. hämat. 28, 1923.
- Thiel u. Downey, Entwicklung der Säugetiermilz. Americ. Journ. of Anat. 28, 1921, 279.
- Thoma, Über die Blutgefäße der Milz. A. f. An. u. Phys.-Anat. Abt. 1899, 267.
- Der normale Blutstrom und die venöse Stauung in der Milz. Virch. Arch. 249, 1924, 100.

- Tiete, Über die Beziehungen zwischen Schilddrüsensekret und Milzgrösse.  
Z. f. Anat. u. Entw. 80, 1926, 726.
- Weidenreich, Das Gefäßsystem der menschlichen Milz.  
Arch. f. mikr. Anat. 58, 1901, 247.  
Anat. Anz. 20, 1901, 204.  
Anat. Anz. 22, 1902, 260.  
Anat. Anz. 23, 1903, 60.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I—III.

- Abb. 1. Ausgespülte und aufgeblähte menschliche Milz. Azan-Färbung. Man sieht den Unterschied der protoplasmatischen Längsstäbe und der Querfasern. (Mit Zeißischem Zeichenapparat gezeichneter Schnitt.)
- Abb. 2. Venensinus und Retikulum der a) kollabierten b) geblähten Milz. c) Arterielle Kapillare der geblähten Milz.
- Abb. 3. Schema der perinodulären Hyperämie.
- Abb. 4. Schema der venösen Hyperämie.

IC.

## Die Klinik der chronischen Megalosplenien.

Von

Prof. Naegeli (Zürich).

Mit 3 Tabellen und 1 Abbildung.

(Referat.)

Die Erforschung der Milz als funktionierendes Organ des menschlichen Organismus begegnet grossen Schwierigkeiten und erfordert eine besonders breite Grundlage kritischer Untersuchungen. Es ist daher unbedingt nötig, dass anatomische, histologische, physiologische, experimentelle, klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen gemeinsam verwertet werden, um über die Bedeutung der Milz sich Klarheit zu verschaffen. Nur die Gesamtheit aller Prüfungen ist imstande, vor unrichtigen Ergebnissen sich zu bewahren, und es ist gefährlich, sich allzusehr auf Ergebnisse einer einzigen Untersuchungsrichtung zu verlassen.

### A. Anatomie und Histologie.

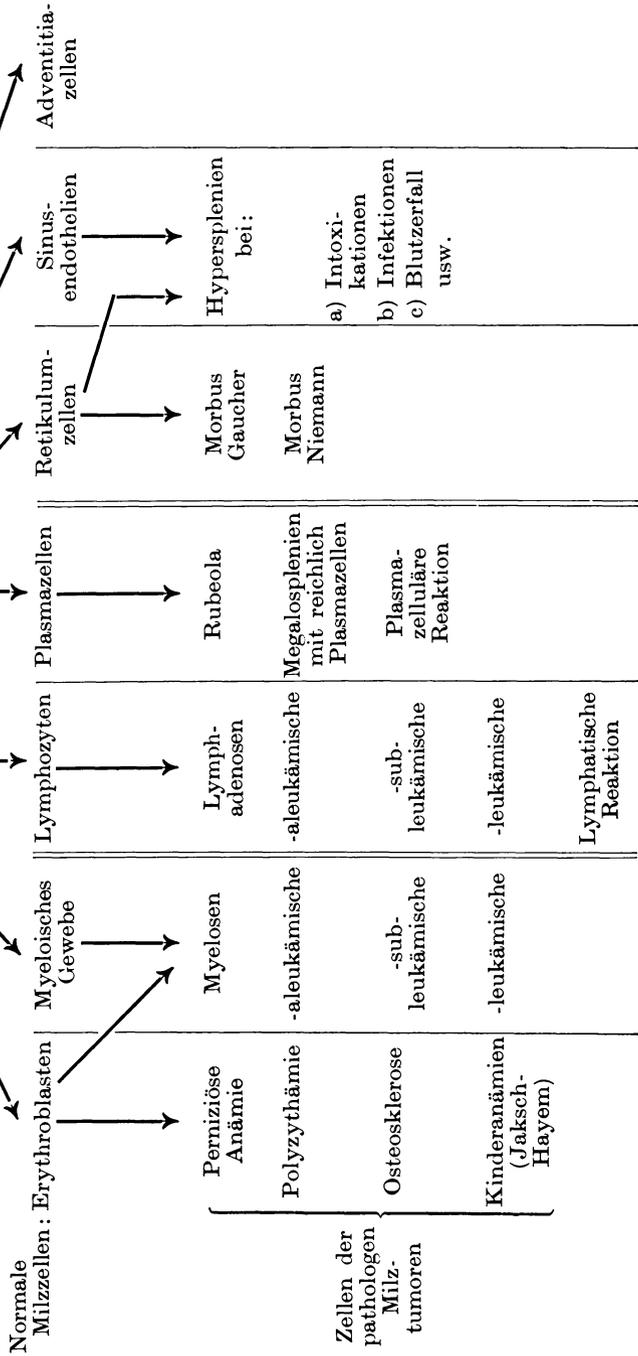
Siehe Tabelle I.

Die Anatomie der Milz bietet bis in die letzte Zeit dem Erkennen immer noch Schwierigkeiten, und ich brauche nur auf die Frage hinzuweisen, dass die Autoren über das Problem „offene oder geschlossene Blutbahn in der Milz“ noch zu keiner einheitlichen Auffassung gekommen sind.

Noch umstrittener ist das Gebiet der feineren Milzhistologie, und hier vor allem die Natur der Pulpazellen. Es ist aber klar, dass die richtige Erkennung der Zellen eines Organes eine der wesentlichsten Anforde-

Tabelle I.  
Histologie.

Undifferenzierte Mesenchymzellen:



rungen für das Verständnis der Funktion darstellt. Gute histologische Bilder sind aber für die Erkennung der Zellelemente nur an Ausstrichen lebendwarmer Milz zu erhalten. Schnittpräparate dieser Milzen sind aber ebenfalls nötig.

I. Im Jahre 1906 habe ich an diesem Kongresse gezeigt, dass die embryonale Milz lange Monate des fötalen Lebens nur myeloisches Gewebe besitzt, und dass die Lymphfollikel erst in spät-embryonaler Zeit auftreten. Es ist ganz unmöglich, so wie es in grossen Arbeiten über Milzpathologie geschieht, das Pulpagewebe ohne weiteres von den Follikelzellen abzuleiten; denn auch in postfötaler Zeit verhalten sich Pulpa und Follikel häufig antagonistisch.

Von den Zellen der Milz ist es erwiesen, dass in embryonaler Zeit Erythroblasten reichlich vorkommen, und unter gewissen Krankheiten erscheinen sie auch beim erwachsenen Menschen wiederum in der Milzpulpa, und wie wir glauben an Ort und Stelle aus undifferenzierten Mesenchymzellen gebildet, so bei allen Zuständen, in denen Erythropoese ausserhalb des Knochenmarkes entdeckt werden kann. In diesen Erkrankungsfällen trifft man dann auch beim Erwachsenen wieder Leukozyten bildendes myeloisches Gewebe mit allen Arten von Myelozyten und mit Knochenmarksriesenzellen, genau wie beim Embryo. Im allgemeinen aber, von schweren Anämien und von myeloischen Leukämien abgesehen, sind die Zellen dieses Gewebes in der Milz postembryonal nicht mehr vertreten. Pathologisch finden wir sie namentlich bei Kinderanämien, bei Osteosklerose (Albers-Schönbergsche Krankheit), bei myeloischer Leukämie, bei schweren Anämien und Infektionen. Im allgemeinen muss man aber sagen, dass nur bei myeloischen Prozessen wegen der starken Ausdehnung dieses Gewebes, 1. der Erythropoese und 2. der myeloischen Leukopoese, eine wirkliche Megalosplenie entsteht. Seltene Ausnahmen stellen die grossen Milzen bei schweren Kinderanämien und bei der Marmorknochenkrankheit dar.

II. Die zweite Zellgruppe der Milz, die lymphatische, tritt erst spät-embryonal auf. Das ist soeben auch von Lubarsch bestätigt worden. Die Zellen der Malpighischen Follikel repräsentieren dieses Zellsystem, und in der Pulpa findet man stets eine grössere Zahl von typischen Lymphozyten. Eigentlich grosse Milztumoren entstehen durch Wucherung der Lymphozyten in allererster Linie bei Lymphadenosen, dann aber auch sonst bei starken lymphatischen Reaktionen unter dem Einfluss von Infektionen.

Gewöhnlich werden in engste Verwandtschaft zu den Lymphozyten die Plasmazellen gesetzt, und hier sehen wir gelegentlich, namentlich bei Röteln grosse Milztumoren, bei denen im Blute erhebliche Zahlen von Plasmazellen gefunden werden. Somit ist es wahrscheinlich, dass in diesen Fällen die im Milzausstrich auch sonst oft gefundenen Plasmazellen bedeutend vermehrt sind.

Ich kenne aber einige Fälle von chronischen enorm grossen Milztumoren, bei denen im Blute dauernd aus unerklärten Ursachen hohe Plasmazellenwerte gefunden worden sind. Diese Megalosplenien chro-

nischer Art bei Erwachsenen sind später im Laufe von etwa 2 Jahren ganz oder nahezu ganz zurückgegangen. Die Natur dieser Prozesse ist uns noch vollkommen unklar.

III. In der Milz finden wir ferner **Retikulumzellen**, die vor allem Phagozytose treiben. Sie sind ein wichtiges Teilgebiet des retikulo-endothelialen Apparates. Diese Zellen sind in vielen Milzen bedeutend vermehrt, und die eigenartigen Krankheitsbilder, die wir heute als Morbus Gaucher und Morbus Niemann-Pick bezeichnen, zeigen vor allem eine Lipoideinlagerung in den Retikulumzellen, wodurch die Splenomegalie dieser Krankheiten erklärt ist. Aber auch in vielen anderen Megalosplenien ist die Grösse der Milz stark vom vermehrten Gehalt der Retikulumzellen abhängig.

IV. Neben den Retikulumzellen trifft man im Milzabstrich und im Schnitt die **Sinusendothelien**, die von Mollier als syncytiale Verbände gedeutet werden, die er aber im Grunde doch nur als auf die Flächen der Sinus ausgebreitete Retikulumzellen bezeichnet.

Prüft man aber diese „Milzfasern“ in Ausstrichen lebendwarmer Milz, so steht man bei kombinierter Giemsa-Färbung ganz besonderen Zellen gegenüber, mit einem sehr grossen typisch endothelial gebauten Kern, nahe verwandt den Kernen der Gefässendothelien und ganz verschieden von der Struktur der Lymphozytenkerne. Dann sieht man ein Protoplasma, das nach zwei Richtungen ausserordentlich ausgezogen ist, und das bei Krankheiten öfters kleine Eisenkörner enthält. Bei kombinierter Giemsa-Färbung zeigen diese Zellen ferner eine charakteristische spärliche azurophile Granulation. Ich habe meine Präparate Mollier und Braus vorgelegt, die sich von der Richtigkeit meiner Beschreibung überzeugt haben. Ich fasse daher die Sinusendothelien als ganz besonders differenzierte Zellen auf, die überhaupt nur in der Milz vorkommen. Auf diesen letzteren Punkt hat man bisher vielleicht zu wenig Wert gelegt. Von dem Momente an, wo wir für die Milz eine spezifische Zelle nachweisen können, müsste man auch wohl annehmen, dass die Milz spezifische Funktionen hat, die nie völlig ersetzt werden können. Dieser Gedanke drängt sich auch auf, wenn ich die Blutpräparate einer Patientin prüfe, der vor 25 Jahren wegen einer Milzzyste die gesunde Milz entfernt worden ist. Auch heute noch finde ich in sehr zahlreichen Zellen kleinste Jollykörper und besonders häufig 3 bis 4 kleinste Kernreste, die die abnorme Tätigkeit des Knochenmarkes bei Milzausfall verraten. Dieser Organismus ist also nicht imstande gewesen, die ausgefallene Milzfunktion völlig zu ersetzen. Das Auffinden einer spezifischen Zelle legt aber auch sonst den Gedanken an eine spezifische Tätigkeit nahe; denn die Natur leistet sich den Luxus besonderer Bildungen ohne besondere Bedeutung nicht.

Neben Retikulumzellen und Sinusendothelien trifft man in der Milz ausser den Zellen des Blutes nach meinen Untersuchungen keine anderen Milzzellen mehr. Es gibt keine Splenozyten besonderer Art. Und wenn besonders in früheren Jahren immer behauptet worden ist, die Milzpulpa sei eigentlich nichts anderes als ein grosser Monozytenhaufen, so muss ich dem energisch widersprechen. Ich habe schon 1919 in der

3. Auflage meines Lehrbuches ausdrücklich geschrieben, dass Monozyten in der pathologisch vergrößerten Milz bei Untersuchungen selbst operativ gewonnener Präparate — selbst bei pathologisch enorm gesteigerter Milztätigkeit — keineswegs häufig sind, und dass ich nur altkernige und niemals junge Monozyten antreffe. Auch spätere Untersuchungen ergeben mir keine anderen Resultate. Ich kann die Milz nicht als die Bildungs-



Abb. 1. Sinusendothelien der Milz.

stätte von Monozyten ansprechen, nebenbei gesagt ebensowenig die Lymphdrüsen, denn meine Untersuchungen am Ductus thoracicus bei einer Duktusfistel ergaben auch dort keine Monozyten im Sinne der Begriffsfassung der Hämatologie.

Es ist ausserdem von Pappenheim nachgewiesen worden, dass in der Milzvene weniger Monozyten vorhanden sind als in der Arterie, und öfters sieht man nach Milzentfernung sofort hohe Monozytenwerte. In letzter Zeit hat auch Lubarsch auf Grund umfassender Untersuchungen sich dahin ausgesprochen, dass er keine weiteren besonderen Milzzellen als die bereits erwähnten entdecken könne.

## B. Physiologie.

## Tabelle II.

1. Innervation
2. Blutspeicher
3. Blutzerstörung:
 

{	Histologie
{	Osmotische Resistenz in der Vena lienalis
{	Galle
{	Anämie (klinische Gründe)
4. Eisenspeicherung
5. Lipoide
6. Gerinnung
7. Antikörperbildung
8. Hormonale Funktionen:
 

{	a) Knochenmark	{	Erythrozytenzahl vermehrt
	nach Milz- entfernung		Junge Erythrozyten
			Jolly-Körper
			Junge Leukozyten
			Monozyten
			Plättchen
			Erythrophagie (Maus)
	b) Thyreoidea		
	c) Leber		
	d) Nebenniere		
	e) Keimdrüsen.		

Die Innervation der Milz ist, wie wir heute wissen, hauptsächlich eine sympathische. Dass daneben noch eine parasympathische vorliegt, wird nicht von allen Autoren anerkannt.

Die Funktion der Milz als **Blutspeicher** wird seit den Barcroft'schen Untersuchungen wiederum besonders erörtert, und es erscheint zweifellos, dass darin eine wichtige Aufgabe der Milz gelegen ist. Bei der klinischen Besprechung der Megalosplenien müssen wir aber mit allem Nachdruck hervorheben, dass niemals eine Megalosplenie chronischer Art nur wegen besonderer Füllung der Flutkammern entstanden ist, ja dass es eine klinisch nachweisbar sicher vergrösserte Milz als Stauungsmilz nicht gibt, und dass man sich vor der Diagnose „Stauungsmilz“ durchaus hüten muss. Nur soviel ist zuzugeben, dass in manchen Fällen die Milz radiologisch deutlich vergrössert scheint, und hier könnte nun Blutspeicherung vorliegen, weil wir alle anderen Gründe für diese radiologisch häufig vergrösserte Milz nicht entdecken können. Sonst aber muss als sicher gelten, dass die Blutspeicherung in der Milz beim Menschen niemals jene von Barcroft beim Hunde gefundenen hohen Werte von 20% der Blutmenge erreichen kann.

Von alters her gilt die Milz als die Stätte des **Blutunterganges**. Es ist aber auffällig, wie gering, selbst in pathologisch grossen Milzen, gelegentlich die Erythrophagie der Milzzellen gefunden wird und wie wenig man vielfach Eisen nachweisen kann. (M. B. Schmidt, Naegeli 1917, Eppinger 1920, Lubarsch.) Zweifellos spielt die Milz im Blutuntergang nur eine Rolle neben zahlreichen andern Organen und kann die Milz in dieser Tätigkeit rasch und leicht ersetzt werden, wenigstens unter annähernd normalen Verhältnissen. Dass aber die Milz Blut zerstört,

selbst wenn wir dafür histologische Beweise nicht so ausgiebig haben, wie man das sich sonst vielfach vorstellt, kann doch nicht bestritten werden. Jedoch gelingt histologisch die Beweisführung fast nur an pathologischen Fällen. Die Art des Blutzerfalles ist uns offenbar noch nicht genügend klar und deutlich darstellbar. Es hat dann aber Hijmans van den Bergh zuerst gezeigt, dass die Milzvene mehr Bilirubin enthält als die Arterie, und ich habe das, wie auch andere Autoren, bei vielen Milzoperationen nahezu ausnahmslos bestätigt gefunden.

Ferner ist namentlich seit den Untersuchungen Eppingers die verminderte osmotische Resistenz des Milzvenenblutes erwiesen, wenigstens für pathologische Zustände, und neuerdings gibt Barcroft an, mit verfeinerter Technik das auch für normales Milzvenenblut erwiesen zu haben. Hierher kann man auch die häufige Steigerung der osmotischen Resistenz im Blut nach Milzentfernung stellen. Dass aber in recht vielen pathologischen Zuständen die Milz für den Blutuntergang die weitaus grösste Rolle spielt, zeigen die Urobilinwerte in Stuhl und Urin und die Bilirubinwerte im Serum vor und nach Splenektomie und die darauf folgende Beseitigung der Anämie.

Seit den Untersuchungen Ashers wird auf die Bedeutung der Milz als **Eisenspeicher** hingewiesen, und auf die Tatsache, dass manche Versuchstiere nach der Milzentfernung viel Eisen ausscheiden und anämisch werden. Diese Auffassungen haben aber in der letzten Zeit manche Gegner gefunden; vor allem glauben manche Autoren (Grafe) nicht, dass die Rolle der Milz im Eisenstoffwechsel eine so bedeutende wäre, sondern dass diese Funktion ausserordentlich leicht von anderen Organen übernommen werden könnte. Von der Anämie nach Milzentfernung bei Ratten ist heute erwiesen, dass ganz bestimmte Infektionen Ursache der Blutarmut sind (Lauda, Meyer); aber es ist bedeutungsvoll, dass diese Infektionen anscheinend so leicht nur beim milzfreien Tiere angehen.

**Die Speicherung von Lipoiden** in der Milz ist seit längerer Zeit bekannt, und hierher zählen die grossen Milztumoren beim Morbus Gaucher und Niemann mit ganz vorwiegender Beteiligung der Retikulumzellen an der Speicherung und mit Verschontbleiben der Sinusendothelien, die also auch hier wieder ihre selbständige Stellung verraten.

Der Einfluss der Milz auf die **Blutgerinnung** ist eine Zeitlang als erheblich bewertet worden; aber man ist wohl allgemein von dieser Auffassung abgekommen und sieht darin keine spezifische Milztätigkeit.

Dass eine **Antikörperbildung** in der Milz vor sich geht, wird seit langen Jahren auf Grund zahlreicher Versuche behauptet. Dagegen ist man sich noch nicht vollständig klar, wie die Verhältnisse nach Splenektomie liegen. Zwar ist es ganz sicher, dass der Ikterus auf Blutgifte bei milzfreien Tieren viel schwerer zu erreichen ist und dass auch die Anämie lange nicht so rasch und so stark auftritt. Aber ob die Entfernung der Milz völlig bedeutungslos wäre in der Überwindung aller menschlichen Infektionen, das ist noch nicht erwiesen. Vor allem müssen wir in dieser Frage daran denken, dass zwischen den verschiedenen Infektionen und Intoxikationen wesentliche Unterschiede bestehen könnten. Man kann

sich vorstellen, dass bei der Überwindung einer Pneumonie die Anwesenheit der Milz keine Bedeutung hat. Man könnte aber denken, dass bei einer chronischen Tuberkulose oder Malaria die Verhältnisse wesentlich anders lägen. Klinische Erfahrungen an Splenektomierten in dieser Hinsicht sind aber derartig vereinzelt, dass wir gar keine Schlüsse ziehen dürfen, zumal die Probleme keineswegs einfach liegen und vor allem nicht bei der Tuberkulose. Zudem muss nach Milzausfall mit verstärkter Knochenmarkstätigkeit gerechnet werden, worauf ich später zurückkomme. Dass aber die Milz besondere Abwehrkräfte besitzt, geht auch aus dem so seltenen Vorkommen von Metastasen maligner Tumoren hervor. Wenn andererseits mikroskopisch kleine Herde doch viel häufiger entdeckt werden können, so spricht dieser Befund ja viel mehr für als gegen die Abwehr der Milz.

Die Frage einer **hormonalen Funktion der Milz** ist in den letzten Jahren vielfach erörtert worden, und viele Autoren sprechen sich für eine Hemmung der Knochenmarksfunktion durch eine starke Milztätigkeit aus; Eppinger hatte aber eher das Gegenteil dieser Auffassung vertreten. Überblicke ich alles Tatsachenmaterial in dieser Frage, so möchte ich doch mit aller Entschiedenheit die Auffassung vertreten, dass ein hormonaler Einfluss, und zwar im Sinne einer Hemmung von der Milz auf das Knochenmark ausgeht. In dieser Richtung ist schon die alte Beobachtung von Hirschfeld, das Auftreten der Jollykörperchen und abnorm junger Blutzellen in der Peripherie nach Milzentfernung, sehr beweisend, und ich habe oben darauf hingewiesen, dass in dieser Richtung die Milz nie durch ein anderes Gewebe ersetzt werden kann.

Wir kennen seit langer Zeit die so häufige dauernde Leukopenie bei Milztumoren, auf die E. Bauer schon 1897 hingewiesen hat, und wir erleben heute nach der Splenektomie, dass jetzt ganz ungewöhnliche Leukozytosen des entfesselten Knochenmarkes auftreten in diesen Fällen früherer höchst ausgesprochener Leukozytenverminderung. Ähnliche Steigerungen belegen auch neuere experimentelle Untersuchungen nach Entfernung einer gesunden Milz, z. B. durch die viel stärkere Nukleinsäure Leukozytose auf das deutlichste.

Wir erleben ferner grosse Blutkrisen nach Milzentfernung mit massenhaft auftretenden Erythroblasten (Eppinger, Morawitz), wie wir das nach anderen Operationen nie sehen, und von Morawitz ist geschildert worden, wie nach Milzinfarkt ungewöhnliche Mengen kernhaltiger roter Blutzellen auftreten. In analoger Weise habe ich gesehen, dass nach Milzinfarkt bei chronischer Myelose vorübergehend grosse Myeloblastenzahlen beobachtet werden können. Darnach hört auch in der myeloischen Milz eine gewisse Hemmung der Knochenmarktätigkeit nicht auf.

Es ist ferner von vielen Autoren und auch von mir auf die rasche Zunahme der Monozyten nach Splenektomie der gesunden menschlichen Milz hingewiesen worden, und bei Milztumoren der verschiedensten Art sehen wir nach der Operation kolossale Vermehrungen der Blutplättchen, eine Tatsache, auf die wir geradezu den therapeutischen Erfolg bei Thrombozytopenie und schwerer hämorrhagischer Diathese aufbauen.

Innige funktionelle Beziehungen der Milz zur Leber sind schon wegen der Blutversorgung ohne weiteres wahrscheinlich. Das „Milzgewebe der Leber“, die Kupfferschen Sternzellen, sind zweifellos nach Milzentfernung ausserordentlich viel stärker tätig, wie das M. B. Schmidt gezeigt hat. Ob aber direkte hormonale Beziehungen in dieser Richtung (Eppinger) bestehen, erscheint doch zweifelhaft. Ich würde es nicht wagen, eine Insuffizienz der Kupfferschen Zellen bei Hypersplenie anzunehmen. Ich glaube nicht, dass dafür schon genügende Grundlagen vorliegen.

Es sind ferner hormonale Beziehungen zwischen Milz und Thyreoiden und zwischen Milz und Nebennieren angenommen, aber von vielen Autoren wiederum bestimmt abgelehnt worden. Dagegen scheint es mir wahrscheinlich, dass bei Hyperspleniezuständen ein hormonaler Einfluss auf die Keimdrüsen entsteht. Von Dröge ist der Nachweis erbracht, dass in früher Jugend splenoktomierte Tiere in ihrem ganzen Wachstum zurückbleiben. Und aus der Klinik jener Megalospelen, die in der Kindheit entstanden sind, wissen wir, dass solche Individuen hypoplastisch sind und ganz ungenügende Keimdrüsen zeigen.

### C. Klinik der Megalospelenien.

#### Tabelle III.

1. Hämolytisch konstitutionelle Anämie: hereditär und sporadisch
2. Hämolytische, nicht konstitutionelle, erworbene Anämie
3. (Perniziöse Anämie)
4. Polycythaemia vera
5. Albers-Schönbergsche Krankheit (Marmorknochen)
6. Retikulosen: Morbus Gaucher, Morbus Niemann
7. Cirrhosis hepatis: Bantisches Syndrom  
Hanotsche Zirrhose  
Morbus Wilson, Pigmentzirrhosen
8. Thrombozytopenische Affektionen
9. Pfortaderaffektionen
10. Perikarditische Pseudoleberzirrhose
11. Aspergillus?
12. Infektionen: Lues, Tuberkulose, Lymphogranulom, Cholangitis, Endokarditis lenta, Malaria, lymphatische und plasmazelluläre Reaktionen usw.
13. Myelosen und Lymphadenosen
14. Tumoren der Milz.

1. Unter den klinischen Megalospelenien stellt diejenige bei der **konstitutionellen hämolytischen Anämie** ein ausserordentlich scharf umrissenes Bild dar, namentlich deswegen, weil die Kenntnis der grossen Erfolge der Milzentfernung bereits Allgemeingut der Ärzte geworden ist. Trotzdem ist mit jeder Sicherheit, wenigstens nach meiner Auffassung, diese Krankheit keine Milzkrankung, entgegen Eppinger. Die histologischen Befunde der Gefässveränderungen in der Milz und des Blutreichthums der Milzpulpa sind absolut uncharakteristisch, und die Krankheit ist mit der Milzentfernung nicht restlos beseitigt. Eine praktische Heilung ist glücklicherweise das Allerhäufigste; aber wohl niemals wird

eine normale osmotische Resistenz erreicht, und auch später sieht man nicht ganz selten das Blutserum wieder ikterisch mit beträchtlicher Bilirubinvermehrung und Subikterus. Von Roth ist sogar in letzter Zeit das Auftreten typischer hämolytischer Anfälle nach Splenektomie beschrieben worden. Vor allem aber bleiben im mikroskopischen Ausstrich die roten Blutkörperchen nach der Milzentfernung klein wie vorher, und doch ist ihr Volumen, wie ich gezeigt habe, sehr gross. Es ist mit der Milzentfernung nur ein ausserordentlich grosser und abnorm stark tätig gewordener Teil des retikuloendothelialen Apparates ausgeschaltet worden; aber die Störung an sich ist nicht erledigt, wenn auch praktisch fast immer behoben, namentlich auch in bezug auf die Anämie. Diese Krankheit ist eine hochcharakteristische Erbkrankheit. An erster Stelle steht die abnorme Bildung kleiner, aber hämoglobinreicher und hoch voluminöser roter Blutzellen, eine besondere Art von Erythrozyten (Mutation). Die Milz spielt nur eine sekundäre, aber eine verhängnisvolle Rolle. Es gibt indessen viele Fälle, in denen selbst nach Dezennien weder Anämie noch Ikterus entsteht, weil der deletäre Einfluss der Hypersplenie nicht zur Entwicklung gekommen ist. Dazu bedarf es weiterer Hilfsmomente, vor allem der Infektionen und Intoxikationen. Das Knochenmark ist bei der Krankheit nicht minderwertig, sondern ungewöhnlich leistungsfähig, wie die geradezu enorme Massenbildung der jugendlichen Erythrozyten beweist.

Die Erythrozyten selbst bei dieser Affektion als minderwertig zu bezeichnen ist wohl auch nur zum Teil richtig. Als Sauerstoffträger genügen sie vollständig und ebensowohl noch in vielen anderen Funktionen. Ihre Hämoglobinausstattung ist durchaus gut, aber ihr ganzer Bau verändert und möglicherweise deswegen hämolytischen Prozessen leichter zugänglich.

**2. Die Megalosplenie der erworbenen hämolytischen Anämien** möchte ich durchaus als eine besondere Affektion verteidigen. Wir können solche Krankheitsbilder, in denen wir über Jahre hinaus den abnorm starken Blutzerfall beweisen, nicht anders klassifizieren.

Genetisch ist diese Gruppe ganz sicher nicht einheitlich, beruht wohl vielfach auf chronischen Infektionen und Intoxikationen; aber in der feineren Blutanalyse unterscheiden sich diese Fälle von Hayem-Widal doch als etwas ganz Besonderes. Nur darf man selbstverständlich nicht jede kürzer dauernde Milzvergrösserung in dieses Gebiet einreihen, sondern ich zähle hierher, wie Brulé, nur jahrelang dauernde Fälle mit ständig sehr grosser Milz, mit abnormem Blutuntergang, bei denen auch die Autopsie keine klare Ursache erkennen lässt. Die Grenzen gegenüber der konstitutionellen hämolytischen Anämie erscheinen mir durchaus klar; sie liegen nicht nur in der Verschiedenheit in bezug auf die osmotische Resistenz, sondern im ganzen Bau der Erythrozyten, wie ich das oben dargelegt habe. Auch das klinische Bild solcher Erkrankungen ist wesentlich anders. Vor allem zeigt aber die Vererbung, Ascendenz und Deszendenz, dass bei der konstitutionellen Affektion etwas grundsätzlich Verschiedenes vorliegt.

3. Ich streife hier nur ganz kurz die **perniziöse Anämie**, bei der man gelegentlich auch einmal Megalosplenie entdeckt. Ich vertrete mit allem Nachdruck die Auffassung, dass in jedem Falle die Unterscheidung gegenüber den hämolytischen Anämien, namentlich gegenüber den konstitutionellen, möglich ist, freilich in einigen wenigen Fällen vielleicht erst nach längerer Beobachtung. Die absolute Trennung der Biermerschen Anämie von der hämolytischen konstitutionellen ist nach einer grossen Zahl klinischer Gesichtspunkte durchaus geboten, und ich opponiere gegen alle Tendenzen, die diese beiden so grundverschiedenen Krankheiten einander auch nur annähern wollen.

4. Die **Polyzythaemia** zeigt uns häufig sehr grosse Milztumoren, in Anfangsstadien aber gelegentlich auch einmal kleine. An dieser Stelle möchte ich vor allem davor warnen, bei mäßigen Vermehrungen der roten Blutzellen und des Hämoglobins und bei leicht vergrösserter Milz zu rasch die Krankheit von Osler und Vaquez diagnostizieren zu wollen, die gegenüber Polyglobulien doch etwas durchaus Besonderes darstellt. In dieser Hinsicht sieht man viele Fehler der Diagnose. Ich fühle mich, falls noch nicht ausgesprochene klinische Blätter vorliegen, nicht sicher, wenn nicht auch die wohlbekannten Erscheinungen des weissen Blutbildes konstatiert werden können, also vor allem das Auftreten von Myelocyten und von Mastzellenvermehrung.

5. Die **Albers-Schönbergsche Krankheit** mit Marmorknochen zeigt oft grosse Milztumoren, die fraglos immer erythropoetisch tätig sind. Wiederholt ist die Krankheit verkannt worden, und man hat die Milz entfernt. Das sollte unbedingt vermieden werden, und es kann leicht geschehen, wenn bei unklarem Milztumor auf Marmorknochen untersucht wird.

6. Die Lipoideinlagerungen beim **Morbus Gaucher und Niemann** sind heute bekannt und ebenso das Auftreten gewaltiger Milztumoren. Gleichwohl bietet die Diagnose in manchen Fällen erhebliche Schwierigkeiten, besonders bei Morbus Gaucher. Vielfach fehlt in frühen Stadien die ockerfarbene Pigmentierung. Manchmal ist der Lebertumor nicht so gross, wie er geschildert wird, und es steht die Milz in bezug auf Vergrösserungen an erster Stelle. Vor allem aber kann die familiäre Krankheit dann nicht leicht diagnostiziert werden, wenn, wie in drei Beobachtungen von mir, nur ein Kind vorhanden ist. Es werden daher manchmal solche Gauchermilzen gegen Wissen und Willen entfernt, und wenn man nun sieht, was die histologische Untersuchung ergibt, so macht man sich zunächst Vorwürfe, weil man nicht glauben kann, durch die Milzoperation dem Patienten genützt zu haben, wenn ja in Leber, Knochenmark und anderen Organen die Veränderungen im grössten Übermaß doch noch bestehen bleiben. Gross ist aber die Überraschung, wenn man sozusagen in sämtlichen Fällen doch von auffallend günstigen Ergebnissen der Operation sprechen kann. Es scheint eben doch, dass die beim Morbus Gaucher vielfach vorhandene starke Hypersplenie verhängnisvoll ist. Wie wir heute durch Pick wissen, sind die Sinusendothelien intakt; sie funktionieren. Nach der Milzentfernung aber fühlen sich die Patienten viel besser, und

ihre Anämie tritt bedeutend oder vollständig zurück. Es liegt nahe, auch hier wiederum, wenn man die langdauernden Erfolge der Operation sieht, anzunehmen, dass die Funktion der Sinusendothelien der Milz nicht ersetzt worden ist, und dass gerade diese Zellen bei der ausgesprochenen Hypersplenie einen ganz ungünstigen Einfluss entwickelt hatten.

**7. Zirrhosen.** Bei Leberzirrhosen der verschiedensten Art steht der Milztumor in relativ frühen Stadien, namentlich bei jugendlichen Leuten, oft im Vordergrund der Krankheit. Ihn als einen präzirrhotischen zu bezeichnen, wie man das früher getan hat, dürfte kaum richtig sein. Wir stehen heute vielmehr auf dem Standpunkte, dass Milz und Leber hier parallel erkrankt sind. Bei jugendlichen Leuten sehen wir aber sehr viel grössere Milzschwellungen: das entspricht nur demjenigen, was wir in der gesamten Pathologie bei Milzschwellungen beobachten können.

Es unterliegt keinem Zweifel, dassluetische Zirrhosen durch besonders grosse und viele Jahre lang grossbleibende Milztumoren bis zu einem gewissen Grade charakterisiert sind. Wenn diese Fälle, wie nicht selten, mit langdauernden Fiebern, mäßigen Leukopenien und hohen Lymphozytenwerten verlaufen, so können der Diagnose erhebliche Schwierigkeiten entgegenstehen.

Die Hanotsche hypertrophische Zirrhose scheint mir heute kaum mehr als selbständiges Krankheitsbild aufrechterhalten werden zu können. Wir sehen zu viele Affektionen mit grosser Milz und Ikterus, deren Natur früher noch durchaus unklar gewesen ist, und die zum Teil ganz sicher in das Gebiet der beiden hämolytischen Anämien, der Thrombozytopenien und der chronischen Pfortaderaffektionen hineingehören. Seit langen Jahren habe ich die Diagnose Hanotsche Zirrhose nicht mehr gestellt. Und ich halte die Auffassung Eppingers für richtig, von splenomegalen Zirrhosen zu reden, wobei dann freilich wiederum keine Krankheits-einheit, sondern ein Symptomenkomplex vorliegt.

Die Pigmentzirrhose, doch wahrscheinlich ein besonderes Krankheitsbild, ist im allgemeinen auch bei grosser Milz nicht so schwer zu erkennen. Sie verläuft offenbar häufig mit Anämie, und zwar auf dem Boden einer enorm starken Milztätigkeit. Es ist mir gelungen, durch hohe Eisendosen die Anämie weitgehend günstig zu beeinflussen. Darin sehe ich den Beweis, dass der Körper exogen eingeführtes Eisen zum Hämoglobinaufbau gut verwenden kann.

Bei der Wilsonschen Krankheit jugendlicher Leute habe ich bei vollentwickeltem Bilde der Leberzirrhose ganz enorme, chronische Milztumoren gesehen; dabei standen Magen- und Darmblutungen, Anämien und Lebervergrösserungen im Vordergrund der Erscheinungen. Das Auffinden des Kayser-Fleischerschen Hornhautringes sicherte rasch die Diagnose.

Die Bantische Krankheit hat in der Literatur eine ausserordentlich grosse Erörterung gefunden. Die deutschen Autoren und vor allem die Hämatologen haben die Selbständigkeit dieses Krankheitsbildes abgelehnt. Banti selbst hat das klinische Bild im Laufe der Zeit immer

weniger prägnant und immer atypischer geschildert. Ich habe daher darauf hingewiesen, dass die Entscheidung ganz auf den pathologisch-anatomischen Befund verlegt werden müsste. Die Einsicht der Banti-Original-Präparate durch Aschoff hat gezeigt, dass man von spezifischen Veränderungen nicht reden kann, und dass auch bei ganz gewöhnlichen alkoholischen Leberzirrhosen gleiche Bilder entdeckt werden können. Ich verweise auf die Arbeit von Dürr. Damit scheint mir die Selbständigkeit der Bantischen Krankheit abgelehnt zu sein.

**8. Die perikarditische Pseudoleberzirrhose (Fridel Piecksche Krankheit).** Die perikarditische Pseudoleberzirrhose mit grosser Milz kann bei Jugendlichen der Diagnose grosse Schwierigkeiten bereiten, wenn man die Synechie des Herzbeutels nicht beweisen kann, und wenn die vorausgegangene Perikarditis aus der Anamnese nicht mit Sicherheit herauszuholen ist. Dies ist deswegen nicht so selten, weil, wie in einem Falle meiner Beobachtung, die Perikarditis 7 Jahre zurücklag und nur wenige Tage Reiben gezeigt hatte. Bei der Autopsie käsige Perikarditis. Diese Fälle gehören wohl vielfach zum Bilde der Polyserositis, und dieses Moment kann dazu dienen, die Natur der Krankheit aufzuklären.

**9. Chronische Pfortaderaffektionen.** Wiederum bei Jugendlichen findet man gelegentlich eine sehr starke, jahrelang dauernde Milzvergrösserung, häufig verbunden mit Anämie, und diese Affektion wird später, oft erst nach der Sektion, auf schwere Veränderungen der Pfortader zurückgeführt. Ein Teil dieser Fälle geht von infantilen Nabeleiterungen aus. Man hat bisher die Pfortaderaffektionen vielfach als das Primäre angesehen und oft ungeheure Erweiterungen der Pfortaderäste gefunden und die Milzvergrösserung dann auf Stauung bezogen. Es erscheint mir immer weniger wahrscheinlich, dass diese Gedankengänge richtig sind. Viel eher ist durch die ersten Infektionen eine Milzvergrösserung mit Hypersplenie geschaffen worden, und sind die varikösen Erweiterungen der Pfortader sekundäre Prozesse. Bei Fällen dieser Art habe ich schwere Anämien gesehen, die auf Hypersplenie zurückgeführt werden mussten. Durch Stauung allein kann man sicherlich die Anämie bei diesen Erkrankungen niemals erklären; wohl aber sehen wir enorme Gefässerweiterungen im Pfortadersystem bei allen möglichen jahrelang dauernden Milztumoren, wobei krankhafte Prozesse in der Gefässwand vielleicht den Milzveränderungen gleichgeordnet sind.

Von besonderer Bedeutung erscheint mir die Tatsache, dass solche jugendliche Leute gewöhnlich hypoplastisch und klein bleiben und ganz ungenügend entwickelte Keimdrüsen besitzen. Diese Fälle konnten dahin gedeutet werden, dass infolge von abnormer im jugendlichen Alter einsetzender Hypersplenie eine Hemmung der Keimdrüsenentwicklung stattfindet. Das alles muss aber weiter geprüft werden. Erkrankungen dieser Art sind selten. Am meisten sprechen die Beobachtungen von Freymann in diesem Sinne, in denen selbst im 27. Jahre die Milzentfernung die Hypoplasiesymptome beseitigt hat.

Diagnostisch ist von grosser Bedeutung die Entwicklung des Kollateralkreislaufes am Abdomen, und einmal konnte ich ein riesiges Gefäss unterhalb des Processus xiphoides fühlen, das enorm starkes Rieseln aufwies.

**10. Thrombozytopenische Affektionen mit grosser Milz.** Wir kennen erst seit relativ kurzer Zeit diese Erkrankungsfälle, die wiederum zweifellos nicht einheitlicher Natur sind. Die Ätiologie ist oft sehr schwer zu erkennen und bleibt vielfach unklar oder unsicher. Einer meiner Fälle mit glänzendem Operationserfolg konnte auf Benzin-Benzol-Intoxikation zurückgeführt werden. In der Mehrzahl liegt wohl eine Knochenmarksaffectation vor, aber in anderen Fällen scheint die Milz das primäre Moment darzustellen. Aufs deutlichste lässt sich hier die Hypersplenie durch den Nachweis des enorm starken Blutunterganges beweisen. Die Operationserfolge sind vielfach verblüffend, selbst bei den schwersten Krankheitsbildern, die man sich denken kann. Dabei ist im Gegensatz zu anderen Milzoperationen eine der gefährlichsten Komplikationen nach der Operation nicht zu befürchten, nämlich die postoperative Venenthrombose.

Ich halte es für durchaus möglich, dass auch chronische Infektionen zu diesem Symptomenbilde führen. Eine essentielle Form von einer symptomatischen zu trennen, erscheint mir überaus schwierig. Einheitlich ist allen diesen Bildern wohl nur die Hypersplenie und der schwere Zustand der Knochenmarksveränderung.

**11. Aspergillosis der Milz?** In den letzten Jahren wurde in der französischen Literatur zuerst von Nanta und Pinoy in Algier eine chronische, isolierte Aspergillose der Milz als besonderes Krankheitsbild aufgestellt, und in zahlreichen Publikationen haben dann Pariser Ärzte, vor allem P. Emile-Weil, die Selbständigkeit dieser Krankheit vertreten. Eine monographische Darstellung durch diesen Autor ist soeben in der Zeitschrift „Le Sang“ Februar 1928 erschienen. Das histologische Bild dieser Krankheit wird in dem Auftreten von eigenartigen Knoten gesehen, die man heute vielfach als Gandy-Gamna-Knoten bezeichnet, deren Schilderung in der deutschen Literatur weit zurückreicht. Deutsche Autoren haben aber im Gegensatz zu den Mitteilungen von Gamna 1922—1924 darin nicht den Ausdruck einer besonderen Affektion gesehen, sondern mehr an sekundäre Gefässveränderungen und Infarkte gedacht. Man findet diese Knoten hauptsächlich unter der Kapsel und in den Trabekeln. Sie enthalten fibrilläres Bindegewebe und enorme Eisen- und Kalkeinlagerungen. Gamna hat die Krankheit als Splenogranulomatosis siderotica bezeichnet.

Die französischen Autoren erklären nun vieles, was bisher als mit Kalk und Eisen inkrustierte Fibrillen, zum Teil in Fragmentation, gedeutet worden ist, als Imprägnation von Aspergillusmyzel, und Nanta und Emile-Weil haben aus solchen Milzherden einen besonderen Aspergillus gezüchtet. Gamna will aber diese Ätiologie nicht anerkennen und bleibt bei seiner Auffassung der Imprägnation der Bindegewebsfibrillen.

Die Frage ist zur Zeit in vollem Fluss. Ein Urteil abzugeben ist schwer. *Aspergillus* ist bisher nur in wenigen Fällen nachgewiesen worden. Ein Granuloma kann ich bei diesen Herden auch nicht annehmen; denn dafür fehlt das histologische Bild. Analoge Prozesse sieht man bei den allerverschiedensten Krankheiten der Milz, bei denen gewiss *Aspergillus* nicht ursächliches Moment sein kann, so bei konstitutionellen und hämolytischen Anämien, bei Lymphogranulomen und Leukämien. Es hat daher Oberling an saprophytische Ansiedelung von *Aspergillus* in pathologischen Milzen gedacht.

Ganz ähnliche Veränderungen findet man auch bei der Kalkgicht, und auch dort ist eine Zeitlang das Geflecht der mit Eisen und Kalk inkrustierten Fibrillen als Mycel angesprochen worden. Es scheint mir doch das Wahrscheinlichste, dass hier unspezifische Gefässveränderungen und Infarkte vorliegen, und dass die Beziehung auch zu einem saprophytischen *Aspergillus* höchstens in wenigen Fällen erörtert werden kann.

Das klinische Bild dieser sogenannten Aspergillosen ist durchaus uneinheitlich. Häufig besteht jahrelang hämorrhagische Diathese. Viele Fälle haben schwerste Hypersplenie und ganz bedrohliche klinische Krankheitsbilder, andere Erkrankungen, die hierher gerechnet werden, verlaufen jahrelang fast nur als reine Megalosplenien. Leberzirrhosen sollen nur nach sehr langem Verlaufe auftreten können. Kulturell konnte in einem typischen Falle meiner Klinik ein Pilz gezüchtet werden; aber es war kein *Aspergillus* (Dr. Grumbach, Hygiene-Institut).

**12. Chronische Milztumoren bei Infektionskrankheiten.** Namentlich für tropische Infektionen, wie Malaria, Bilharzia, Rekurrens, *Schistomum japonicum* sind chronische Megalosplenien etwas ganz Bekanntes. Ferner zählt hierher der oft enorm grosse Milztumor des Lymphogranuloms, dessen Diagnose bei fast isoliertem Sitz der Erkrankung im Abdomen nicht leicht zu sein pflegt. Ferner kommt hier in Frage die isolierte Milztuberkulose, ein seltenes Krankheitsbild. Zu denken ist ausserdem an den oft gewaltig grossen Milztumor der chronischen Lentasesepsis, und auch chronische cholangitische Prozesse müssen hier diagnostisch in Betracht gezogen werden. Es ist keine Rede davon, dass damit die ätiologischen Faktoren erschöpft wären. Überhaupt ist zu sagen, dass eine ganze Anzahl von Megalosplenien, selbst nach Autopsie und histologischer Prüfung, genetisch unklar bleiben. Es ist auf diesem Gebiete also noch recht viel zu arbeiten.

#### Wichtigstes neueres Literaturverzeichnis.

(Für diejenige vor 1923 s. Naegeli: Blutkrankheiten 1923.)

- Anschütz, Trombopenische Milztumoren. Bruns Beitr., Bd. 42.  
 Aschoff, Vorträge über Pathologie 1925. Beihefte Med. Klinik 1926, 22.  
 Asher, Physiologie der Schilddrüse. Handb. der inneren Sekret. 1926, II.  
 — Biochemische Zeitschr. 1924, Bd. 151; 1925, Bd. 163; 1926, Bd. 176.  
 Askanazy u. Schweizer, Schweiz. med. W. 1927.  
 Aubertin, Anales de méd., Bd. 26, 1926.  
 Barcroft, Naturwiss. 1925, 13, 1926, 14.  
 — Ergebn. d. Phys. 1926, 25.

- Barcroft, J. of Physic. 1925, Bd. 60.  
Binet, Biol. méd., Bd. 17, 1927.  
Delacamp, Arch. f. klin. Chir. 1923, Bd. 126.  
Dürr, Ziegl. Beitr., Bd. 72, 1924.  
Eppinger, Hepatolienale Erkr. 1920.  
Frey, Zeitschr. ges. exp. Med. 1925, Bd. 44.  
— u. Torisetti, Zeitschr. ges. exp. Med. 1925, Bd. 44.  
Freymann, Klin. W. 1922.  
Gamna, Haematologica, Bd. 5, 1924.  
— Presse méd. 1928.  
— Le sang, Febr. 1928.  
Gänsslen, D. Arch. klin. Med. 1922, Bd. 140.  
Grafe, D., Arch. klin. Med. 1922, Bd. 139.  
Helly, Verhandl. D. Pathol. Ges. 1921.  
Hijmans, v. d. Bergh, Verh. Ges. f. Stoffw. 1926.  
Hirschfeld u. Sunis, Klin. W. 1924, S. 1361.  
Hueck, Krankheitsforschung 1926, Bd. 3.  
Kaznelson, Wien. Arch., Bd. 7, 1923.  
Lauda, Zeitschr. exp. Med., Bd. 55, 1927.  
— Wien. Arch. f. innere Med. 1925, Bd. 11; 1926, Bd. 12.  
— Klin. W. 1925, S. 1587.  
— Centralbl. f. Bakt. 1926, Bd. 98.  
Lepehne, D. med. W. 1922.  
— D. Arch. f. klin. Med. 1923, Bd. 143.  
Lubarsch, Handb. path. Anat. u. Hist. 1928.  
Morawitz, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1926, Bd. 23.  
— Klin. W. 1922, S. 769.  
Mosse, Ergebn. d. ges. Med. 1927, Bd. 10.  
Mühsam, Arch. f. klin. Chir., Bd. 137, 1923.  
Naegeli, Lehrb. d. klin. Hämatologie, 4. Aufl., 1923.  
Nanta, Anales anat. path. 1927, Bd. 4.  
— Presse méd. 1927.  
— Soc. biol. 1926, s. auch Weil.  
Oberling, Presse méd. 1928.  
Opprecht, Schweiz. med. W. 1921, S. 1189.  
Pick, L., Ergebn. d. inneren Medizin u. Kinderheilk. 1926, Bd. 29.  
Rautmann, D. med. W. 1922, S. 1504; 1926, Nr. 52.  
Rosenow, Verhandl. Kongr. f. innere Med. 1921.  
Schilling, Klin. W. 1924, S. 1960.  
Schittenhelm, Handb. Krankh. d. Blutes 1925.  
Siegmond, Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1927, Bd. 18.  
v. Skramlik, Ergebn. d. Biol. 1927, II.  
Stephan, Münch. med. W. 1922, S. 339.  
Sternberg, Verhandl. d. Ges. f. Stoffw. 1926.  
Walterhoefer, D. med. W. 1923, S. 1509.  
Weichsel, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 94, 1922.  
— Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 100, 1924.  
P. Emile-Weil, Le sang, Febr. 1928.

## C.

**Pathologische Anatomie der Milzvergrößerungen.**

Von

**O. Lubarsch (Berlin).**

Mit 5 farbigen Abbildungen auf Tafel IV—VI.

(Referat.)

Die Sonderstellung, die die Milz — das einzige unpaare Organ, dessen Zerstörung ohne merkliche erhebliche Ausfallserscheinungen einhergeht — einnimmt, kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass man von jeher ihrer Vergrößerung eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt hat. Auch bei anderen Organen, wie etwa dem Herzen, hat man wohl die Umfangszunahme besonders berücksichtigt, aber man hat dann stets die Zunahme oder Vergrößerung der Anteile im Auge gehabt, von der die Leistung des Organs abhängt, dem sogenannten „Parenchym“. Bei der Milz hat man aber immer an das gesamte Organ gedacht und auch jetzt wird man nicht gut bei den Vergrößerungen der Milz in erster Linie das Parenchym berücksichtigen, schon deswegen nicht, weil man sehr darüber streiten kann, was man denn eigentlich als Parenchym der Milz bezeichnen soll.

Eine Einteilung der Milzvergrößerungen kann man natürlich nach den verschiedensten Gesichtspunkten vornehmen. Unterscheidet man in dem Organ scharf den lymphatischen Anteil von dem Blutuferzellteil, so wird man je nach der Beteiligung dieser Abschnitte auch die Milzvergrößerungen einteilen können. Und dass das eine gewisse Rolle spielt, darauf wird bei der kurzen Besprechung der Milzvergrößerungen bei akuten Infektionen einzugehen sein. Will man aber eine möglichst umfassende Einteilung vornehmen, so kann man etwa folgende Gruppen aufstellen:

- I. Milzvergrößerungen bei Kreislaufstörungen:
  - a) im grossen Kreislauf,
  - b) im Pfortaderkreislauf (thrombophlebitische Splenomegalie).
- II. Milzvergrößerungen bei Bluterkrankungen:
  - a) Leukämie,
  - b) Perniziöse Anämie,
  - c) Hämolytischer Ikterus,
  - d) Thrombopenische Purpura,
  - e) Erythrämie,
  - f) sogenannte splenogene Anämien.
- III. Milzvergrößerungen bei Stoffwechselstörungen:
  - a) bei Fettsucht und Zuckerharnruhr,
  - b) bei Gaucherscher und Niemann-Pickscher Krankheit.

IV. Milzvergrößerungen bei verwickelten Störungen  
(Kreislauf und Stoffwechselstörungen):

- a) Bei Leberzirrhose,
- b) Bei Bantischer Krankheit.

V. Bei ansteckenden (infektiösen) und Vergiftungs-  
krankheiten:

- a) akuten,
- b) chronischen (Endocarditis lenta, Tuberkulose, Granulomatose, Syphilis, Malaria, Kala Azar usw.).

VI. Bei Gewächsbildungen:

- a) primären,
- b) sekundären.

VII. Bei Anwesenheit tierischer Parasiten (Echinokokkus):

Diese sich mehr auf die Einzelerfahrungen stützende Einteilung sagt natürlich über Wesen und Entstehungsweise der Vergrößerungen nichts aus, nur lässt sich schon erkennen, dass es sich in den meisten Fällen nicht um eine selbständige Organerkrankung, sondern um eine Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung oder einer in anderen Organen zuerst entstandenen Erkrankung handelt, dass somit die Milzvergrößerungen meist nicht unabhängige, sondern abhängige Erkrankungen sind. Es ergibt sich danach die weitere Frage, ob es nicht möglich ist, für viele dieser verschiedenen Gruppen eine gemeinsame Entstehungsweise nachzuweisen. Da lassen sich nun vom entstehungsgeschichtlichen Standpunkt folgende drei Gruppen abgrenzen:

1. Milzvergrößerung bewirkt durch Ansammlung von Blut oder einzelner seiner Bestandteile.
2. Milzvergrößerung durch Speicherung von Abbau- und Zerfallstoffen, Stoffwechselschlacken oder verschleppten Zellen.
3. Milzvergrößerung durch Wucherung von Milzbestandteilen, oder in die Milz hineingelangter anderswoher stammender Teile.

Dass es sich aber auch bei dieser Unterscheidung um eine gewisse gewaltsame Trennung (Schematisierung) handelt, zeigt schon die Zerlegung der Veränderungen, auf denen die Milzvergrößerungen bei akuten Infektionskrankheiten beruhen. Wenn in erster Linie auch die chronischen Milzvergrößerungen Gegenstand des Berichtes sein sollen, so ist es doch zum Verständnis unvermeidlich, auch auf die akuten kurz einzugehen. — Bekanntlich kann man zunächst mal drei Grundformen der Milzschwellungen bei akuten Infektionskrankheiten unterscheiden:

1. Die gleichmäßige (diffuse) Pulpaschwellung (sogenannte septische Milzschwellung).
2. Die reine Lymphknötchenschwellung.
3. Die verwickelten (kombinierten) mit Einlagerungen von für die betreffende Infektionskrankheit kennzeichnenden Herden verbundenen Schwellungen (Typhus, Miliartuberkulose, Rotz usw.).

Man hat vielfach hervorgehoben, dass die erste Form sich bei den Infektionen vorwiegend vorfindet, bei denen es zu starker Ausschwemmung der Spaltpilze von dem Infektionsherd aus kommt, die zweite Form dagegen bei Vorgängen, bei denen es sich im wesentlichen um eine örtliche Vermehrung der Spaltpilze handelt und diese weniger ausgeschwemmt werden als ihre Gifte. Die dritte Form würde man mehr als die metastatisch-embolische bezeichnen können, bei der es infolge Verschleppung grösserer Spaltpilzhaufen zur Bildung der besonderen Herde neben mehr oder weniger ausgeprägter gleichmäßiger, septischer Schwellung kommt. Man hat daneben aber auch — nicht mit Unrecht — besondere Beziehungen der Infektionserreger zu den einzelnen Zellen und Gewebestandteilen als wichtig erkannt und ich selbst stehe auf dem Standpunkte, dass es Infektionen gibt, bei denen, wie bei den meisten Kokkenkrankheiten, die Reaktionen oder sogenannten Abwehrleistungen von den weissen Blutzellen, andere, wie in erster Linie die exanthematischen Proteusinfektionen (Kuczynski) von den Endothelien, Retikulumzellen und Bindegewebszellen vollführt werden. Aber gleichviel, wie man die Entstehungsursachen dieser verschiedenen Formen beurteilen mag, so zeigt die histologische Untersuchung, dass die Vergrösserung auf verschiedenen Veränderungen beruht: Bei der sogenannten septischen Milz handelt es sich fast ausschliesslich um Ansammlung von Leukozyten in den Pulpamaschen, Speicherung von Lipoiden und anderen Stoffen, bei der zweiten, der lymphatischen Form, um Schwellungen, Wucherungen und Speicherungen in Retikulumzellen der Pulpa und Knötchen und in Knötchenzellen und bei der dritten Gruppe um Wucherungen und Speicherungen der verschiedensten Zellen, wozu bei allen Gruppen noch Zerfallsvorgänge und Kreislaufstörungen verschiedenster Art kommen. Dazu kommt noch, dass die Veränderungen während des Verlaufes der Krankheit auch verschiedener Art sind. Wir Pathologen bekommen ja meist nur die Endstadien zu sehen und können uns nur durch mühsame Vergleiche gleichartiger Einzelfälle ein ungefähres Bild vom Werden und Schwanken der Veränderungen machen. Auch ist es bekanntlich sehr störend, dass das Leichenmaterial, selbst wenn die Leichenöffnungen sehr frühzeitig gemacht werden, gerade bei infektiösen Erkrankungen wenig geeignet zur Feststellung der feineren Veränderungen ist. Bekommt man zwar auch gelegentlich bei der Häufigkeit der jetzt beim Menschen vorgenommenen Entmilzungen auch Milzen lebensfrisch zur Untersuchung, so handelt es sich doch meist nicht um akut infektiöse Veränderungen. Ich habe daher für den besonderen Fall des Verhaltens der Milz bei der akuten eitrigen Bauchfellentzündung den Tierversuch herangezogen und meinen früheren Hilfsarzt Dr. Gohrbandt, jetzt bei Geh. Rat Sauerbruch, veranlasst, die Frage an Hunden zu prüfen. Wir gingen dabei so vor, dass wir zunächst den Tieren ein Stückchen Milz herausnahmen, um uns von dem Gehalt an Leukozyten, Plasmazellen, Lipoid- und Eisenablagerungen zu überzeugen und dann, nachdem auf verschiedene Weise die Bauchfellentzündung hervorgerufen war, zu verschiedenen

Zeiten während der Erkrankung und sofort nach dem Tode untersuchten. Auf Einzelheiten sei hier nicht eingegangen, sondern nur hervorgehoben, dass regelmäßig eine zunehmende Speicherung von Lipoiden und Eisen, eine starke Zunahme von Plasmazellen, dagegen keine wesentliche Vermehrung, zum Schluss sogar eine Abnahme oder Verschiebung der myeloischen (Oxydase positiven) Zellen in der Milzkapsel und Knötchen-aussenzone festgestellt werden konnte, während die lymphatischen Teile keine wesentlichen Veränderungen zeigten und die Blutverteilung eine wechselnde war (vgl. Abb. 1—3).

Es kann nun nicht meine Aufgabe sein, Ihnen die pathologische Anatomie und Histologie aller Gruppen und Untergruppen der chronischen Milzvergrößerungen vorzuführen, sondern ich muss mich darauf beschränken, einige Gruppen herauszugreifen, bei denen teils die Frage der Entstehungsweise und Natur der Vergrößerungen besonders strittig oder die Veränderungen ganz besonders genau durchforscht sind.

Von der 1. Gruppe (Kreislaufstörungen) seien nur zwei kurz erwähnt: die an Milzblutaderverstopfung anschliessenden Vergrößerungen (thrombophlebische Splenomegalie), bei der Grössen bis zu 32—12—7 cm und Gewichte von über 1000 g und auffallende Härte beobachtet sind, die zweifellos recht selten sind, — denn es konnten unter 30064 Sektionen der Berliner Pathologischen Institute nur 65 Fälle von Milzblutadertrombose überhaupt beobachtet werden, und unter diesen war nur etwas mehr als die Hälfte mit Milzvergrößerung verbunden. Zwei wesentliche, aber keineswegs spezifische Veränderungen werden dabei histologisch gefunden: perivaskuläre Blutungen und Blutungsreste und Bindegewebswucherungen. — Eine besondere Aufmerksamkeit haben nun erregt bei sehr verschiedenen Erkrankungen vorkommende, aber keineswegs immer mit Milzvergrößerung verbundene eigenartige, oft schon mit blossem Auge hervortretende braune, harte Ablagerungen, die Eisenpigment-Kalkinkrustationen, die nach neueren Untersuchungen von Nanta, Weil, Askanazy und Jaffé (Chicago) auf Schimmelpilzansammlungen beruhen sollen, weswegen von mykotischer Splenomegalie oder „Splenie mycosis“ (Jaffé) gesprochen worden ist. Die Rolle, die die Pilze hierbei spielen, ist freilich noch ebensowenig geklärt, wie ob tatsächlich in allen derartigen Fällen eine „Splenie mycosis“ vorliegt. Ich habe mehrere unserer Fälle nach Entkalkung nach verschiedenen Methoden untersucht, und zwar gelegentlich pilzähnliche Fäden, aber doch keine sicheren Schimmelpilze gefunden, auch negative Züchtungsergebnisse gehabt.

In der Gruppe der Milzvergrößerung bei Blutkrankheiten sind am besten geklärt die bei der Leukämie, bei der ja auch die allerstärksten Vergrößerungen bis 10 kg (Durchschnittsgewichte bei lymphatischer 950, bei myeloischer über 2000 g) vorkommen. Hier handelt es sich ganz vorwiegend um Wucherungsvergrößerungen, mag auch daneben noch eine Ausschwemmung und Speicherung von Zellen aus

dem Knochenmark erfolgen. Selbst für die in neuerer Zeit beobachteten Fälle von Riesenzellenleukämie ist deren ortsständige Entstehung aus Sinusendothelien ganz überwiegend wahrscheinlich. Dafür sprechen schon die oft ausserordentliche Menge der Riesenzellen, die zu ganzen Haufen zusammengelagert sein können, wie ihr gleichzeitiges Vorkommen in Lymphknoten. Bei den übrigen Blutkrankheiten tritt die Milzvergrößerung im Vergleich zu der bei der Leukämie zurück. Sie ist zwar bei der perniziösen Anämie regelmäßig vorhanden, aber nur mäßig; die höchsten Gewichte, die ich fand, waren 600 g; Durchschnittsgewicht bei nicht ganz 100 Fällen war 238 g. Die Vergrößerung beruht zum Teil auf Blutansammlung, zum Teil auf Wucherung von Sinusdeckzellen, die gelegentlich sehr erhebliche Grade annehmen kann, gelegentlich auch auf Bildung myeloischer Herde. Die Speichervorgänge, besonders hinsichtlich des Eisens und der Lipide, sind so wechselnde, dass sie kaum in Betracht gezogen werden können. Ganz allgemein sei hier auch hinsichtlich der Speichervorgänge bemerkt, dass ihre Gesetze uns noch nicht genügend bekannt sind und dass sie zum mindesten von drei verschiedenen Einflüssen beherrscht werden — den Kreislaufverhältnissen, dem Angebot und der Beschaffenheit der zu speichernden Stoffe und der verschiedenen Beschaffenheit der Speicherzellen. Es ist begreiflich, dass in einem Organe mit so verwickelten Kreislaufverhältnissen, wie der Milz, diese Vorgänge besonders unübersichtliche sein müssen.

Bei den übrigen erwähnten Blutkrankheiten erreichen die Vergrößerungen meist erheblichere Grade, als bei der perniziösen Anämie. Bei den seltenen sicherlich nicht einheitlichen sogenannten splenogenen Anämien (Brills Disease) wurden Gewichte zwischen 500 und 2700 g, beim hämolytischen Ikterus solche zwischen 700 und 2100 g, bei der Erythämie — wenigstens der Vaquezschen Form — solche von 1 kg und darüber beobachtet. Bei all diesen Formen ist das Zustandekommen der Vergrößerung uneinheitlich. Bei den splenogenen Anämien herrscht die Zunahme der Retikulumzellen und Fasern vor (sogenannte Retikuloendotheliose), bei der Erythämie verbinden sich Kreislaufstörungen mit ihren Folgen (Infarkte, Blutungen) mit Wucherungs-, Speichervorgängen und Zelleinlagerungsvorgängen. Ganz besonders uneinheitlich liegen die Verhältnisse beim hämolytischen Ikterus. Wenn hier vielfach als Hauptkennzeichen ungewöhnlich starke Blutfüllung, verschiedenartige Gefässveränderungen, Wucherung von Retikulumzellen, Vermehrung und Verdickung von Retikulumfasern hingestellt wird, so ist es wohl richtig, dass man alle diese Befunde erheben kann, dass sie aber ebensogut ganz oder teilweise fehlen können. Ganz besonders habe ich in etwas über ein Dutzend Fällen wegen hämolytischen Ikterus herausgenommener Milzen die übermäßige Blutüberfüllung nur fünfmal gefunden, was hinsichtlich der Frage nach dem Zustandekommen des Ikterus bemerkenswert ist. Auch die Gefässveränderungen und Wucherungsvorgänge sind keineswegs ständige Befunde und die am regelmäßigsten beobachteten Veränderungen sind

sicherlich nicht als Grundlage der Erkrankung, sondern als Teil- oder Folgeerscheinung zu betrachten. Ich meine die meist sehr reichlichen Blutungsreste und frischen Blutungen im perivaskulären, besonders trabekulären Bindegewebe und dicht unter der Kapsel.

Besondere Beachtung haben die Milzvergrößerungen bei der Leberzirrhose und der Bantischen Krankheit gefunden. Die Vergrößerungen bei der Leberzirrhose sind so gut wie ausnahmslos erheblich. Kaufmann hat Gewichte von 1530, ich von 1350 g beobachtet; das Durchschnittsgewicht in etwas über 100 Fällen meines Materials betrug ungefähr 400 g, also das dreifache des normalen und Gewichte von über 500 g, ja nach Kaufmann selbst zwischen 600 und 1000 g sind keineswegs selten. Dass die ferneren Befunde nicht einheitlicher Natur sind, hat seinen Grund in verschiedenen Umständen; zunächst darin, dass der Tod bei der Zirrhose in sehr verschiedenen Stadien eintritt, und, wie Eppinger hervorgehoben hat, „eine zum Tode führende Infektionskrankheit das Bild der reinen Leberzirrhose verwischt“, ferner aber auch darin, dass es nach der Entstehungsweise sehr verschiedene Arten von Leberzirrhose gibt, und nicht nur die sogenannte biliäre eine besondere Rolle spielt, sondern man auch bei der gewöhnlichen Laenec'schen, wie von den Franzosen oft genug betont und ich es neuerdings formuliert habe, ähnlich wie bei der Schrumpfniere, eine hepatotische, hepatitische und angliosklerotische Form unterschieden werden kann. Aber immerhin kann man doch gerade bei der Leberzirrhose eine Reihe von Veränderungen herauschälen, die, wenn auch in sehr verschiedenem Grade sich meist miteinander verbinden, und so die Organvergrößerung bewirken: Verdickung und Vermehrung der Retikulumfasern, Wucherung des perivaskulären und trabekulären Bindegewebes, Speicherung von Lipoiden (Abb. 4) und Eisen, Zelleinwanderungen und Wucherungen und den im Gegensatz zu früher vielleicht jetzt etwas zu sehr in den Hintergrund gestellten Blutstauungen und Blutungen.

Nur einige Projektionen mögen ihnen einen Teil dieser Veränderungen veranschaulichen, von denen die Zellveränderungen gegenüber denen der Stützfasern etwas stiefmütterlich behandelt worden sind (Abb. 5).

Die Befunde zeigen, dass, wie Eppinger es ausgedrückt hat, die Milz „im Krankheitsbilde bis zu einem gewissen Grade eine Selbständigkeit besitzt“, d. h. nicht von den Leberveränderungen abhängig ist, wenigstens nicht unmittelbar und nicht hinsichtlich aller Befunde.

In noch viel höherem Maße ist dies von der Bantischen Milz behauptet worden, bei der ja umgekehrt die Leberveränderungen das zweite sein soll. Das ist freilich immer zweifelhafter geworden, wie es ja immer noch umstritten ist, ob die Bantische Krankheit eine Erkrankung eigener Art ist. Eins haben aber die neueren Untersuchungen bisher ergeben, dass zwischen den Milzveränderungen bei Banti und bei Leberzirrhose höchstens ein Gradunterschied besteht. Banti selbst will das wesentliche in einer sich am stärksten in den Milzknötchen

abspielenden Bindegewebszunahme — der sogenannten Fibroadenie — sehen. Die Untersuchungen Eppingers, Dürs und meine eigenen haben aber selbst das kaum bestätigen können. Freilich ist das zur Verfügung stehende Material kein grosses und es scheint, als ob selbst in Italien die Banti-Krankheit immer seltener wird. Ich selbst verfüge nur über im ganzen fünf Fälle, die ich mit neueren Methoden habe untersuchen können, die nach dem klinischen und anatomischen Befund als echter Banti angesehen werden dürfen. Einen Fall davon verdanke ich Herrn Kollegen Pick und einen zweiten durch Vermittlung meines italienischen Schülers Dr. Battaglia, Herrn Prof. Cesa-Bianchi in Florenz, wozu noch einige mikroskopische Präparate Bantis selbst kommen, die ich durch Vermittlung von Dr. Battaglia erhielt und noch in verschiedener Weise umfärben konnte. Die Präparate Bantis beziehen sich auf die von ihm unterschiedenen drei Stadien, in ihnen waren aber merkwürdigerweise die Zunahme der kollagenen Fasern in den Lymphknötchen im ersten Stadium stärker als im dritten und auch sonst ist in keinem meiner Fälle ein wirklich hochgradiger Unterschied gegenüber den Veränderungen bei Leberzirrhose nachzuweisen gewesen. Auch die sogenannte „Sinushyperplasie“, die Dürs in den Vordergrund stellt und die auch nach Nishikawa bei der Leberzirrhose mehr in den Hintergrund treten oder wenigstens unregelmäßiger sein soll, scheint mir kein durchgreifender Unterschied zu sein, ebensowenig die Atrophie der Knötchen. Eher noch ist zugegeben, was Nishikawa hervorhebt, dass bei Banti die Eisenpigmentspeicherungen fehlen, wozu ich nach meinen wenigen Fällen noch hinzufügen könnte, dass auch eine derartige Mannigfaltigkeit von Zellansammlungen — Plasmazellen, oxyphile und Mastzellen — wie sie bei der Leberzirrhose häufig ist, bei Banti fehlt. Aber das sind doch alles so geringfügige Unterschiede, dass sich aus ihnen weder eine Sonderstellung der Veränderungen, noch eine Rolle der Milz als Ursprungsstätte der Gesamtkrankheit begründen lässt.

Aus der Gruppe der Milzvergrößerungen bei chronischen Infektionen greife ich nur zwei heraus, weil sie zu grundsätzlichen Erörterungen Anlass geben. Die bei der Endocarditis lenta und die tuberkulöse Splenomegalie. Bei der Endocarditis lenta ist bekanntlich die Milz in sehr erheblichem Grade vergrössert — in mehr als 70 Fällen meines Materials betrug das Durchschnittsgewicht fast das fünffache des normalen, und es kamen Fälle vor, in denen mit auf Grund der ausserordentlichen Milzvergrößerung (Gewichte von über 2200 g) im Leben die Diagnose auf eine Leukämie gestellt war. Gleichlaufende Beziehungen zwischen Krankheitsdauer und Grad der Milzvergrößerung liessen sich nicht nachweisen; so konnten in Fällen von 2—3jähriger Krankheitsdauer Gewichte von 4—500 g, in solchen von 6monatiger Dauer Gewichte von 1000 und 1650 g und in einem Falle von 6½jähriger Dauer ein Gewicht von 900 g festgestellt werden. Dagegen bestehen gewisse Beziehungen zwischen Art der Herzklappen- und Art der Milzveränderungen. Je mächtiger und weicher die Hervorragungen der Herzklappen sind, um so ausgeprägter und mannigfaltiger sind die

embolischen Veränderungen in der Milz — kleine Nekrosen und typische Infarkte in den verschiedensten Entwicklungsstufen. Die Gesamtvergrößerung ist in allen Fällen besonders verwickelter Natur und wir können hier vier verschiedene Gruppen von Veränderungen unterscheiden: 1. Die mit Kreislaufstörungen in Zusammenhang stehenden; in erster Linie die embolischen Veränderungen verschiedener Ausdehnung und Alters (Infarktnarben, vernarbende und frische Infarkte), die akuten und chronischen Stauungsvorgänge. 2. Die Speicherungs- und Ablagerungsvorgänge von Eisenpigment und Lipoiden in durchaus wechselnder Stärke und Lokalisation. 3. Die auf akuten Nachschüben beruhenden „septischen“ Veränderungen, bestehend in starker Blutüberfüllung, Ansammlung von oxydasehaltigen Zellen (neutro- und oxyphilen Leukozyten), Plasmazellen und mitunter reichlicher Einschwemmung von Knochenmarkszellen, besonders Megakaryozyten und 4. Die hyperplastischen Veränderungen. Gerade diese sind die bemerkenswertesten und auch noch am wenigsten geklärten, weil auf ihnen doch wohl die starke Milzvergrößerung in erster Linie beruht. Untersucht man nämlich die Endokarditismilzen sehr gründlich und betrachtet vor allem die Abschnitte, in denen die drei ersten Gruppen der Veränderungen, besonders die herdförmigen fehlen, und diese Abschnitte sind in vielen Fällen am ausgedehntesten, so findet man hier den Gesamtaufbau des Organs nicht wesentlich veränderte. Man findet also ein im wesentlichen normales, aber umfangreicheres Organ, und es erhebt sich die Frage, die auch für die normalen Wachstumsvorgänge merkwürdigerweise noch nicht gelöst, ja überhaupt eingehend bearbeitet ist — beruht die Vergrößerung des ganzen auf Vergrößerung oder auf tatsächlicher Zunahme — Vermehrung — der einzelnen Bestandteile — Hypertrophie oder Hyperplasie? Ich glaube, dass Überlegungen für die normalen, wie für die hier in Betracht kommenden krankhaften Vergrößerungen unbedingt zur Annahme einer Hyperplasie führen müssen. Bedenkt man, dass das Gewicht der Erwachsenenmilz das 14—15fache, das der Erwachsenenleber ungefähr das 15—16fache der entsprechenden Neugeborenenorgane beträgt, so kann man es als ganz sicher hinstellen, dass diese Gewichtszunahme nicht auf einer Größenzunahme der einzelnen Zellen beruht, denn diese sind bei Erwachsenen höchstens doppelt so gross; finden wir nun bei der Endokarditis eine weitere Zunahme, die zwischen dem 4- bis beinahe 20fachen schwankt, so bleibt tatsächlich nichts anderes übrig, als hier neben den Speicherungs- und Einschwemmungsvorgängen einen Zellvermehrungsvorgang für die Vergrößerung verantwortlich zu machen.

Weit einfacher liegen die Verhältnisse bei der tuberkulösen Splenomegalie, insofern, als hier die Vergrößerung ganz überwiegend durch die tuberkulösen Einlagerungen hervorgebracht wird. Diese an sich recht seltenen Fälle — die meisten Erfahrungen scheinen die Franzosen darüber zu besitzen — sind durch gewaltige Vergrößerungen und Gewichtszunahmen ausgezeichnet. Maße von 35—12—8 cm und Gewichte von 2—4 kg sind beobachtet. Man kann trotz der ver-

hältnismäßig kleinen Zahl der Beobachtungen doch vier Gruppen unterscheiden: die indurierende, die hämorrhagische, die disseminierte miliare und die grossknotige. Die beiden letzten sind teils durch die ungeheure Zahl verhältnismäßig kleiner, teils durch die ausserordentliche Grösse zahlreicher Tuberkel bei Vernichtung des grössten Teils des Milzgewebes ausgezeichnet; bei den beiden ersten Formen ist vom Milzgewebe mehr erhalten und es findet sich eine starke Bindegewebsvermehrung oder zahlreiche grosse Blutungen. Allen Fällen ist gemeinsam, dass die Milz das bei weitem am stärksten tuberkulös erkrankte Organ ist, daneben meist nur noch die Leber oder Bauchlymphknoten befallen sind — in Naegelis Fall scheint sogar wirklich eine isolierte Milztuberkulose vorgelegen zu haben, in V. Fischers Fall (Maße 30—18—12; Gewicht 1350 g) war nur noch ein alter tuberkulöser Herd in der linken Lungenspitze vorhanden — ferner die verhältnismäßig grosse Gutartigkeit der Tuberkulose. In einem meiner Fälle, wo Tierversuche mit den Milzstückchen vorgenommen wurden, waren die Meerschweinchen noch 2½ Monate nach der Impfung gesund, in einem von Goebel operierten Fall, wo die Milz 1050 g wog und eine disseminierte miliare indurierende Tuberkulose bestand und auch in der Leber miliare Tuberkel vorhanden waren, lebte der Operierte noch 7 Jahre nach der Entmilzung in sehr gutem Gesundheitszustand. Ausgezeichnet sind diese Fälle meist auch durch schwere Veränderungen des Blutbildes, die man vielleicht mit einer infolge der schweren Schädigung des Milzgewebes in Zusammenhang stehenden vermehrten Tätigkeit des Knochenmarks in Verbindung bringen kann. — Ich wende mich endlich nun zu den durch Stoffwechselstörungen bedingten Milzvergrößerungen. — Bei den bei Fettsucht und Diabetes vorkommenden handelt es sich im wesentlichen um eine durch Speicherung von Lipoiden bedingte Schwellung und eine entweder herdförmige oder gleichmäßig ausgebreitete Lipoidzellenhyperplasie, d. h. Wucherung von Retikulumzellen mit starker Ablagerung von Lipoiden. Bemerkenswert, dass auch, ohne dass es zu diesen stärkeren morphologischen Veränderungen kommt, der Lipoidgehalt der Milz bei Diabetes um das Dreifache zugenommen haben kann.

Das pathologisch-anatomische und histologische Bild der Gaucher- und Niemann-Pickschen Krankheit ist durch die Untersuchungen Picks in ausgezeichneter Weise festgesetzt und auch die chemische Seite durch seine und Lorenz-Eppsteins und Liebs Befunde geklärt worden. Die seltene Gaucherkrankheit entwickelt sich zweifellos auf Grund einer Konstitutionsanomalie und führt zu Milzvergrößerungen, die selbst die bei der myeloischen Leukämie fast übertrifft. Gewichte bis zu 8100 g sind beobachtet und das Durchschnittsgewicht von 36 Fällen war 2170 g, das deswegen erheblich höher als das von mir oben angegebene Durchschnittsgewicht von 2100 g bei myeloischer Leukämie ist, weil unter diesen Fällen 3 Säuglinge und 12 Kinder im Alter von 3½—15 Jahren waren. Der grobanatomische Befund ist ausgezeichnet durch das Verwischensein der Bälkchen- und Lymphknötchenzeichnung und die eigenartige Besprenkelung und Bestäubung, die durch oft dicht aneinander-

stehende grauweiße und graurosa gefärbte Fleckchen und Streifen, ja netzartige Bildungen hervorgerufen wird. Daneben kommen rote und weiße Infarkte, grosse rote durchbrochene (kavernöse) und harte, derbe, weiße bis walnussgrosse Knoten vor. Die Einsprenkelungen beruhen auf der Anwesenheit der in unregelmäßigen Nestern, Feldern und Alveolen angeordneten Gaucherzellen, bis  $80\ \mu$  grossen epithelähnlichen, vielgestaltigen Zellen, deren Zellinhalt mit sauren Anilinfarbstoffen nur sehr schwach, durch Anilinblau dagegen stark gefärbt wird. Die Bälkchen der Milz zeigen meist keine Veränderungen, die Knötchen sind gewöhnlich verkleinert und an Zahl vermindert. Die histochemischen und chemischen Untersuchungen ergaben, dass in den Gaucherzellen weder Neutralfette noch Cholesterin und Lezithin in nennenswerter Menge vorhanden sind, dagegen ein phosphorfreier, in Wasser quellbarer, zu den Zerebrosiden gehöriger, Kerasin genannter Körper, auf dessen Anwesenheit und starker Quellbarkeit wahrscheinlich die ungewöhnliche Grösse der Gaucherzellen beruht.

Die noch sehr viel seltenere Niemann-Picksche Splenomegalie ist bisher fast ausschliesslich bei der ostjüdischen Rasse und nur bei ganz jungen Kindern im Alter von 7—18 Monaten beobachtet worden. Daher ist natürlich das Durchschnittsgewicht sehr viel geringer als beim Gaucher: 173,4 g, aber doch auch 8—9mal höher als der Durchschnitt, während beim Gaucher allerdings das Durchschnittsgewicht 15—16mal über dem Durchschnitt ist. Die Zellen sind mehr gleichmäßig in der Milz zerstreut, höchstens in Säulen und Haufen zwischen den Sinus angeordnet; sie sind etwas kleiner als die Gaucherzellen, höchstens  $60\ \mu$  gross, ihr Zelleib ist oft schaumig und mit Anilinblau nur schwach, mit sauren Anilinfarbstoffen dagegen stärker färbbar. Besonders gegensätzlich ist aber, dass bei der Niemann-Pickschen Milzvergrößerung die Zellen regelmäßig Lipide und zwar Neutralfette mit starker Beimischung von Phosphatiden enthalten. —

Eine Übereinstimmung besteht aber in der Hauptsache wenigstens in der Herkunft der Gaucher- und Niemann-Pickzellen. Durch Picks Untersuchungen, namentlich durch die Beziehungen zu Blutgefässen, ist nämlich erwiesen, dass die Gaucherzellen nicht aus den Sinusendothelien, sondern nur aus den Zellen des Pulparetikulums und allenfalls noch den Adventitial- und perivaskulären Zellen der Arteriolen hervorgehen. Das gleiche gilt in der Hauptsache auch für die Niemann-Pickzellen, wenn auch hier ausnahmsweise eine Beteiligung der Sinusendothelien vorkommen mag, wie es Wahl und Schweisser behaupten. — Sehr bemerkenswert ist ferner der Befund, dass die Gaucherzellen ebenso wie die Retikulumzellen Eisen fast gar nicht speichern, während dicht daneben die Sinusendothelien meist reichlich Eisen enthalten. — Bei beiden Erkrankungen ist die Milzveränderung, wenn sie auch noch so sehr in den Vordergrund tritt, nur Teilerscheinung einer Allgemeinerkrankung, die beim Gaucher sich — ich will mal der Kürze halber den Ausdruck brauchen — auf die „obligaten“ Speicherzellen (Retikulumzellen) in Milz, Knochenmark-Lymphknoten beschränkt, während sie

beim Niemann-Pick bei weit rascherem Verlauf auch die „fakultativen“ Speicherzellen, die Epithelien der Leber, Niere, Nebennieren, Schilddrüse usw., ja selbst quergestreifte und glatte Muskelfasern ergreift.

Grundsätzlich sind die Erfahrungen bei diesen beiden Gruppen von Milzvergrößerung deswegen von Bedeutung, weil sie zeigen, dass die Aufstellung eines einheitlichen „retikuloendothelialen Stoffwechselapparates“, die gerade bei den Klinikern zu rasch Beifall und Eingang gefunden hat, nur in sehr beschränktem Maße berechtigt ist, und dass Retikulumzellen und Endothelien gerade bei vielen in Speicherungen zum morphologischen Ausdruck kommenden Stoffwechselstörungen sich unabhängig und abweichend voneinander verhalten. In dieser Hinsicht ist auch recht bemerkenswert, dass nach den neuesten Untersuchungen von Mallory und Parker die sogenannten Retikulumzellen nichts anderes sind als Bindegewebszellen, die Retikulumfasern von diesen gebildet werden, während die Endothelien faserige Zwischensubstanz zu bilden ausserstande sind.

Es könnte nun zum Schluss scheinen, als bestände zwischen den Erfahrungen der pathologischen Anatomie, in der immer wieder die Milzvergrößerungen als Teilerscheinungen allgemeiner Erkrankungen oder wenigstens abhängige Veränderungen geschildert werden, und den Erfahrungen der Klinik, die bei manchen Erkrankungen durch die Entmilzung wesentliche Erfolge erzielen konnte, unlösbare Widersprüche bestehen.

Sicher ist das nicht der Fall, schon deswegen nicht, weil durch die anatomischen Veränderungen der Milz wichtige Körperleistungen und Wechselbeziehungen gestört werden und die Erfolge der Milzentfernung mit darauf beruhen können, dass andere Stoffwechsel und Kreislauf günstig beeinflussende Kräfte nun freigemacht werden. Die Wirkung akuter und chronischer Milzveränderungen auf den Gesamtkörper, die Wechselbeziehungen zu anderen Organen, besonders Knochenmark und gesamtes lymphatisches System, ist ein Gebiet, das von mir nur gestreift werden konnte und dessen Erforschung auch noch sehr in den Anfängen steckt. Vereinigung chemischer, klinischer, experimenteller und morphologischer Untersuchungen wird hoffentlich in der Zukunft hier grössere Klarheit schaffen.

CI.

## Milz und Kreislauf.

Von

Prof. Hans Eppinger (Freiburg i. Br.).

Mit 2 Abbildungen.

Die bekannten Untersuchungen von Barcroft haben uns vor neue Tatsachen gestellt; sie haben für uns Ärzte eine ganz allgemeine Bedeutung, denn sie wirken sich nicht nur für die Milzpathologie aus, sondern ziehen viel weitere Kreise, indem sie sogar imstande sind, unsere Anschauungen über manche Kreislaufstörungen weitgehend zu ändern.

Der Ausgangspunkt, warum Barcroft gerade der Milz seine besondere Aufmerksamkeit zuwendete, war folgende Beobachtung: als eine wissenschaftliche Expedition von Cambridge ausging, um das Verhalten des Blutes in grossen Höhen zu studieren und sie die Absicht hatten Untersuchungen vor und nach Besteigen der Anden vorzunehmen, wurden unter anderem auch Blutmengenbestimmungen nach dem Kohlenoxydverfahren durchgeführt; schon während der Seereise zeigten sich beträchtliche Unterschiede; zunächst war die Blutmenge 4,6 Liter; als man sich dem Äquator näherte, stieg der Wert fast auf 6,5 Liter, um in Peru wieder auf 5,3 Liter zu fallen; der einzige Faktor, der zu diesen Veränderungen des Hämoglobingehaltes in Beziehung gebracht werden konnte, war die Temperatur; um die Richtigkeit dieser Annahme zu überprüfen, wurden in Cambridge Versuche in einer Glaskammer vorgenommen, deren Innentemperatur beliebig geändert werden konnte; bei diesen Laboratoriumsversuchen kam man im Prinzipie zu ganz denselben Resultaten: in der Wärme nahm die Menge des Blutes zu, um bei niederen Temperaturen wieder abzufallen; da kaum mit der Möglichkeit einer innerhalb so kurzer Zeit einsetzenden Blutregeneration zu rechnen war, mussten zur Erklärung dieses eigentümlichen Befundes andere Verhältnisse ins Auge gefasst werden. Barcroft zog daher den einzig richtigen Schluss, dass es in unserem Körper auch Blutquantitäten geben müsse, die mit dem allgemeinen Kreislaufe bald in Kommunikation stehen, bald aber wieder ausgeschaltet werden können. Ebenso wie es Kohlehydrat- oder Fettdepots gibt, sollen in unserem Körper auch Blutreserven vorkommen, die manchmal in Anspruch genommen werden, bei anderer Gelegenheit aber wieder ausserhalb des allgemeinen Kreislaufes zu stehen kommen.

Als Ort einer solchen Blutablagerung kann in erster Linie nur die Milz angesehen werden; um dies zu beweisen, wurde von Barcroft folgender Versuch durchgeführt: Tiere wurden in einem Gefässe gehalten, dessen Innenluft ca. 0,1% Kohlenoxyd enthielt; wegen der bekannten Affinität des Kohlenoxydes zum Hämoglobin, zeigte das arterielle Blut bereits nach kürzester Zeit eine Sättigung von 35%; wurden die Tiere in diesem Stadium rasch getötet und nunmehr im Milzvenenblute eine Bestimmung des Kohlenoxydgehaltes vorgenommen, so erwies sich dasselbe von Kohlenoxyd frei; Voraussetzung eines solchen Ergebnisses war die vollkommene Ruhe des Tieres; wurde dagegen das Tier durch Reize veranlasst, intensive Bewegungen auszuführen, so zeigte sich im Milzblute doch Kohlenoxyd; ein wesentlicher Unterschied zwischen peripherem und Milzblute bestand bei Tieren, die sich lebhaft bewegten, nicht mehr.

Es ist uns von Barcroft noch ein anderer Weg gezeigt worden, um die Bedeutung der Milz für den Kreislauf speziell während der Arbeit zu demonstrieren; wird die Milz eines Hundes operativ vor die Laparotomie-wunde gelagert und hier durch Nähte fixiert, so dass sie nach wie vor mit dem Gesamtorganismus durch Gefässe in Verbindung steht, so lassen sich nunmehr alle Schwankungen in der Milzgrösse schon durch

blosse Besichtigung verfolgen; wird jetzt ein solches Tier zur Arbeit gezwungen, so lässt sich feststellen, dass es bei jeder grösseren Muskelanstrengung zu einer wesentlichen Verkleinerung der Milz kommt.

Die Milz muss daher als ein Organ angesehen werden, in dem sich Blut befindet, das bei Ruhe wahrscheinlich kaum mit der allgemeinen Zirkulation in Verbindung stehen dürfte, während sich bei der Arbeit in der Milz gleichsam Türen öffnen, auf dass Blut aus der Milz heraus-, aber auch hineinströmen kann. Nur so lässt es sich erklären, dass die Milz auf der einen Seite sich während der Arbeit verkleinert und auf der anderen doch wieder Kohlenoxyd hineingelangt.

Diese beiden wichtigen Befunde besagen aber auch, dass wir in unserem Organismus mit zweierlei Blutmengen zu rechnen haben — es gibt ein zirkulierendes und ein deponiertes Blut; das zirkulierende Blut tritt mit dem durch die Atmung aufgenommenen Kohlenoxyd in unmittelbare Verbindung, während die deponierte Blutmenge durch irgend welche Vorrichtungen mit dem freien Kreislaufe nicht kommuniziert und daher sich auch mit dem Kohlenoxyd nicht paaren kann; als eine Ablagerungsstätte für momentan nicht zirkulierendes Blut muss die Milz angesehen werden; scheinbar sind es — soweit bis jetzt bekannt — zwei physiologische Faktoren, die bestimmend auf das zirkulierende Blut in unserem Organismus Einfluss nehmen können, es ist dies die Muskel-tätigkeit und die Aussentemperatur.

Da wir somit mit der physiologischen Tatsache rechnen können, dass das zirkulierende Blutquantum eine schwankende Grösse darstellt, die bald grösser, bald kleiner eingeschätzt werden muss, so ergeben sich daraus auch für die allgemeine Kreislaufpathologie weitgehende Konsequenzen; eine Unzahl von Fragen auf diesem Gebiet drängen sich auf, die von diesem Gesichtspunkte aus eine Klärung erwarten.

Wenn tatsächlich das gegenseitige Verhältnis zwischen zirkulierender und deponierter Blutquantität in der Pathologie eine so grosse Rolle spielen sollte, so müsste sich dies ganz besonders deutlich im Verlaufe eines Kollapses zeigen lassen; bekanntlich handelt es sich dabei um eine Störung, bei der zu wenig Blut in das Herz gelangt und dementsprechend auch nur wenig Blut an die Peripherie abgegeben werden kann; die Ursache des zu geringen Angebotes ist nicht in einer Schädigung des Herzens zu suchen, nachdem venöse Stauungen nirgends zu sehen sind — selbst die normale Venenfüllung scheint verschwunden; alles drängt vielmehr zu der Vorstellung, dass das Blut irgendwo im Körper zurückgehalten und deswegen der Zirkulation entzogen wird. Nichts lag näher als anzunehmen, dass vielleicht während des Kollapses Blut in Depots zurückgehalten wird, und dass die eigentliche Ursache der mangelhaften Blutfüllung des Herzens in einer Verminderung der zirkulierenden Blutmenge zu suchen wäre.

Die Beantwortung dieser Frage, die nur unter Zuhilfenahme des Kohlenoxydverfahrens eindeutig erledigt werden konnte, liess sich teils am Krankenbette, teils experimentell durchführen; wenn wir dieses Problem zunächst experimentell überprüften, so scheint dies auf Grund

der einfacheren Versuchsbedingungen begründet; denn das klinische Bild des Kollapses ist nicht so scharf umrissen, ausserdem stehen uns typische Fälle nicht so leicht zur Verfügung.

Vergiftet man nach der Vorschrift von Biedl und Kraus Hunde mit entsprechenden Pepton Dosen, so entwickelt sich ein typisches Krankheitsbild, das den Voraussetzungen eines Schockes vollkommen entspricht: der arterielle Druck fällt akut ab, das Herz verkleinert sich, es läuft leer, die grossen Venen kollabieren, weil kaum Blut in ihnen zu finden ist; infolge der Gehirnanämie entwickelt sich Bewusstlosigkeit, Kot und Harn gehen spontan ab; das Tier kühlt aus. Ein ähnliches Krankheitsbild lässt sich auch durch Histaminvergiftung erzielen.

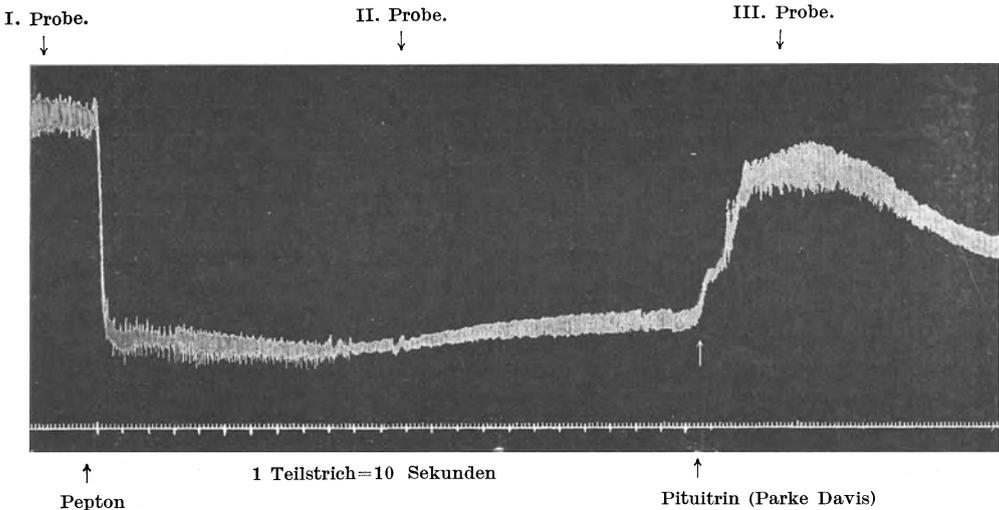


Abb. 1. Abfall des Blutdruckes von 175 mm Hg auf 50 mm Hg.  
 Zirkulierende Blutmenge bei Probe I = 1000 ccm,  
 " " " " II = 459 ccm,  
 " " " " III = 820 ccm.

Pick und Mautner dachten an die Möglichkeit eines Klappenmechanismus, der in den verschiedenen Organen in Tätigkeit tritt und den regulären Abfluss des Blutes bremsen kann; wenn auch von Pick und Mautner die Existenz eines zirkulierenden und deponierten Blutquantums noch nicht so genau präzisiert wurde, so ergibt sich aus ihren Versuchen doch eine weitgehende Übereinstimmung mit der Annahme von Barcroft.

Wenn somit unsere Vorstellung richtig ist, dass es während des Kollapses aus irgendwelchen Gründen zu einer Verkleinerung der zirkulierenden Blutmenge kommt, so müsste sich dies während der Peptonvergiftung an Hand der Kohlenoxydmethode ganz besonders deutlich demonstrieren lassen.

Injiziert man entsprechend der Vorschrift von Biedl und Kraus einem Hunde 0,1 g Wittepepton intravenös pro Kilogramm Tier (in etwas Kochsalzlösung diluiert), so stürzt binnen kürzester Zeit (s. Abb. 1)

der arterielle Blutdruck meist auf unter die Hälfte des Anfangsdruckes; ermittelt man gleichzeitig auch den venösen Druck, so fällt er gleichfalls auf fast unmessbare Werte; das nach dem Fickschen Prinzip ermittelte Minutenvolumen zeigt ebenfalls eine beträchtliche Abnahme; untersucht man bei einem solchen Tiere, vor, während und nach dem Schock das zirkulierende Blutvolumen, soweit es durch das Kohlenoxydverfahren ermittelt werden kann, so ergibt sich eine vollständige Bestätigung unserer Annahme: das Volumen der zirkulierenden Blutmenge stürzt während des Peptonkollapses auf weit unter die Hälfte herab; bezüglich der Details der Versuchsergebnisse verweisen wir auf die Tabelle I; die hier gebrachten Beispiele sind aus einer grossen Versuchsreihe herausgegriffen, die einheitlich stets dasselbe Resultat ergeben haben. Auf Grund aller dieser Beobachtungen lässt sich somit sagen, dass während des Peptonschockes ein Teil des Blutes der allgemeinen Zirkulation entzogen wird und dass man daher vielleicht im Sinne von Pick und Mautner mit der Tätigkeit eines Klappenmechanismus zu rechnen hat, der das Blut in Depots zurückhält.

Tabelle I.

		Arterieller Blutdruck mm Hg	Venöser Blutdruck cm <sup>2</sup> H <sub>2</sub> O	Minuten- volumen cm <sup>3</sup>	Zirkulierende Blutmenge cm <sup>3</sup>
Versuch I	Vor dem Schock	175	12	1070	725
	Während des Schockes	70	3	380	318
Versuch II	Vor dem Schock	185	11	1806	971
	Während des Schockes	90	2	460	270

Barcroft konnte die Milz als Ablagerungsstätte des deponierten Blutes sicherstellen; in einer Reihe von Versuchen konnten wir uns davon überzeugen, dass es auch bei milzlosen Hunden gelingt, durch Peptoninjektionen einerseits Schock zu erzeugen und andererseits auch das zirkulierende Blutquantum in gleicher Weise herabzusetzen, wie uns dies für gesunde Tiere bereits bekannt ist; wir glauben daher über die Annahme von Barcroft hinausgehen zu müssen; wahrscheinlich ist die Milz nicht die einzige Stelle, die als Blutdepot in Frage kommt; an welchen Orten es sonst noch zu einer Deponierung von Blut kommen kann, ist zunächst von uns nicht weiter verfolgt worden.

Bevor wir an die Darstellung unserer Erfahrungen beim Menschen herangehen, sei zunächst einiges über die Untersuchungsmethode gesagt: die Bestimmung der Blutmenge mittels des Kohlenoxydverfahrens stösst auch beim Menschen auf keinerlei Schwierigkeiten; wenn dieses Verfahren bis jetzt in der Klinik so wenig Berücksichtigung gefunden

hat, so liegt dies wohl hauptsächlich in der Scheu vieler Kollegen vor der gasanalytischen Untersuchung; alle anderen Prinzipien zur Ermittlung des Kohlenoxydgehaltes im Blute sind wenig verlässlich; nur mittels des van Sleykeschen Verfahrens haben wir es in der Hand, den Kohlenoxydgehalt im Blute genau zu ermitteln; da die Respiration der nötigen Kohlenmenge nicht die geringsten unangenehmen Folgen nach sich zieht, so gestaltet sich diese Methode zu einem relativ einfachen Untersuchungsverfahren.

Der Vorteil der Kohlenoxydmethode gegenüber den verschiedenen Verfahren, die auf der Injektion eines Farbstoffes aufgebaut sind, ist hauptsächlich der, dass hier nur der Hämoglobingehalt erfasst wird; bei genauen Untersuchungen sollte man stets auch die Zahl der Erythrozyten berücksichtigen; hätten wir dies bei unseren Peptonversuchen getan, so wären die Unterschiede noch grösser, als wir sie oben angegeben haben.

Es musste vor allem klinisches Interesse erheischen, zu erfahren, wie gross sich bereits beim gesunden Menschen das gegenseitige Verhältnis zwischen zirkulierendem und deponiertem Blutquantum verhält; absolut genaue Zahlen waren nicht zu gewärtigen, aber ungefähre Vorstellungen zu erfahren, schien immerhin wünschenswert; wie bereits erwähnt, ist von Barcroft auf die mobilisierende Wirkung der Blutdepots durch Wärme und Arbeit hingewiesen worden; dies schien uns ein Weg, um auch in der Klinik darüber ein Urteil zu erhalten, ob und wieviel von den Blutdepots an das zirkulierende Blut abgegeben werden kann; als Prüfstein wählten wir zunächst den Einfluss der Wärme; technisch wurde dies so durchgeführt, dass der Patient in einen Schwitzkasten gebracht wurde; sobald die Temperatur im Kasten durchschnittlich 65°C erreicht hatte und der Patient hierselbst zirka 3 bis 5 Minuten lang gelegen, begann der eigentliche Versuch, der mit einer Punktion der Vena cubitalis endete.

Tabelle II.

	Alter	Körpergewicht kg	Normal		Wärme		Differenz Liter
			Blutmenge Liter	Körpergew.	Blutmenge Liter	Körpergew.	
				Menge %		Menge %	
I.	19	55	3,18	5,70	4,30	7,7	1,12
II.	26	63	3,26	5,17	4,35	6,9	1,09
III.	25	54	2,80	5,19	4,19	7,7	1,39
IV.	20	53	2,40	4,70	4,64	8,7	2,23
V.	40	49	3,18	6,30	4,23	8,2	1,05
VI.	21	53	2,81	5,40	3,98	7,5	1,17
VII.	69	60	3,68	6,10	4,31	7,1	0,63
		Mittel:	3,04	5,50	4,26	7,7	1,22

Wie aus Tabelle II zu ersehen ist, gelingt es auf diese Weise die zirkulierende Blutmenge eines gesunden Menschen um durchschnittlich 1,22 Liter Blut zu erhöhen; auf genaue Zahlen, die sich mit der prozentuellen Blutmenge in Relation zum Körpergewichte beschäftigen, wollen wir vorläufig nicht eingehen, da es dazu eines viel grösseren Beobachtungsmaterials bedarf.

Ein ähnlicher Einfluss war während der Arbeit zu verfolgen; die Arbeit, die die einzelnen Patienten zu leisten hatten, bestand in Rad-treten an einem Ergometer; in allen drei Fällen wurde dasselbe Arbeits-quantum vorgelegt; die Zunahme an zirkulierendem Blut bewegte sich innerhalb viel bescheidenerer Grenzen, als unter dem Einfluss der Wärme; immerhin können wir aber sagen, dass auch die Arbeit an die Blutdepots Anforderungen stellt und sie mobilisieren kann (Tabelle III).

Tabelle III.

	Alter	Körper- gewicht kg	Ruhe		Arbeit		Differenz Liter
			Blut- menge Liter	Körpergew. Menge %	Blut- menge Liter	Körpergew. Menge %	
I.	52	58	3,72	6,4	4,28	7,20	0,56
II.	28	60	3,18	5,3	3,72	6,20	0,54
III.	37	60	3,21	5,4	3,75	6,25	0,54
		Mittel:	3,37	5,7	3,92	6,55	0,54

Unsere Tierversuche haben uns gezeigt, dass es auch bei milzlosen Tieren gelingt, durch den Peptonschock grössere Blutmengen zum Verschwinden zu bringen; unbedingte Beweise, dass das Plus an Blut, das sich während der Wärme und während der Arbeit des gesunden Menschen in Form der zirkulierenden Blutmenge entwickelt, nur aus der Milz stammen muss, kann nach den bisherigen Erfahrungen weder im einen noch im anderen Sinne beantwortet werden; es war daher sehr erwünscht, den Einfluss der Arbeit und der Wärme auch bei einem milzlosen Menschen zu überprüfen; der Mann, bei dem wir diese Versuche durchführen konnten, wurde wegen eines Magenleidens operiert;

Tabelle IV. Milzloser Mensch (75 kg) 40 Jahre.

	Blutmenge Liter	Körpergewicht Menge %	Differenz gegenüber der Norm
Normal . . . . .	3,68	4,90	—
Wärme . . . . .	4,53	6,04	0,85
Arbeit . . . . .	4,26	5,60	0,58

während der Operation wurde die Milzvene verletzt; die schwere Blutung konnte erst nach Exstirpation der sonst gesunden Milz zum Stillstand gebracht werden; die Operation erfolgte vor zirka einem Jahr.

Wie aus der Tabelle IV zu entnehmen ist, zeigt sich bei diesem milzlosen Menschen unter dem Einflusse der Arbeit und der Wärme eine ganz ähnliche Änderung der zirkulierenden Blutmenge, wie wir sie beim normalen Menschen ermitteln konnten.

Vielleicht erweist sich das Plus an zirkulierendem Blut nicht so hochgradig, aber der Mann war auch sonst schwächlich, so dass ein unbedingter Parallelismus zu unseren normalen Kontrollfällen nicht zu erwarten war. Jedenfalls verfügt auch der milzlose Mensch über Blutreserven, aus denen er während der Arbeit und bei der Erwärmung seines Körpers zur Erhöhung seiner zirkulierenden Blutmenge schöpfen kann.

Sowohl die Versuche an milzlosen Tieren, als auch bei einem splenektomierten Menschen würden also besagen, dass die Milz kaum das alleinige Organ sein kann, in dem sich das deponierte Blut aufgestapelt findet; offenbar müssen wir auch mit Existenz von Depots in anderen Organen rechnen.

Das Problem der zirkulierenden und deponierten Blutmenge und der Zusammenhang dieser Frage mit verschiedenen Fragen der Pathologie erfordert ein ausgedehntes Studium; ein abschliessendes Urteil lässt sich erst nach Überprüfung eines grossen, klinischen Materials fällen; vorläufig möchten wir nur über einzelne Beobachtungen berichten:

1. Im Fieber — wir wählten das Malariafieber — ist auf der Höhe der Temperatursteigerung das zirkulierende Blutquantum erhöht, um in der Remission wieder abzufallen.

2. Bei länger wählender Narkose, speziell, wenn dazu auch Chloroform verwendet wird, kommt es zu einer starken Herabsetzung der zirkulierenden Blutmenge.

3. Im Kollaps, wie er von uns bei Hypertonien und im Verlaufe einer Pneumonie beobachtet wurde, erweist sich die Blutmenge, soweit sie durch Kohlenoxyd zu erfassen ist, stark herabgesetzt; während der Erholung steigt die Blutmenge wieder an.

4. Im Coma diabeticorum haben wir die kleinsten, zirkulierenden Blutmengen nachweisen können; sobald sich der Mensch davon unter dem Einflusse von Insulin erholt, beginnen sich allmählich wieder normale Verhältnisse einzustellen.

5. Bei schweren Verbrennungen ist ebenfalls die mit Kohlenoxyd erfassbare Blutmenge auf ein Minimum reduziert.

6. Es erschien wünschenswert, auch bei Hypertonien das zirkulierende Blutquantum zu studieren; die sieben von uns berücksichtigten Fälle waren reine Formen, also Fälle ohne schwere Mitbeteiligung der Nieren. Da es wünschenswert war, auch bezüglich der Grösse des deponierten Blutquantums eine Vorstellung zu erlangen, so wurden alle

Tabelle V.

	Alter	Körper- gewicht	Blutdruck	Ruhe		Wärme		Differenz Liter
				Blutmenge Liter	Körpergew.	Blutmenge Liter	Körpergew.	
					Menge %		Menge %	
I.	17	49	188	3,71	7,0	4,42	8,8	0,71
II.	35	53	190	3,89	7,3	4,01	7,6	0,12
III.	46	96	200	4,36	4,5	4,38	4,5	—
IV.	55	75	200	4,95	6,6	4,97	6,6	—
V.	58	98	260	4,68	4,7	5,11	5,2	0,43
VI.	60	66	185	4,82	7,3	4,96	7,5	0,11
VII.	52	58	220	4,08	7,0	4,18	7,2	0,10
Mittel:				4,35	6,3	4,57	6,77	0,22
Normal:				3,04	5,5	4,26	7,70	1,22

Fälle auch unter dem Einflusse eines Glühlichtbades verfolgt. Tabelle V fasst unser Zahlenmaterial zusammen; wenn es auch kaum gestattet ist, aus sieben Beobachtungen weitgehende Schlüsse abzuleiten, so erscheint es auf Grund der hier gebrachten Zahlen ausserordentlich auffällig, dass die zirkulierende Blutmenge beim Hypertoniker durchschnittlich grösser ist als bei den entsprechenden normalen Kontrollpersonen; vielleicht noch bedeutungsvoller scheint uns die Beobachtung, dass sich durch Hitzewirkung aus den Blutdepots nur wenig mehr Blut herauslocken lässt; fast hat es den Eindruck, als würde der Hypertoniker dauernd zirkulatorisch unter Bedingungen leben, wie man dies für den normalen Menschen nur bei der Arbeit oder unter dem Einflusse der Wärme sieht; vielleicht ist die zirkulierende Blutmenge deswegen so gross, weil die Depots nur wenig fassen können. Inwiefern es gestattet ist, daraus Beziehungen zur Entstehung des hohen Blutdruckes abzuleiten, soll nicht weiter diskutiert werden; immerhin ist es auffällig, wie spätere Untersuchungen noch zeigen werden und wie dies zum Teil auch aus den Peptonversuchen abgeleitet werden kann, dass fast alle Medikamente, die den arteriellen Druck in die Höhe treiben, auch das zirkulierende Blutquantum vermehren. Fast sieht es so aus, als bestünde ein Antagonismus zwischen Kollaps und Hypertonie. Jedenfalls erscheint es geboten, die verschiedensten Kreislauffragen unter dem Gesichtswinkel des zirkulierenden und deponierten Blutquantums zu überprüfen.

Wir waren auch bemüht, vom pharmakologischen Standpunkte aus die hier aufgerollte Frage zu diskutieren; zunächst erscheint es wünschenswert, ebenfalls unter experimentellen Bedingungen nachzusehen, welche Medikamente überhaupt einen Einfluss auf das zirkulierende Blutquantum nehmen; die bekannten, in der Klinik vielfach zur Bekämpfung

eines Kollapses herangezogenen Medikamente zeitigen am normalen Tiere kaum Ausschläge; wohl ergeben sich aber deutliche Wirkungen, wenn man sie während einer Drucksenkung, also z. B. in bestimmten Stadien des Peptonschockes untersucht.

Bereits Biedl und Kraus, die zuerst auf die Beziehungen des Peptons zum Schock aufmerksam gemacht haben, waren bemüht, durch Medikamente die Blutdrucksenkung, die sie allein studierten, zu beeinflussen, nach ihrer Ansicht gibt es nur ein Mittel, das den darniederliegenden Blutdruck heben kann, es ist dies das Bariumchlorid; von der Richtigkeit ihrer Angaben konnten wir uns überzeugen; solange der Blutdruck im Anschlusse an eine Peptonvergiftung völlig darnieder liegt, ist nur Bariumchlorid wirksam; zeigt aber die Blutdruckkurve bereits Neigung zur Steigerung, vgl. Abb. 1, dann sind die verschiedensten Medikamente wirksam; allerdings mussten wir, um eine Wirkung überhaupt entfalten zu können, zu grossen Dosen greifen; da es uns zunächst nur um die Beantwortung der Frage ankam, welche Medikamente überhaupt die zirkulierende Blutmenge beeinflussen, so genügten uns diese Resultate; immerhin erscheint es berücksichtigenswert, dass die zirkulierende Blutmenge schon zu steigen anfängt, sobald sich der Blutdruck zu heben beginnt; insofern möchten wir bei der Analyse der unterschiedlichen Pharmaca in ihrem Einflusse auf den Kreislauf nicht nur die Menge des zirkulierenden Blutes berücksichtigen wissen, sondern vor allem auch dem Blutdrucke unsere besondere Aufmerksamkeit schenken; Änderungen des Blutdruckes wie sie z. B. in Abb. 1 nach Injektion von Pituitrin zu sehen sind, können unmöglich als spontane Besserungen gedeutet werden, sie müssen ganz sicher mit dem Medikamente im Zusammenhange stehen.

Tabelle VI.

	Blutdruck mm Hg			Blutmenge		
	Vor dem Schock	Während des Schockes	Unter dem Einfluss der Medikamente	Vor dem Schock	Während des Schockes	Unter dem Einfluss der Medikamente
Adrenalin . . .	146	48	180	1040	505	980
Hexeton . . .	170	42	135	1380	735	1030
Bariumchlorid	152	58	180	725	318	868
Strychnin . . .	170	48	190	983	270	879
Pituitrin . . .	180	36	120	1000	459	868
Wärme . . .	180	70	85	860	410	510
Kohlensäure . .	170	35	68	1000	608	876

Unter Berücksichtigung des eben Gesagten und der in Tabelle VI zusammengestellten Zahlen muss man annehmen, dass viele Medikamente, die erfahrungsgemäß einen ausserordentlich günstigen Einfluss zur Ver-

hütung und auf die Behandlung des menschlichen Kollapses haben, auch den Peptonschock bessern können und gleichzeitig damit auch eine Zunahme des zirkulierenden Blutes bedingen. Wenn wir uns von dem Gedanken leiten lassen, dass es während des Kollapses zu einer Verminderung der zirkulierenden Blutmenge kommt, so erscheint es völlig gerechtfertigt, zur Bekämpfung dieses Zustandes Medikamente heranzuziehen, die pharmakologisch geprüft, die Eigenschaft haben, aus den Blutdepots Blutmenge zu mobilisieren; die ärztliche Erfahrung und die experimentelle Beobachtung stimmen in dieser Beziehung völlig überein; denn alle die Mittel, die wir zur Bekämpfung eines Kollapses wirksam in Anwendung ziehen, zeigten fördernde Wirkungen auf die zirkulierende Blutmenge.

Zusammenfassend glauben wir sagen zu können: die Erkenntnis einer Wechselbeziehung zwischen zirkulierender und deponierter Blutmenge läutert nicht nur eine Unzahl physiologischer Fragen, sie ist auch geeignet, manche unserer Vorstellungen auf dem Gebiete der Kreislaufpathologie zu beeinflussen; es gibt experimentelle und klinische Krankheitsbilder, die auf ein Verschwinden des zirkulierenden Blutes zu beziehen sind; obwohl sie manche Symptome darbieten können, die auch bei echten kardialen Störungen zu sehen sind, haben sie nichts mit Herzschwäche zu tun; das Primäre dieser Störungen ist das Minus an Blut, das dem Herzen angeboten wird; weil zu wenig Blut in das Herz gelangt kommt auch zu wenig Blut in das arterielle System; die mangelnde arterielle Füllung führt zu einer Schädigung lebenswichtiger Organe, wie vor allem des Herzens und des Gehirnes; rückwirkend können sekundäre Störungen des Herzens und des Gehirnes das ursprüngliche Bild des Kollapses trüben; wegen dieser Kombination ist es für den Arzt nicht immer leicht, eine scharfe Trennung zwischen Kollaps und Herzschwäche durchzuführen; der Füllungszustand der Venen scheint uns ein geeignetes Mittel, sich in unklaren Fällen zurecht zu finden.

Sicherlich spielt die Milz als Ablagerungsstätte des Blutes eine bedeutsame Rolle; doch gibt es in unserem Körper daneben noch andere Stellen, in denen sich Blut verirren kann und so der allgemeinen Zirkulation entzogen wird; wahrscheinlich sind die Hauptdepots der Blutreserven im Gebiete des Splanchnikus zu suchen; daneben werden wohl Haut und Muskeln auch zu berücksichtigen sein. Wir kennen Gifte, die, wenn sie in den Körper kommen, Anlass geben, dass die Depots gefüllt werden — es sind dies vor allem das Pepton und das Histamin; auf diese Weise kann die zirkulierende Blutmenge auf ein Minimum herabgedrückt werden. Wir kennen aber auch Medikamente, die den gegenteiligen Erfolg haben, und daher bei der Behandlung des Kollapses und ähnlicher Zustände ganz besonders in Anwendung gezogen werden sollen. Adrenalin, Hexeton, Strychnin und Pituitrin sind wohl diejenigen Medikamente, die am ehesten imstande sind, das zirkulierende Blutvolumen zu erhöhen. Ähnlich wirkt Wärme und Kohlensäure. Bariumchlorid ist von diesem Gesichtspunkte aus noch nicht in die Therapie eingeführt worden.

Das beifolgende Schema (s. Abb. 2), das einer Arbeit von Y. Henderson entnommen wurde, charakterisiert das Verhältnis zwischen deponiertem und zirkulierendem Blutvolumen in sehr guter Weise; aus diesem Grunde haben wir es hier beigefügt.

Wir haben verschiedene pathologische Zustände kennengelernt, die auf solche Kollapse zu beziehen sind; es ist dies nicht nur der Kollaps, wie er bei Infektionskrankheiten auf der Höhe der Krankheit zu sehen ist, sondern auch das Coma diabetorum, der Schock im Anschluss an eine Verbrennung, und die schwere Kreislaufstörung, wie sie nach langwährenden Narkosen zu sehen ist. Es liegt auf der Hand, dass sich kollapsartige Zustände zu echten Herzschwächeerscheinungen hinzugesellen können.

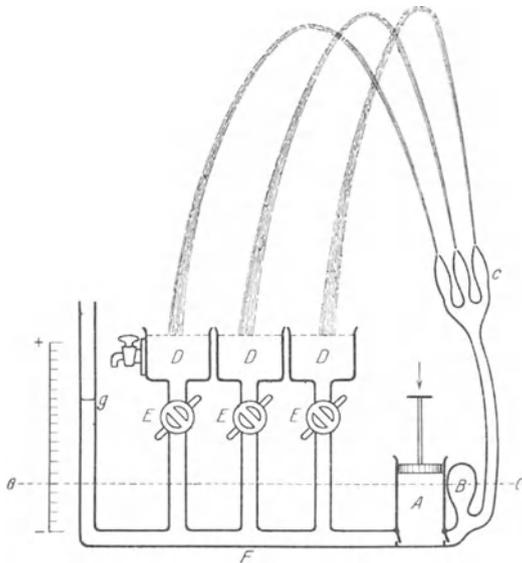


Abb. 2. Kreislaufschema nach Henderson; A=Herzpumpe, B=elastische Kammer (Aorta), C=feine Öffnungen (Arteriolen), die sich unter dem Einflusse des Vasomotorensystems bald erweitern, bald verringern. Das Blut, das hier herausspritzt, fängt sich in den Reservoirs D, die das Kapillarsystem der Gewebe und Organe repräsentieren. Unter den Reservoirs sind Hähne (E), welche bald mehr, bald weniger geöffnet den Druck im venösen System (F) erhöhen resp. den Zulass zum Herzen steigern. Sind die Hähne (E) ganz offen, so ist der Druck im venösen System am höchsten; g steigt fast bis zum Niveau in den Reservoirs D. Sind die Hähne dagegen zum Teil geschlossen, so sinkt g, während sich die Behälter (D) füllen. Die Linie o—o soll zum Ausdruck bringen, dass sich die Herzpumpe, eingeschlossen im Thorax, unter einem negativen Druck befindet.

Das Wechselspiel zwischen zirkulierender und deponierter Blutmenge kann sich auch im anderen Sinne bemerkbar machen; wahrscheinlich handelt es sich bei einzelnen Formen von Hypertonie um den

gegenteiligen Zustand eines Kollapses; jedenfalls empfiehlt es sich, die ganze Blutdruckfrage von diesem Gesichtspunkte aus zu überprüfen.

Die hier vorgebrachten Tatsachen erweitern unseren Blick nicht nur auf dem Gebiete der Kreislaufpathologie, sondern sie scheinen uns auch geeignet, die Stellung der Milz in neuer Richtung zu beleuchten; die Milz ist im Rahmen des retikulo-endothelialen Systems ein Teilorgan; überall findet sich in unserem Körper das retikulo-endotheliale System verbreitet; eine der grössten Provinzen in diesem Staate ist die Milz. Von einem ähnlichen Gesichtspunkte aus glauben wir auch die Milz als Teilorgan jenes grossen Systemes hinstellen zu können, das sich zur Aufgabe gestellt hat, Reserveblut in Depots zurückzuhalten; ebenso wie es nur partiell möglich ist, durch Exstirpation der Milz das retikulo-endotheliale System in seiner Gesamtfunktion zu beeinträchtigen, in gleicher Weise entfernen wir durch Splenektomie nur einen Teil der Blutdepots; die Untersuchungen von Barcroft, die sich nur auf ein Teilgebiet dieses grossen Systems erstreckten, erscheinen uns so wertvoll, weil sich an Hand dieser ausgezeichneten Beobachtungen weitgehende Schlüsse auf das gesamte System ziehen lassen.

## CII.

### Embryologische Theorie der Splenomegalie.

Von

A. Greil (Innsbruck).

Illustre Versammlung! Im Prospektus seines Archives erklärte Rudolf Virchow, dass die pathologische Physiologie die von der Klinik und der pathologischen Anatomie gestellten Fragen zu beantworten und „die wahre Theorie der Medizin“ zu bilden habe. Alles ärztliche Denken, Hoffen und Handeln wurzelt in der endoätiologischen Forschung. Wie die Physiologen den vollen Einblick in die Funktionen eines Organes oder einer Gesamtkonstitution nicht durch Versuche an ausgewachsenen Tieren, sondern nur dadurch gewinnen können, dass sie als Entwicklungsphysiologen das Gewordene aus dem Werden heraus begreifen, einheitlich die stets aufs engste korrelierte Morpho-, Histo- und Physiogenese, den keimesgeschichtlichen Wiedererwerb aller Struktur-Funktionsdifferenzierung aus dem primordialen Zustande unterschiedsloser Muttergewebszellen, sowie den Werdegang des allmählichen Zusammenwirkens, der Einfügung ins Wirkungsganze, der wechselseitigen Beeinflussung und Bedingtheit der einzelnen Primitiv-, Dauer- und Adnexorgane aus dem Zustande absoluter Einzelligkeit erforschen — denn alle Organisation ist doch Hervorbildung verschieden gebauter und verschieden wirkender, untergeordneter, zusammenwirkender Teile aus einem primitiven Systeme gleichbeschaffener, unterschiedsloser

Glieder — so kann auch der Arzt die bei vollkommen negativer Familienanamnese, unter den besten Aussenbedingungen des Freilebens ohne alle ersichtliche oder auch nur anzunehmende äussere Veranlassung oder Verursachung — also ebenso sporadisch, wie beim erstmaligen Auftreten in der Kulturmenschheit — ausbrechenden, idiopathischen Erkrankungen und die spontan bei geringfügigen Gelegenheitsmomenten sich offenbarenden, krankhaften Veranlagungen der Kulturmenschen nur vom entwicklungs- und variationspathologischen Standpunkte aus begreifen, nur auf diesem Wege zu klarer, anamnestischer Fragestellung und einwandfreier Statistik, zur naturwissenschaftlichen Begründung und Vollendung seiner empirisch erprobten Heilverfahren gelangen und Virchows Ziel: „Nicht heilen, sondern das Unheilbare verhüten“ erreichen.

M. H.! Im vorliegenden Falle lauten die von Ihnen an uns Embryologen gestellten Fragen: I. Welche Faktoren verursachen die Entstehung der Milz; von welchen Bedingungen ist deren Struktur-Funktionsdifferenzierung abhängig? II. Wie und wodurch können diese Faktoren geändert werden? III. Was sind die Folgen dieser Abänderungen; wie können Sprösslinge vollkommen milzgesunder Eltern die verschiedenen Splenomegalien hervorbilden? — Es wäre nun nicht ratsam, gleich in medias res einzugehen und die bekannte Entstehungsgeschichte der Milz durch die Beurteilung aller örtlichen Beziehungsverschiedenheiten und zeitlichen Beziehungswechsel, der umschriebenen Zustandsänderungen des primitiven Muttergewebes, also durch die Darlegung aller örtlichen Faktoren, welche die Milzbildung bei menschlichen Einlingen, eineiigen Zwillingen, Drillingen und Vierlingen, bei den eineiigen Zwölflingen der Tatusia verursachen, zu ergänzen, denn der überzeugende Einblick in das Wesen und die Wucht der Epigenesis, der umschriebenen, schöpferischen Hervorbildung und Heranzüchtung ganz neuer, am Erdball, in der betreffenden Familie, am betreffenden Objekte in gar keiner Weise präexistenter, zellenstaatlicher, artgemäßer oder krankmachender Mannigfaltigkeit kann nur durch umfassenden Vergleich, durch die Auswertung aller Analogien gewonnen und gesichert werden. So müssen wir sowohl im Forschungsgange, wie in der Darstellung das Problem allmählich einengen, scheinbar einen Umweg machen, der aber gesichert zur Kernfrage führt, um alle Variablen erfassen zu können; denn ein Vorgang ist erst dann erklärt, wenn alle Zusammenhänge, Abhängigkeitsverhältnisse und Variablen erforscht sind. Es wäre nun trostlos um die endoätiologische Forschung bestellt, wenn die endogenen Leiden und krankhaften Veranlagungen der Kulturmenschen — nach den heute herrschenden, die Irrlehren der finalteleologisch, deterministisch-präformistisch eingestellten Entwicklungsmechaniker ad absurdum weiterführenden Anschauung — analog gewissen Spielarten durch amphimiktische Variation im Momente der Befruchtung starr bestimmt, durch Verirrungen und Verwirrungen, abnorme Koppelungen oder Ausfälle im elterlichen Genenbestande der keimplasmatischen, organbildenden Erbanlagesubstanzen entstünden, im

vorliegenden Falle also durch „Genotaraktosen“ und „Genasthenien“ der milzbildenden, keimplasmatischen Determinanten zustande kämen, durch Faktoren, welche dem ärztlichen Einblicke und Eingriffe vollkommen entrückt wären. Unser ärztliches Gewissen verpflichtet uns noch mehr, als unsere monistische Weltanschauung, die Naturgesetze ganz systematisch auf das keimende und krankmachend weiterkeimende Leben anzuwenden, und im Sinne der Lamarckschen und Darwinschen Erkenntnisse, sowie unseres Altmeisters Ernst Haeckels so viel als möglich aus dem allgemeinen und örtlichen, pränatalen und postnatalen Milieu heraus zu verstehen, das gesamte maternfötale Reaktionsystem ab initio als eine Einheit zu betrachten, seine Komplikation auf beiden Seiten Schritt für Schritt zu verfolgen, und der Epigenesis den breitesten Spielraum einzuräumen, denn der Arzt kann nur als Epigenetiker, durch Meisterung der Epigenesis seine Triumphe erringen und muss vor der Evolution, seinem unbezwingbaren Widersacher seine Waffen strecken.

Vom entwicklungs- und variationspathologischen Standpunkte aus betrachtet, erscheinen die schleichend zunehmenden, diffusen, idiopathischen, echten Splenomegalien als ein Spezialfall der wuchernden Systemerkrankungen, der dysplastischen Gewächse, der dysontogenetischen Tumoren; denn es wäre doch höchst sonderbar, wenn diese bei allen anderen, ebenso reaktiv-epigenetisch, nach denselben Bildungsgesetzen entstehenden Organen so mannigfach und reich vertretene onkologische Kategorie in der Milz keine Vertreter finden sollte. Als Epigenetiker wollen wir ferner in exakt naturwissenschaftlicher Begründung den Beweis erbringen, dass die idiopathischen Splenomegalien der Sprösslinge milzgesunder Eltern entsprechend dem ursprünglichen, erstmaligen Auftreten dieser Krankheiten in der Kulturmenschheit nicht progam oder syngam, sondern metagam (postkonzeptionell)-pränatal, durch Abnormitäten des maternfötalen Zusammenwirkens verursacht werden, welches die winzige (0,6 mm), so anspruchsvoll herangezüchtete Keimblase durch exhaustive Destruktion des Uterusepithels und reaktive, knorrige Einwurzelung beginnt. Während nun das Keimblasen- und Chorionepithel ein zähflüssiges, quellendes Nährlösungsgemisch, das eiweissreiche Trophoplasma ins Keimblaseninnere abscheidet und die derart auch quellend wachsende Keimblase die endometralen Drüsen und Kapillaren ausbiegt, dehnt und zerreisst, verlieren alle die plumpen, grotesken Urzotten, Haftwurzeln und Zottenköpfe, kurzum alle nicht vaskularisierten, peripheren Trophoblastgebiete infolge ihrer soliden Anlage und Verzweigung diese ursprüngliche, luminale Abscheidungsmöglichkeit ins Keimblaseninnere und müssen daher ihr spezifisches Stoffwechselprodukt — dasselbe Trophoplasma — direkt, also inkretorisch ins Endometrium abscheiden; selten wird es in prallen Chorionzysten retiniert. — Alle von mütterlichen Blute benetzten und bespülten — von einem so eigenartigen und einschneidenden Lebenslagewechsel jählings überraschten — Keimblasen-(Trophoblast)-Zellen bilden nun reaktiv-epigenetisch in überstürzter Amitose ein tiefeosinophiles Plas-

modium mit einem Bürstenbesatze aus — offenbaren, damit ihre germinal ererbte, in ihrer zellulären Grundkonstitution aber nicht streng lokalisierbare Reaktionsfähigkeit auf diesen artgemäß gewordenen, gesamtzellentaatlichen Lebenslagewechsel der Einbettung — sowie unzählige Vakuolen, die quellend bersten und vom mütterlichen Blute ausgeschwemmt werden. Myriaden solcher Vakuolen werden basal nachgeschoben und dann nach dem Aufplatzen vom mütterlichen Blute ausgespült. In diesem lakunären, intervillösen Labyrinth, bei so trägem Blutgeschiebe an einem infolge des Aufplatzens der quellenden, glashellen Plasmodiumvakuolen allenthalben wie zernagt aussehenden Bürstenbesatze, verfallen alle alternden, mütterlichen Blutzellen dem Abbaue; abgerissene Plasmodiumknospen und -fetzen gehen verschleppt zugrunde. Auf diesen überraschenden Lebenslagewechsel reagiert nun das von den Urzotten, dem feinsten Plasmodiumgespinste der Haftwurzeln durchsetzte und durchwühlte Endometrium in der bekannten Weise mit Hypertrophie und Hyperplasie; Drüsen, Kapillaren und Stromazellen verquellen, weil die Einmischung eines embryonalen Höhlenlösungsgemisches — des Trophoplasmas — welches auch mit väterlichen Zellorganellen bereitet wird — also alters-, individual- und geschlechtsfremd ist — sie bei normaler, intervallärer Einbettung nach artgemäßer postmenstrueller Befruchtung so unvorbereitet, so überraschend trifft. Gefäße werden durch die muffenartige Umklammerung und von aussen her — auch unabhängig von den vasa vasorum — vordringende Aufsplitterung der Media zum Bersten gebracht; da und dort werden Drüsenepithelien von senkrecht andrängenden Endtrieben exhaustiv destruiert und sogar der Drüseninhalt vom mütterlichen Blute ausgespült. Dieses unvergleichlich komplex und eigenartig zusammengesetzte mixtum compositum eines auch mit väterlichen Zellorganellen produzierten, also amphimiktisch beeinflussbaren Trophoplasmas, des aufgeschwemmten Plasmodiumvakuolen- und Drüseninhaltes, der zum Teil abgeführten Abbauprodukte mütterlicher Blutzellen, der chorialen, dezidualen Abbauprodukte, wird nun durch den Blutkreislauf einschleichend zunehmend im gesamten mütterlichen Organismus gleichmäßig, allenthalben verteilt. Dadurch wird der mütterliche Blutchemismus der Erstgeschwängerten in jeglicher Beziehung so durchgreifend und vielseitig umgestimmt; darauf reagieren alle Ufergewebe; dadurch wird das gesamte retikulo-endotheliale System, insbesondere Milz und Knochenmark, der ganze polyglanduläre Apparat (Leber, Schilddrüse, Hypophyse und Nebennieren) spezifisch leistungsgesteigert, allergisch gemacht, für eine folgende Schwangerschaft sensibilisiert; dadurch werden die Milchdrüsen, ferner die multiple Sklerose, der Basedow, die Splenomegalien und andere dysplastische, diffuse Wucherungen, sowie die echten Blastome hochgetrieben; deshalb ist die Schwangerschaft die vielseitigste und eingreifendste, oft so gefürchtete Konstitutionsprobe des gesamten weiblichen Organismus, der weiblichen Gesamtkonstitution — und es unterliegt keinem Zweifel, dass viele Schwangerschaftsbeschwerden die ersten Offenbarungen blut- und gefäßkrank-

hafter Zustände sind; dadurch wird die Schwangere in gewissem Sinne blutvermischt mit dem Kindesvater.

Das durch die chorale Trophoplasmakretion aus allen nicht vaskularisierten Trophoblasttrieben und -tapeten so einschleichend und eingreifend umgestimmte, lokale und Gesamtmilieu der Embryogenese eines hämochorialen, deziduat Plazentaliers wirkt sich nun in allererster Linie an der Unterlage des mit arteriellem Nabelvenenblute gespeisten Sinus venosus aus, welcher breit und dicht dem Epithel der vorderen Darnpforte, also der ursprünglichen Dottersackwand angepresst ist. Jede beliebige Zellgruppe dieses kubischen Epithels müsste nach dem Massenwirkungsgesetze auf diese engumschriebene, gewaltige Energiezufuhr, auf diesen innerzellenstaatlichen Lebenslagewechsel mit regster Proliferation reagieren, rasch mehrschichtig werden, sich spannend eindellen und basal plumpe, sich knorrig verzweigende Lebertrabekel vortreiben, welche die Blutbahn durchsetzen und in einzelne Sinusoide zerteilen. Diese Umsatzsteigerung ist aber so intensiv und nachhaltig, dass die sich auch brückenartig verbindenden Lebertrabekel die Sinusoide überholen, ihnen entwachsen und sich als feinste Zellzüge, ja sogar in peripherster Schwarmauflösung ins Mesenchym des Septum transversum einwurzeln. Jeder Gewächsforscher würde diese Situation für eine ganz bösartige Wucherung ansprechen. Ebenso wie die Urzotten und Haftwurzeln, verlieren nun auch diese primitiven Lebertrabekel durch ihre solide, periphere Verzweigung ihre ursprüngliche, luminale, freie Abscheidungsmöglichkeit ins Dottersack- bzw. Darm-lumen und müssen nun alle ihre spezifischen und unspezifischen Stoffwechselprodukte in das noch nicht vaskularisierte Mesenchym des Septum transversum abscheiden. Diese Tatsache kann nur durch Milieuanalyse, durch Analogisierung und aus den Wirkungen erschlossen werden; denn pari passu mit dieser soliden, peripheren Verzweigung der Lebertrabekel kommt Unruhe ins umhüllende Lebergekröse, welches ebenso mit Hyperplasie und Hypertrophie reagiert, wie das Endometrium auf die analoge Einwurzeln der Urzotten. Im anscheinend plasmodial werdenden Oberflächenepithel treten unzählige Vakuolen auf, die sich quellend weiten und das Protoplasma in ein feinstes Gespinst umwandeln, in welches sich unaufhörlich die alles verursachenden und dadurch sichtlich geförderten Leberendtriebe einwurzeln und derart einen Retikulumbelag erhalten. Intertrabekulär weiten sich die Maschenräume infolge der interstitiellen Plasmaabscheidung zu förmlichen Maschengängen, die dann mit den nachfolgenden, sich verzweigenden Lebersinusoiden, also einsprossenden Gefäßen konfluieren; denn das gesamte Blutgefäßsystem mit Einschluss des Endokards ist doch durch Konfluenz unzähliger Plasma abscheidender Endothelbläschen zustande gekommen, und ebenso konfluieren mit dem Blutgefäßnetze an gewissen Stellen nachbarliche, überschüssige Endothelbläschen, welche in schrankenloser, alles durchsetzender, peripherer Verzweigung das Lymphgefäßsystem bilden. So entsteht also aus einem eng umschrieben und spezifisch, durch die Ansprüche und Abscheidungen der sich einwurzelnden Lebertrabekel und

ihrer feinstverzweigten Endtriebe leistungsgesteigerten, überraschten Epithelretikulum das Retikuloendothel der Leberanlage durchaus reaktiv-epigenetisch als ganz neue, am betreffenden Objekte in gar keiner Weise präexistente Mannigfaltigkeit — genau so, wie es in der Stammesentwicklung der Säugetiere das allererstmal ganz plan- und ziellos, lediglich dem Massenwirkungsgesetze gehorchend, zustande kam; denn bei allen Sauropsiden und Anamniern verzweigt sich die genau so am Sinus venosus, unter der Einmüdung und Regurgitierung des Dottervenenblutes reaktiv-epigenetisch entstandene Leberanlage als tubulöse Drüse mit stetig offener, uneingeschränkter Abscheidungsmöglichkeit ins Darmlumen, so dass also jene primordiale, allgemeine Inkretionswirkung der Leber und also auch deren direkte Folgen und Cessant-causa-wirkungen nicht zustande kommen können. Aus diesem Grunde kommt es auch nur in der Säugerleber zur Blutbildung, deren Prinzipien wesentlich verwickelter sind und hier nur ganz kurz erörtert werden können.

Wie Mollier vor 20 Jahren angegeben hat, stechen gelegentlich, ausnahmsweise im Oberflächenepithel menschlicher Leberanlagen einzelne Zellen durch ihre Grösse, scharfe Abgrenzung und Abrundung hervor; alsbald sondern sich dieselben Zellformen auch aus dem Retikulum und begründen rasch wachsende Zellfamilien, die oft in synchroner Zellteilung überrascht werden, sich tief in die Lebertrabekel einnisten, diese sogar zur Druckatrophie bringen können — und sich dann durch Verlust der Basophilie und Hämoglobinsynthese als Erythroblasten entpuppen. Ebenso entstanden die Blutinseln im Dottersackmesoderm. — In analoger Weise entstehen heterotop und heterochron, verfrüht und daher ephemere die allerersten Urgeschlechtszellen an verschiedenen anderen Stellen desselben primitiven Cölomepithels und dann später, normalerweise die Oogonien der Genitalstränge des Keimepithels. In diesen und vielen anderen Fällen der solitären Struktur- und Funktionsdifferenzierung einzelner Zellen eines vollkommen gleichmäßig gebauten, aus unterschiedslosen Zellen bestehenden Muttergewebes versagt das Mikroskop bei der Entscheidung der so wichtigen Frage, ob einzelne, beliebige, lediglich ihrem Betriebs- und Erhaltungsstoffwechsel obliegende, vollreife, erwachsene und tätige Zellen durch „metaplastische“ innere Umwandlung, so ganz aus sich heraus — in einer gänzlich unvorstellbaren Weise — eine neue bestandfähige, vorteilhaft ausnutzbare, oder krankmachende Dauerdifferenzierung erlangen können, welche also kein wechselnder Funktionszustand ist — oder ob es sich um Auswirkungen einer äusserlich gleichen, innerlich aber ungleichen Zell-(leib)teilung handelt, welche eine verschieden heranreifende, sich verschieden differenzierende Schwesterzelle von einer im ursprünglichen Zustande der Gleichartigkeit und Anordnung der Muttergewebszellen verharrenden, als solche daher unkenntlichen Schwesterzelle sondert. Das *primum movens* dieses Phänomens müsste im Teilungswachstum der betreffenden Mutterzelle gesucht werden, denn bei dieser überaus komplexen, den gesamten zellulären Mikrokosmos erfassenden, post-

mitotischen, intervallären Regeneration ergeben sich mannigfache Gelegenheiten zum frischen Erwerb örtlicher, umschriebener Besonderheiten und Verschiedenheiten des Verteilungsgleichgewichtes der regulär vorhandenen, voll ergänzten Stoffe und ersetzten Bestandteile einzelner zellulärer Partialsysteme, vor allem des Protoplasmas und des Zentriols; diese nebensächlichen, akzidentellen, untergeordneten Verschiedenheiten der Stoff- und Energieverteilung (Potentiale) können im Mutterzelleibe vollkommen belanglos sein; werden sie aber bei der folgenden Zellteilung ganz der einen Tochterzelle zugewiesen, dann können sie diese sowohl von der Mutterzelle wie von der Schwesterzelle irreversibel verschieden machen und so eine gänzlich verschiedene Struktur- und Funktionsdifferenzierung verursachen, im vorliegenden Falle also die Fähigkeit zur Dotterbildung, und damit der Muttersubstanzen der Hämoglobinsynthese, bzw. zu dieser selbst schöpferisch-epigenetisch als neue, nicht präexistente, frisch erworbene, nur im besonderen Verteilungsgleichgewichte begründete Fähigkeit schaffen. Der Grundfaktor dürfte also in einer ungleichen Zellregeneration, also in einem umschriebenen, ungleichen Zell-(leib)wachstum liegen, denn Variablen der Chromosomenteilung und -verteilung kommen bei dieser zellulären Struktur- und Funktionsdifferenzierung nicht in Betracht. In einem, wenn auch nur dem Verteilungsgleichgewichte aller vorhandenen Bestandteile nach verschiedenen Protoplasmamilieu müssen einrückende, äqual geteilte Kerne oder Teilungszentren verschieden wirken und verschieden werden. So können wir also dieses sich tief unter der Schwelle der Sichtbarkeit abspielende Phänomen der Auswirkungen regionär ungleichen, intervallären, postmitotischen Zellwachstumes nur durch umfassenden Vergleich mit der analogen Entstehung anderer Zellarten und -unterarten unserm Verständnis näherbringen, mit inneren, geistigen Augen durch Anwendung der Energiegesetze erschauen. — Ebenso wie bei der Struktur- und Funktionsdifferenzierung der Orohypophyse — offenbar durch ungleiche Zellteilungen — die Hauptzellen, die Eosinophilen und die Basophilen koordiniert aus einem und demselben primitiven Ektoderm hervorgehen, und ebenso selbständig auch ihre zellartspezifischen Gewächse ausbilden, so entstehen auch im Leberretikulum koordiniert und polyphyletisch, ohne engere, genealogische Beziehungen aus demselben Muttergewebe die verschiedenen Spezialgranuloblasten nebeneinander, nach deren Reifung und Ausschwemmung sich das retikulierte Endothel konsolidiert, abdichtet, während der Prozess in der Peripherie fortschreitet. Wahrscheinlich kann dieselbe Art der ungleichen Zellteilungen in verschiedenen Muttergeweben ganz Verschiedenes bewirken. Bei der Granulopoese kommt wohl in erster Linie das Verteilungsgleichgewicht, sowie das innere (lokale) und äussere (allgemeine) Wirkungsmilieu des Golgi-Apparates in Betracht.

Es ist nun von besonderer allgemeiner, auch endoätiologischer Bedeutung, dass das Muttergewebe der Blutinselbildung auf dem Dottersacke, im Lebergekröse sowie der Keimepithelbildung ein und dasselbe primitive Mesodermlblatt ist; aber der goldgelbe Dottersackinhalt, die

einsprossenden soliden, inkretorisch wirkenden Lebertrabekel und die Uterienkammerreihe, deren Glomeruli bei Plazentalierembryonen ein von allen harnfähigen und harnpflichtigen Substanzen befreites Nährlösungsgemisch absondern, rufen eben verschiedengradige und verschiedenartige Leistungssteigerungen ihrer primitiven gleichartigen Deckschicht hervor, wodurch verschiedengradige reaktiv-epigenetische Proliferationen und das Eintreten umstandsbedingt verschieden sich auswirkender ungleicher Zellteilungen verursacht werden. Mit diesen Erkenntnissen haben wir die Keimplasma- und Determinantenlehre endgültig widerlegt, welche bisher alle endoätiologische Forschung vollkommen vereitelt hat, denn Sie überzeugen sich an den Abbildungen selbst, dass die Keimstätten und Geschlechtszellen ebenso reaktiv-epigenetisch aus dem Zustande absoluter somatischer Indifferenz hervorgehen, ebenso gezüchtet werden, wie alle anderen Organe und Zellarten, dass sie ebenso plan- und ziellos als neue, am betreffenden Objekte in gar keiner Weise präexistente zellenstaatliche Mannigfaltigkeit wiedererworben werden müssen, wie beim stammesgeschichtlichen Erstlingserwerbe. Wir haben soeben auf der Anatomentagung im Frankfurter Senckenbergianum erwiesen, dass die Zellgenealogie bis zur Entstehung der Gonaden eineiiger Zwillinge nicht weniger als zehnmal durchbrochen wird, so dass von einer „Keimbahn“ oder sonstigen „Organbahn“ gar keine Rede sein kann (vgl. Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft, Ergänzungsband des anatomischen Anzeigers).

M. H.! Wir sind nun genügend vorbereitet, wir haben die nötigen Analogien gewonnen, um das Kernproblem des heutigen Referatthemas exakt-naturwissenschaftlich in Angriff zu nehmen. Der physiologisch und klinisch so bedeutsame hepatolienale Konnex, der epigenetische Wiedererwerb dieses für die Gesamtkonstitution so wichtigen Zusammenwirkens wird damit eingeleitet, dass eine Randknospe jener, unter dem Sinus venosus entstandenen Leberanlage cessante causa ins Duodenalgekröse einwächst, sich hier mit einer ebenso reaktiv-epigenetisch dicht unter der queren, dorsalen Dottervenenanastomose entstandenen älteren, dorsalen Knospe vereinigt und nun beide Knospen ineinandergewachsen, die Pankreasanlage bilden, welche nun schräg durchs Magengekröse bis zu dessen scharfem Umschlage an der grossen, nach links hin entspannend ausgebogenen Magenkurvatur vorwächst. Ebenso wie nun die Urzotten des reaktiv-epigenetisch entstandenen plazentaren, chorialen Impfgewächses (bei Parthenogenese prinzipiell der Entstehung anderer destruirender Gewächse vergleichbar), und die ebenso reaktiv-epigenetisch entstandenen Lebertrabekel verlieren nun auch die Pankreastriebe durch ihre solide, periphere Verzweigung vorübergehend ihre luminale Abscheidungsmöglichkeit ins Darmlumen — und geraten dadurch in ein neues Konzentrationsgefälle; sie müssen also auch wiederum ihre spezifischen Stoffwechselprodukte temporär inkretorisch in das noch nicht vaskularisierte Gekrösesenchym abscheiden — daher die besondere Reaktionsfähigkeit des Pankreas-, Speichel- und Tränenrüsstromas (insbesondere bei der Mikuliczschen Krankheit), und

die beträchtliche Fibroadenie bei anderen Affektionen — denn jede Drüse schafft sich selbst ihr Stroma. —

Dazu kommt nun als entscheidendes Moment, dass die winzige, endotheliale Cöliaca gleich nach ihrem Ursprunge aus der pulsierenden, gleichfalls noch endothelialen Aorta sich schrankenlos ins Gekröse einwurzelt, hier aber auf den Widerstand der quer vorgelagerten Pankreasanlage stösst, deren Knospen umspinnt und dann von der Pankreas- spitze weg, also mit allen spezifischen Stoffwechselprodukten der soliden Pankreastriebe beladen, schnurstracks, geradewegs sich ins direkt, quer vorgelagerte linke Blatt des Magengekröses einwurzelt. Eine so frühzeitige, schon bei Embryonen der fünften Woche, mit 8—10 mm Länge einsetzende, engumschriebene und eigenartige Vaskularisation kommt sonst im ganzen Seitenplattengebiet nirgends vor. Jeder beliebige Gekrösblattbezirk müsste auf eine solche, so eng umschriebene Umsatzsteigerung nach dem Massenwirkungsgesetze mit regster Proliferation, mit Hyperplasie und Hypertrophie reagieren, und um die eingesprossenen, auffallend weiten, sinuösen Kapillaren mit ihren saftigen Endothelien herum einen Milzhöcker vortreiben. Die Analogie der reaktiv-epigenetischen Milzhöckerbildung mit der Reaktion des Endometriums sowie des Lebergekröses liegt auf der Hand; daher die hepatolienalen Korrelationen. Der Unterschied besteht nur darin, dass die Pankreasendtriebe unter normalen Verhältnissen nicht in den Milzhöcker einwachsen, das ganze Schwergewicht auf den Hilus verlegt erscheint, und daher das oberflächliche, vom Cölotrophoplasma benetzte, bespülte und ernährte, bis zur Vaskularisation den gesamten Stoffaustausch des von ihm basal apponierten Mesenchyms besorgende Cölomepithel sehr bald seinen Basalnachschub einstellt. Ebenso wie die Lebersinusoide konfluieren auch die ins linke Magengekrösblatt eingedrungenen, dessen unterschiedslose Muttergewebszellen überraschenden, zu zellulären Hochleistungen antreibenden Endsprosse der auf solche Weise die Milzhöckerbildung verursachenden Pankreasendkapillaren mit den durch interstitielle Plasmaabscheidung erweiterten Maschenräumen und -gängen des mesenchymalen Retikulums, welches auf diese Weise zu einem Retikuloendothel umgewandelt wird. Dieser Vorgang wiederholt sich an jedem Endspross der sich rasch weiter verzweigenden, das Milzarterienstrauchwerk bildenden, ursprünglichen Pankreasendkapillaren, an jeder einzelnen dieser sogenannten Milzeinheiten, dieser kugelförmigen, auffallend lange auf dem primordialen Zustande des primitiven Netzwerkes verharrenden Kapillarbezirke in grundsätzlich gleicher Weise. — Ebenso blindlings, wie die primitive endotheliale Cöliaca auf die Pankreasanlage traf, vereinigen sich auch die abführenden Kapillarvenenschenkel mit jener, allmählich vom Entodermrohr abrückenden, queren, dorsalen Dottervenenanastomose, welche dadurch zum Anfangsstück der Pfortader wird, — womit sich das dritte Glied des hepatolienalen Konnexes: die Vorschaltung der Milz an die Leber schliesst. Wenn dann die Pankreasanlage durch Konfluenz unzähliger, in den soliden Endsprossen auftretender Epithelvakuolen durchgängig, gehöhlt, und die Milzarterien-

wand geschichtet wird, also jene ursprüngliche, eigenartige Pankreasvorschaltung aufgehoben erscheint, ist alles Folgende eine Cessante-causa-proliferation und -differenzierung eines durch eine so überaus frühzeitige, eigenartige und reiche Vaskularisation so eng umschrieben und spezifisch leistungsgesteigerten, unverbrauchten, reaktionsfähigen Gekrösblattbezirkes, welcher durch die Pfortader der Leber vorgeschaltet wurde. Aus jedem beliebigen Gekrösblattbezirke müsste sich durch Transplantation auf das Ende der Pankreasanlage das retikuläre, leistungsgesteigerte endotheliale Plasmodium mit seinen weitgeöffneten Maschen und seinem Zusammenhange mit dem übrigen Retikulum, also das Retikuloendothel der Milz als vollkommen neue, in gar keiner Weise präexistente Mannigfaltigkeit hervor- und emporzüchten lassen — wenn wir nur zugreifen könnten — aber leider sind alle beweisenden Experimente unausführbar — wofür uns aber der, nur bei sorgfältigster Beziehungsanalyse vollwertige, umfassende Vergleich vollends entschädigt. — Bei menschlichen Embryonen mit 70 mm setzt dann analog wie im Leberretikulum, offenbar durch verschiedene Arten der ungleichen Zellteilung die Erythro- und etwas später die Granulopoese koordiniert und polyphyletisch ein, so dass also die verschiedenen Spezialgranuloblasten und die Megakaryoblasten als ebenbürtige Zellunterarten zu betrachten sind; analog der Entstehung der Lipoblasten, der histiozytären Mastzellen und der Pigmentzellen aus anderen, nicht von solch einschneidenden Lebenslagewechseln überraschten Gebieten derselben Matrix. Ganz anderer Art ist hingegen die Cessante-causa-proliferation der spezifisch umsatzgesteigerten Adventitia der eingesprossenen, bei ihrer weiteren Verzweigung das Strauchwerk der Milzarterie bildenden Pankreasendkapillaren, denn dieser vorbildlich perivasale Ursprung und Nachschub der Lymphozyten, welcher bei der Fledermaus als einheitliche Arteriolenadventitialscheide persistiert, bei anderen Formen aber an den Gabelungsstellen die Follikel bildet, ist stammes- und keimesgeschichtlich viel jünger als die Erythro- und Granulopoese. Wie aber die Oozyten bei Wirbellosen und die Erythroblasten bei Anamniern auch ohne ungleiche Zellteilungen, also nicht solitär, sondern rein reaktiv-epigenetisch durch diffuse Gewebsumwandlung zustande kommen können, so ist a priori die Möglichkeit, dass die Lymphozyten nicht in diffuser Gewebsreaktion, sondern einzeln, durch ungleiche Zellteilungen, hervorgebildet werden können, nicht von der Hand zu weisen. Für normale Verhältnisse aber können wir Epigenetiker den von den Histologen und Klinikern, vor allem färbetechnisch festgestellten strengen Dualismus, die Gegensätzlichkeit der myeloischen und lymphatischen Reihen trotz der Ähnlichkeit der basophilen Vorstufen auch blastodynamisch beweisen.

Embryologen und Gewächsforscher gehen nach genau derselben Methodik vor; zuerst mussten wir im ganzen Wirbeltierstamme, von den Neunaugen bis hinauf zum Menschen vergleichend die Entstehungsgeschichte, die Herkunft und den Zeitpunkt der Milzanlage feststellen, entscheiden, ob die Milz aus dem Cölomepithel, oder aus aufgesplitterten Pankreasendtrieben entsteht, was bezeichnenderweise wiederholt behauptet wurde; so eng sind

diese Beziehungen! — Bei den Knochenfischen hingegen entsteht die Milz in vorbildlicher Weise perivasal, als langgezogene Scheide um die Subintestinalvene, welche das arterielle Schwanzvenenblut (Ruderschwanzatmung) führt. — Der Epigenetiker hat nun die verursachenden örtlichen Beziehungsverchiedenheiten und zeitlichen Beziehungswechsel systematisch vergleichend zu erforschen und einheitlich zu beurteilen, das Massenwirkungsgesetz, die Energiegesetze auf das keimende Leben anzuwenden, alle Wirkungsbedingungen und -möglichkeiten der Zellen und Gewebe, vor allem der Zellvermehrung festzustellen, die Art und Weise, wie aus dem Zustande gleichmäßiger Zellvermehrung, gleichmäßigen Wachstumes als neue, vorher in gar keiner Weise präexistente Mannigfaltigkeit die Wachstumsunterschiede, die umschriebenen Wachstumssteigerungen zustande kommen, welche jede Organbildung einleiten, — oder in der Sprache der Energetik ausgedrückt, zu erforschen, wie allenthalben aus dem stationären, entwicklungsarbeitsunfähigen Gleichgewichte unterschiedsloser Muttergewebezellen ein arbeitsfähiges, dynamisches Gleichgewicht zustande kommt, denn nach dem zweiten Energiesatze werden Energiesysteme nur dadurch arbeitsfähig, dass Intensitätsdifferenzen, Konzentrationsunterschiede, also Potentiale zustande kommen. Auch nach dem Massenwirkungsgesetze fördert Zufuhr von Reaktionsstoffen und Abfuhr der Reaktionsprodukte die Umsatzgrösse und -geschwindigkeit. So können wir also die Verursachung der Milzbildung nur durch exakte Beziehungsanalyse ergründen; nur auf solche Weise die Variablen der Milzbildung, und deren stammesgeschichtlichen Erstlingserwerb exakt naturwissenschaftlich erklären. Den Experimentalbeweis für die frische, durchaus reaktive, schöpferische, epigenetische Milzbildung liefert Allmutter Natur bei der Entstehung der eineiigen Mehrlinge des Menschen, denn die Entscheidung darüber, ob eine, zwei, drei oder vier Milzen gebildet, aus einer und derselben Keimzelle im keimesgeschichtlichen Wiederholungsgeschehen hervorgezüchtet werden, fällt erst im Verlaufe der 2. Woche und hängt lediglich von der Lappalie — s. v. v. — der mehrfachen Epithelvakuolenbildung, bzw. des Unterbleibens der Konfluenz dieser Amnioshöhlungen des primitiven Embryonalknotens ab, von genau derselben inneren Variation, welche in der soliden, ebenso grossen, und ebenso aus unterschiedslosen Zellen bestehenden Gallenblasenknospe über die Zahl der Gallenblasen entscheidet. — In striktem Gegensatze zu unserer Epigenislehre halten die Entwicklungsmechaniker auch heute noch daran fest, dass alle Keimblätter und Organanlagen in einer ersten, afunktionellen Periode der ererbten keimplasmatischen Selbstdifferenzierung durch Realisation der in den einzelnen Chromosomen mosaikartig verteilten, lokalisierten, untergebrachten, beherbergten, isolierbaren, mizellaren Determinanten (Anlagesubstanzen) zustande kommen, also planmäßig und zielstrebig am rechten Orte, zur rechten Zeit herausentwickelt, entfaltet, evolutiv geoffenbart werden und hoffen, dass der Nachweis dieser unsichtbaren, potentiellen, örtlichen Verschiedenheiten der Keimblätter, die Austeilung der im Keimplasma schlummernden Potenzen experimentell möglich sein werde, — und erforschen also die kausale Genese nach ganz anderer Methodik als die formale Genese. Andererseits wird angenommen, dass diese Potenzen und Tendenzen bei Regulationseiern, sowie bei Mehrfachbildung in grösserer Ausdehnung und Auflage verteilt seien, unter normalen Umständen aber unbekannt, erst noch zu erforschende Hemmungen die Realisation dieser prospektiven Potenzen verhindern, unterdrücken. M. H.! Ich überlasse es Ihnen, am Beispiele der Milz-, Leber- und Pankreasbildung diese unvorstellbaren, aprioristischen, rein spekulativen Grundannahmen der Entwicklungsmechaniker zu beurteilen, und gebe nur noch das eine zu bedenken, dass die aus der Spitze der soliden Pankreasanlage so frühzeitig und eng umschrieben ins linke Magengekrösblatt einsprossenden Kapillaren einen ganz beliebigen Gekrösblattbezirk überraschen und fördern, dessen Zellen in gar keinen engeren genealogischen Beziehungen, in keinem geschlossenen Verwandtschaftsverhältnisse zueinander stehen. Dasselbe gilt

natürlich auch für die Leistungssteigerung bei der mehrfachen Milzanlage der eineiigen Mehrlinge, bei denen dieser rasche Umschwung in der Disposition der Austeilung der milzbildenden, chromomeralen Erbanlagesubstanzen doch gar nicht vorstellbar wäre! Nun werden Sie es begreifen, warum Ernst Haeckel, der wirkliche, aber totgeschwiegene Begründer der „mechanischen Wissenschaft von den entstehenden Formen und formbildenden Wirkungsweisen“ (1866), diese den Vitalismus schürenden Irrlehren seines durchaus finalteleologisch eingestellten Jenenser Hörers W. Roux, welche seiner Epigenesislehre, seiner Erkenntnis, dass Anpassung und Vererbung, also Epigenesis und Evolution gleichwertige Entwicklungsfaktoren sind, dass es weder in der stammesgeschichtlichen wie in der keimeschichtlichen Entwicklung — besser gesagt Verwicklung — also weder beim erstmaligen noch beim Wiederholungsgeschehen einen Plan oder ein Ziel gab und gebe, schnurstracks zuwiderlaufen, stets als „Pseudomechanik engster Perspektive“ verurteilt hat, denn Roux besass nicht das Erfahrungswissen, um das Haeckelsche Programm auszuführen und hinterliess weder in Innsbruck noch in Halle Embryonenserien. Ernst Haeckel, in Würzburg Virchows Assistent, sah ganz klar voraus, dass nach der Rouxschen Determinantenlehre keine Vorstellungen über den stammesgeschichtlichen Erstlingserwerb aller unserer Organanlagen gewonnen werden können, denn unser Ziel ist doch nicht die Aufstellung von Stammbäumen, sondern die Erklärung der Verursachung der Abstammung. Niemals hat Haeckel der Evolution das Primat zuerkannt, weil dies dem biogenetischen Grundgesetze widerspräche, dessen Sinn W. Roux nie erfasst hat. Grundsätzlich ist die Entstehung neuer Organanlagen nach derselben Methodik zu erforschen, wie die erstmalige oder sporadische Hervorbildung ihrer wuchernden Fehlbildungen und ihrer ebenso umschrieben entspringenden echten Blastome, so dass also durch die Rouxsche Determinantentheorie auch alle endo-ätiologische Forschung lahmgelegt wurde. Credunt, quia absurdum est — so musste B. Fischer als unbedingtster Anhänger Rouxs im jüngst erschienenen Handbuche der pathologischen Physiologie eingestehen: „Aber leider sind für uns bis heute auch die wesentlichsten kausalen Faktoren, die zur Bildung embryonaler Organanlagen führen, fast völlig in Dunkel gehüllt; wir müssen auch bei der embryonalen Organdifferenzierung auf innere immanente, den den Zellen erblich überkommene Determinationsfaktoren zurückgreifen (Geschwulstband, S. 1508) — trotzdem wir für alle Organanlagen durch sorgfältige Beziehungsanalyse die epigenetischen, blastodynamischen Ableitungen gegeben, die Verursachung der Entwicklungsarbeitsfähigkeit aus dem Zustande gleichmäßigen Wachstums der Muttergewebe an verschiedenen Stellen veröffentlicht haben — was allerdings Roux bezeichnenderweise ohne konkrete Widerlegung mit vernichtenden ablehnenden Pauschalurteilen als irrig verurteilte. E pur si muove! Im Archive für Entwicklungsmechanik sind allerdings keine derartigen Ableitungen zu finden, vielmehr wird die Wucht der Epigenesis auf die klägliche Realisation keimplasmatischer isolierbarer und koppelungsfähiger organbildender Determinanten und Potenzen herabgedrückt, deren Experimentalnachweis vollkommen, auf der ganzen Linie missglückt ist. Wenn sich heute die Spemannschule eines Besseren besinnt, so bestätigt sie nur Haeckels und unsere Erkenntnisse. Haeckel hat als erster Experimentator gelehrt, möglichst viel und möglichst neues aus den Zellen und Geweben hervorzuzüchten und nicht mysteriöse Determinanten zu sondern. Wir müssen auf das Experiment verzichten, weil die auf Grund unserer Beziehungsanalyse haargenau auskalkulierten beweisenden Versuche technisch nicht ausführbar sind. Wir könnten durch Nachahmung des natürlichen Geschehens beliebig oft und an beliebiger Stelle, in einem langen Zeitraum der Embryonalentwicklung Milzen züchten und müssen auch darin dem Frankfurter Pathologen widersprechen, denn eine einmalige, zeitlich und örtlich beschränkte Bildungsfähigkeit, eine derart erschöpfende Ausdifferenzierung der Veranlagung wäre nur vom Standpunkte der Mosaik- und Determinantentheorie möglich, welche ich

selbst noch vor 20 Jahren, 12 Jahre nach dem Abgange Rouxs aus Innsbruck kritiklos und unerfahren vertrat, bis mir die Aufdeckung der Entstehung der menschlichen eineiigen Mehrlinge und der Wunderwelt der Teratome die Augen für die Wahrheit öffnete. Ich habe soeben auf der Frankfurter Anatomentagung im Senckenbergianum meine Fachgenossen davon überzeugt, daß die Rouxsche Determinantenlehre grundfalsch und daher der Krebschaden der akademischen Medizin ist. Incende quod adoresti!

M. H.! In Beantwortung der ersten, von Ihnen an uns Embryologen gestellten Frage erkennen wir somit, dass der reaktiv-epigenetische Wiedererwerb der Milzbildung und Milzfunktionen (vgl. Diskussionsbemerkung), sowie der hepatolienalen formativen und humoralen Korrelationen von folgenden fünf Faktoren abhängig ist:

I. Von der art-, sexual- und individualspezifisch eingestellten, germinal ererbten zellulären Grundkonstitution, dem ungeschmälernten Gemeingute sämtlicher, noch nicht in ganz einseitige, innerzellenstaatliche oder gesamtzellenstaatliche Lebenslagewechsel und Wirkungsmöglichkeiten geratenen, noch nicht einem besonderen Anpassungs- und Beanspruchungszwange unterworfenen Abkömmlingen der Keimzelle. Aus dieser einen und derselben zellulären Grundkonstitution, welche im zellulären Mikrokosmos nicht streng lokalisiert ist, im Zusammenwirken aller in Schichtensonderung und Arbeitsteilung entstandenen zellulären Organellen und Partialsysteme besteht, werden sämtliche Zellarten und -unterarten reaktiv-epigenetisch hervorgezüchtet. So besteht also diese zelluläre Grundkonstitution in der Reaktionsfähigkeit auf alle artgemäß gewordenen oder stammesgeschichtlich, oder pathologisch neuartigen inner- oder gesamtzellenstaatlichen Lebenslagewechsel, die metagam, pränatal oder postnatal eintreten, sowie in vollendeten Anpassungen an ebenso entstandene Dauerwirkungen.

II. Vom Wiedereintreten der artgemäß gewordenen metagamen, keimesgeschichtlichen, gesamt- und innenzellenstaatlichen Lebenslagewechsel; im vorliegenden Falle also vom überraschenden Beziehungswechsel des in gleichmäßigen Basalnachschub und gleichmäßigerer, weiterer Vermehrung begriffenen mesenchymalen Epithelretikulums des linken Blattes des Magenkröses; denn wenn zufällig einmal die Pankreaspitze nicht soweit, bis zum Gekrösumschlag, vorwächst, den Kapillarenden der Cöliaca nicht als Leitgebilde dient, kann keine Milz entstehen; bisher sind nur 50 Fälle der Milzplasie bekannt. Die Zyklik des keimenden Lebens wird nicht durch keimplasmatische Determinanten, sondern durch einen unaufhörlichen Beziehungswechsel fortgepflanzt, welcher ebenso unaufhörlichen Form- und Lage-, Struktur- und Funktionswechsel der Zellen verursacht, dessen Eintreten und Ausbleiben, sowie dessen harmlose krankmachende Variablen nach denselben ökologischen und epigenetischen Grundsätzen zu erklären sind.

III. Von den Entstehungsbedingungen und den Erlebnissen des Cölomepithels vor Beginn der Milzhöckerbildung, also von der Beschaffenheit des Matrix der Milzbildung, den besonderen Stoffwechselverhältnissen des Muttergewebes; ferner von der Beschaffenheit des ernährenden,

bis zum Beginn jener frühzeitigen und überraschenden Vaskularisation den gesamten Stoffaustausch, den Stoffimport, wie den Stoffexport des primitiven, basal Mesenchym abspaltenden Gekrösblattes besorgenden Cöloantrophoplasmas, welches zum Teil extraembryonal in den Adnexen produziert wird.

IV. Von der Menge, Dauer und Beschaffenheit der temporären inkretorischen Abscheidung der soliden, feinstverzweigten, ja sogar schwarmartig aufgelösten Leberendtriebe, sowie der mehr knorrigen, kurzästigen, multiplen Verzweigung der soliden Pankreasanlage in der Zwischenperiode des vorübergehenden Verlustes ihrer ursprünglichen Abscheidungsöglichkeit ins Darmlumen.

V. Von der Beschaffenheit des fötalen Blutes, welches durch die noch endotheliale Cöliaca und deren Pankreaskapillaren so frühzeitig und ganz eng umschriebenen einem so unverbrauchten und so hoch reaktionsfähigen Gekrösblattbezirke zugeführt wird, und nach dem Massenwirkungsgesetze eine gewaltige Umsatzsteigerung, Proliferation, Hyperplasie und Hypertrophie verursachen muss.

M. H.! Ihre zweite Frage: Wie und wodurch die angeführten Faktoren der Milzbildung und des Wiedererwerbes der hepato-linealen Korrelationen abgeändert werden können, lässt sich — zunächst in theoretischer Konstruktion — folgendermaßen beantworten:

ad I. Die germinal ererbte, also amphimiktisch bestimmte, zelluläre, allgemeine Grundkonstitution sämtlicher Abkömmlinge der Keimzelle, aller Primitiv-, Dauer- und Adnexbildungen wird durch die epigenetischen Faktoren der elterlichen Gonaden- und Gametenbildung, auch durch ungleiche Zellteilungen in den Keimstätten, sodann durch alle Bedingungen der Eimast und der Spermio-genese, also durch die Gesamtkonstitution und -kondition der elterlichen Organismen bestimmt, ist also in vielfacher Hinsicht variabel und entzieht sich nachträglicher ärztlicher Beeinflussung; doch kommen alle die individualspezifischen Besonderheiten bei vollkommen negativer Familienanamnese, insbesondere bei den Sprösslingen milzgesunder Eltern für die idiopathischen Splenomegalien gar nicht in Betracht.

ad II. Die verschiedenen, allmählich artgemäß gewordenen, innerzellenstaatlichen, zumeist ganz eng umschrieben eintretenden Lebenslagewechsel, auf welche die unterschiedslosen, überraschten Zellen der betreffenden, betroffenen Muttergewebe mit Steigerung der Teilungsfrequenz, ungleichen Zellteilungen, intrazellulären, interzellulären, basalen oder luminalen Abscheidungen reagieren, die alle je nach den Umständen, den Beanspruchungen und Wirkungsgelegenheiten aus einer und derselben ererbten, zellulären Grundkonstitution gezüchtet werden, sind sehr verschieden gesichert; sie treten genau so wie beim stammesgeschichtlichen Erstlingserwerbe auch im keimesgeschichtlichen Wiederholungsgeschehen plan- und ziellos als Glieder einer Kettenreaktion blindlings aufs Geratewohl ein, wobei jede Zustandsänderung eine

adäquate folgende Rückwirkung verursacht und unterliegen also der inneren Variation. Die ungleiche Anordnung des Blutgefäßsystemes in den Richtungen geringsten Widerstandes und günstigster Strömungsbedingungen tritt geradezu zwangsläufig ein; daher ist gerade die Herzbildung und damit die Entstehung des Sinus venosus in der Konkavität der vorderen Darmpforte sowie die Entstehung der queren dorsalen Dottervenenanastomose und damit die Anlage der Leber und des Pankreas voll gesichert; auch das Längenwachstum des Pankreas erreicht wie aus der enormen Seltenheit der Milzaplasie zu ersehen ist, mit allergrösster Wahrscheinlichkeit den Umschlag an der grossen Magenkrümmung.

ad III. Die Plasmaabscheidung und Spaltbildung in den primitiven, ursprünglich solid ausbrechenden, beengtes Wachstum entspannenden Seitenplatten ist vorzüglich gesichert; die Beschaffenheit dieses zumeist extraembryonal, in den Adnexen produzierten, art-, sexual- und individualspezifisch zusammengesetzten Cölotrophoplasmas ist von den Einbettungsverhältnissen, also vom endometralen Milieu entscheidend abhängig, nicht nur von der zellulären Grundkonstitution. Nach erfolgter Vaskularisation der Serosa ist der mesenchymale Basalnachschub des Milzhöckers bereits aufgehoben, während diese oberflächliche Nachschubsschicht an der Leberoberfläche viel länger in Tätigkeit bleibt, also auch von der Bluternährung des Cölothels und deren Variablen abhängig erscheint (vgl. V).

ad IV. Die inkretorische, temporäre Plasmaabscheidung der soliden Lebertrabekel und Pankreasendtriebe kann durch innere Variation, durch frühzeitigere oder spätere Ausbildung und Konfluenz von Epithelvakuolen, durch Wiedergewinn der luminalen Abscheidung in die Darmhöhle in quantitativer und zeitlicher Hinsicht abgeändert werden. Die Qualität und Zusatzgeschwindigkeit dieser transitorischen, allgemeinen Plasmaabscheidung ist von der Art und Höhe des Stammpotentials, also auch wiederum von der Beschaffenheit des Nabelvenen- bzw. Dotterdarmvenenblutes von den im nächsten Abschnitte zu besprechenden Abänderungen und Variablen abhängig.

ad V. Den allergrössten Wert legen wir Epigenetiker auf die Beschaffenheit des fötalen Blutes, also auf alle Bedingungen der ursprünglichen, fötalen Hämopoese auf dem Dottersacke, der Plasmaabscheidung in den konfluierenden unzähligen Endothelbläschen, und vor allem der Wirkungsweise der Chorionzotten. So ist also die Beschaffenheit des fötalen Blutes ganz entscheidend von den Variablen der Einbettung, des endometralen Milieus und der mütterlichen Blutbeschaffenheit abhängig, also: von der Reaktionsfähigkeit des Endometriums, des gesamten mütterlichen retikulo-endothelialen und -epithelialen Systemes, des ganzen polyglandulären Apparates auf die eingangs angeführten Faktoren. In allererster Linie ist die gesamte Reaktionsfähigkeit auf die so unvergleichlich komplexe und einschleichend zunehmende parenterale Einmischung eines auch mit väterlichen Zellorganellen abgeschiedenen, parentalen, also auch amphimiktisch bestimmten chorialen Tropho-

plasma aus allen peripheren, nicht vaskularisierten Trophoblastabschnitten, insbesondere des Plasmodiums zu stellen. Diese Wirkungen lassen sich von denen der chorialen und endometralen, also der dezidualen Abbauprodukte nicht trennen. Dieser Faktorenkomplex ist auch von den jeweiligen Einbettungsbedingungen, von der mensuellen Zyklusphase, von der Kondition des Endometriums bei der Entstehung des chorialen Impfgewächses abhängig, welche bei Kulturmenschen sehr variabel geworden sind. Exogene Einflüsse, einseitige, übermäßige Ernährung der Schwangeren, Helminthiasis, Infektionen und Intoxikationen beeinflussen sicher die fötale Blutbildung und können daher das reaktiv-epigenetisch entstehende fötale retikulo-endotheliale System in ganz anderem Grade und gewiss auch in anderer Art treffen, als das ausgebildete System des mütterlichen Organismus. Gewisse Überwertigkeiten der matern-fötalen Wechselwirkungen, Nachwirkungen einer sensibilisierenden, knapp vorhergegangenen Schwangerschaft, oder die Auswirkungen abnorm übertriebener Schwangerschaftsreaktionen der Mutter der Schwangeren können früher oder später in eklamptische, vor allem aber auch in aneklamptische Gestosen umschlagen, je nach der Trophoplasmabeschaffenheit und der Reaktionsfähigkeit der Schwangeren in eine diabetisch-azidotische, eine cholämische, urämische, Auto- oder Enterointoxikation, wobei der anspruchsvolle, aber unerfahrene Fötus die Mutter bis zu einem gewissen Grade entgiftet, was die reaktiv-epigenetische Entstehung und die Reaktionsfähigkeit seines retikulo-endothelialen Apparates unabsehbar beeinflussen muss, — daher die postpartalen, puerperalen Komplikationen der mütterlichen Retikulo-endotheliosen (vgl. Irrwege und Richtlinien der erbbiologischen Konstitutionsforschung. Zeitschr. für die ges. Anatomie und Konstitutionslehre, Bd. XI; sowie Keimesfürsorge, Leipzig, K. Kabitsch, 1924).

Die dritte Frage nach den Auswirkungen der tatsächlich wiederholt beobachteten, sowie der theoretisch konstruierbaren Abänderungen der matern-fötalen, metagamen Faktoren der Milzbildung, sowie des reaktiv-epigenetischen, plan- und ziellosen Wiedererwerbes der hepato-lienalen Korrelationen kann vorläufig nur allgemein und theoretisch beantwortet werden, wobei grundsätzlich auf die allgemeine Erfahrungstatsache hinzuweisen ist, dass den Stoffwechsel der Elternformen betreffende Abänderungen — und nur solche können überhaupt vererbt werden — die Gameten- und Keimbildung, das keimende Leben ganz spezifisch betreffen, also in der Filialgeneration auch ganz verschieden von den Auswirkungen am erwachsenen elterlichen Organismus sich offenbaren können; denn alle Ähnlichkeiten und Verschiedenheiten der Kinder und Eltern werden nach denselben Prinzipien ererbt. Elektive, einzelne Organsysteme allein oder in hervorstechender Weise betreffende Abänderungen der Filialgeneration können einerseits durch kurzdauernde, die verschiedenen, zu ganz verschiedener Zeit auftretenden oder kritische Verwickelungsphasen durchmachenden und ganz verschieden verursachten Organanlagen besonders betreffende materne Einflüsse bewirkt werden, oder dadurch, dass die betreffende Stoffwechseländerung

einzelne besondere zelluläre, zellartspezifische Verrichtungen und Anpassungsweisen elektiv betrifft, die nur in einer einzigen, innerzellenstaatlichen Lebenslageänderung bzw. in der hierdurch verursachten reaktiv-epigenetischen Organbildung sich auswirken können, während die übrigen Situationen weniger, nicht besonders hervorstechend oder gar nicht beeinflusst werden. Es ist ferner damit zu rechnen, dass Abnormitäten des maternfötalen Zusammenwirkens, vor allem solche quantitativer Art, z. B. durch zu reichliche, choriale Trophoplasmainkretion verursacht, am mütterlichen Organismus gar keine grobsinnenfällige Reaktionen und selbst bei genauester klinischer Funktionsprüfung der einzelnen Organe des maternen Reaktions-systemes keine auffälligen Ausschläge ergeben, hingegen das reaktiv-epigenetisch entstehende, fötale retikulo-endotheliale System, die Ufergewebe des fötalen Blutes entscheidend und nachhaltig beeinflussen und Cessante causawirkungen hinterlassen können, weil eben der Fötus bis zu einem gewissen Grade die durch Überwertigkeiten der Wirkungsbedingungen und -weisen des plazentaren Impfgewächses übermäßig aktivierte, sich dabei äusserst wohl führende Mutter entspannt und entgiftet. Vorläufig können wir mangels aller auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen — wozu die Ablehnung dieser „Vererbung erworbener Eigenschaften“, die man immer bei Mutter und Kind als gleichsinnig erwartete, sowie andere Konsequenzen der Keimplasmatheorie das ihrige beitragen — nur rekonstruktiv vorgehen, wobei der Vergleich mit den analogen endogenen Erkrankungen anderer Organsysteme, sowie die Häufigkeitsverhältnisse verlässliche Richtlinien bilden, denn das nosologische System der endogenen Leiden und krankhaften Zustände, insbesondere die onkologische Systematik darf bei keinem Organsystem unerklärliche Lücken aufweisen, die stets auf irrige Einteilung in die Systematik schliessen lassen. Unsere embryologischen Erwartungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

I. Infolge der durchaus reaktiv-epigenetischen Entstehung der Milz, dieser imposanten Rückwirkung eines beliebigen, primitiven Gekrösblattbezirkes auf eine so überaus frühzeitige, eng umschriebene eigenartige und rasch fortschreitende Vaskularisierung muss die Milzbildung in ganz besonderem Maße von der Blutmischung und -zusammensetzung abhängig sein, so dass pränatal erworbene und postnatal, nach der Einleitung ungemischten, rein arteriellen Blutes reaktiv weitergesteigerte diffuse oder knotige Hyperplasien und Hyperthrophien infolge der freien Lagerung und des geringen Kapsel- und Trabekelwiderstandes viel höhere Grade erreichen werden, als etwa an der unter dem Truncus arteriosus entstehenden Schilddrüse, an dem in der Aortengabel und an der Jugularvene ebenso reaktiv-epigenetisch entstehenden Briesel, diesem Vorbildlichen retikuloepithelialen Apparate.

II. Infolge der — von verschiedenen Nebenumständen abgesehen — grundsätzlich analogen reaktiv-epigenetischen Entstehungsweise des Retikuloendothels der Leber und der Milz ist eine exklusive, idiopathische Erkrankung der Milz ohne Beteiligung der am Nabelvenenblute vor-

geschalteten Leber unmöglich; wemgleich sich die entsprechenden reaktiven, ganz von der Blutzusammensetzung abhängigen Affektionen des Leberinterstitiums infolge der enormen Stoff- und Raumbanspruchung durch das Leberparenchym sowie des grösseren Kapsel- und Trabekelwiderstandes nicht annähernd so frei entfalten können, wie in der Milz. Dazu kommt, dass infolge der Einmündung der Milzvene in die dorsale Dottervenenanastomose, welche dadurch zum Anfangsglied der Pfortader wird, alle normalen und abnormen Abscheidungen des Milzgewebes das hochreaktionsfähige Leberinterstitium beeinflussen.

III. Analog den einfachen, genuinen, unkomplizierten, diffusen oder knotigen Hyperplasien anderer Plasmadrüsen sind auch ebensolche, pränatal verursachte Sonderleistungen des Lebermilzapparates zu erwarten, welche in der nachgiebigeren Milz viel höhere Grade erreichen und schliesslich in diffuse fibröse Verdichtung des Retikulums ausarten, mit deren Zirkulationsbehinderungen — namentlich in der Leber — endigen werden. Niemand hat das erste Frühstadium oder den Ausgang eines auf die Milz beschränkten, reinen „Banti“ gesehen. Andererseits sind mit aller Bestimmtheit idiopathische, dysplastische, diffuse, wuchernde Fehlbildungen des Retikulums mit polymorphem, regellos angeordnetem Zellbestande zu erwarten, welche mit dem lymphoiden Apparate gar nichts zu tun haben — in genau derselben Ausbildung auch im Knochenmarke primär lokalisiert zustande kommen; — aber auch von den Granulomen sowohl klinisch wie anatomisch, im Verlauf und Ausgang *toto coelo* verschieden sind: die Hodgkinsche Pseudogranulomatose, welche daher auch experimentell nicht nachahmbar ist, und deren gelegentlich vorkommende Riesenzellen in Thymus-, sowie Schilddrüsendysplasien und -gewächsen ihre Analogien finden.

IV. Wie gelegentlich, ausnahmsweise auffallend gross-(leber-)zellige und eigenartige, benigne Schilddrüsenadenome und ebensolche bösartige, diffuse oder knotige Strumen, eigenartige Hypernephrome, ferner Chlorome, dann Schleimkrebs der Schilddrüse, Gallertkrebs der Mamma, Pigmentkrebs, schaumzellige Krukenbergsche Tumoren, also Gewächse mit eigenartig spezifiziertem Ansatzstoffwechsel auftreten, so werden auch hyperplastische und hypertrophische, wuchernde Fehlbildungen der Milz durch die Eigenart des zellulären, spezifizierten Ansatzstoffwechsels eine besondere Note erhalten können. So erscheint uns die Gauchersche grosszellige Splenomegalie als eine seltene (bisher 40 Fälle) Abart der Pseudogranulomatose, welche wie diese manchmal mit auffälliger Riesenzellenbildung einhergeht, und analog der Basedowstruma nicht sekundär durch ein abwehrendes Abfangen unbekannterweise, irgendwo erzeugter abnormer Stoffwechselprodukte, durch eine Entgiftung, eine Elimination nicht nachweisbarer blutfremder Stoffe bedingt. Wir möchten also die *Sedes morbi* Gaucher in die Milz und deren Korrelate verlegen, denn die Basalproliferation des Cölomepithels ist, wie dessen Oozyten, Lipoblasten und Pigmentzellen erweisen, umstandsbedingt in ganz besonderem Maße zu umsetzender Konzentrationsarbeit befähigt, welche bei dieser enorm hypertrophierenden, ver-

quellenden Retikuloze die mächtigsten überhaupt zu beobachtenden Milztumoren hervorbringen kann. Keine einzige Art der echten Splenomegalien wird hingegen durch Zirkulationsstörungen verursacht.

V. Infolge der eigenartigen Entstehungsbedingungen der Milz ist als Auswirkung abnorm überhöhter, verschiedenartiger maternfötaler Wechselwirkungen eine übermäßige und abnorm andauernde Erythro- und Granulopoese, anderseits ein Überwuchern durch die Lymphopoese zu erwarten, welche besonders hohe Grade der Splenomegalie schaffen müssen. Bei allen diesen aleukämischen, präleukämischen, subleukämischen und leukämischen Zuständen wird infolge der gänzlich verschiedenen und -zeitigen stammes- und keimesgeschichtlichen Entstehungsweise des myeloischen und des lymphatischen Apparates diese Alternative stets streng gewahrt sein.

So können also auch wir Epigenetiker an die Kliniker und Pathologen wohlüberlegte und klar präzisierte Fragen stellen; aus der einheitlichen, gemeinsamen Bearbeitung dieser von beiden Seiten auf Grund eines gänzlich verschiedenen Tatsachenmaterials und Erfahrungswissens gewonnenen und erwogenen Fragestellungen werden sich die Richtlinien für eine exakte Anamnese und endoätiologische Forschung ergeben und damit der volle Einblick in das *Ens morbi*. Die Humoralpathologie der Schwangerschaft wird im Rahmen der Entwicklungs-, Variations- und Konstitutionspathogenie dereinst das Fundament der akademischen Medizin bilden. So kann also auch die innere Verursachung der echten, idiopathischen Splenomegalien, dieser angezüchteten, übertreibenden, hyperplastischen und dysplastischen, sowie hypertrophischen *Cessante-causa-wucherungen*, dieser wuchernden Fehlbildungen und Systemerkrankungen nur durch das Zusammenwirken der Gynäkologen mit den Entwicklungs- und Variationspathologen, durch die strikte Anwendung der Energiegesetze auf das keimende und krankmachend weiterkeimende Leben ergründet und verhütet werden, entsprechend der paracelsischen Forderung: „Wahre Medizin entspringt der erschöpfenden Erkenntnis der letzten und tiefsten Kräfte des Universums; nur wer das innerste Wesen der Menschwerdung begreift, wird, im Ernst, wirklich vollbewusst heilen können“. *Ἰητροὺς φιλόσοφος ἰσθθεὸς*.

### CIII.

## Kurzer Bericht über 60 Fälle von Splenomegalie.

Von

B. Ugriumow (Leningrad).

Die vorliegenden 60 Fälle waren vom Vortragenden am pathologischen Institut der Universität Baku und in der Prosektur des Stadtkrankenhauses für akute Infektionskrankheiten sezirt.

Von diesen 60 Fällen waren 30 histologisch untersucht, mit Zuhilfenahme der zytologischen Methoden (Helly-Fixierung, Eosin-Azur II-Färbung).

In 43 Fällen war das Milzgewicht genau angegeben und zwar: von 500—1000 g 3 Fälle, von 1000—2000 g 23 Fälle, über 2000 g 17 Fälle. Die grösste der von uns untersuchten Milz hatte ein Gewicht von 6500 g.

Das männliche Geschlecht war öfter betroffen (55 Fälle) gegenüber den Frauen, die nur 5mal dieses Krankheitsbild zeigten. Es besteht aber immer der Zweifel, dass die Frauen, bei vorwiegend mohammedanischer Bevölkerung, sich ungern dem Arzte zeigen, so dass die kleinere Anzahl der kranken Frauen auf diesen Umstand zurückzuführen ist.

Dem Alter nach fällt das Material hauptsächlich auf die Jahre 20—40 (30 Fälle).

Die Leber war normaler Grösse in 15 Fällen, verkleinert in 14 Fällen, vergrössert in 31 Fällen. Die Vergrösserung war meist eine mäßige: 2000 bis 2500 g, in einigen Fällen aber bis über 5000 g Gewicht.

Die klinischen Erscheinungen bestanden in hochgradiger Anämie, Leukopenie, Aszites, leichter Gelbsucht.

Die Lymphdrüsen waren nicht vergrössert, ausser den mesenterialen, periportalen und retroperitonealen Drüsen.

Auf Grund der histologischen Untersuchung und Zusammenstellung der Literaturangaben kommt der Vortragende zum Schluss, dass es keine sicheren Anhaltspunkte gibt, die die differentielle Diagnostik zwischen der Bantischen Krankheit und den splenomegalen Zirrhosen einerseits, und der Bantischen Krankheit und den hämolytischen Ikterus andererseits, ermöglichen. Noch weniger gelingt es auf Grund der histologischen Untersuchung auf eine bestimmte Ätiologie zu fahnden.

Es ist auch bei unseren Fällen besonders auffallend, dass es sich durchweg um unpigmentierte Milze handelte, trotzdem, dass die Kranken in malariareichen Gegenden wohnten, die meisten waren dort geboren. Nach Entfernung der unpigmentierten Milz treten manchmal Malariaanfalle mit typischen Parasiten auf, dort, wo eine sekundäre Infektion ausgeschlossen war (Winter, Aufenthalt im Krankenhaus).

Es bestehen keine prinzipiellen Gegensätze zwischen den morphologischen Veränderungen bei der Malaria und der sog. idiopathischen Splenomegalie, entgegen der Ansicht von Marchiafava, Bignami u. m. a., ausser dem Pigment, der, wie wiederholt bestätigt, aus dem Organismus mit der Zeit entfernt wird. Es bestehen vielmehr fließende Übergänge zwischen der pigmentierten und unpigmentierten Milz.

So können wir ausser der pigmentierten Form der Malariasplenomegalie auch eine unpigmentierte feststellen, ohne jedoch dieser bestimmte histologische Veränderungen oder klinische Äusserungen zuzusprechen.

Damit wird aber die histologische Untersuchung und der anatomische Befund für die klinische Diagnose nur von geringem Wert sein und ist durchaus nicht maßgebend. Somit kann auch die Eppingersche Lehre von der Bedeutung der einzelnen Blutbahnen in der Milz, als der morphologische Ausdruck der oder jenen klinischen Erscheinungen, als unbegründet betrachtet werden. In unseren Fällen war bei der histologischen

Untersuchung besonders auffallend in der Milz: die zentrale Fibrose der Malpighischen Körperchen, der wechselnde Blutgehalt der Milzpulpa, das regelmäßige Auftreten von Makrophagen.

Die histologischen Veränderungen in der Leber waren meist gering, bei der verkleinerten Leber bestanden sie in geringfügiger periportalärer Bindegewebsentwicklung. Typische atrophische Zirrhose wurde selten beobachtet. Bei der vergrößerten Leber war nur eine deutliche Kollagenisierung der Gitterfasern bemerkbar, so dass die Vergrößerung der Leber auf Kosten der Parenchymzellen vonstatten kam.

Das Knochenmark wurde in den langen Röhrenknochen ein tätiges, sog. „lymphoides“, gefunden. Bei der Untersuchung an Schnitten und Ausstrichen erwies es sich reich an unreiferen Elementen (Hämozytoblasten und Promyelozyten) und vielen kernhaltigen Roten. Es liegt kein Grund vor, dieses Knochenmark als minderwertiges zu betrachten. Nach der Splenektomie treten keine Veränderungen auf, die für einen Umbau des Knochenmarkes gehalten werden könnten.

Auch sind die Ausdrücke „monozytäre“ oder „makrophage“ Umwandlung als irreführend zu vermeiden, da bei der Splenomegalie im Knochenmark weder Monozyten noch Makrophagen in derartiger Menge auftreten, dass sie dem Knochenmark ein typisches Gepräge verleihen könnten. Vielmehr ist der Grund anzunehmen, dass die Anämie die Folge einer hyperhämolytischen Milzwirkung ist.

Ob ausserdem noch etwaige Faktoren eine Rolle spielen dürften, z. B. die von Banti angenommene Achemotaxis und die Verstärkung der Rolle der Milz als Blutbehälter, sei dahingestellt.

#### CIV.

### **Das Verhalten der Milz nach Blutungen.**

(Nach Untersuchungen mit Medizinalpraktikant Arnold Strauß.)

Von

**R. Rössle (Basel).**

Mit 1 Abbildung.

Das Verhalten der menschlichen Milz nach Blutverlusten ist bisher weder in anatomischer noch in sonstiger Hinsicht genügend untersucht. Über die tierische Milz sind wir durch die bekannten neueren Untersuchungen von Barcroft in physiologischer Hinsicht besser unterrichtet. Sie besagen, dass speziell die Milz der Katze infolge von Blutentziehungen ihr Volumen verkleinert, weil sie aus ihren Blutbehältern dabei Blut an den Körper abgibt. So wird die Milz bei Blutentziehungen klein und faltig. Zweifellos kann man auch an der menschlichen Milz bei starken Blutverlusten eine Verkleinerung, allerdings mehr durch Erschlaffung als

durch Zusammenziehung beobachten; es ist diese Veränderung, welche in den Lehrbüchern geschildert wird: die blasse, kleine, runzelige Verblutungsmilz. Aber dies ist nicht das einzige Bild, das sie darbieten kann. Es ist wohl dasjenige, welches man bei ganz akutem Verblutungstod mit völliger Ausblutung des Körpers am ehesten trifft, aber es gibt andere Reaktionsweisen des Organs, welche von dem Tempo und der Intensität des Blutverlustes, von der Todesart und dem vorbestehenden Zustande der Milz und des übrigen Körpers, um nur die wichtigsten Bedingungen zu nennen, abhängen. Dann findet man gelegentlich auch überraschend blutreiche und etwas weiche Milzen. Die Form der Blutungsmilz, mit der ich mich im folgenden etwas genauer befassen möchte, ist aber noch eine andere: es ist eine blasse, schlaffe, leicht geschwollene Milz mit graurötlicher, etwas quellender Pulpa. Ich verfolge sie nun etwa zwanzig Jahre; ich bin manchmal irre an meinem Befund geworden, glaube aber doch die Einwände dagegen widerlegen und von einer „posthämorrhagischen Milzschwellung“ sprechen zu können.

Diese Milzveränderung scheint mir deshalb nicht unwichtig zu sein, weil sie uns das Anfangs- und Übergangsstadium zu den chronischen Milzhyperplasien klar macht, wie sie nach wiederholten oder dauernden Blutungen, am reinsten in der Form der nach aussen erfolgenden Blutverluste (z. B. Aderlassanämien, vgl. E. Kaufmanns Lehrbuch) zu beobachten sind. Zweitens und hauptsächlich wichtig aber aus einem Grunde von prinzipieller Bedeutung, weil sie auf das Wesen solcher und ähnlicher Milzschwellungen Licht zu werfen vermag.

Man findet die gemeinte „posthämorrhagische Milzschwellung“ auch bei nicht tödlichen Hämorrhagien nach innen und aussen, wenn sie reichlich genug waren und lange genug gedauert haben. Ein Mensch wird sie nicht zeigen, dem beide Beine abgefahren wurden und der nur mehr wenige Minuten lebte. Aber doch ist es erstaunlich, bei wie geringen Blutverlusten, z. B. massigen Apoplexien, Hirnschuss, arroderten Geschwüren, sie anzutreffen sein und in wie kurzer Zeit sie sich wenigstens andeutungsweise ausbilden kann, ganz offenbar abhängig zum Teil von vorläufig nicht übersehbaren individuellen Bereitschaften zu dieser Reaktion. Eine solche besteht niemals merklich bei kleinen Kindern und scheint auch im Alter nachzulassen. Dr. A. Strauß wird auf Grund einer Statistik über 173 Sektionsfälle mit Blutverlusten aus meinem Jenaer und Basler Material Häufigkeit und Bedingungen der „posthämorrhagischen Milzschwellung“ einer Analyse unterziehen. Verletzungen, Selbstmorde, Tubargraviditäten, Blutverluste bei und nach Operationen liefern die Gelegenheit, sie zu beobachten. Den naheliegenden Einwand, dass nicht die Blutung als solche, sondern die Begleitumstände, Verwesung, Fäulnis, Infektionen, der Verdauungszustand des Magen- oder Dünndarms die eigentlichen Urheber der leichten Pulpaschwellung und Erweichung sind, glaube ich entkräften zu können. Infektionsfälle wurden ohnedies nach Möglichkeit ausgeschlossen, von der Verwesung habe ich mich durch Versuche überzeugt, dass sie, magere Leichen, baldige Sektion und aseptische Verhältnisse vorausgesetzt, durchaus

nicht mit der Regelmäßigkeit und Schnelligkeit einsetzt und zur Pulpa-verflüssigung führt, als allgemein angenommen zu werden scheint. Ich vermute in der Überschätzung der postmortalen Autolyse den Grund, warum bisher die akute posthämorrhagische Milzschwellung keine Beachtung gefunden hat; verfügt man über genügend reichliches und frisches Sektionsmaterial von tödlichen Unfällen und anderen mit Blutungen verbundenen Todesarten, so wird man sich von der Richtigkeit des Gesagten, wie ich glaube, überzeugen können. Immerhin verdient der Umstand hervorgehoben zu werden, dass die intravital begonnene Pulpaerweichung durch Verwesung beschleunigt und verstärkt wird, gleichgültig ob sie durch Allgemeininfektion oder durch Blutverlust ausgelöst wurde.

Der Verdauungszustand des Magens und Dünndarms scheint die beschriebene Milzreaktion bei Blutverlust ebenfalls zu unterstützen; aber allein vermag er jene erweichende Schwellung geringen Grades nicht hervorzurufen.

Die mikroskopische Untersuchung der posthämorrhagischen akuten Milzlockerung bietet keine spezifischen Befunde, aber entsprechend der Ähnlichkeit im makroskopischen Aussehen auch eine grosse Ähnlichkeit mit den septischen Milzschwellungen. Bei wechselndem und oft fleckigem Blutreichtum besonders der Sinus, findet sich eine meist ausgesprochene Blutleere und trotzdem eine Erweiterung der Pulparäume, deren Inhalt aus locker liegenden Rundzellen, überwiegend aus rasch mobilisierten Histiozyten besteht; keine abnormen Zellformen wie oft bei Sepsis. Man sieht die Verquellung der Retikulumfasern und nicht selten krümelige, blasse Schollen in grosser Menge oder zusammenhängende Massen nach Art verquollener Grundsubstanz. Ich halte dies für ein Ödem und zwar für das von Lubarsch sog. parenchymatöse Ödem der Pulpa, in dessen intravitale Entstehung Lubarsch allerdings Zweifel setzt. Allmählich erfolgt eine immer stärkere Auflösung des Gitterfasersystems der Milz, es wird mehr und mehr undarstellbar; aber es lässt sich mit geeigneten Färbungen noch erkennen, dass es tatsächlich der Auflösung unterliegt; gleichzeitig entstehen offenbar durch denselben desmolytischen Prozess immer grössere Lücken auch in den Sinuswänden, welche ja (nach neueren entwicklungsgeschichtlichen Untersuchungen von Thiel und Downey) keine Endothelröhren bzw. Gefässwände, sondern mesenchymalbegrenzte Blutbuchten (sozusagen Altwasser des Milzvenenblutes sind. — Thoma (1924) ist gegenteiliger Meinung. — Bei der unterdessen erfolgten starken Ablösung der Splenozyten aus dem Pulparetikulum findet durch die genannten Sinuslücken eine so starke Ausschwemmung von mobilisierten Pulpazellen (Histiozyten) statt, dass die Pulpa wie ausgepinselt erscheinen kann. Erst die weitere Auflösung der Struktur bis zur Unkenntlichmachung aller ursprünglichen Scheidewände und Faserbildungen dürfte sicher postmortales Kunstprodukt sein. Einer Aufklärung bedarf auch noch das frühe Verschwinden der Erythrozytenfärbbarkeit; es erschwert die Beurteilung des Blutgehaltes und die Abgrenzung gegen die seröse Exsudation.

Wenn auf einfache Blutverluste hin die Milzpulpa in einen Zustand gerät, welcher für die anatomische Betrachtung entfernt an die schweren Lockerungen des Milzgewebes bei septischen Prozessen erinnert, so könnte die Analogie beider Vorgänge sich doch wohl auch auf ihr Wesen erstrecken. Welches ist aber die eigentliche Natur jener Gewebslockerung? Seit langer Zeit beschäftigt mich die Frage der Lösung von Zell- und Gewebsverbänden und ich möchte für diese Strukturveränderungen, welche meines Wissens noch keine zusammenhängende Bearbeitung erfahren haben, jedoch, wie ich glaube, von beträchtlicher und grundsätzlicher Wichtigkeit sind, folgende Bezeichnungen vorschlagen. Unter „Dissoziation“ sollte man die Lösung epithelialer Zusammenhänge verstehen, weil die Epithelien diejenigen Zellformationen sind, welche am stärksten assoziiert sind. Der Ausdruck ist ja überdies schon gebräuchlich für das Auseinanderfallen der Leberzellen bei der Zerbröckelung der Leberzellbalken. Ich möchte hier bemerken, dass ich diesen Befund ebensowenig wie die Pulpaerweichung der Milz für einen rein postmortalen Prozess ansehe und beide für nahe verwandt erachte, worauf ich zum Schlusse nochmals zurückkommen möchte. Hierher würden auch alle epithelialen Katarrhe gehören an den Schleimhäuten der Atem-, Verdauungs- und Harnwege einschliesslich der Harnkanälchen, für die man den Namen „Desquamation“ beibehalten mag. Gemeinsam ist ihnen die Erweichung und Lösung der Verkittungsflächen der Epithelien. Unter „Desmolyse“ würde ich vorschlagen, die entsprechenden Vorgänge bei der Auflösung von mesenchymalen Verbänden zu verstehen, also etwa die Zerstörung der Gitterfasern von Leber, Lymphdrüsen, Milz usw. und die Erweichung und Verflüssigung der netzigen Verbindungen der ruhenden Zellen des Bindegewebes, des Retikulums der lymphadenoiden Organe, der Pulpa. Sie sind die Vorbedingung der physiologischen und der pathologischen „Mobilisation“ fixer zu freien Zellen. Je nachdem man Endothelien und Sternzellen als Epithel oder als modifizierte Mesenchymzellen ansieht, müsste man also bei ihrer Lösung von der Unterlage und aus ihren sonstigen Verbindungen von Dissoziation oder von Desmolyse sprechen. Besser wäre es für diese Vorgänge an den Endothelien, welche wieder ihre eigene Bedeutung haben, einen eigenen Namen zu prägen, sie etwa als „Dekollation“ (Entleimung) zu bezeichnen. Da endlich eine Bezeichnung erwünscht ist, welche alle diese am lebenden Gewebe stattfindenden Lösungen der geweblichen Verbindungen zusammenfasst, so könnte man sie mit dem gemeinsamen Namen der Biolysen versehen. Nebenbei sei noch bemerkt, dass der Ausdruck „Histolyse“ nur auf die nach Massennekrosen von Zellen und Stützsubstanz einsetzenden Gewebsauflösungen angewendet werden sollte.

Von dem Gedanken ausgehend, dass die meisten der eben beschriebenen Vorgänge in pathologischer Steigerung bei der Entzündung vorkommen und in der schon früher ausgesprochenen Überzeugung, dass die Entzündung ihrem eigentlichsten Wesen nach ein Verdauungsorgan im Gewebe ist, haben wir Milzsaft bei verschiedenen Milzverände-

rungen auf seine verdauenden Fähigkeiten geprüft und haben gefunden, dass er solche beim erwachsenen Menschen besitzt, wenn die Milz irgendeine Form von frischer lockerer Schwellung zeigt; es ist dies in erster Linie der Fall sowohl bei der hier in Rede stehenden schwachen posthämorrhagischen als — in noch höherem Grade — bei den infektiösen Schwellungen. Als Methode hat sich uns zunächst am besten das von G. Müller und Jochmann angegebene Serumplattenverfahren in der Form bewährt, dass wir von verschiedenen Verdünnungen des

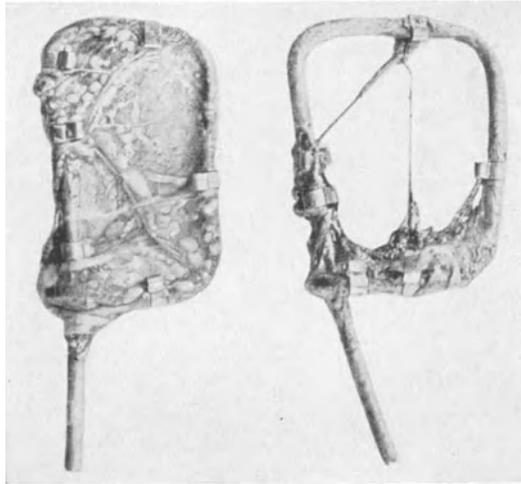


Abb. 1. Verdauung ausgespannter Netzstücke durch Saft von aktivierter Milz (links die Kontrolle).

Milzsaftes gleich grosse Tropfen mit der Platinöse in Reihen mit Kontrollen auf die Platte und diese in Brutöfen verschiedener Wärme (36°, 55°, 80°) brachten. Als Ausgangsmaterial verwendeten wir entweder frischen Milzbrei oder unter Erhaltung der Fermente getrocknete Milzsubstanz. Auf diese Weise behandelt, haben sich Milzen als wirksam erwiesen, die ich einige Jahre in wasserfreiem Zustande aufbewahrt habe. War der Milzsaft aktiv, so grub sich der Tropfen in Form von runden Dellen in die Oberfläche der Löffler-Platte, und zwar um so rascher und tiefer, je konzentrierter der Milzsaft oder — bei Anwendung von Verdünnungen — je stärker aktiviert die Milz war. Eine andere, ebenfalls sehr anschauliche Reaktion besteht darin, dass man auf 55° in Wasser erwärmte Milzstückchen auf eine genügend dicke Schicht des Nährbodens auflegt; diejenigen Stückchen, die von aktivierten Milzen stammen, sinken dann in die verflüssigte Masse des festen Nährbodens ein; die Fernwirkung ist aber eine ganz geringe. Umgekehrt kann man in Reagenzgläsern Verdünnungen fallender Stärke von Milz-

saft ansetzen und in diese irgendwelche Substanzen einbringen, deren Verdaulichkeit durch Milzsaft festgestellt werden soll. In dieser Weise konnte gezeigt werden, dass der Milzsaft aktivierter Milzen auch Gelatine, Leim, Scheiben aus dem Eiweiss hart gekochter Hühnereier und nicht aktive Milzstückchen auflöst. Schliesslich gingen wir zu einer vorläufig letzten Versuchsanordnung über, welche wohl in anschaulichster und natürlichster Weise das Wesen dieser Milzaktivierung als Verdauungsvorgang zu zeigen vermag: spannt man frisch gewonnene oder in NaCl-Lösung mit Thymolzusatz aufbewahrte Stücke von Netz, Eihaut oder Mesenterium auf kleine Metallrahmen und versenkt sie so in Verdünnungen von Milzsaft, so tritt bei 55° in kurzer Zeit (3—5h) unter um sich greifender Lochbildung eine völlige Auflösung der Membranen auf, so dass nur am Rande die Fettträubchen hängen bleiben (Abb. 1).

Dass echtes Bindegewebe in wenigen Stunden vom Saft aktivierter Milz verdaut wird, weist eindrücklich darauf hin, dass wir in solchen Fällen nur bei ganz frischen Sektionen noch erwarten können, Aufschluss über die histologischen Vorgänge bei der Aktivierung zu erhalten.

Worauf beruht diese desmolytische Fähigkeit der Milz? Ich habe schon gesagt, dass wir uns am Anfang der Müller-Jochmannschen Plattenmethode zum Nachweis der Milzwirkung bedienten und muss hinzufügen, dass diese beiden Autoren diese Methode verwendeten, um die proteolytischen Kräfte des Eiters und leukozytenreicher Organe nachzuweisen. Dabei haben sie auch darauf hingewiesen, dass die Milz eine gewisse proteolytische Wirkung besitzt. Darnach wären unsere oben geschilderten Feststellungen nichts Neues und könnten lediglich darauf beruhen, dass die Milz bald mehr, bald weniger Leukozyten enthält. Aber die Sache ist doch nicht so einfach. Erstens kommt die proteolytische Wirkung der Milz keineswegs immer zu; wir haben genügend Kontrollen, um dies behaupten zu können, und ich muss annehmen, dass Müller und Jochmann der Milz, und zwar lediglich wegen ihres Leukozytengehaltes, eine Eigenschaft zuschrieben, welche tatsächlich z. T. unabhängig von ihrem Reichtum an neutrophil granulierten Zellen ist.

Um die Beziehung der Milzaktivität zum Leukozytengehalt zu prüfen, haben wir die Oxydasereaktion an Schnitten aus den gleichen Milzen angestellt und in der Tat eine allgemeine Parallelität zwischen dem Leukozytenreichtum und der Wirksamkeit im Plattenversuch gefunden. Aber durchaus keine regelmäßige. Gewiss, chemische Aktivität ist selten bei schwacher Leukozytose, aber umgekehrt gibt es hohen Leukozytengehalt des Milzgewebes ohne entsprechende starke proteolytische Wirksamkeit. Man muss dabei natürlich auch auf die unregelmäßige histologische Verteilung der Leukozyten achten; meist sind sie nur an einzelnen Orten, z. B. um die Föllikel, um die Trabekel und subkapsulär gehäuft. Aber selbst unter Einrechnung grosser Täuschungsmöglichkeiten bei dem Vergleich des histologischen und des biochemischen Befundes bleiben gewisse Widersprüche. Der wichtigste Einwand scheint mir der zu sein, dass das Leukozytenferment bei Körpertemperatur nach Jochmann nur dann wirkt, wenn eine vorherige

Erhitzung auf 55° die hemmenden Wirkungen (z. B. des Blutserums) beseitigt, während unsere Milzsäfte sich auch bei 36° wirksam erwiesen. Es hat sich mir auf Grund der bisherigen Beobachtungen eine Vorstellung aufgedrängt, welche jene Widersprüche zum grossen Teil beseitigt; bevor ich darauf eingehe, seien noch die wechselnden Befunde selbst gekennzeichnet.

Die stärksten fermentativen Wirkungen erhält man an der Milz von Sepsisfällen; auch dies ist schon von Jochmann beobachtet und mit dem Leukozytenreichtum solcher Milzen in Verbindung gebracht worden. Aber schon hier sieht man bemerkenswerte Ausnahmen; so besitzt z. B. die Milz kleiner Kinder und von Neugeborenen auch bei Allgemeininfektion schwaches oder kein proteolytisches Vermögen, wiewohl sie nicht leukozytenarm zu sein braucht. Bei Peritonitis vermisst man ja fast immer eine stärkere weiche Milzschwellung; in einem solchen Fall (27/28) besass die Milz bei erheblichem Leukozytenreichtum (besonders auch in der Kapsel reichlich zerfallende Leukozyten!) keine proteolytische Kraft.

Den septischen Milzen schliessen sich die posthämorrhagischen Milzschwellungen an; im Durchschnitt entsprechen sie etwa, wie in ihrem Aussehen, so hinsichtlich ihrer biochemischen Wirksamkeit, schwachen oder beginnenden septischen Erweichungen; aber auch hier kommen Unstimmigkeiten vor, welche mangels genügender reiner Fälle noch nicht aufgeklärt werden konnten. Es kommt hinzu, dass ja auch schon das makroskopische Verhalten der Milz nach Blutungen schwankt, wie schon einleitungsweise bemerkt wurde und dass die Reaktion in Form gelockerter Schwellung nur einen der möglichen posthämorrhagischen Zustände darstellt. Verständlich im Hinblick auf gleiche Erfahrung bezüglich des makroskopischen Verhaltens ist die Beobachtung, dass Senilität die Reaktion der Milz auf Blutung hemmt, so wie auch das häufige Ausbleiben richtiger septischer Schwellung bei Greisen eine geläufige Tatsache ist.

Die Prüfung der Aktivität des Milzsaftes in den drei verschiedenen Temperaturen von 36, 55 und 80° hatte, wie schon angedeutet, den Sinn, über die stoffliche Natur der wirksamen Substanzen Auskunft zu erhalten. Die Tatsache, dass die Anstellung der oben genannten Versuche bei 55°, aber nicht bei 80° gelingt, spricht gegen die Mitwirkung thermolabiler Substanzen und für deren Enzymnatur. Die stark aktiven septischen Milzen wie die im allgemeinen schwächer wirksamen Milzsäfte von posthämorrhagischen Milzen wirken auch bei 36°, aber bei den infektiösen Milzschwellungen stört hierbei das Bakterienwachstum. Die Aktivität bei den aseptischen Blutungsmilzen kommt aber bei der natürlichen Körpertemperatur von 36° deutlich zum Vorschein und darin liegt ein besonders klarer Hinweis auf den gegenüber der Norm veränderten Zustand der Milz nach Blutungen und, wie schon bemerkt, auf dessen Unabhängigkeit vom Leukozytenferment; die gewöhnliche Milz ist eben bei 36° inaktiv. Die Tatsache, dass unsere aktiven Milzsäfte ebenso wie die Leukozytenextrakte Jochmanns durch Plasmazusatz gehemmt

werden, braucht nicht für ihre Identität zu sprechen, weil dies für alle tryptischen Fermente zutrifft. Aber noch ein anderer Umstand ist von grundsätzlicher Wichtigkeit. Jochmann stellte fest, dass die Autolyse der Milz bei Sepsis und bei Leukämie, also in leukozytenreichem Zustand und, wie er annahm, durch beschleunigten Zerfall der Leukozyten, in einer Temperatur von 55° verstärkt wird. Meist war auch in unseren Fällen die Wirkung bei 55° stärker als bei 36°. Dieser Befund würde wieder dafür sprechen, dass beide Wirkungen durch dieselben Substanzen hervorgebracht werden und ich möchte nicht ausschliessen, dass — besonders in den nicht ganz frischen Fällen, wo bereits Leukozyten zerfallen — die verdauenden Wirkungen der Milzsäfte durch verschiedenartige Fermente gleichzeitig hervorgerufen werden. Jedenfalls scheinen mir die Gründe für eine Identität der proteolytischen Wirkung der Leukozytenstoffe und der desmolytischen der Milzextrakte noch nicht genügend stichhaltig. Gegen eine Gleichstellung der Autolyse und der Desmolyse ist wiederum geltend zu machen, dass beide ein ganz verschiedenes Optimum der Wasserstoffionenkonzentration haben; es liegt nämlich für die Wirkung des Milzextraktes bei 8, für die Autolyse viel niedriger bei  $pH=4$ .

Die experimentelle Förderung der vorliegenden Fragen ist erschwert durch den Umstand, dass Tiermilzen in unserem Sinne<sup>1)</sup> inaktiv sind und auch durch Allgemeininfektionen schwerer Art nicht aktiviert werden, wie wir an sehr verschiedenen Tieren, die uns der Basler Zoologische Garten lieferte, feststellen konnten. (Nur Hunde standen uns noch nicht in genügender Zahl zur Verfügung).

Kehren wir nochmals zu der Frage zurück, ob die Aktivierung der menschlichen Milz auf einer Anreicherung des Gewebes mit Leukozyten beruht, so habe ich Bedenken, diese zu bejahen; es ist zuzugeben, dass die fermentativ stärksten Milzen die leukozytenreichsten sind, weiter zuzugeben, dass wirksamer Leukozytenbrei noch in sehr starken Verdünnungen hochaktiv sein kann. Und dennoch möchte ich glauben, dass die Leukozytose nur eine Begleiterscheinung der Aktivierung des Milzgewebes ist und dass wenigstens diejenige Folge dieser Aktivierung, um die es sich für uns hier handelt, nämlich die Selbsterweichung, also Folge der intravitalen Autolyse (= Biolyse), keinesfalls durch Leukozytenstoffe allein bewirkt wird. Ja, meine Zweifel richteten sich sogar gegen die Anschauung, wonach es feststehen soll, dass alle von E. Müller und Jochmann gefundenen, früher schon von Friedrich Müller untersuchten Leukozytenwirkungen reine Leukozytenwirkungen seien. Vielmehr spricht manches dafür, dass gewisse methodisch nicht auszuschliessenden Serumwirkungen mitwirken und dass, ähnlich wie bei der Oponinwirkung, humorale und zelluläre Vorgänge zusammenspielen. Gegen diese Auffassung würde auch nicht sprechen, dass

<sup>1)</sup> Auch Leukozytenfermente sind nur von Affen und vom Hunde bekannt, d. h. Tierarten, welche Leukozyten mit neutrophiler Granulation besitzen.

(stärkerer) Zusatz von Serum das Leukozytenferment hemmt, weil wir viele biochemische Wirkungen kennen, welche in eng begrenzten Mengenverhältnissen der Komponenten ihr Optimum haben (Komplementablenkung, Präzipitinreaktion usw.). Die verdauende Kraft der Leukozyten als solche möchte ich damit nicht in Abrede stellen; sie ist hinreichend auch durch pathologisch-anatomische Erfahrungen gesichert. Aber für die uns hier interessierenden Vorgänge der Dissoziation und Desmolyse scheint es mir zweifelhaft, ob Leukozytenkräfte von vornherein eine Rolle spielen. Warum werden Milzen mit erheblichem Leukozytenreichtum nicht immer weich angetroffen, warum insbesondere wird das Gerüst der Milz bei myeloischer Leukämie nicht angegriffen, wo doch E. Müller und Jochmann für diese eine hohe Aktivität im Plattenversuch nachgewiesen haben? Müsste nicht jeder Milzinfarkt sequestriert werden, wenn Leukozytenreichtum immer mit Erweichung des Milzgewebes verbunden wäre? Es muss also mindestens ein zweites Moment hinzutreten oder die beiden Vorgänge sind zunächst unabhängig voneinander, die desmolytische Serumwirkung und die Leukozytensekretion.

Sehen wir einen Augenblick wieder von der Milz ab, so beobachten wir bei den sogenannten reinen serösen Entzündungen mit Dissoziation und Desquamation der Epithelien recht geringe Leukozytenzumengungen. Weiter spricht gegen die primäre Rolle der Leukozyten bei den biolytischen Vorgängen das Studium der physiologischen Entzündung bei dem Gestaltwechsel niederer Tiere, auf deren grundsätzliche Bedeutung für das Verständnis entzündlicher Vorgänge ich früher (1922) hingewiesen habe. Hier treten nach richtigen Gewebsauflösungen mit rein humoraler Durchführung die Leukozyten erst sehr spät, nämlich erst dann auf, wenn es gilt, das gewebliche Trümmerfeld aufzuräumen. Dass auch bei der pathologischen Entzündung schwererer Art die humoralen Vorgänge zeitlich die ersten sind, denen dann die zellulären, speziell die Emigration der Leukozyten (ganz abgesehen von den örtlichen Unterschieden der Lokalisation!) erst nachfolgen, brauche ich hier nicht auszuführen (was die Milz in dieser Hinsicht anbetrifft, s. unten). In den ersten Stunden der Entzündung haben wir Ödem, Bindegewebsquellung und Mobilisation vor der Leukozytenauswanderung (Rößle, Gerlach, Ernst). Ganz besonders deutlich sind diese Unterschiede zeitlicher und örtlicher Art ja gerade bei der heftigsten Form der Entzündung, der hyperergischen.

Es ergibt sich aus dem Gesagten bereits, dass ich die Vorgänge, welche zur Trennung von geweblichen Verbindungen führen, und zwar nicht nur in der Form der bekannten „Mobilisation der Bindegewebszellen“, sondern alle Arten der Biolyse des Gewebes für ein wichtiges Glied im Prozess der Entzündung halte; ich füge hinzu: für ein so wichtiges, dass ich umgekehrt ihren Nachweis an irgendeinem Körperort für eine starke Stütze für ihre entzündliche Natur ansehen möchte. Und so stehe ich auch nicht an, zu behaupten, dass die septischen Milzschwellungen Splenitiden, und zwar meist seröse

Splenitiden sind, nachdem ich schon gesagt habe, dass meines Erachtens die postmortal gefundenen Erweichungen der Milz (und der Leber) nur verstärkte intravitale sind. Bekanntlich gehen die Meinungen über das Wesen der infektiösen und fieberhaften Milzschwellungen sehr auseinander. Die Meinung, dass es sich um Milzentzündungen handelt, ist oft ausgesprochen (Orth, Kaufmann, Birch-Hirschfeld u. a.), aber nie genauer bewiesen worden. Auf der anderen Seite wird diese Anschauung, z. B. von Lubarsch abgelehnt.

Es sei mir noch gestattet, einige kurze Bemerkungen zu dieser Frage zu machen. Bei keinem anderen pathologischen Vorgang haben wir mehr Grund, ihn im Physiologischen zu verankern und nach halb-physiologischen Zwischenstufen zu fahnden, als bei der Entzündung. Und so möchte ich hier nochmals unterstreichen, dass es eine Reaktion der Milz nach Blutungen gibt, welche im Kleinen derselbe Vorgang ist, den die Revolution der Milz bei Allgemeininfektion darstellt, gewissermaßen die physiologische oder halbphysiologische Form der Splenitis neben der pathologischen; Entzündung ist, wie ich früher ausgeführt habe, ein Zustand von Hyperaktivität des Mesenchyms; die Milz, als grösster, am eigenartigsten geschlossener und kombinierter mesenchymaler Apparat des Organismus gehört zu den Organen, die ich nach wie vor als organgewordene Entzündung bezeichnen möchte. Aber an diesem Ausdruck kann man sich stossen; er soll auch nur besonders deutlich zeigen, dass eben die Vorgänge der Entzündung an sich nichts Krankhaftes, sondern nur gesteigerte Funktionen nützlicher Beschaffenheit sind. Das Pathologische der Entzündung versteht sich daneben von selbst, es sind die Umschläge in Entartung, Lähmung und Tod. Dies nebenbei.

Wenn wir aber statt dessen sagen, die Milz sei ein Abwehrorgan, so werden schon viele weniger daran Anstoss nehmen. Und doch befriedigt dies nicht; denn es betont statt der allgemeinen physiologischen Funktion eine pathologische Sonderleistung. Wir müssen aber womöglich zu übergeordneten Begriffen bei Kennzeichnung des Wesens von normalen Organleistungen und pathologischen Funktionen fortschreiten. Da scheint es am richtigsten, in der Milz in erster Linie ein Verdauungsorgan zu sehen. Die Verarbeitung aus dem Blute abfiltrierter lebender und toter Fremdkörper durch die Milz, mithin die Abwehrleistungen derselben gegen Infektionen und gegen Selbstvergiftung durch Blutschlacken sind ja nichts anderes als Verdauungsfunktionen; es ist lehrreich, zu überlegen, dass es seine Bedeutung haben wird, dass die wichtigste parenterale Verdauungsdrüse, als welche wir die Milz geradezu ansehen dürfen, im ursprünglichen Cölon mit den Organen der enteralen Verdauung zusammengeschlossen ist. Beziehungen der Milz zu der letzteren, physiologischer und struktureller Art sind ja überdies in grösserer Anzahl schon bekannt. Ist aber die Milz ein Hauptwerkzeug parenteraler, oder wie wir ebenso gut sagen können, mesenchymaler Verdauung, dann gehören die Formen ihrer in dieser Hinsicht gesteigerten Tätigkeit in die Kategorie entzündlicher Erscheinungen, falls man der früher

geäußerten Ansicht zustimmt, dass Entzündungen überhaupt Zeichen erhöhter Aktivität des Organs parenteraler Verdauung, des allgemeinen Mesenchyms, sind.

Aber ganz abgesehen von dieser, ich möchte sagen logischen Ableitung des entzündlichen Charakters der akuten Milzschwellungen, lässt sich dieser auch mit einer starken Berechtigung aus den mikroskopischen Befunden ableiten, aus der rasch einsetzenden, eigenartig lokalisierten Leukozytose der Pulpa, der gewaltigen Mobilisation der Histiozyten, der Verquellung des Pulparetikulums, der Lückenbildung in den Gefäßwandungen der Sinus, dem zellanschwellenden Ödem der Pulpa (häufig auch der Follikel). Dass ein solches Ödem vorliegt, ergibt sich deutlich nur in ganz frisch untersuchten Fällen, besonders der abgeschwächten Milzaktivierung nach Blutverlusten, wie sie oben beschrieben ist; die Pulparäume sind dann weit, enthalten wenig freie Rundzellen und keine oder nur spärliche Erythrozyten (wenigstens erhaltene Erythrozyten). Ich glaube nicht, dass es richtig ist, dass „Hyperämie“ der Milzpulpa bei frischer infektiöser Schwellung immer vorhanden ist. Der hohe Wassergehalt der septischen Milze (J. Grober)<sup>1)</sup> und die Erweiterung der Pulparäume beruht, wenigstens bei den blassen Milzschwellungen (welche den schwächeren serösen Splenitiden entsprechen) auf einem Ödem der Pulpa, welches genau in der Weise auf deren Retikulum wirkt, wie die akute seröse Entzündung im gewöhnlichen, z. B. subkutanen Bindegewebe. Ergossen wird das Exsudat in die Pulpa aus der Plasmabrause der kleinsten Follikelgefäße, von denen Thoma und Hueck sagen, dass sie für gewöhnlich durch ihre Enge keine roten Blutkörperchen führen. Es scheint mir dies gerade für die Aktivierung des Retikuloendothels der Milz eine wichtige Einrichtung. Der Vorgang ist dann ganz der gleiche wie bei Entzündungen gewisser Intensität an anderen Orten und es wiederholt sich bis ins einzelne auch die Anordnung der Teilprozesse. Wir haben ein Analogon der Erscheinung vor uns, die ich auf der Münchener Tagung unserer Gesellschaft 1914 beschrieben und seitdem als seröse Stase („mit seröser Apoplexie“) bezeichnet habe: um das Zentrum der Entzündung finden sich die Blutkapillaren nur mit aussickerndem Plasma und auswandernden Leukozyten gefüllt. Hier in der Milz ist das Zentrum der Entzündung die Pulpa und an den Grenzen der Pulpa zu den Follikeln (in der Knötchenrandzone Weidenreichs) finden wir, wie vorhin beschrieben, die Leukozytenanreicherung. Da die Desmolyse der Pulpa und der Sinuswände örtlich von den leukozytenreichen Stellen entfernt erfolgt, so sprechen auch die mikroskopischen Befunde dafür, dass die Auflockerung der Pulpa und damit die Mobilisation der Histiozyten von den Leukozyten unabhängig erfolgt, wenigstens nicht von ihrem Zerfall bedingt ist, da von letzterem noch nichts zu sehen zu sein pflegt. Wie die faserauflösende, Zellverklüftung trennende und oft gleichzeitig hämolytische

<sup>1)</sup> Grober selbst bringt den erhöhten Wassergehalt nur mit der Hyperämie, in der er das Wesen der septischen Schwellung sieht, in Zusammenhang.

Aktivierung des Exsudates erfolgt, bleibt aber durchaus fraglich, fraglich ferner, welche Natur diese bei den Milzaktivierungen und den Entzündungen des übrigen Mesenchyms entstehenden Stoffe haben, ob sie mit den in der Milz von anderer Seite (Hedin und Rowland, Tanaka, Cathcarth, Hedin 1922) nachgewiesenen Milzenzymen und ob diese gewöhnlichen Verdauungsenzymen (Trypsin usw.) identisch sind.

M. D. u. H.! Ich hätte gewünscht, Ihnen diese Arbeit erst nach Erledigung dieser und anderer damit zusammenhängender Fragen vorlegen zu können. Eine dieser Fragen betrifft auch die Fernwirkungen dieser Milzaktivierungen, ihre Grade und die Verwandtschaft der verschiedenen Formen der Biolyse. Allein da das Wesen der Milzschwellungen Gegenstand unserer diesjährigen Beratung ist, wollte ich selbst mit den ersten Ergebnissen einer in weiterem Umfange beabsichtigten Untersuchung nicht zurückhalten, und vor allem auf die Beziehungen hinweisen, welche die Milzschwellungen mit dem allgemeinen Entzündungsproblem, damit mit den Fragen intrahistaler Verdauung und der Blutfunktionen haben.

CV.

## Zur Differentialdiagnose einiger Splenomegalieformen.

Von

A. Adler (Leipzig).

Mit 2 Abbildungen.

In den letzten Jahren ist wohl im Zusammenhang mit neuen Forschungsergebnissen über den anatomischen Bau und der physiologischen Funktion der Milz auch das Interesse für die Klinik der Splenomegalien neu aufgelebt. Unter der relativen Armut von charakteristischen Zeichen für verschiedene Arten von Milzvergrößerungen hat die Klinik Schaden gelitten. Es ist als wesentlicher Fortschritt zu verzeichnen, dass es Aubertin und jüngst Morawitz unternommen haben, die Splenomegalien in ein System zu bringen. In seinem Karlsbader Vortrag (1927) unterscheidet Morawitz neben einer hämatopoetischen, hämolytischen, endothelialen Splenomegalie vom Typ Gaucher und Niemann-Pick den fibrösen oder sklerotischen Milztumor. Von dieser letztgenannten grossen Gruppe lediglich soll im folgenden die Rede sein. In ihr finden sich eine Anzahl von Formen vereinigt, aus denen es vielleicht möglich ist, wenigstens einige Sondergruppen herauszuschälen. Wir müssen eben versuchen — einer Forderung, die Morawitz in seinem Vortrage aufstellte, gerecht werdend — schon am Krankenbette eine eben erwähnte Sonderung nach pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten vorzunehmen.

Neben einer sehr genauen Untersuchung des Blutbildes bei vorhandener Milzvergrößerung ist die nächste Frage von grösster Wichtigkeit: Geht die Splenomegalie mit einer nachweislichen Störung der Leberfunktion einher, oder ist dies Organ als intakt anzusehen? Während bei den drei erstgenannten Arten von Milzvergrößerungen die Leberfunktion sich meist als völlig ungestört erweist, pflegt in der weitaus grössten Zahl von fibrösen Milztumoren irgendeine hepatische Störung feststellbar zu sein. Auch hat es den Anschein, dass diese Formen von hepatolienalen Erkrankungen, wie sie Eppinger genannt hat, fast regelmäßig mit einer Leukopenie und relativer Lymphozytose und einer Vermehrung der vitalgranulierten Erythrozyten von etwa 1—8% einherzugehen pflegen. Das aber sind Zeichen, die keine spezielle Sonderung erlauben; sie finden sich ganz allgemein bei derartigen Störungen bei der gewöhnlichen Leberzirrhose sowohl, als auch bei der kardialen Stauungsfettleber und Stauungsmilz. Solche Symptome aber, die uns eine Trennung in verschiedenen Formen gestatten, glauben wir in anderer Richtung geben zu können.

Bekanntlich, wie auch heute Vormittag Herr Geheimrat Lubarsch ausgeführt hat, geht die herrschende Anschauung dahin, dass schon bei der gewöhnlichen polymorphknotigen Leberzirrhose die Milzeteiligung nicht sekundär, sondern zum mindesten der Lebererkrankung gleichgeordnet sei. Wurde hierbei der Milz schon eine gewisse Selbständigkeit im Krankheitsbilde eingeräumt, so wurde bei einem Sonderfalle dieser Krankheitsgruppe, der sogenannten Bantischen Krankheit, dem Lien durchaus primäre Stellung zugeschrieben. Es erscheint aber durchaus fraglich, ob die Bantische Krankheit als eine selbständige zu gelten hat — auch Naegeli hat in seinem heutigen Referate darauf hingewiesen —, sondern es ist vielmehr wahrscheinlich, dass es sich hierbei um fließende Übergänge zur echten Leberzirrhose handelt. Der Gruppe der bantiähnlichen Erkrankung haften aber doch einige Eigentümlichkeiten an.

Wir haben unter unserem in den letzten Jahren recht reichhaltigem Material von Splenomegalien, die zur Milzextirpation kamen — es handelt sich um nunmehr 14 Fälle, darunter sieben fibröse Milztumoren —, zwei Kranke, die der Gruppe der bantiähnlichen Erkrankungen zugerechnet werden können, indem sich bei diesen eine Fibroadenie der Follikel neben einer solchen auch der Pulpa vorfand.

Zur Sonderung der fibrösen Milztumoren bei hepatolienalen Erkrankungen zogen wir die Art der Leberfunktionsstörungen heran. Hierbei gilt es zu entscheiden, ob die Schädigung mehr die Leberzellen oder mehr die abführenden Gallenwege betrifft. Es gelang, bezeichnende Merkmale festzulegen für den mehr cholangenen oder mehr hepatozellulären Charakter der Störungen. Aufgezeigt seien diese beiden Arten der Funktionsbeeinträchtigung an ausgesprochenen Beispielen. Es hat sich an einer grossen Zahl von Fällen zeigen lassen, dass bei vornehmlich hepatozellulärem Ikterus, sich bei einem hohen Blutbilirubinspiegel ein relativ recht niedriger Gehalt von Gallenfarbstoff im Harn vorfindet,

während bei mehr mechanischem oder besser gesagt, cholangenem Charakter der Störung umgekehrt einem recht hohen Harnbilirubinspiegel ein relativ niedriger Blutbilirubingehalt zugeordnet ist. Ein Diagramm möge diese Verhältnisse illustrieren. Während bei einem hepatozellulären Ikterus (I) das Bilirubin aus dem Harn bei z. B. 36 mg% im Blute verschwindet, hat man bei mechanischer Gelbsucht (II und III) durch Cholelithiasis und Tumor bedingt, bei beispielsweise 20 mg% im Blut 16 mg% im Harn. Weiter tritt bei cholangischer Störung schon sehr früh Bilirubin in den Harn über. Während im aufsteigenden Schenkel eines hepatozellulären Ikterus bei etwa 10—12 mg% Bilirubin im Blute geringe Mengen von Bilirubin in den Harn übertreten, sieht man bei cholangischen Störungen schon bei 2—3 mg%

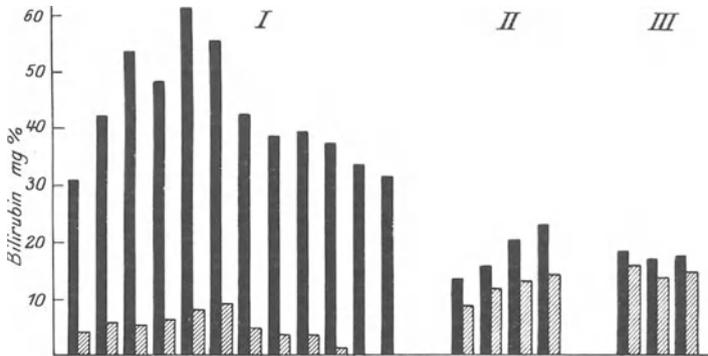


Abb. 1. Ausgefüllte Säulen: Blutbilirubin; gestrichelte Säulen: Harnbilirubin.

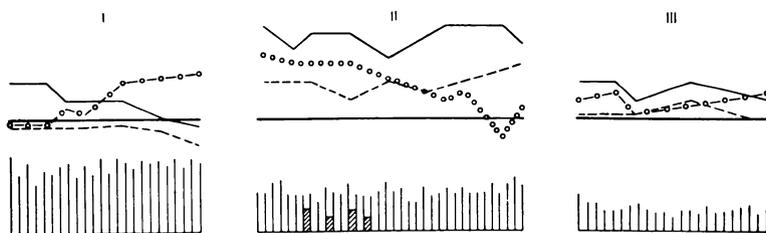
Blutbilirubin Gallenfarbstoff im Harn nachweisbar werden. Ferner ist zu bemerken, dass die direkte Diazoreaktion im Blute bei hepatozellulären Schädigungen im allgemeinen erst bei 5—7 mg auftritt, während sie unter diesem Spiegel indirekt bleibt und sich auch beim Abklingen so verhält. Bei cholangischen Affektionen hingegen sehen wir schon bei 1,2—3,0 mg% Blutbilirubin die Diazoreaktion direkt ausfallen. Diese letzteren zeigen auch stets normale Galaktosetoleranz, während der Cholesteringehalt des Blutserums meist deutlich erhöht ist. So wohnt diesen feineren Unterschieden oft unter Umständen eine nicht geringe diagnostische Bedeutung inne.

Die Frage nach der Ursache dieser unterschiedlichen Verhältnisse kann heute nicht endgültig beantwortet werden. Ich kann nur auf eine Tatsache hinweisen, die vielleicht eine Möglichkeit der Erklärung zeigt. Bei abklingendem hepatozellulären Ikterus konnte ich zu einer Zeit, wo der Blutbilirubinspiegel noch hoch, im Harn aber bereits kein Gallenfarbstoff mehr vorhanden war, durch intravenöse Injektion gallensaurer Salze (Natr. cholat. oder Decholin) in den nächsten 6—8 Stunden deutliche

manchmal recht beträchtliche Bilirubinurie erzeugen; ebenso wie vorhandene Gallenfarbstoffausscheidung im Harn durch derartige Injektionen verstärkt werden konnten<sup>1)</sup>. Daraus geht hervor, dass Gallensäuren das Bilirubin in irgendeiner Weise harnfähig machen. Nun haben wir begründete Anhaltspunkte dafür, dass beim hepatocellulären Ikterus die Leber sehr bald ihre gallenbildende Funktion teilweise oder vielleicht ganz einstellt, worin eine Art Selbstschutz vor der Cholämiegefahr gesehen werden mag. In der Tat ist aus der Umberschen Klinik berichtet worden, dass bei manchen hepatocellulären Ikterusformen mit der Rosenthalschen Gallensäurebestimmungsmethode keine Cholate mehr im Blute nachweisbar sind. Bei der mechanischen Behinderung des Galleabflusses aber bleiben die Leberzellen relativ lange intakt, die Gallensäureproduktion geht weiter und so könnten wir die Herabsetzung der Nierenschwelle für das Blutbilirubin verstehen. Von ganz anderen Gesichtspunkten aus ist Wiemer mit der Aufstellung des Bilirubinindex, zu ganz gleichartigen Vorstellungen gekommen. Wir würden damit auch die obengenannten Feststellungen verstehen, warum bei den cholangischen Affektionen schon bei so niedrigem Blutbilirubinspiegel die Diazoreaktion positiv ausfällt.

Mit Hilfe dieser Feststellungen war es möglich, aus unserem Splenomegaliematerial von fibrösen Milztumoren bei hepatolienalen Erkrankungen zwei Formen zu unterscheiden, und bereits am Krankenbette die Richtung der pathologisch-anatomischen Diagnose anzugeben: bantiähnliche Erkrankung einerseits und splenomegale, cholangene Zirrhose andererseits.

Folgende Abb. 2 soll diese Verhältnisse erläutern:



I. Polymorphknotige Zirrhose II. Cholangene Zirrhose III. Bantiähnliche Erkrankung  
 Zeichenerklärung. Ausgezogene Linie: Cholesterin im Blutserum; Gestrichelte Linie: Cholesterinester; Kreise: Bilirubin im Blute direkt; Kreise und Striche: Bilirubin im Blute indirekt; Säulen: Urobilin im Harn.

Abb. 2.

Die Ausnutzung dieser differentialdiagnostischen Möglichkeiten erscheint noch nach einem anderen Gesichtspunkte hin wichtig. Die Erfolge der von Eppinger inaugurierten Milzextirpation waren bei unseren Fällen von sogenannter bantiähnlicher Erkrankung, soweit wir

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., 1925.

bis heute sagen können, sehr gute. Die einzelnen Symptome bildeten sich rasch zurück. Hingegen war bei den cholangischen, splenomegalen Zirrhosen zwar zunächst auch ein Rückgang der Symptome zu verzeichnen, aber nach einigen Monaten waren die ursprünglichen Zeichen wieder in etwa ihrer früheren Stärke wiedergekehrt, so dass nach dem jetzigen Stande unserer Erfahrung die Splenektomie bei der einen Gruppe indiziert erscheint, bei der anderen jedoch gewisse Zurückhaltung geboten ist.

CVI.

## Ein Fall der Skelettforn der Niemann-Pickschen Krankheit.

Von

A. Abrikosoff (Moskau).

(Demonstration.)

Es handelt sich um ein fünfjähriges Mädchen, Jüdin, welches Ende des Jahres 1926 in der Kinderklinik wegen eines Diabetes insipidus in Behandlung stand und am 12. Dezember 1927 die Klinik zum zweiten Male aufsuchte. Dieses Mal lauteten die Klagen auf hohes Fieber, Schmerzen in den Halswirbeln und papulo-pustulöses Exanthem. Zugleich fand auch die fast neunjährige Schwester der Patientin in der Klinik wegen Schmerzen in dem Brustbein, Rippen und Wirbelsäule Aufnahme. Diese Schwester verliess die Klinik, ohne Besserung erlangt zu haben; lebt bis heute. Unsere Patientin wies bei der Untersuchung eine mäßige Vergrösserung von Milz und Leber auf, ausgesprochene Hyperplasie aller äusseren Lymphknoten, ausgesprochene Anämie und Leukozytose. Während des zweimonatigen Aufenthalts in der Klinik breiteten sich die Schmerzen über die ganze Wirbelsäule und die Extremitäten aus. Der Tod erfolgte durch ansteigende Anämie und sich einstellende Herzschwäche.

Die von meiner Assistentin, Frau Helene Herzenberg, ausgeführte Sektion ergab, dass sowohl in dem Schädeldach, als auch auf der inneren Schädelbasis zahlreiche, mitunter recht grosse ( $2\frac{1}{2} \times 2$  cm), von einer grollgelben weichen Masse ausgefüllte Knochendefekte vorlagen. Gelbe Infiltrationen umschlossen auf das dichteste auch den Hirnanhang und drangen sogar in den Sinus sphenoidalis und die Cellulae ethmoidales vor. Sowohl über die äussere, als auch die innere Fläche der Dura mater breiteten sich weite und dicke Lagen derselben weichen gelben Masse aus. Wie der Abstrich zeigt, besteht die Masse aus grossen

schaumigen Zellen. In den kurzen und langen Skelettknochen fand sich dunkelrotes Mark, in welchem graugelbe Herde zu erkennen waren. Milz, 150 g, bot auf der roten Schnittfläche ebenfalls gelbe Sprenkel und Knoten dar. Leber, 680 g, zitronengelb. Sämtliche äussere und innere Lymphknoten bis bohnen- und haselnussgross, opakgelb oder gelbrot. Gaumenmandeln von gleichem Aussehen. Auf der Haut ausgiebiges bräunliches Exanthem.

Die histologische Untersuchung zeigte, dass die Milzpulpa von Haufen grosser lipoidhaltiger Zellen ersetzt ist. Eben solche Zellen finden sich in dem adenoiden Gewebe der Lymphknoten. Die verfetteten Leberzellen erweisen sich zum Teil schaumig umwandelt, die Kupfferschen Zellen blasig aufgetrieben. In der Niere fördert die Smith-Dietrichfärbung schwarze Tröpfchen in den gewundenen Kanälchen, Henlesche Schleifen und Sammelröhren zutage. Auch in den Ganglienzellen des Zentralnervensystems fanden sich zahlreiche kleine Fettröpfchen. Ganz besonders ist aber die Einlagerung der schaumigen lipoidhaltigen Zellen in der Dura mater und im Knochenmark ausgesprochen. Im letzten findet sich ausserdem eine ausgedehnte fibröse Umwandlung des lipoidzelligen Gewebes mit Bildung schwieliger Narben. Die Spongiosa der entsprechenden Knochen ist stark rarifiziert.

Überraschend wirkt die Erkenntnis, dass die Petechien und Pusteln lipoidzelligen „Infiltraten“ in der Papillarschicht der Haut entsprechen. Der Ausfall der Fett- und Lipoidreaktionen (Scharlach R., Nilblau, positive Smith-Dietrichfärbung) an den schaumigen Zellen und positive Doppelbrechung lassen vermuten, dass es sich um Einschlüsse von Neutralfett, Cholesterinester und Phosphatiden in ihnen handelt. Eine chemische Untersuchung wurde leider aus von uns unabhängigen Gründen nicht ausgeführt.

Trotz des vorgeschrittenen Alters der Patientin (5 Jahre) und der Bilder von Knochenzerstörung handelt es sich unserer Meinung nach um einen Fall der Niemann-Pickschen Krankheit. Bemerkenswert ist an ihm die wenig ausgesprochene Spleno-Hepatomegalie und die ausgedehnte Beteiligung des Skeletts, was ihn unserer Meinung nach als eine Skelettform der Niemann-Pickschen Krankheit erscheinen lässt. Als solche kann sie der von L. Pick beschriebenen Skelettform des Morbus Gaucher an die Seite gestellt werden.

(Eine ausführliche Beschreibung dieses Falles in der Darstellung von Frau Herzenberg folgt an anderer Stelle.)

## CVII.

**Über den Blutweg in der Milz.**

Von

Held (Bethel bei Bielefeld).

M. D. u. H.! Die Anschauungen über den Blutweg in der Milz, diese alte Streitfrage von Anatomen und Pathologen, sind fast ausschliesslich abhängig von der angewandten Untersuchungstechnik.

Die Untersuchungen sind entweder rein histologisch oder mit Hilfe von Injektionen vorgenommen worden.

Die Injektionsversuche bieten wesentliche Vorteile, wenn sie folgenden Bedingungen genügen:

1. Die Milzen müssen während der Injektion noch leben.
2. Die Injektionsflüssigkeit muss dem Blut möglichst gleichen (besonders an Viskosität und Zusammensetzung).
3. Der Injektionsdruck muss dem Blutdruck gleich sein.

Um diesen Bedingungen zu genügen, wurde folgende Methodik angewandt:

Hunde wurden durch Zyaninjektionen getötet. Es tritt sofortige Oxydationshemmung ein, ausserdem bleibt das Blut flüssig.

Die Milz wurde in situ mit Ringerlösung durchspült unter einem Druck, der dem Blutdruck entsprach. Eine Schwellung der Milz trat dabei nicht ein.

Nach völliger Entblutung wurde mit defibriertem, 38° warmen Hühnerblut durchspült und in verschiedenen Zeitabschnitten Stückchen aus der Milz entnommen, beginnend mit wenigen Sekunden nach Beginn der Durchblutung. Dass die Milz noch in lebensfrischem Zustande war, geht aus dem histologischen Bilde hervor: Schon kurze Zeit nach der Injektion fanden sich Phagozytose von Hühnerblutkörperchen und Pigmentbildung.

Die so gewonnenen Objekte wurden in Serienschritte zerlegt und mit der Azanfärbung gefärbt.

Die Serien wurden im Abbeschen Zeichenapparat skizziert und von den entscheidenden Schnitten aufeinanderfolgende Zeichnungen angefertigt. Dabei wurden alle erkennbaren Fasern mit möglichster Genauigkeit im Spiegel nachgezeichnet. Auf diese Weise wurden etwa 60—70 Zeichnungen angefertigt. Die histologischen Verhältnisse wurden durch Pauskombinationen rekonstruiert und diese Rekonstruktionen schematisch wiedergegeben.

Es zeigte sich, dass die Objekte am geeignetsten waren, die erst ganz kurze Zeit injiziert wurden, so dass die Sinus noch leer waren.

1 Minute nach Beginn der Durchströmung lief das Hühnerblut aus der Milzvene.

Auf Grund einer kleinen Auswahl meiner Zeichnungen hoffe ich wahrscheinlich machen zu können, dass die in der letzten Zeit häufiger geäußerte Meinung zu Recht besteht: Dass keine direkten Gefäßverbindungen zwischen arterieller und venöser Bahn bestehen.

#### Ergebnisse:

Ich fasse meine Ergebnisse folgendermaßen zusammen:

1. Ein direkter Übergang der arteriellen in die venösen Bahnen ist nicht nachzuweisen. Ein Nachweis, der ohne die Injektion schwierig zu führen wäre.
2. Die arteriellen Bahnen münden selten ampullenförmig, meist lösen sie sich direkt in das Parenchym auf, wobei sie meist in grösseren Maschenräumen münden.
3. Die arteriellen Bahnen münden oft unter dichotomischer Verzweigung im Retikulum.
4. Die Füllung beginnt vorwiegend in der Umgebung der Follikel. Eine direkte Gefäßverbindung zwischen arterieller und venöser Bahn ist hier am wenigsten nachweisbar.

#### CVIII.

### Chemische und histologische Untersuchungen der Milz.

Von

H. Groll (München).

Schon bei früheren Untersuchungen über die Menge des lymphatischen Gewebes in der Milz empfand ich störend, dass wir nicht zahlenmäßig die Masse des Milzgewebes erfassen können. Das Gewicht der Milz allein gibt über die Zellmasse keinen sicheren Aufschluss. Ist doch die Blutmenge in der Milz ausserordentlich wechselnd. Ich habe deshalb schon früher versucht, mit den bekannten Methoden den Blutgehalt der Leichenmilz festzustellen, aber auch hier boten sich Schwierigkeiten durch die Methodik — vor allem hindern auch pathologische Pigmente eine exakte Bestimmung der Blutmenge. Deshalb erhoffte ich mir von chemischen Untersuchungen, insbesondere von der Bestimmung der Purinbasen (Zellkerne!) Aufschlüsse über das Verhalten der Milz in der Norm und bei Krankheiten, besonders wenn das chemische Untersuchungsergebnis mit dem makroskopischen und mikroskopischen Milzbefund in Vergleich gestellt werden konnte.

Aus meinen bisherigen chemischen Untersuchungen ergab sich eine sehr grosse Variabilität des prozentualen Gehaltes an Wasser, Trocken-

substanz, Stickstoff und Purinbasen, die einerseits offenbar durch den wechselnden Blutgehalt des Organs bedingt wird, andererseits ihre Erklärung in der verschiedenen histologischen Zusammensetzung der Milz findet. Eine kleine Tabelle mag zum Beweis dieser grossen Verschiedenheiten dienen.

	Trockensubstanz	Gesamt-N i. d. Trockensubstanz	Purin-N i. d. Trockensubstanz
Kinder . . .	19—21 %	11,1—12,9 %	0,56—0,91 %
20—55 J. . .	15—23 %	12,4—13,4 %	0,38—0,64 %
über 55 J. . .	19—22 %	13,1—13,8 %	0,36—0,77 %

Auch bei ausgesprochenen Krankheiten der Milz, wie bei Splenitis infectiosa oder bei Leukämie weicht die prozentuale chemische Zusammensetzung des Gewebes nicht wesentlich von der Norm ab.

Bei Berechnung der Gesamtmenge von Purinbasen, die in der Milz enthalten sind, ergeben sich dagegen eindeutige Zahlen. Bei Kindern wechselt die Gesamtmenge natürlich je nach Alter und Grösse des Kindes, bei Erwachsenen enthält die Milz 130—160 mg Purinbasen-N, im Greisenalter deutlich weniger meist unter 130 mg. Stellt man die Beziehung zum Körpergewicht her, so findet man in der Milz pro kg Körpergewicht:

beim Kind . . .	4—8 mg Purin-N
„ Erwachsenen	2—3 „ „
im Greisenalter	unter 2 „ „

Wir sehen also vom Kind zum Greisenalter eine deutliche Abnahme der Purinbasenmenge. Vergleichen wir mit diesen normalen Werten jene bei krankhaft veränderter Milz, so finden wir dann, wenn das mikroskopische Bild vermehrten Zellreichtum der roten Pulpa zeigt, erhöhte Werte. So ergaben sich bei Leukämie und bei Sepsis immer eine Vermehrung der Purinbasen (höchster Wert bei Leukämie 27 mg Purin-N pro kg Körpergewicht). Auch bei Tuberkulose und Karzinom finden sich unter Umständen hohe Zahlen, wenn nämlich die Pulpa hyperplastisch ist. In den übrigen Fällen bewegen sich die Werte bei der Tuberkulose in den Grenzen der Norm, beim Karzinom liegen sie meist unter der Norm (niedrigster Wert 0,7 mg Purin-N pro kg Körpergewicht).

Beim Vergleich der histologischen Milzstruktur mit dem chemischen Untersuchungsbefund ergibt also die Purinbasenmenge einen zahlenmäßigen Ausdruck für die Zell- bzw. Kernmenge in der Milz, wobei die Grösse dieser Zahl in den einen Fällen überwiegend durch die Menge des lymphatischen Gewebes, in anderen Fällen durch die Menge der Pulpakerne entscheidend bestimmt wird. So hat sich aus meinen bisherigen chemischen Untersuchungen der früher durch subjektive Schätzung gewonnene Eindruck zahlenmäßig bestätigen lassen, dass die Menge des lymphatischen Gewebes im Kindesalter und bei Jugendlichen im allgemeinen grösser ist als im Greisenalter. Besonders niedrige Purinbasen- und somit Zellmengen fanden sich bei Krebskranken.

Einen Fall dagegen, der sich auch chemisch als Hyperplasie des lymphatischen Apparates, als Status lymphaticus hätte deuten lassen, habe ich bisher noch nicht finden können. In der Kombination von histologischer und chemischer Untersuchung aber bietet sich ein Mittel auch zahlenmäßig, derartige Schwankungen der individuellen Konstitution zu erfassen.

## CIX.

**Fütterungsversuche am milzlosen Tier.**

Von

Frl. M. Schmidtman (Leipzig).

Mit 6 Abbildungen.

Im vorigen Jahr konnte ich berichten, dass übereinstimmend bei verschiedenen Laboratoriumstierarten (Kaninchen, Ratten) durch bestimmte Fütterungen Schrumpfungsherde in den Nieren zu erzeugen waren. Als besonders wirksam hatten sich cholesterinreiche Fütterungsgemische dabei erwiesen. Der Gedanke lag daher nahe, zu prüfen, ob das Oxycholesterin auch ähnliche Wirkungen haben würde, wissen wir doch, von welcher grosser biologischer Wirkung dieser Körper ist, und ist doch immer wieder die Frage aufgeworfen worden, ob die biologische Wirkung des Cholesterins nicht auch an das Vorhandensein einer derartigen Oxydationsstufe geknüpft ist!

Die Untersuchungen wurden zunächst an Katzen ausgeführt: Sowohl milzexstirpierte Tiere wie milzhaltige Kontrolltiere erhielten morgens vor jedem anderen Futter in etwa 100 ccm Milch 8 Tropfen Vigantol, das ist das von der Firma Merck in den Handel eingeführte Ergocholesterin in ölicher Lösung. 25 Tropfen dieser Vigantollösung entsprechen 10 mg Oxycholesterin.

In den ersten 8 Tagen nahmen die Tiere die Milch ohne weiteres und zeigten ausserdem eine gewisse Steigerung ihrer Fresslust, die bei den verschiedenen Tieren verschieden war, bei den milzexstirpierten geringer als bei den milzhaltigen. Nach 8 Tagen verweigerten die milzlosen Tiere die Aufnahme der Vigantolmilch, auch ihre Fresslust war deutlich herabgesetzt, das Fell wurde auffallend struppig. Nach etwa 14 Tagen zeigte sich ein eigenartiger Husten bei den Tieren, es trat Nasenbluten auf, die Tiere verloren rapide an Gewicht und nahmen keinerlei Nahrung mehr auf. Inzwischen zeigten sich auch bei den milzhaltigen Kontrollen die ersten Krankheitserscheinungen. Es wurde mit Vigantol ausgesetzt. Die milzhaltigen Kontrolltiere erholten sich darauf wieder, während die gleich lange im Versuch gewesenen milzlosen Tiere starben.

Die Sektion ergibt, dass sich im Bereich des ganzen arteriellen Gefäßsystems ausgedehnte Mediaverkalkungen finden, die Gefäße sind zum Teil diffus, die Aorta stellenweise auch sackförmig erweitert (Abb. 1 u. 2). Die Gefäßwände sind vollkommen starr (Abb. 3). Ausserdem finden sich in schwerster Form Kalkmetastasen in den Nieren, in dem Herzmuskel, im Zwerchfell und der Interkostalmuskulatur. Die Lungen sind auffallend steif, die Gefäße fallen auf dem Schnitt durch ihre Starre und Weite auf, ebenso die Bronchien.

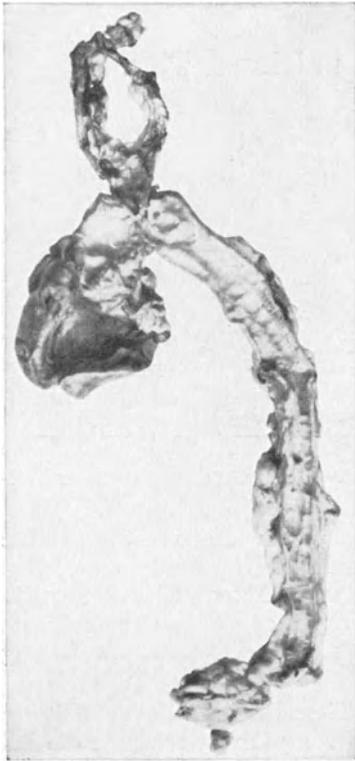


Abb. 1. Mediaverkalkung der Aorta bei milzloser Katze nach 14 täg. Vigantolgabe, 8 Tropfen Vigantol pro Tag.

Histologisch zeigt sich eine Verkalkung der elastischen Fasern der Lungensepten, eine Kalkablagerung in den Bronchialknorpeln (Abb. 6), eine Kalkimprägnation der Basalmembranen zahlreicher Harnkanälchen in den Nieren, stellenweise eine Verkalkung von Harnkanälchenepithelien und eine Ausscheidung zahlreicher Kalkzylinder (Abb. 4). Im Herzmuskel fällt besonders die starke Verkalkung der Kapillaren auf, um welche herum sich eine zum Teil reichliche rundzellige Infiltration gebildet hat (Abb. 5).

Zur Kontrolle wurde nun ein milzhaltiges Tier, welches sich von den Krankheitserscheinungen wieder erholt hatte, getötet, und auch hier finden sich ausgedehnte Verkalkungsprozesse. Es wurden weiter zur Kontrolle ein milzloses und ein milzhaltiges Tier getötet, die kein Vigantol erhalten hatten, im übrigen aber die gleiche Stallkost wie die anderen Katzen. Bei diesen Tieren fand sich keine Verkalkung. Es musste daher der Schluss gezogen werden, dass die beobachteten Verkalkungen mit den Vigantolgaben in einem Zusammenhang stehen.

Man kann natürlich nicht, wie ich besonders betonen möchte, von derartigen Tierexperimenten Rückschlüsse auf die Wirksamkeit dieses Pharmakons auf den Menschen machen. Wissen wir doch erstens, dass beim Versuchstier und Mensch grosse Unterschiede in dem Auftreten von Kalkmetastasen bestehen. Ausserdem muss hervorgehoben werden, dass diese Versuche an gesunden Tieren vorgenommen wurden, während das Vigantol an Kranke verabfolgt wird, die an Störungen des Kalk-

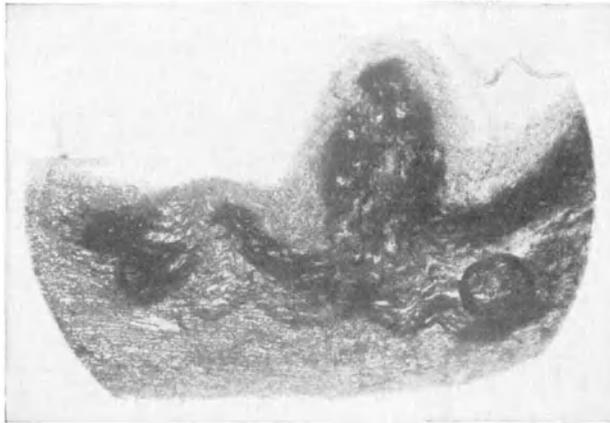


Abb. 2. Mikroskopischer Schnitt durch die Aorta von Abb. 1.

stoffwechsels leiden, und es ist sehr gut vorstellbar, dass bei solchen die Wirkungen des Vigantol andere sind als bei gesunden Versuchstieren. Immerhin erschien es wünschenswert, sich über die Bedingungen, unter welchen das Vigantol zu derartigen Verkalkungen führt, zu unterrichten.

Es wurden zunächst die Katzenversuche mit ganz geringen Vigantolmengen weitergeführt, so dass nach vierwöchiger Versuchsdauer keine der 10 neu in den Versuch genommenen Katzen irgendwelche Krankheitserscheinungen zeigt. Vier Katzen wurde 4 Wochen nach Beginn der Vigantolgaben die linke Niere operativ entfernt, um festzustellen, ob sich bereits wieder Verkalkungsprozesse abspielen. Das mikroskopische Bild zeigt hier bereits die Anlage des Kalkinfarkts in Form von Kalkzylindern, Verkalkungen einzelner Harnkanälchenepithelien und Basalmembranen.

Durchspült man derartige Nieren mit einer sauerstoffgesättigten, körperwarmen Ringerlösung unmittelbar nach der Exstirpation, so lässt sich durch

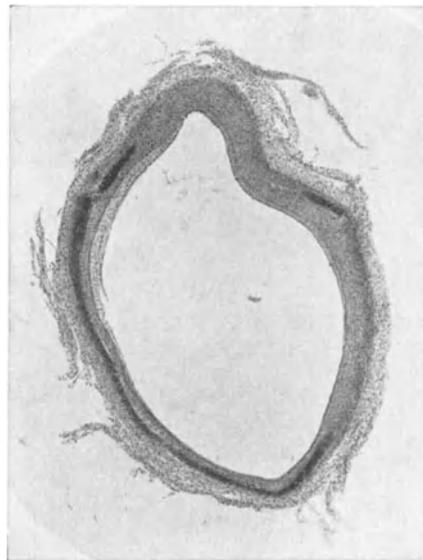


Abb.3. Medialverkalkung der A. carotis bei milzloser Katze. 14 Tage täglich 8 Tropfen Vigantol.

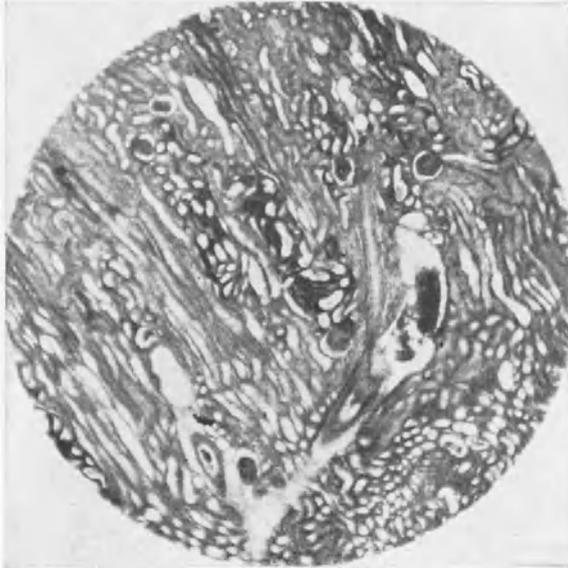


Abb. 4. Kalkinfarkt der Niere. Milzhaltige Katze. 20 Tage 8 Tropfen Vigantol.

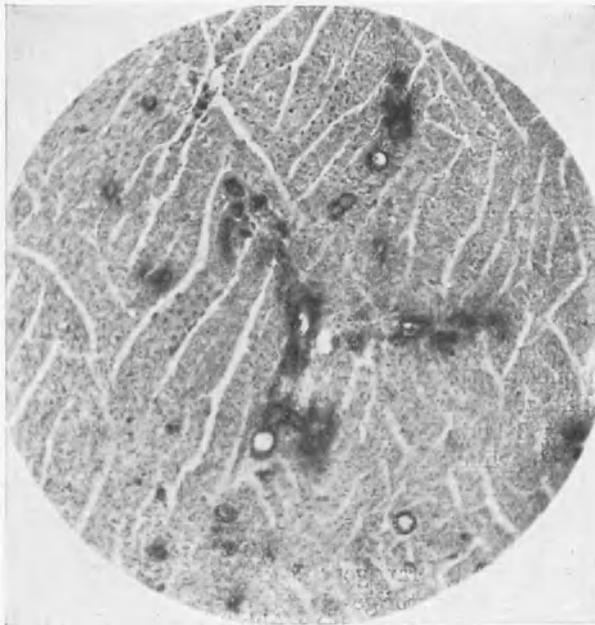


Abb. 5. Verkalkung der Herzmuskelkapillarwände, sowie einzelner Herzmuskelfasern bei milzloser Katze. 10 Tage 8 Tropfen Vigantol.

Untersuchung der abfließenden Flüssigkeit feststellen, dass ein Teil des in der Ringerlösung vorhandenen Kalkes zurückgehalten wird, während bei einer normalen Niere dieses, wie ich es in sehr zahlreichen Durchspülungsversuchen beobachten konnte, nicht vorkommt.

Ich habe des weiteren Ratten, welche verschiedene Ernährung erhielten, Vigantol verabreicht. Das Gemeinsame der verschiedenen Kostformen der Ratten war, dass die Nahrung sehr kalkarm war, indem dem Futter kein Kalk zugesetzt wurde, sondern nur das zum Anrühren

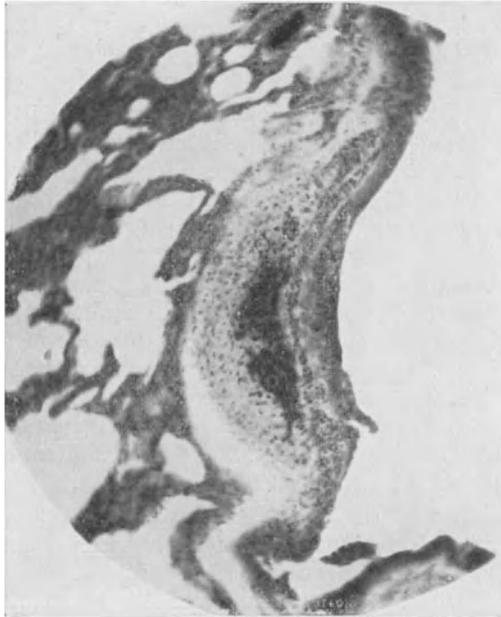


Abb. 6. Verkalkung der Bronchialknorpel. Milzlose Katze. 10 Tage 8 Tropfen Vigantol.

gebrauchte Brunnenwasser den Kalk enthielt. Bei einer derartigen Ernährung kann man recht erhebliche Mengen Vigantol geben, 6—8 Tropfen täglich pro Ratte, ohne dass sich klinische Krankheitserscheinungen oder anatomische Veränderungen zeigen. Gibt man zu dieser kalkarmen Nahrung den üblichen Kalkzusatz, der beim normalen Tier nie zu einer Kalkablagerung führt, so sehen wir bei dem Vigantol-tier eine deutliche Kalkablagerung auftreten, vor allem in der Gefässwand und den Nieren, dann aber auch an den bei der Katze schon beschriebenen Ablagerungsstätten. Diese Kalkablagerung tritt bereits nach wenigen Tagen auf und ist bei den milzlosen Tieren erheblich stärker als bei den milzhaltigen.

Ordnet man die Versuche in der Weise an, dass man zunächst Vigantol bei kalkarmer Nahrung gibt, dann mit der Vigantolgabe aussetzt und nun die Kalkzulage der Nahrung beigibt, so tritt auch jetzt noch eine deutliche Verkalkung auf, deren Ausdehnung von der Dauer der Fütterung mit kalkhaltiger Nahrung abhängig ist. Nach wenigen Tagen findet sich bereits eine deutliche Kalkablagerung in den Nieren, lässt man die Tiere noch einige Wochen im Versuch, so kommt es zu schwerster Verkalkung von Gefässen und Herzmuskulatur, ja die Tiere können spontan an der Erkrankung zugrunde gehen.

Diese letztbeschriebenen Versuche würden übereinstimmend mit dem Durchspülungsversuch darauf hinweisen, dass durch die Vigantolgaben die Gewebe sozusagen eine besondere Kalkgier erhalten.

Eine Fülle von Fragen schliesst sich natürlich an diese ersten orientierenden Versuche an, von denen nur wenige hier kurz gestreift werden mögen. Zunächst, wie verhalten sich die Tiere von verschiedenem Alter, lassen sich derartige Verkalkungen nur beim ausgewachsenen Tier erzielen oder kann man auch zur Zeit des Knochenwachstums bereits Kalkablagerungen in Nieren und Gefäßsystem beobachten? Bisher kann ich nur über Befunde an Rattenjungen berichten, die nach achttägiger Vigantolgabe Kalkablagerung in den Nieren zeigten, und bei längerer Fütterungsdauer auch recht erheblich Gefässverkalkungen aufwiesen. Untersuchungen an anderen Laboratoriumstieren sind im Gange. Über die Rückbildungsfähigkeit der Veränderungen lässt sich noch nichts aussagen, da hierüber die Versuche noch nicht abgeschlossen sind. Schliesslich ist mit Versuchen begonnen, ob beim rachitischen Tier die Kalkarmut der Knochen eine andere Kalkablagerung bedingt und es hier zur Gefässverkalkung kommt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei milzlosen Katzen wie Ratten durch an sich kleine Vigantolgaben bereits Kalkablagerungen im Gefäßsystem, in der Muskulatur, in den Bronchien und den Nieren sich hervorrufen lassen. Beim milzhaltigen Tier sehen wir ähnliche Veränderungen in geringem Grade auftreten, welche vor allem nicht zu lebensbedrohlichen Krankheitserscheinungen führen, solange eine bestimmte Vigantoldosis nicht überschritten wird. Dieses unterschiedliche Verhalten der milzlosen und milzhaltigen Tiere möchte ich darauf zurückführen, dass entsprechend anderen Fütterungsversuchen ein grosser Teil des Vigantols in der Milz adsorbiert wird. Die Kalkablagerung selbst muss auf eine eigentümliche Beeinflussung der Gewebe zurückgeführt werden, welche ich zunächst nur als Kalkgier bezeichnen möchte.

Betonen möchte ich aber auch hier noch einmal, dass man von diesen Tierversuchen nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf die Vigantolbehandlung des Menschen machen kann, da wir 1. von anderen Substanzen auch wissen, dass sie beim Tier Verkalkungen hervorrufen können, ohne dieses beim Menschen zu tun, und da wir 2. unsere Versuche nur an gesunden Tieren angestellt haben, die wir nicht in Parallele zu dem Rachitiskranken setzen möchten.

Nach einer anderen Richtung könnten die Versuche vielleicht noch weisen, nämlich der Frage, nachzugehen, ob die durch die Vigantolgaben geschaffene Kalkgier der Gewebe sich therapeutisch auswerten lässt. Auch hierüber sind die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

CX.

## Über die Stellung der Milz bei der vitalen Farbspeicherung.

Von

G. Wallbach (Berlin).

Dass die Milz mit ihrer grossen Fülle an sogenanntem aktiven Mesenchym bei hochgetriebener Speicherung von Lithionkarmin in Kaninchenversuchen in hohem Maße ein vitales Speicherungsvermögen besitzt, geht aus den Untersuchungen von Kiyono zur Genüge hervor. Wenn wir jedoch nach den Richtlinien von Ribbert und von Ernst mit einer vitalen Farbspeicherung funktionelle Zellmorphologie treiben wollen, so reichen die Versuche von Kiyono nicht aus, vielmehr ist es erforderlich, mit verschiedenen Farbstoffen, die auch in geringerer Menge dem Organismus angeboten werden müssen, eine schärfere Trennung der einzelnen Zellen oder deren Funktionsstadien durchzuführen. Wohl liegen derartige Versuche von v. Möllendorff und Schulemann mit verschiedenen Farbstoffen vor, jedoch befassen sich die Untersuchungen Schulemanns nur mit einem Vitalspeicherungsvermögen der einzelnen Farbstoffe überhaupt ohne genauere mikroskopische Analysen, während die Versuche v. Möllendorffs sich ausschliesslich mit dem Vitalspeicherungsvermögen der Niere befassen, während die übrigen Organe nur kursorisch behandelt werden. Bei diesem Autor erhält man auch den Eindruck, dass bei der Ablagerung vitaler Farbstoffe, die nur von dem Dispersitätszustand derselben abhängen soll, die daraus sich ergebenden Verschiedenheiten der Farbspeicherung wohl mehr quantitativer Natur sind. Bei Versuchen mit geringgradiger Zufuhr von Trypanblau kam Paschkis zu der Feststellung, dass hauptsächlich die Leber mit ihren Sternzellen einen Speicherungsort für diesen Farbstoff darstellt, während in der Milz besonders Hämosiderin abgelagert wird.

Bei unseren Versuchen, die funktionelle Eigenart der einzelnen Zellen näher mit Hilfe der vitalen Farbspeicherung zu fassen, gingen wir derartig vor, dass wir ausschliesslich an weissen Mäusen geringgradige und weiterhin nicht sehr hochgetriebene Vitalfärbungen vornahmen. Besonders richteten wir unser Augenmerk darauf, ob bei Benutzung verschiedenartiger Farbstoffe ein etwaiger Unterschied im Vital-

speicherungsvermögen nach Schulemann und v. Möllendorff nur auf die verschiedene Dispersität der Farbstoffe zurückzuführen sei. Unstanden mehrere Farbstoffe für unsere Vitalspeicherungen zur Verfügung, die Zufuhr erfolgte bei unseren weissen Mäusen fast immer subkutan, die Farbstoffe wurden bei unseren schwach angefärbten Tieren nur einmal zu 0,5 ccm einer 1%igen wässerigen Lösung zugeführt, während die stärker gefärbten Tiere innerhalb 2 Wochen viermal solche Injektionen erhielten.

Zuerst möchte ich darüber berichten, wie bei den einzelnen Vitalfärbungen mit den mir zur Verfügung stehenden Farben die Milz in ihrem Speicherungsvermögen sich zu den übrigen Organen verhält. In einem zweiten Teile seien die funktionellen Verschiedenheiten der Zellen der Milzpulpa gestreift, soweit sie sich mit der vitalen Speicherung feststellen lassen, während zuletzt darüber berichtet werden mag, inwieweit das Speicherungsvermögen der Pulpazellen durch bestimmte Einflüsse umgestimmt werden kann.

Es folgt Demonstration einer Tabelle (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 60, S. 464/5).

An Hand vorliegender Tabelle sei darauf hingewiesen, dass die Milz keineswegs die überragende Rolle bei der Farbspeicherung spielt, wie man nach dem Stande der heutigen Literatur anzunehmen geneigt ist. Das Violamin, das nach unseren Untersuchungen einen recht diffusiblen Farbstoff darstellt, der innerhalb 24 Stunden etwa 9 mm in eine 10%ige Gelatine nach Überschichtung mit Farbstoff eindringt, zeigt bei Zufuhr geringer Mengen von Farbstoff ebensowenig wie bei höher getriebenen Tieren eine Farbstoffablagerung. Eine etwas stärkere Speicherung zeigt das Lithionkarmin, das nach einmaliger Zufuhr noch keine Farbablagerung, doch nach zweimaliger Zufuhr eine feinkörnige Farbspeicherung in spärlichen Pulpazellen der Milz erkennen lässt. Doch ist die Speicherung in den Sternzellen der Leber und in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen stärker ausgeprägt. Bei genauerer Verfolgung der zeitlichen Verhältnisse in der Ablagerung des Lithionkarmins kann man sich überzeugen, dass zunächst eine Ablagerung dieses Farbstoffes in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen stattfindet, dass dann für eine Speicherung erst die Sternzellen in Betracht kommen, während die Milz sich mit ihren Pulpazellen zuletzt an der Farbspeicherung beteiligt. Es gelang uns nicht regelmäßig, unseren weissen Mäusen eine 2,5%ige Lithionkarminlösung zuzuführen, da dieser Farbstoff ausserordentlich giftig ist und von den Tieren schlecht vertragen wird. Niemals konnten wir mehr als zwei Injektionen bei der Maus durchführen, da schon diese Menge meistens zum Tode führt. Es mag auch die hohe Giftigkeit der Grund dafür sein, dass sich Verschiedenheiten geringgradiger Natur bei den einzelnen Tieren bemerkbar machten.

Nun seien die Ergebnisse mit Speicherungen von zwei Farbstoffen genannt, die sich hinsichtlich ihrer Diffusibilität gleichartig verhalten.

Isaminblau IV B dringt ebenso wie Methylblau 6 mm in eine 10%ige Gelatinelösung ein. Es ist lehrreich, die Verschiedenheiten qualitativer Natur in der Farbspeicherung dieser beiden Substanzen zu verfolgen. Isaminblau lagert sich nach einmaliger Zufuhr überhaupt nicht in der Milz ab, während eine feinkörnige Ablagerung in den perivaskulären Zellen der Lunge zu bemerken ist. Die Speicherung in den Sternzellen ist ausserordentlich minimal, die Farbkörnchen sind auch hier stark verschwommen und nehmen ein mehr diffuses Aussehen an. Wird das Isaminblau viermal der Maus zugeführt, so speichern zahlreiche Pulpazellen der Milz fein- bis mittelgrobkörnig den Farbstoff, doch machen die Farbkörnchen auch hier einen recht verschwommenen Eindruck, es zeigen sich hier Übergänge zwischen körniger Färbung und Diffusfärbung. Die Farbspeicherung ist aber jetzt sehr stark in den Bindegewebszellen ausgeprägt, hier können wir beobachten, dass in den Histiozyten und den Fibroblasten die Farbspeicherung besonders stark ausgefallen ist, während in den gewöhnlichen Bindegewebszellen eine feinkörnige Speicherung auftritt. Diese unsere Beobachtungen lassen es uns verständlich erscheinen, dass von Goldmann das Isaminblau als ein besonderer Bindegewebsfarbstoff hingestellt worden ist, dass sich mit Hilfe dieses Farbstoffes besonders prächtig die Pyrrholzellen darstellen lassen. Bemerkenswert ist nun das unterschiedliche Verhalten des gleich-dispersen Farbstoffes Methylblau. Dieser Farbstoff, der überhaupt, ein ganz andersartiges Verhalten als der vorige zeigt, färbt weder nach geringer Zufuhr noch nach hochgetriebener Speicherung die Milz an, während die Sternzellen eine feinkörnige Farbspeicherung erkennen lassen, die nach wiederholter Zufuhr dieses Farbstoffes sich nicht verstärkt. Dagegen ist es bemerkenswert, dass die Retikulumzellen des Pankreas, sowohl die interlobulären wie die intralobulären, eine mittelgrobkörnige Speicherung zeigen, während die gleichartigen Zellen der übrigen Organe oder des Bindegewebes vollkommen frei von Farbstoff sind.

Der nächste schwächer dispergierte Farbstoff ist in dem Diaminschwarz B H gegeben. Hier haben wir einen Farbstoff, der sich durch eine ganz besonders starke Ablagerung in der weissen Maus ausgezeichnet. Aber auch dieser Farbstoff zeigt keineswegs nur entsprechend seinem Dispersitätsgrad quantitative Verschiedenheiten der Speicherbarkeit, sondern unabhängig von diesem physikalischen Zustand zeigt sich ein ganz verschiedenartiges Verhalten dieses Farbstoffes. Trotz der starken Speichermöglichkeit wird das Diaminschwarz nach einmaliger Zufuhr überhaupt nicht von der Milz gespeichert, während sogar in Zellen ein Speichervermögen beobachtet wird, die sich sonst überhaupt nicht durch ein Speichervermögen auszeichnen; so findet sich neben einer mittelgrobkörnigen Farbspeicherung der Sternzellen eine feinkörnige scharfe Farbspeicherung in den Leberepithelien. Fernerhin zeigt sich eine sehr starke Ablagerung des Farbstoffes in den Zwischenzellen des Hodens, in den Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, in den Pankreasretikulumzellen. Sehr lehrreich ist die zeitliche Beobachtung

einer Diaminschwarzspeicherung in den verschiedenen Organen. Zunächst findet sich dieser Farbstoff feinkörnig in den Epithelien der Hauptstücke der Niere, dann kommt es zu einer Diffusfärbung einzelner Leberepithelien, die bei dieser Art von Anfärbung noch eigenartige Kernveränderungen erkennen lassen, die in einer Auflösung der Kernmembran und einem deutlicheren Hervortreten der Chromatinfäden sich ausdrücken. Nach diesem Stadium zeigen sich in allen Leberepithelien feine Diaminschwarzkörnchen, während die Diffusfärbung der Epithelien vollkommen verschwunden ist. Dann erst zeigt sich eine feinkörnige Farbspeicherung in den Sternzellen, die sich in den ersten Tagen zu sehends verstärkt. Diese Färbung tritt gleichartig und gleichzeitig mit einer Anfärbung der Hodenzwischenzellen und der Pankreasretikulumzellen usw. auf; niemals zeigt sich aber während dieses Anfärbungsstadiums eine Ablagerung von Farbstoff in der Milz, ausgenommen natürlich von diffusen Anfärbungen in Bindegewebsfasern in Kapseln und Trabekeln, die aber nichts mit eigentlichen Ablagerungen des Farbstoffes in Zellen zu tun haben und die im Verlaufe der Beobachtung auch wieder verschwinden. Wird die Diaminschwarzzufuhr viermal durchgeführt, so ist die Milz in stärkerem Maße beteiligt, bleibt aber in ihrer Farbspeicherung hinter den Sternzellen und hinter den Epithelien der Hauptstücke zurück. Es sei noch kurz darauf hingewiesen, dass die Bindegewebszellen nicht in dem Maße beteiligt sind wie bei einer Zufuhr von dem „Bindegewebsfarbstoff“ Isaminblau.

Das Trypanblau, der Prototyp eines vitalen Farbstoffes, der jetzt in seiner Dispersität dem vorigen Farbstoff folgt, zeigt eine feinkörnige Farbspeicherung in der Milz erst nach einer stärkeren Ablagerung dieser Substanz in Niere und Leber. Nach viermaliger Zufuhr des Trypanblau ist die Farblagerung in der Milz stärker vertreten, doch bleibt dieselbe hinter derjenigen von Leber und Niere ebenfalls zurück.

Das in der Dispersität folgende Dianilreinblau zeigt nach einmaliger Zufuhr weder in Milz noch in anderen Organen eine Farbspeicherung, nach viermaliger Zufuhr ist eine feinkörnige leicht diffuse Farbspeicherung in den Sternzellen zu beobachten.

Benzopurpurin mit der Diffusibilität von 2 mm zeigt weder nach einmaliger noch nach viermaliger Zufuhr eine Speicherung in Milz oder in anderen Organen. Dass diese geringe Farbspeicherung etwa darauf zurückzuführen ist, dass der Farbstoff längere Zeit an Ort und Stelle der Farbstoffinjektion zurückbleibt, können wir nach mikroskopischer Untersuchung der Injektionsstelle zurückweisen.

Zuletzt untersuchten wir eine Tuschesuspension auf ihr Ablagerungsvermögen innerhalb des Organismus der weissen Maus. Es ist selbstverständlich, dass die Tusche nur intravenös zugeführt werden kann, da sie sonst an der Injektionsstelle liegen bleibt und nur in geringem Maße weiter verschleppt wird. Die Tuschezufuhr führten wir nur einmal in einer etwas stärkeren Aufschwemmung durch. Die Pelikantusche von Günther und Wagner verdünnten wir im Verhältnis 1:10 mit

physiologischer Kochsalzlösung, dann untersuchten wir nach 24 Stunden die Organe histologisch. Die Milz speichert bei diesen Versuchen in einzelnen Zellen feinkörnig, während in den Sternzellen der Leber eine mittelgrobkörnige Tuschespeicherung zu beobachten ist.

Wenn wir nun das Fazit aus diesen soeben beschriebenen Versuchen ziehen, so müssen wir betonen, dass die Dispersität der einzelnen Farbstoffe keineswegs ein Maß für ein Speicherungsvermögen abgibt. Nun ist allerdings zu bemerken, dass die Dispersitätsmessung mittels Gelatine-diffusibilität eine recht grobe und ungenaue ist. Es ist weiterhin bei dieser Messung noch eine Fehlerquelle vorhanden, die in dem wechselnden Elektrolytgehalt der einzelnen Farbstoffe zu suchen ist. Es ist selbstverständlich, dass die Elektrolyte in ihrer Diffusibilität den eigentlichen Farbstoffmolekülen voraneilen, so dass nun der diffundierende Farbstoff einem bestimmten elektrolythaltigen Gelatinemedium gegenübersteht, der bei den verschiedenen Farbstoffen natürlich andere Elektrolyte beherbergt. So weist ja auch Schulemann darauf hin, dass ein neuentdeckter Farbstoff zunächst ein ganz anderes Diffusibilitätsvermögen zeigt, als wenn derselbe Farbstoff in späteren Serienfabrikationen sauberer hergestellt wird. Aber auch unter solchen Umständen müssen wir schon aus den Gründen einen Zusammenhang des Speicherungsvermögens eines Farbstoffes mit seiner Dispersität ablehnen, weil es überhaupt gar nicht möglich ist, irgendwie quantitative Angaben über ein Vitalspeicherungsvermögen zu machen, da die Ablagerungen der einzelnen Farbstoffe gar nicht vergleichbar sind, da die qualitativen Unterschiedlichkeiten so verschieden sind. Somit ist es auch nicht möglich, durch andere physikalische Eigenschaften das Farbspeicherungsvermögen der einzelnen Farbstoffe genauer zu analysieren. Weder die Wasserstoffionenkonzentration noch die Oberflächenspannung gibt irgendwelche Übereinstimmungen mit dem Vitalspeicherungsvermögen überhaupt.

Es bleibt uns somit nur noch übrig, die chemischen Eigenschaften der Farbstoffe für ein verschiedenes Speicherungsvermögen derselben anzuschuldigen. Aber um auch dem Umstande gerecht zu werden, dass immer nur bestimmte Zellen bei einem Angebot eines bestimmten Farbstoffes mit körniger Speicherung desselben antworten, ist es notwendig, auch einen bestimmten funktionellen Zustand der speichernden Zellen zu fordern. Gerade letztere Betrachtung wird dann den Anschauungen von Ribbert und Goldmann gerecht. Aus dem Aufeinanderwirken von bestimmter Farbstoffstruktur und bestimmtem funktionellen Verhalten der Zellen resultiert eine körnige Ablagerung des betreffenden Farbstoffes. Vom arbeitstheoretischen Standpunkt halten wir die Anschauung als heuristisch wertvoll, dass die verschiedenen sauren Farbstoffe verschiedene Funktionen der Zellen verlangen, wenn die Zellen mit körniger Speicherung antworten sollen. Deshalb dürfen wir überhaupt niemals von einem Speicherungsvermögen im allgemeinen sprechen, sondern es muss das einzelne Speicherungsvermögen näher analysiert werden, denn jeder Farbstoff verhält sich, wie unsere bereits

geschilderten Versuche lehren, hinsichtlich seiner Ablagerung innerhalb eines Organismus verschieden.

Nachdem wir nun so mit kurzen Strichen einen Weg für ein weiteres Arbeiten auf dem Gebiete der funktionellen Zellmorphologie gewiesen haben, ist es nun erforderlich, innerhalb der Milzpulpa die einzelnen Zellen hinsichtlich ihres funktionellen Verhaltens zu trennen. Durch die Anwendung der verschiedenen Farbspeicherungsleistungen bei der weissen Maus kommen wir zu Zelldifferenzierungen, wie sie uns oft mit der einfachen histologischen Methodik nicht immer möglich erscheint. Es ist selbstverständlich, dass sich funktionelle Verschiedenheiten der Zellen nicht nur in der Speicherung fassen lassen. So konnte Schilling beobachten, dass Sternzellen, die sich hinsichtlich einer Speicherung von Fett oder anderen ablagerungsfähigen Substanzen von anderen Sternzellen unterscheiden, auch gestaltlich von den übrigen Zellen abweichen. Deshalb ist es durchaus erforderlich, die gewöhnliche histologische Methodik daneben heranzuziehen, da nur dann ein weiterer Ausbau der Farbspeicherungsverfahren gewährleistet werden kann. Darum ist es jetzt angebracht, zunächst über den feineren mikroskopischen Bau der Milz der weissen Maus zu berichten, bevor auf die einzelnen Zelldifferenzierungen näher eingegangen werden soll.

Über den Bau der Milzfollikel wird besonders in den Arbeiten von Kuczynski eingehend berichtet. Auch wird in diesen Arbeiten auf die besondere Bedeutung der subkapsulären Partien der Pulpa hingewiesen, das als sogenannte Keimgewebe, Meristem, unter anderen Zellen einen besonders starken Gehalt an lymphoiden Zellen besitzt, die sich durch ein basophiles Protoplasma auszeichnen. Bei unseren mit Hafer ernährten weissen Mäusen erstreckt sich diese basophile Zellmasse in die Pulpa hinein, und zwar in Strängen, die sich dann in einzelne kleinere Zellhaufen auflösen, die voneinander durch zellärmere Partien getrennt werden, die fast nur aus überall vorhandenen Retikulumzellen und aus ähnlich gebauten, rundlicheren Zellen zusammengesetzt sind, die ein fein retikuliertes, leicht oder kaum basophiles Protoplasma zeigen. Die auch hier vorkommenden basophilen lymphoiden Zellen sind einzeln gelagert und recht spärlich vertreten. Diese Pulpapartien mit spärlichem Zellgehalt, in denen sich auch meistens die Milzsinus beobachten lassen, möchte ich als sogenannte nackte Pulpa der basophilen Pulpa gegenüberstellen, die sich durch den erwähnten Gehalt an Ansammlungen basophiler lymphoider Zellen auszeichnet, zwischen denen sich natürlich auch Retikulumzellen vorfinden.

Bereits durch eine natürliche Vitalfärbung lässt sich eine funktionelle Trennung der einzelnen Retikulumzellen innerhalb der Milzpulpa durchführen. Das Hämosiderin, das bei unseren mit Hafer ernährten weissen Mäusen fast immer innerhalb der Milzpulpa anzutreffen ist, findet sich nur in den Retikulumzellen, die innerhalb oder in unmittelbarer Nachbarschaft der basophilen Zellansammlungen sich vorfinden. Die Retikulumzellen der nackten Pulpa mit ihrem spärlichen Zellgehalt

zeigen bei solchen geringeren Stadien der Hämosiderinablagerung keine Speicherung von Eisenpigment. Weiterhin zeigt sich das Hämosiderin in entsprechenden Retikulumzellen der subkapsulären Gewebspartien, ferner noch, wenn auch nicht in so regelmäßiger Anordnung, in Retikulumzellen der Follikel, die ausser den zahlreichen Lymphozyten noch mehrere beigemengte lymphoide Zellen mit stärkerem basophilen Plasma-gehalt zeigen.

Von Migay und Petroff wurde an der Milzpulpa ein entgegengesetztes Verhalten in der Ablagerung von Eisen (die Autoren verwendeten Ferrum oxydatum dialysatum) und Lithionkarmin festgestellt. Ähnliche Beobachtungen konnten auch wir mit der Speicherung von Trypanblau und Hämosiderin anstellen. Niemals findet sich bei der Stärke der von uns gespeicherten Mäuse eine Anfärbung von Hämosiderin durch Trypanblau, immer fand die Speicherung dieser Substanzen in getrennten Zellen statt. Hier ist es nun die nackte Pulpa, deren Zellen eine Speicherung von Trypanblau zeigen. Zuerst ist das Trypanblau in den Sinusendothelien zu finden, wo es bei bestimmten Anfärbungsstadien ausschliesslich anzutreffen ist, ohne dass andere Zellen der Pulpa mitbetroffen sind. In zweiter Linie zeigen sich die Trypanblauablagerungen in feinkörnigerer Form in den Retikulumzellen der nackten Pulpa. Die basophile Partie der Pulpa bleibt von einer Trypanblauspeicherung vollkommen verschont.

Innerhalb der nackten Pulpa macht sich ein entgegengesetztes Verhalten in der Stärke der Farbspeicherung nach mehrmaliger Zufuhr von Diaminschwarz geltend. Hier sind es gerade die Retikulumzellen, die sich durch eine besonders intensive Speicherung von Farbstoff auszeichnen, während die Sinusendothelien nur eine feinkörnige Farbspeicherung erkennen lassen, die sich allerdings durch eine starke Farbintensität auszeichnet. Daneben zeigt sich mit Diaminschwarz keine so scharfe Abtrennung in der Farbspeicherung zwischen basophiler und nackter Pulpa, auch in den Retikulumzellen der basophilen Pulpa besteht eine feinkörnige Farbspeicherung, daselbst finden sich aber auch Anfärbungen der abgelagerten Hämosiderinschollen. Ebenfalls findet sich eine Anfärbung des Hämosiderins in den Retikulumzellen der Follikel.

Mit Hilfe der übrigen Farbstoffe lässt sich keine Trennung der Retikulumzellen in ihrer Speicherfähigkeit zwischen nackten und basophilen Pulpapartien durchführen. Doch zeigt die Tuschespeicherung ein ganz anderes Territorium von Retikulumzellen betroffen, nämlich diejenigen Zellen, die an der Peripherie der Follikel gelagert sind, selbst aber der Pulpa zugehören. Nur wenn die Zufuhr der Tusche stärker ausfällt, zeigen sich auch in den benachbarten Retikulumzellen feinkörnige Tuscheteilchen, und zwar von der Peripherie der Follikel eine kleine Strecke in die Pulpa hineindringend. Die übrigen Teile der Pulpa bleiben ebenso wie die Sinusendothelien von einer Speicherung der Tusche verschont.

Es lag an Hand dieser Ergebnisse, die eine funktionelle Verschiedenheit von Pulpazellen erkennen lassen, die Fragestellung nahe, ob die einzelnen Zellen der Milzpulpa sich derartig umstimmen lassen, dass eine Speicherung einer bestimmten ablagerungsfähigen Substanz in positivem oder negativem Sinne beeinflusst wird. Bei Anstellung derartiger Versuche an der Milz sind wir so vorgegangen, dass wir uns an die Versuche Hamburgers anlehnten, der durch bestimmte beeinflussende Stoffe die Kohlpartikelchenphagozytose durch die Leukozyten *in vitro* eingehend untersuchte. Somit versuchten wir zunächst die Tuschespeicherung *in vivo* durch verschiedene beeinflussende Substanzen umzustimmen, deren Speicherung an sich nicht verfolgt werden kann und von denen es überhaupt fraglich ist, ob dieselben überhaupt in dem Inneren der Zellen verbleiben. Als beeinflussende Substanzen verwendeten wir eine Jodoformlösung in Wasser, soweit dieselbe sich darin überhaupt löst (es handelt sich um homöopathische Dosen), Pantopon, Lithionkarmin, das innerhalb unserer Versuchszeit überhaupt nicht körnig abgelagert werden kann, Insulin, Wittepepton, Hypophysin, Thyreoidin, physiologische Kochsalzlösung, artfremdes Serum, Adrenalin. Wir gingen bei unseren Versuchen zunächst derartig vor, dass wir eine 1:10 verdünnte Tuscheaufschwemmung in 0,1 ccm zusammen mit der gleichen Menge der betreffenden beeinflussenden Substanz in die Schwanzvene der weissen Maus einführten und nach bestimmten Zeitabständen die einzelnen Tiere töteten und die Speicherung der Tusche mikroskopisch untersuchten. Es ist selbstverständlich, dass wir an Hand zahlreicher Paralleltiere unsere Speicheringebnisse eingehend kontrollierten. Die Tiere wurden mit Weissbrot und Wasser gefüttert.

Es folgt die Demonstration einer Tabelle (s. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 60, S. 747).

Die vorliegende Tabelle zeigt deutlich, wie sich eine Verschiedenartigkeit in der Milzspeicherung unter solchen Bedingungen bemerkbar macht. Zunächst lässt sich genau beobachten, wie die absolute Stärke der Tuschespeicherung besonders ausgesprochen ist, wenn die Zufuhr der Tusche unter dem Einfluss von Karmin steht. Auch unter Kochsalzbeeinflussung zeigt die Milz einen recht hohen Grad von Tuschespeicherung. Bemerkenswert ist, dass das Karmin bereits 30' nach der intravenösen Injektion einen starken Speicherungsgrad der Tusche in der Milz veranlasst, bevor überhaupt das Lithionkarmin selbst in Zellen abgelagert wird. Etwas schwächere Tuschespeicherungen zeigen sich unter der Wirkung von Pepton, Thyreoidin, während eine ganz geringe Tuschespeicherung, selbst 2 Stunden nach Versuchsbeginn nach Injektion von Insulin zu erkennen ist.

Bemerkenswert ist das Verhältnis der Tuscheablagerung der Milz zu der der Leber. Dieses Organ speichert meistens stärker Tusche als die Milz, wie ja aus unseren Kurven ersichtlich ist. Das Intervall zwischen Leber- und Milzspeicherung ist besonders gross unter dem Einfluss von Pepton und Hypophysin, ferner Pantopon, während unter Insulin und

artfremdem Serum die Speicherung einen ganz minimalen Unterschied zwischen Leber und Milz erkennen lässt. Nun ist es interessant, dass es uns gelungen ist, mit Thyreoidin derartige Bilder der Tuscheablagerung hervorzubringen, dass die Stärke der Farbspeicherung zwischen diesen beiden Organen keine Differenz zeigt.

Um die Frage näher zu prüfen, ob die beeinflussenden Substanzen eine gleichartige Wirkung gegenüber anderen Speicherleistungen der Zellen bewirken, stellten wir die gleichen Versuche mit wasserlöslichem Berlinerblau an. Auch hier bedeutet in der Tabelle die Abszisse die Zeit nach der intravenösen Injektion, innerhalb der die Speicherung des Farbstoffes fortgeschritten ist, während in der Ordinate die Stärke der Speicherung vermerkt ist, wie dieselbe sich nach grober Schätzung beurteilen lässt. Ich möchte wegen der Kürze der Zeit nicht näher auf die einzelnen Speicherungsverhältnisse eingehen, ich will nur hervorheben, dass in der Milz bei Speicherleistungen durch die gleichen Zellen wie bei den Tuscheversuchen die Umstimmung der Zellen hinsichtlich der Berlinerblauspeicherung in einem ganz anderen Sinne sich bemerkbar macht, die so andersartig ist, dass ein allgemeingültiges unterschiedliches Verhalten nicht aufgestellt werden kann. Auch die Trypanblauversuche sprechen in diesem Sinne; wenn auch bei diesen Untersuchungen es nicht zu einer Speicherung des Farbstoffes in der Milz kommt, so zeigt doch das Beispiel an den Sternzellen, dass hier ebenfalls unvergleichbare Unterschiedlichkeiten sich bemerkbar machen. In ihren Versuchen über die Umstimmbarkeit der Zelle hinsichtlich ihrer Speicherleistung kamen Goldzieher und Hirschhorn zu der Feststellung, dass das Insulin die Speicherung von Trypanblau und Cholesterin erhöht, Schilddrüsenextrakt verringert sie. Dagegen wird die Eisenspeicherung durch Schilddrüsenextrakt befördert, vermindert durch Epinephrin; Insulin übt darauf keinen Einfluss aus.

Der Umstand, dass dieselbe beeinflussende Substanz in ganz andersartiger Weise auf die körnige Speicherung verschiedener ablagerungsfähiger Substanzen wirkt, zeigt uns deutlich, dass es nicht Gefäßeinflüsse sind, die durch die Menge des Angebotes an Farbstoff die Aufnahme desselben durch einzelne Zellen regulieren, sondern dass die beeinflussenden Substanzen ohne Vermittlung des Gefäßsystems auf die Zellen direkt oder indirekt angreifen. Besonders deutlich kann man sich bei der anfänglichen Diffusfärbung einzelner Farbstoffe davon überzeugen, dass die Milzkapsel trotz der starken Durchtränkung mit Trypanblau oder etwa Diaminschwarz in späteren Zeitstadien keine körnige Ablagerung der betreffenden Bindegewebszellen erkennen lässt, sondern dass die diffuse Farbdurchtränkung wieder vollkommen verschwindet, dass die Bindegewebszellen erst später nach längerer und stärkerer Speicherung eine körnige Farbspeicherung erkennen lassen. Damit kommen wir zu Anschauungen, die sich in dem alten Virchowschen Wort ausdrücken lassen: Die Zelle ernährt sich selbst und wird nicht ernährt. Somit ergibt sich für die Deutung der Farbspeicherung ein näheres Eingehen auf die funktionellen Eigenschaften einzelner Zellen,

die sie zu einer Ablagerung einzelner Farbstoffe befähigen. Es ist somit der von Kuczynski und Tröndle eingeführte Begriff der Zellaktivität hinsichtlich des verschiedenen Verhaltens der einzelnen Zellen zu der Ablagerung verschiedener Farbstoffe näher zu spezialisieren. Diese Speicherungsaktivität, um die es sich bei obigen Ausführungen besonders handelt, steht als ein Unterbegriff der Zellaktivität überhaupt neben solcher Aktivität der Zelle, die sich in formativ-generativem Sinne zu äussern pflegt. Dabei ist zu bemerken, dass Speicherungsaktivität und formativ-generative Aktivität vollkommen unabhängig an derselben Zelle nebenher laufen können, dass sie keineswegs immer in einem Gegensatz zueinander stehen müssen. Die Speicherungsaktivität muss weiterhin in weitere Untergruppen aufgeteilt werden, die sich zahlenmäßig nicht abgrenzen lassen, da jeder einzelne Farbstoff ein anderes System von Zellen anzufärben imstande ist, und die auf den zur Prüfung der Zellaktivität verwendeten Farbstoff bezogen werden muss. Die Vorzüge der Spezifizierung der Speicherungsaktivität liegen darin begründet, dass wir uns bewusst bleiben, dass ein bestimmtes funktionelles Verhalten einer Zelle gegenüber einer bestimmten speicherbaren Substanz keineswegs gestattet, daraus ein Verhalten der Zellen anderen speicherbaren Substanzen, also anderen Speicherleistungen gegenüber zu erschliessen. Man bleibt sich durch solche Einteilungen der Speicherungsaktivität der Grenzen eines Farbspeicherungsversuches bewusst, man wird nicht nur dem ursprünglichen Verhalten der Zelle, sondern auch deren Umstimmbarkeit Rechnung tragen.

## CXI.

## Zur Frage der Eisenspeicherung und des Eisenstoffwechsels.

Von

L. Schwarz (Berlin).

Mit 1 Abbildung.

In früheren Untersuchungen haben wir gemeinsam mit Kuczynski die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Mäusemilz studiert und die auffallende Feststellung gemacht, dass die Tiere mit einfacher Haferfütterung bereits wenige Stunden nach der Bestrahlung eine hochgradige Siderose der Milzpulpa zeigen, dagegen die mit Volleimilchsemelmischung gemästeten Tiere keine Spur von Eisen in der Milzpulpa enthielten. Diese Befunde haben sich mit derselben Gesetzmäßigkeit in meinen Strepto-Staphylokokkenversuchen wiederholt, indem die mangelhaft ernährten Tiere bei einer Infektion bereits nach 24 Stunden eine äusserst starke Pulpasiderose zeigten. Schon normalerweise findet man, dass die Volleimilchtiere so gut wie niemals Eisenablagerung

zeigen, dagegen bei einer ausschliesslichen Haferkost schon normalerweise geringe Eisenmengen in der Pulpa, sowie in den Follikel vorhanden sind. Da ein so weitgehender Unterschied in dem möglichenfalls vorhandenen Erythrozytenzerfall infolge der verschiedenen Schädigungen die völlige Eisenfreiheit der Milzpulpa der Eimilchtiere nicht gut hätte erklären können, musste schon da an Stelle eines ungleichen Angebots eine Verschiebung der Speicherfunktion der zuständigen Zellverbände angenommen werden.

Zur Prüfung dieser Frage versuchte ich die Gleichmäßigkeit des Angebots zu regeln durch einfache Fütterungsversuche und verfütterte verschiedene Eisenpräparate wie Pferdehäoglobin, Ferrum oxydatum sacharatum und Ferrum reductum an zwei verschieden gefütterte Gruppen (5—6 Monate alte, ca. 16—19 g schwere Mäuse unserer eigenen Zucht). Die Gruppe A erhielt eine Mischung von Wasser und geriebener Semmel — also äusserst eiweissarme Kost —, die Gruppe B eine Mischung von einem Hühnerrei, 20 ccm Milch, geriebener Semmel — also eiweiss- und fettreiche Kost — täglich frisch zubereitet, auf 8—12 Mäuse berechnet. Bei den verschiedenen Gruppen wurden neben den histologischen auch chemisch analytische Bestimmungen mit Hilfe des Säureveraschungsverfahrens potentiometrisch nach Mislowitzer gemacht und wie ich vorausschicken möchte, stimmen die Ergebnisse der beiden Untersuchungsmethoden miteinander gut überein.

Wie die vorliegenden Tafeln zeigen, bestand zwischen den drei verschiedenen Eisenpräparaten ein ihrem Eisengehalt entsprechender Unterschied, auf den nicht näher eingegangen werden soll. Ausserdem besteht ein weiterer ganz gewaltiger und in den äusserst zahlreichen Versuchen durchgehender Unterschied zwischen den verschieden gefütterten beiden Gruppen.

Wie Sie sehen, bestehen zwischen den beiden Gruppen durchweg bis über 100%ige Unterschiede. Besser als die durch Kreuze aufgezeichneten histochemischen Werte unterrichten die chemisch gewonnenen und auf 100 g Trockensubstanz berechneten Zahlen. Diese zeigen, dass die eiweissreich gefütterten Tiere weit weniger Eisen in der Leber enthalten als die andere Gruppe. Die histologischen Bilder zeigen ganz einwandfrei, dass die Wertzunahme auf die Vermehrung des Leberzeleisens zurückzuführen ist, da Eisen ausschliesslich nur in den Leberzellen gefunden wurde. Es sei hier noch ganz kurz die später noch genauer zu erörternde Tatsache angeführt, dass in unseren Versuchen die der Zucht entnommenen Mäuse histochemisch kein nachweisbares Eisen enthalten, auch nicht in diffus gelöster Form und dass sich die chemischen Werte ständig zwischen 0,08—0,1% bewegt haben, also konstant sind. Ausserordentlich schön liess sich dagegen die beginnende körnige Speicherung bereits bei einem Eisengehalt von etwa 0,18—0,25% verfolgen und darüber hinaus eine den chemisch gewonnenen Zahlen entsprechend stark zunehmende körnige Speicherung, deren Wahrscheinlichkeit Hueck in seinem Handbuchkapitel ausgesprochen hat.

Es sei nur kurz erwähnt, dass die Versuche zur Feststellung der hauptsächlich wirksamen Bestandteile der Volleilmilchmischung zunächst zu keinem einwandfreien Ergebnis führten, dagegen Fütterung mit künstlichen Produkten, wie Pepton, Cholesterin und Lezithin, gezeigt haben, dass das Lezithin überhaupt kein wirksamer Faktor ist und ein Lezithinzusatz das Verhalten der Semmelwassergruppe in keiner Weise beeinflusst. Cholesterin zeigt unsichere Ergebnisse; dagegen verhält sich Pepton eindeutig im Sinne der Volleilmilchmast.

Normale Zuchttiere

531 = 0,09%; 532 = 0,085%  
533 = 0,101%; 534 = 0,091%

		Ei-Milch-Semmel				Semmel-Wasser			
I. Haemoglobin von 2-15. 11.	N <sup>o</sup>	513	514	515	516	509	510	511	512
	Leberzelle	0.1	0.09	±	0.158	#/#	#/#	c.25	#/# 0.2
	Sternzelle	—	—	—	—	—	—	—	—
	Milzpulpa	—	—	—	—	—	—	-?	—
	Milzknötchen	—	-?	—	—	—	—	-?	-?
II. Ferrum reductum von 9-22. 12. 27.	N <sup>o</sup>	554	555	556	557	558	559	560	561
	Leberzelle	#/# 0.47	#/# 0.68	#/# 0.68	#/# 0.42	(##/##) 1.3	#/# 1.25	###* 0.895	### 1.17
	Sternzelle	—	—	—	—	—	—	±	—
	Milzpulpa	±	±	—	±	-?	#	?	#
	Milzknötchen	±	##	#	#	+	+	###	#
III. Ferrum oxyd sach von 15-28. 10	N <sup>o</sup>	504	505	506	507	499	501	502	503
	Leberzelle	±	#	#	+	##	#	(##)	###/###
	Sternzelle	—	—	—	—	—	—	—	—
	Milzpulpa	-?	—	-?	—	+	—	+	-?
	Milzknötchen	—	—	—	—	+	-?	+?	±

Abb. 1.

Bei dieser Versuchsanordnung könnte der Einwand gemacht werden, dass es sich auch hier um ungleichmäßige Eisenzufuhr handelt, da die Tiere aus der qualitativ verschiedenwertigen Nahrung ungleich grosse Mengen und damit auch ungleiche Menge Eisen zu sich nehmen oder durch Veränderung der Resorptionsfläche und Darmdurchlässigkeit die ungleich starke Eisenzufuhr bedingt sein könnte.

Um diese Möglichkeit des ungleichen Angebots selbst im Pfortaderblut, also jenseits des Darms mit Sicherheit auszuschliessen, habe ich folgende Versuchsanordnung angewandt. Die Mäuse wurden 4 Tage lang ausschliesslich mit Semmelwasser und weitere 12 Tage auch reichliche

Eisenzulage gefüttert. Die nächsten 3—4 Tage blieb die Eisenzulage weg, um den Darmkanal von der eisenhaltigen Nahrung zu befreien, und mehreren Tieren wurde ein Stückchen Leber operativ entfernt, um uns über den gegenwärtigen Eisengehalt der Leber zu unterrichten. Jetzt wurden die Tiere in zwei Gruppen geteilt, von denen die eine unverändert, die andere mit der Volleimilchsemmelmischung gefüttert wurde. Nach 14 Tagen zeigten die Semmelwassertiere noch auf die ganzen Läppchen sich erstreckende Leberzellsiderose, bei den Volleimilchtieren war das Eisen bis auf geringe periphere Läppchenteile bereits wieder geschwunden.

Wenn die zuerst angeführten Versuche gezeigt haben, dass der Eisengehalt der Leberzelle bei der mangelhaften Ernährung eine erhöhte ist, so zeigt dieser letzte Versuch einwandfrei, dass das Eisen in den Leberzellen der mangelhaft ernährten Tiere zurückgehalten, dagegen bei den gut und eiweissreich ernährten Tieren die Ausscheidung des Eisens aus der Leberzelle beschleunigt wird. Darum bleibt die letzte und wahrscheinlichste Annahme der Beeinflussung der Speicherfähigkeit der Leberzelle, was hinsichtlich der Milzbefunde der früheren Röntgen- und Streptokokkenversuche wahrscheinlich machen würde, dass dieselben Gesetze über die Tätigkeit der Speicherzellen der Milz, wie über die Speicherfunktion der Leberzelle walten, was das Eisen anbelangt. Da wir aber weder bei Röntgen-, noch bei Infektionsversuchen jemals eine Beteiligung des Sternzellenapparates beobachtet haben, müssen wir folgerichtig für diese Vorgänge gewisse funktionelle Unterschiede zwischen diesen beiden Zellverbänden annehmen.

Die nach verschiedenen Richtungen ausgeführten Versuche scheinen mit Sicherheit zu ergeben, dass es sich bei diesen Vorgängen in erster Linie um eine Eiweisswirkung bzw. um Folgen des Eiweissmangels handelt. In welcher Weise diese Eiweisswirkung zustande kommt, ist schwer zu sagen. Sicher ist, dass die Eiweissüberfütterung zu einer Steigerung der Oxydationsvorgänge und des Gesamtumsatzes und Eiweissmangel zur Einschränkung dieser Stoffwechselfvorgänge führt. Gerade deswegen möchte ich kurz gewisse ähnliche Befunde der Vitaminlehre andeuten. Rohr erblickt in Vitamin-B den eigentlichen Atmungsfaktor und Plaut hat bei Vitamin-B-Mangel eine Eisenvermehrung und Schwund der Riesenzellen in der Mäusemilz gefunden. Aus seinen Blausäureversuchen schliessend, betrachtet W. R. Heß die Avitaminose als „Folge einer Verarmung an Oxydationsfermenten“. Doch sei gleich gesagt, dass unsere Tiere niemals Avitaminosen gezeigt haben, auch laufen die Versuche viel zu kurze Zeit, manchmal nur 10—12 Tage, um sie mit den Avitaminosen ohne weiteres in Beziehung bringen zu können. Es scheint nur, dass der akute Eiweissmangel einzelne Symptome gewisser Avitaminosen aufweisen kann.

Bei Annahme gleich grossen Angebots bedeutet die Eiweissfütterung eine Herabsetzung der Speicherleistung für das Eisen, also

direkt entgegengesetzt dem Verhalten gewisser Farbstoffe, wie W. Berg für das Neutralrot beim Salamander in vitro und Kuczynski für Trypanblau bei der weissen Maus in vivo gezeigt hat. Dies sind also wichtige Feststellungen auch zum Verständnis der Frage der gleichzeitigen Speicherung mehrerer Stoffe in derselben Zelle (Demonstration).

**Demonstration:** Soweit sich bereits die aufdrängenden Fragen des Eisenstoffwechsels beantworten lassen, ergibt sich in erster Linie eine ausschliessliche Aufnahme des verfütterten Eisens durch die Leber bzw. durch die Leberzellen im Sinne der älteren chemischen Untersuchungen, aber zuerst ohne Beteiligung der Milz. Das Eisen kommt anfangs in gelöster Form in den peripheren Leberzellen zur Ablagerung. Durch stete Zunahme werden immer weitere Teile des Läppchens bis zur Vena centralis erobert mit gleichzeitig zunehmender körniger Speicherung. Dies hängt aber ausschliesslich von ihrer Menge ab und bedingt keinerlei Beziehungen zur Herkunft des Eisens, wie das M. B. Schmidt annahm. Für einen vermehrten Erythrozytenzerfall liegen keine Anhaltspunkte vor. Weder ist die Zahl der Erythrozyten erheblich verändert, noch Eisen in der Milz oder in den Sternzellen enthalten. Die angeführten chemischen Beispiele lassen mit Sicherheit erkennen, dass die Art der Speicherung lediglich von der Menge des Eisens abhängt und über die Herkunft des Eisens nichts auszusagen vermag.

Bei der körnigen Speicherung ist das Eisen anfangs in der Mitte der Zellbanken, später spalierförmig entlang der Gallenkapillaren angeordnet. Erst bei Ansammlung grösserer Mengen kommt es zur unregelmässigen Ablagerung, namentlich um den anfangs aufgeblasenen, später geschrumpften Kern. Beginnt dann eine Verklumpung des Eisens in den Randzellen der Läppchen, so erfolgt bald eine Zertrümmerung von Leberzellen. Erst von diesem Zeitpunkt an, findet man eine beginnende Sternzellensiderose, vorwiegend beschränkt auf die peripheren Läppchenabschnitte und eine auffälligere Zunahme des Milz-pulpaeisens und Eisenausscheidung auch durch die Niere. Je nach der Menge des Eisens kommt es zur Zerstörung von breiten Streifen des Läppchenrandes, welche nach genügender Zeitdauer (sehr wechselnd und z. T. von der darauf folgenden Ernährung abhängig) zu Schwund des Eisens und mehr oder weniger starker Sternzellenwucherung führt, und an die Bilder der sogenannten Pigmentzirrhose erinnern kann.

Diese stufenweise Eroberung der Leberzellen des Leberläppchens, des Sternzellenapparates, zuletzt der Milz erklärt die äusserste Schwierigkeit der Deutung der Eisenbefunde in der Leber. Mit Sicherheit kann man nur die äussersten Formen der ausschliesslichen Leberzellensiderose und der ausschliesslichen Sternzellensiderose deuten. Erstere stammt mit grösster Wahrscheinlichkeit aus der Nahrung, letztere ist das sogenannte Zerfalleisen. Bei gleichzeitigem Vorkommen beider Formen kann das Eisen sowohl aus der Nahrung stammen wie in meinen durch längere Zeit gefütterten Fällen möglichenfalls nach voran-

gehender Leberzellertrümmerung als auch aus dem Blutkörperchenzerfall, wie es in den Versuchen von Lauda nach Milzexstirpation bei der Ratte der Fall zu sein scheint.

Jedenfalls kann ich auch die Angaben Laudas an eigenen Rattenversuchen soweit bestätigen, dass in den ersten 14 Tagen nach der Milzentfernung keine Vermehrung des Eisens in der Leberzelle stattfindet trotz hochgradigen Blutunterganges und Sternzellensiderose. Das Vorkommen von Erythrozyten in den Leberzellen selbst ist eine so seltene Beobachtung (3 Fälle bei Rößle, einige Beobachtungen von Heinrichsdorf), dass bei ihrer Verwertung grösste Vorsicht geboten zu sein scheint.

Vielleicht könnte man die Topographie der Sternzellensiderose verwerten, denn wie ich beobachten konnte, kommt es nach Milzentfernung bei der Ratte zu einer Sternzellensiderose, die sich vorwiegend auf diejenige um die Vena centralis erstreckt. Ähnliches habe ich auch bei der Toluylendiaminvergiftung gesehen. Im Gegensatz dazu finde ich nach Ausscheiden des verfütterten Eisens aus den Leberzellen eine Siderose der peripheren Sternzellen und vielfach der Gefässendothelien.

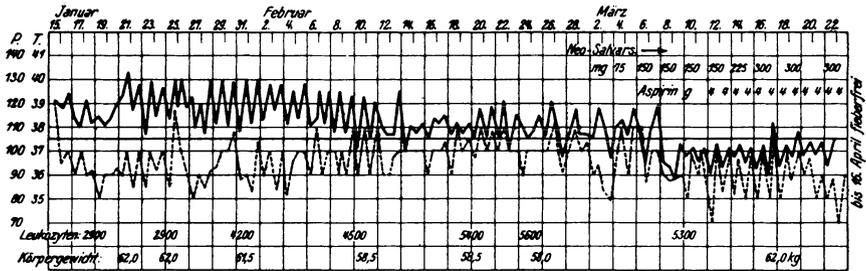
### Aussprache.

Herr Hirschfeld (Berlin):

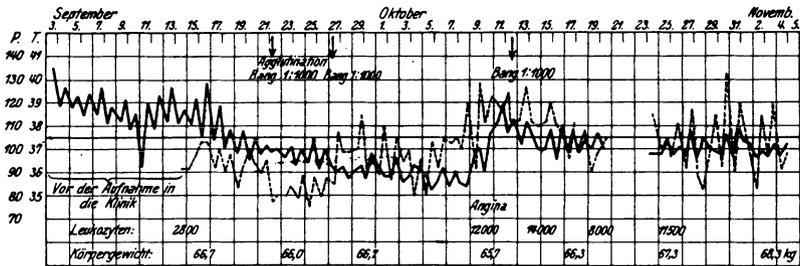
Seitdem ich vor vielen Jahren zusammen mit Weinert den Nachweis erbringen konnte, dass als regelmäßige und dauernde Veränderung nach der Splenektomie im Blute Erythrozyten mit Jollykörperchen auftreten, war ich bemüht, weitere Beweise für eine hormonale Beeinflussung des Knochenmarks durch die Milz im Sinne einer Hemmung zu finden. Inzwischen zeigte Rosenow, dass nach der Splenektomie eine allmählich abklingende Leukozytose auftritt, Frank stellte die Thrombozytose nach dem gleichen Eingriff fest. Auch die bisweilen nach Splenektomie vorkommende Polyzythämie spricht im Sinne einer Reizung des Markes nach Ausfall der Milzfunktion. Ich konnte nun jetzt zusammen mit Fabisch einen neuen Beweis für diese Theorie finden. Wir stellten fest, dass nach der Splenektomie bei Kaninchen regelmäßig eine Vermehrung der vitalgefärbten Erythrozyten eintritt, die langsam wieder abklingt. Diese Zellen sind, wenn sie in vermehrter Anzahl im Blut auftreten, das sicherste Zeichen einer erhöhten Tätigkeit der Erythropoëse. Für hormonale Wirkungen der Milz spricht auch die von Lauda beschriebene sogenannte perniziöse Anämie der Ratten, die von Martin Meyer als Bartonelleninfektion erkannt ist, die nur manifest wird, wenn die Milz fehlt. Ich konnte jetzt mit Tinozzi zeigen, dass entmilzte Ratten mit malignen Tumoren keine tödliche Anämie bekamen, weil offenbar der Tumor Substanzen sezerniert, welche die schützende Funktion der Milz übernehmen. Endlich will ich noch darauf hinweisen, dass die Milz auch auf hormonalem Wege die Kontraktilität der Kapillaren befördern kann. In manchen Fällen von splenektomiertem Morbus Werlhof bleibt trotz guter klinischer Wirkung die Thrombopenie bestehen. Es muss also wohl in solchen Fällen durch erhöhten Tonus der Kapillaren die hämorrhagische Diathese in Schach gehalten werden.

Herr Bürger (Kiel):

Splenomegalie und andere klinische Erscheinungen bei Infektion des Menschen mit dem Bangschen Bazillus. Nach gemeinsamen Untersuchungen mit H. Habs. Mit 4 Kurven im Text. Unter den Rinderbeständen Schleswig-Holsteins ist ebenso wie im übrigen Deutschland, das seuchenhafte Verkälben hervorgerufen durch den Bazillus Abortus Bang weitverbreitet. Während bisher am Menschen eine Infektion offenbar nur durch äussere Verletzungen, meist bei Tierärzten beobachtet wurde, sind in der Kieler Klinik im Jahre 1927 allein vier Fälle diagnostiziert und klinisch genau untersucht, welche auf enteralem Wege durch infizierte Milch die Infektion sich zugezogen hatten. Das Serum dieser Kranken



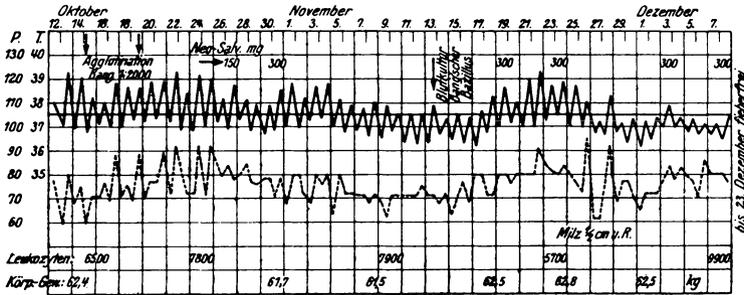
Kurve I.



Kurve II.

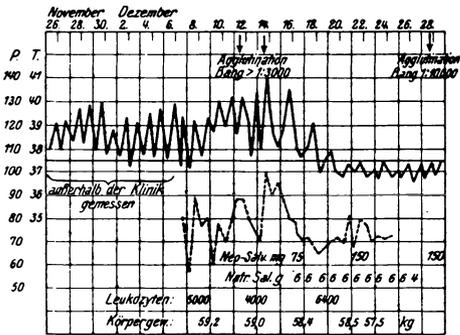
agglutinierte in hohen Verdünnungen den Bangschen Bazillus und ungefähr bis zum gleichen Grenztiterwert auch den Erreger des Maltafiebers. Die Kulturen stammten aus dem Reichsgesundheitsamt, Berlin. In einem Falle gelang der kulturelle Nachweis des Bangschen Bazillus aus dem Blute. B. gibt eine eingehende Beschreibung des klinischen Bildes, erörtert die Differentialdiagnose und die Therapie. Als charakteristische Zeichen der Infektion des Menschen mit dem Bangschen Bazillus werden folgende angesehen: Bei unbehandelten Fällen monatelang dauerndes remittierendes Fieber mit Temperaturtagesschwankungen bis zu  $2^{\circ}$ . Die abendlichen Maxima erreichen Werte bis zu  $41^{\circ}$ , meist aber nur  $40^{\circ}$ . Die Kurve als ganze zeigt periodenweise einsetzende wellenförmige Hebungen und Senkungen der Maxima. Die Hebungen und Senkungen umfassen etwa 10tägige Perioden. Im Wellental sind die Temperaturmaxima fast auf normale Werte abgesunken. Der Fiebertypus ähnelt also stark dem undulierenden Charakter des Maltafiebers. Schüttelfröste und stärkere Schweissausbrüche fehlen.

Trotz hohen Fiebers sind die Kranken wenig ergriffen und gar nicht somnolent — „Typhus sine typho“ —. Als objektiv fassbarer Ausdruck der geringen Wirkung des fieberhaften Infekts wird die Konstanz des Körpergewichts trotz wochenlang anhaltendem Fieber beschrieben. Von Kreislaufsymptomen fällt bei den Kranken ein gewisser Kontrast zwischen den fieberhaft geröteten Wangen und den wesentlich blasseren Partien um den Mund herum auf. Der Puls ist gut gefüllt, der Blutdruck eher etwas niedrig. Eine Dikrotie des Pulses fehlt, die Frequenz des Pulses besonders in den Anfangsstadien



Kurve III.

ist relativ langsam, wie beim Typhus. In den späteren Stadien der Erkrankung tritt diese relative Pulsverlangsamung mehr zurück. Klinisch nachweisbare Veränderungen am Myokard und Endokard fehlen, das Elektrokardiogramm zeigt keine Veränderungen. Auch an den Atmungsorganen sind abgesehen von einem initialen Reizhusten keine charakteristischen Veränderungen festzustellen. Ein Fall ist durch eine interkurrente Angina kompliziert, welche insofern einen besonderen Charakter zeigt, als sie einseitig entwickelt ist und die linke Tonsille mit einem schmierigen grauweißen Belag bei starker Beteiligung der regionären Lymphdrüsen bedeckt ist. Um die Lymphdrüsen herum zeigen sich derbere Infiltrate, so dass die Halsdrüsen dieser linken Seite zu einem einzigen Paket zu sein scheinen. Im Abstrich werden viel Milchsäurekokken und Staphylokokken aber keine Bangschen Bazillen gefunden. Charakteristische Veränderungen zeigt das Blut: Leukopenie zur Zeit des höchsten Fiebers, besonders in dem Anfangsstadium der Erkrankung (niedrigster beobachteter Wert 2800 Zellen). Die Eosinophilen sind vermindert bis zum vollständigen Verschwinden, die Lymphozyten relativ vermehrt. Aufgefallen ist bei allen Fällen eine starke Monozytose bis 9%. Die Milz ist in allen Fällen vergrößert, der Milztumor ist ziemlich derb, er wird mehrfach erst nach mehrwöchigem Bestande des Fiebers deutlich palpabel. In drei Fällen ist auch die Leber vergrößert und 1–2 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Sie ist nicht druckempfindlich. Das Bilirubin im Serum



Kurve IV.

ist nicht vermehrt, der Bangsche Bazillus im Duodenalsaft nicht nachweisbar. Ein Fall ist durch eine Pyelitis kompliziert, der Harn enthält Kolibazillen, aber keine Bangschen Bazillen. Auf der Höhe des Fiebers wird die Diazoprobe im Harn positiv. Eine Orchitis, wie sie in der ausländischen Literatur mehrfach beobachtet worden ist, lassen unsere Fälle vermissen. Am Bewegungsapparat wird in einem Falle 1 Jahr nach Abheilung der Erkrankung eine Arthritis deformans gefunden, die nicht mit Sicherheit mit der Bangschen Erkrankung in Beziehung zu bringen ist. Im übrigen werden mehrfach uncharakteristische Muskelschmerzen angegeben. Veränderungen am Nervensystem fehlen.

In allen Fällen gelang es, die Entfieberung durch Neosalvarsan herbeizuführen, besonders rasch unter Kombination mit Salizyl. Alle Fälle wurden mehrere Monate bis zu 1 Jahr nach der Entfieberung nachuntersucht. In allen Fällen bestand Agglutination für den Bazillus Bang und den Erreger des Maltafiebers in Verdünnungen bis über 1:1000 noch monatelang fort. Auch der Milztumor scheint sich sehr langsam zurückzubilden. In zwei Fällen ist auch die Lebervergrößerung noch Monate nach der Entfieberung nachweisbar, so dass künftig für die Differentialdiagnose der hepatolienalen Erkrankungen auch die Bangsche Infektion in Frage kommt.

Vortragender erörtert anschliessend die epidemiologische Bedeutung dieser für Deutschland neuen Erkrankung, ihre Abgrenzung gegen die typhöse Erkrankung und das Maltafieber und demonstriert Kurven, welche den charakteristischen undulierenden Verlauf des Fiebers nach Infektion mit dem Bazillus abortus Bang ähnlich wie beim Maltafieber erkennen lassen.

Herr Rondoni:

Ich möchte gern die Meinung der Referenten über die von Banti als charakteristisch beschriebene Fibroadenie (vom Zentrum, d. h. von dem Arterienast peripheriwärts fortschreitende Follikelsklerose) wissen; und ob sie nach den neuesten Kenntnissen über den Bau der Milz noch anzunehmen ist. Dann weise ich darauf hin, dass Banti schon vor 30 Jahren mit Splenektomie die B.-Kranken heilte; indem niemand gewöhnliche Zirrhoseformen mit Splenektomie geheilt hat. Ich weise dann auf die alten von mir selbst ausgeführten Untersuchungen über die Milz von mit Trypanosoma Brucei infizierten Tieren, wo eine starke Lipoidinfiltration nachzuweisen war; und auf die Untersuchungen von Frl. Locatelli über Fettanhäufungen in den Kapillarlüsen unter verschiedenen experimentellen Umständen. Endlich soll der Zusammenhang der Milz mit Ernährungsstörungen erwähnt werden: ich selbst habe (Sperimentale 1915) Verkleinerung und Atrophie der Milz und Leberveränderungen, die den nach Splenektomie vorkommenden ähnlich sind, bei Tieren beschrieben, die in Karenzzustand waren.

Herr Weicksel (Leipzig):

Um das Verhalten der Erythrozyten nach Bluttransfusionen und die Rolle, welche die Milz dabei spielt, zu prüfen, wurden Hunde mit und ohne Milz im Stickstoffminimum transfundiert. Es wurde stets die 24stündige Urinmenge durch tägliches Katheterisieren gewonnen und sobald die Hunde im Stickstoffminimum waren (die Kost bestand aus Stärke, Zucker und Fett und die Kalorien wurden nach der Oberfläche der Hunde berechnet) wurde den Tieren eine ganz bestimmte Menge Blut transfundiert. Vor der Transfusion wurde stets eine künstliche Anämie durch Entnahme von gewöhnlich 100 ccm Blut erzeugt und dann wurde ihnen wieder Blut (Hundeblut) intravenös nach Oelecker zugeführt. Die transfundierte Blutstickstoffmenge wurde bestimmt und nun kurvenmäßig festgestellt, wieviel von dem trans-

fundierten Blutstickstoff retiniert, bzw. wieder ausgeschieden wurde. Es fand sich nun, dass die Hunde mit Milz immer den grössten Teil des transfundierten Blutstickstoffes retinierten. Der Ausschlag der Stickstoffkurve, bis sie wieder das N-Minimum erreichte, war hier also ein sehr geringer. Die Hunde ohne Milz dagegen schieden innerhalb von 4—5 Tagen gewöhnlich nicht nur die Menge des transfundierten Blutstickstoffes restlos aus, sondern die ausgeschiedene Stickstoffmenge war regelmäßig grösser als die des transfundierten Blutstickstoffes.

Ähnlich waren die Versuche bei Hunden im Hungerversuch. Hier wurde auch, sobald die Tiere sich im Minimum befanden, eine bestimmte Menge Blut transfundiert und auch hier konnte ich feststellen, dass die Hunde mit Milz noch einen Teil des transfundierten Blutstickstoffes retinierten, während die Tiere ohne Milz einen enormen Ausschlag gaben. Diese letzteren Hunde schieden etwa die doppelte Stickstoffmenge aus als der transfundierten Stickstoffmenge entsprach.

Nach diesen Versuchen musste also angenommen werden, dass die Milz bei der Transfusion eine wichtige Aufgabe zu erfüllen hat und es wird angenommen, dass die Milz als das bekannte Blutreservoir einen Teil der transfundierten Blutkörperchen aufnimmt, während die milzlosen Tiere die Blutkörperchen sofort wieder ausschwemmen mussten, da ihnen dieses Blutreservoir fehlte. Dabei reissen sie wahrscheinlich noch einen Teil von Organstickstoff im erhöhten Eiweissstoffwechsel mit.

Erwähnt sei, dass regelmäßig die Erythrozyten mitgezählt wurden, welche sich ganz analog zu diesem chemischen Versuch verhielten. Auch Bilirubin im Serum und Urobilin im Urin wurden regelmäßig vor und nach der Transfusion kontrolliert, aber niemals positiv gefunden.

Um eventuelle Grössenunterschiede der Milz nach Transfusionen, die nach diesen Versuchen logischerweise auftreten müssen, festzustellen, wurde die Milz bei Hunden nach Barcroft umklammert und diese umklammerte Milz wurde dann stets unter gleichen Bedingungen in zwei Projektionen photographiert. Es zeigte sich nun bei zwei Transfusionsversuchen, dass die Milz kurz nach der Transfusion sich zunächst zusammenzieht, sich etwa um ein Viertel ihrer früheren Grösse verkleinert, um sich dann schon nach 1—2 Stunden wieder auszudehnen, und zwar mehr als vor der Transfusion. Die Annahme also, daß die Milz nach Transfusionen Grössenveränderungen erleidet, ist hierdurch bewiesen. Auffallend ist nur, dass die Milz kurz nach der Transfusion im Sinne einer Reissung sich zusammenzieht, um sich erst nach 1—2 Stunden wieder auszudehnen, dann aber mehr als vor der Transfusion. Nach etwa 2 Tagen hatte die Milz wieder ihre normale Grösse.

Herr Helly:

Ich habe seiner Zeit und auch in Jena die geschlossene Blutbahn der Milz vertreten und tue dies auch heute noch für die normale Milz. Die Möglichkeit einer Einigung zwischen offener und geschlossener Blutbahn gebe ich wie Herr Hueck zu, nur im etwas anderen Sinne: nämlich unter pathologischen Störungen der Milzzirkulation, wobei es sehr wohl zu Abreissungen der Milzkapillaren und damit aber auch zu Blutungen kommt. Wir kennen nirgends im Körper die Erscheinung, dass noch so kleine Verletzungen von Kapillaren nicht zu Blutungen führen, weder im Gehirn, noch in den serösen Häuten, noch sonstwo, und gerade in der Milz mit ihrem lockeren Gewebe sollte es nicht zu Blutungen kommen, wenn dort ständig so viele Gefässe offen wären? Auch die Bilder von Herrn Held lassen die Extravasate erkennen. Deshalb sind auch alle Injektions- und Durchspülungsversuche ungeeignet zur Lösung dieser Frage, wohl aber Transfusionen von Hühnerblut, wobei man dann den diapedetischen Durchtritt der Hühnererythrozyten, wie ich auch in Jena zeigte, an den verschiedensten Stellen der Milzgefässe sieht, auch an den Hülsenarterien, deren Spalten

auch von kleinsten korpuskulären Elementen (Tusche, Zinnober) zum Durchtritt benutzt werden. Natürlich muss man diese Dinge an dünnen Serienschnitten verfolgen; dann aber gibt es in der normalen Milz nur eine geschlossene Blutbahn; eine offene findet sich nur bei pathologischen Störungen — dann aber finden sich auch Blutungen, wie bei Stauungen und verschiedenen Milzschwellungen. Was nun die Hormonfrage der Milz betrifft, so genügt die von mir formulierte Funktion der Milz als regionäre Lymphdrüse des Blutes, indem sie alle pathologisch fremdwirkenden Substanzen aus der Zirkulation abfängt, um zu verhindern, dass diese Substanzen auf das Knochenmark wirken. Wir wissen und haben es auch heute von Frl. Schmidtmann gehört, dass auch gelöste Substanzen in der Milz abgefangen werden. Diese Funktion der Milz kann auch ohne Annahme hormonaler Funktionen erklären, dass das Knochenmark anders beeinflusst wird und darum dann anders funktioniert. Zu den Beobachtungen von Herrn Lubarsch von gutartiger Miliartuberkulose kann ich über einen ähnlichen Fall berichten, bei welchem ich als Zufallsbefund an der wegen Ruptur exstirpierten Milz eine hochgradige Miliartuberkulose derselben fand; dem betreffenden Patienten geht es nun seit mehreren Jahren gut.

Herr Schilling (Berlin):

Die anatomischen Untersuchungen haben das Vorhandensein dreier Systeme in der Milz ergeben:

1. ein myeloisches System, das nach Naegeli in der Embryonalzeit überwiegt und später rudimentär wird.
2. ein lymphatisches System, das in den Lymphknötchen und Lymphscheiden lokalisiert ist.
3. ein retikulo-endotheliales System, das die Pulpakammerwände und Sinusauskleidung bildet.

Für den Kliniker erscheint zunächst der Milztumor als einheitlich, es ist Hueck durchaus zuzustimmen, dass man bei der Erklärung der Pathologie die einzelnen Systeme mehr unterscheiden solle.

Die Milzpulpa ist ein Schwamm, der seine besondere Bedeutung erst dadurch erhält, dass seine Maschen sich mit verschiedensten Elementen füllen können.

Eine erythrozytäre (mechanisch oder funktionell bedingte) Füllung erzeugt eine vaskuläre Form des Milztumors, wie man ihn z. B. bei Stauungshyperämie und Polyglobulie findet.

Der myeloisch bedingte Milztumor entsteht durch Wiedererwachen der myeloischen Funktion, die die Blutkammern mit myeloischen Zellen überfüllt (bei extramedullärer Myelopoese oder Leukämie).

Der lymphatische Milztumor entsteht durch Hypertrophie oder Hyperplasie des lymphatischen Systems bei der lymphatischen Leukämie und vorübergehend bei mancher lymphatischen Vermehrung, bei Abwehrzuständen bestimmter Art, kohlehydratreicher Ernährung usw.

Das dritte System, das retikulo-monozytäre, reagiert ebenfalls oft besonders, z. B. bei der Malaria, bei der Endocarditis lenta und bei besonderen Abwehrzuständen (Dietrich-Siegmunds Reaktionslagen) und füllt dann die Blutkammern mit monozytären, oft magrophagischen Zellen. Die Berücksichtigung gerade dieses in den letzten 15 Jahren weitgehend erforschten Systems, durch dessen Reaktionen die Milz ein wichtiger Teil des grossen, ausgedehnten Retikuloendothels wird, habe ich in den Ausführungen Naegelis vermisst.

Infektionen zeigen natürlich Mischzustände der verschiedensten Art. Wesentlich ist, dass in jedem Falle die Milz ganz verschiedene, biologische und pathologische Eigenschaften je nach der Art der Füllung ihrer Kammern enthalten kann.

Ausser der Hypersplenie und Asplenie gibt es noch eine Dysplenie. Die Jollykörper, die m. E. kein normales Produkt sind, sondern ein Zeichen einer Dysfunktion des Knochenmarkes (kein Zeichen fortfallender Hemmung, sondern ein Zeichen pathologischer Erythropoese), können ebenso wie beim Fehlen der Milz, auch bei sehr grossen Milztumoren, z. B. hämolytischen Ikterus und unter anderem bei Tierkrankheiten (Babesionen) auftreten; sie zeigen das Vorkommen einer Dysfunktion bei sehr zahlreichen Mengen retikulärer Monozyten.

Herr Fahr:

Zunächst möchte ich, wie schon Herr Naegeli und Herr Lubarsch betonen, dass der Eisengehalt der Milz bei der perniziösen Anämie nicht nur nicht vermehrt, sondern in der Regel vermindert ist bis zum völligen Fehlen. Ich habe vor einigen Jahren schon über diese Frage berichtet und in der Folgezeit auf diesen Punkt immer genau geachtet. Ich kann Ihnen heute eine Tabelle von 43 Fällen zeigen, die Ihnen den Gegensatz von Milz und Leber bzw. der Eisenspeicherung bei der Perniciosa demonstriert (an der Milz Überwiegen der eisenlosen und eisenarmen, in der Leber völliges Überwiegen der eisenreichen Fälle). Weiterhin möchte ich einige kurze Bemerkungen machen über die Beziehungen zwischen Stoffwechselstörungen und dem Auftreten eigenartiger Zellherde, wie beim Morbus Gaucher, der Niemann-Pickschen Krankheit usw. Ich habe vor einigen Jahren mit Herrn Stamm zusammen einen Fall als Morbus Gaucher veröffentlicht, den ich heute auf Grund der Pickschen Untersuchungen und nach einem Briefwechsel und Präparatenaustausch mit Herrn Pick anders deuten muss. Der Fall unterscheidet sich, wie vorgezeigte Diapositive beweisen, vom Morbus Gaucher durch den Gehalt an Erythrophagen und den Ausfall der Eisenreaktion. Ich muss den Fall heute auffassen als Stoffwechselstörung auf unbekannter Basis mit starker Anämie. Bei der Gelegenheit möchte ich darauf aufmerksam machen, dass auch bei der perniziösen Anämie nicht selten erhebliche Erythrophagie vorkommt neben dem Auftreten eisenfreier Retikulumzellen in herdförmiger Anordnung, allerdings nicht, wie in dem eben erwähnten Fall in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark, sondern nur im lymphatischen Portalring. Wie vielgestaltig die Beziehungen sind zwischen Stoffwechselstörungen und dem Auftreten eigenartiger Zellherde im retikulo-endothelialen System zeigte mir kürzlich wieder ein Fall, bei dem die betreffenden Zellherde sich durch starken Phosphatidgehalt auszeichneten, im übrigen sich aber wieder ganz anders verhielten, wie die Niemann-Picksche Krankheit und die sogenannte Lipoidzellenhyperplasie. Ich kann auf diesen Fall hier nicht näher eingehen, verweise auf eine demnächst erscheinende Arbeit, in der ich auch auf die andern hier nur kurz angeschnittenen Fragen näher eingegangen bin.

Herr Greppi (Leipzig):

Der kontraktile Milztumor und seine Beziehungen zur thrombophlebitischen Splenomegalie. (Mit 1 Abb. im Text.) Die Kontraktionsfähigkeit der Milz und die ihr eigene Funktion als Blutbehälter sind Ergebnisse der modernen, tierexperimentellen Forschungen. Auch beim Menschen erkannte man die Milzkontraktion als Folge der Adrenalininjektion, doch nur was die leukozytäre Reaktion anbelangt: dagegen kennt man bisher weder die Beziehungen zwischen Milz und Blutkreislauf, noch die Bedeutung gewisser Splenomegalien als Blutbehälter. Im allgemeinen nehmen die Verfasser an, dass die menschliche Milz eine geringere Kontraktionsfähigkeit als die tierische aufweist (Lubarsch, Hirschfeld).

Persönliche Beobachtungen, die jetzt noch an der Medizinischen Universitätsklinik von Mailand im Gange sind, liessen mich eine Art Splenomegalie erkennen, bei der die Adrenalinkontraktion in recht ausgiebigem

Maße auftritt und bei der wichtige Abänderungen des volumetrischen Zustandes des Blutes vorkommen. Es handelt sich um chronische voluminöse Milztumoren, ohne Zeichen schwerer Hämolyse oder anormaler Blutbildung, mit Neigung zur Leukopenie, ohne Mitbeteiligung der Leber und der Lymphdrüsen, die aber von plötzlichen, oft nach jahrelangen Intervallen sich wiederholenden Blutungen im Verdauungstrakt gekennzeichnet sind.

Als Beispiel führe ich einen semejotisch und funktionell gründlich durchstudierten Fall an, bei dem ein grosser Milztumor von folgenden Durchmessern:  $27 \times 20$  cm vorhanden war. Die Injektion von 1 mg Suprarenin verkleinert alle Durchmesser der Milz auf  $20 \times 16$  cm, so dass der untere Pol ungefähr eine Handbreit gegen das Hypochondrium hinaufrückt. Röntgenaufnahmen vor und nach der Injektion zeigten die Volumenverminderung des auch ohne Kolonaufblähung oder Pneumoperitoneum deutlich erkennbaren Milzschattens.

Gleichzeitig wurde sowohl die volumetrische, prozentuale als auch die absolute Zusammensetzung des kreisenden Blutes ermittelt, indem man die Konzentrationsänderungen des Hämoglobins und der Blutkörperchen, das prozentuale Volumen der roten Blutkörperchen, schliesslich das absolute Volumen des Plasmas und des kreisenden Gesamtblutes mittels der Kongorotmethode bestimmte. Im skizzierten Bilde sieht man sehr deutlich die Resultate der Untersuchungen vor und nach der Adrenalinreaktion: neben dem Anwachsen der Zahl und des prozentualen Volumens der roten Blutkörperchen ergab sich auch eine bemerkenswerte Zunahme des kreisenden Blutes, die den Wert von 690 ccm, unter denen 80% den roten Blutkörperchen zufliessen, erreichte.

Die Beziehung zwischen Milzkontraktion und kreisendem Blute springt also in die Augen und beweist, dass der Milztumor in ähnlichen Fällen richtig einen blutgetränkten Schwamm darstellt, der durch Reizung seiner Kontraktionsfähigkeit in den gemeinsamen Kreislauf ausgepresst werden kann.

Als weitere Folgen der Adrenalininjektion beobachtet man zwei interessante Erscheinungen, nämlich: a) leichte aber deutliche Herabsetzung der osmotischen Resistenz der Blutkörperchen, insofern als die Hämolyse früher und markanter anfängt und  $\beta$ ) ein sichtbares Ansteigen der Bilirubinämie, wie man sich durch direkten kolorimetrischen Vergleich der zwei Sera leicht überzeugen kann. Diese Gegenwart geschädigter Blutkörperchen und Gallenfarbstoffe hämolytischer Art lässt den Verdacht auf eine schädigende Wirkung des Milztumors auf das in ihm zurückgehaltene Blut aufkommen; doch kann man diese Tatsache nicht einzig und allein auf die Stauungsmilz beziehen, da man den Einfluss des Adrenalins auf die Funktion des Knochenmarks und der Leber nicht vergessen darf. Das gilt besonders für die Schwankungen der Bilirubinämie, während man nicht leugnen kann, dass das Verhalten der osmotischen Resistenz jenen Veränderungen ähnlich ist, die Banti und andere Verfasser im Blute der Vena splenica festgestellt haben. Übrigens kommen ähnliche Schwankungen auch bei normalen Individuen vor, wie ich in noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen beobachtet habe.

Die bemerkenswertesten Kennzeichen der Adrenalininjektion sind also die Schwankungen des Milztumors und des Blutvolumens, deren Wert für das physiopathologische und klinische Studium der Stauungsmilz darin liegt, 1. dass die menschliche Milz in hohem Maße die Funktion eines Blutbehälters und die aktive Kontraktionsfähigkeit übernehmen kann und 2. dass diese Eigenschaften vorzugsweise bei thrombophlebitischer Splenomegalie, mit ihren charakteristischen Blutungen, zum Vorschein kommen.

Die starke Zusammenziehung des Milztumors bei diesem Syndrome kann in der Annahme einer partiell obstruierenden Thrombose, oder eines genügend weiten kollateralen Kreislaufes eine Erklärung finden.

Eine so deutliche Kontraktion der Milz kann natürlich nur bei grossen Stauungs- oder Kongestionstumoren der Milz statthaben, also bei Splenophlebitis und wahrscheinlich bei Policytaemia rubra. In diesem Sinne hat sie einen gewissen diagnostischen Wert, besonders wenn die thrombophlebitische Splenomegalie mit dem Bilde einer sekundären Anämie mit Leukopenie (Eppinger, Frugoni) auftritt und noch keine Blutungen

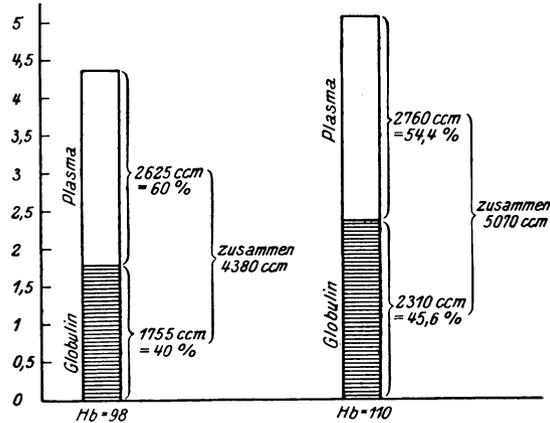


Abb. 1.

die Diagnose erleichtert haben. Bei solchem klinischen Bilde hat man differentialdiagnostisch mit Morbus Banti, Anaemia splenica, Pseudoleukämie, granulomatösen Splenomegalien usw. ernste Schwierigkeiten zu überwinden. Da kann die Feststellung eines kontraktiven, blutspendenden Milztumors allein alle diese Splenomegalien produktiver oder infiltrativer Art unwahrscheinlich erscheinen lassen, weil sie ja meistens als harte und erfahrungsgemäß adrenalinunempfindliche Tumoren imponieren.

Herr E. J. Kraus:

M. H.! Wir haben heute vormittag gehört, dass es Milztumoren gibt, die durch Pilze hervorgerufen werden. Ich will nicht leugnen, dass es etwas derartiges gibt; in den allermeisten Fällen aber handelt es sich bei den blassgrün gefärbten, fadenförmigen Gebilden um hämoglobinogenes Pigment, ein Pigment das ich vor mehreren Jahren in der Milz, und zwar in alten Infarktmarken und in organisierten Hämatomen als erster beschrieben und als Eisenphosphat erkannt habe. Vor einer Verwechslung mit Pilzfäden bewahrt uns der positive Nachweis von Eisen und Phosphorsäure, der im histologischen Präparat uns schwer gelingt.

Herr Dietrich:

Schon Eppinger hat auf die Notwendigkeit hingewiesen, die Milz im Zusammenhang mit dem übrigen Körper, vor allem in ihrem Kreislaufverhalten, zu betrachten. Ich möchte dies auch für das morphologische Verhalten der Milzvergrößerungen betonen. So bildet die infektiöse Milzschwellung nur eine Teilerscheinung im Kreise der Vorgänge, die sich am gesamten, aktiven Mesenchym abspielen, und aus ihrem wechselnden Verhalten lässt sich nicht nur Zeit und Schwere der Infektion, sondern die

gesamte Reaktionslage des Körpers ablesen, wie Siegmund für die Sepsis lenta dargelegt und ich in dem Referat auf dem Kongress für innere Medizin 1925 näher ausgeführt habe. Aber auch andere Splenomegalien müssten noch mehr nach ihren Beziehungen zum übrigen Körper als nach dem engeren Verhalten der Milz selbst betrachtet werden. Das gilt für die Gauchermilz, aber auch für die scheinbar isolierte Milztuberkulose, die den Ausdruck einer ganz besonderen Abstimmung gegenüber der tuberkulösen Infektion darzustellen scheint. Von diesem Standpunkt kann ich auch der schroffen Ablehnung der Bantimilz nicht zustimmen. Wenn sie gewiss auch kein unbedingt charakteristisches und einheitliches Bild darbietet, auch von vorgeschrittenen, sekundären Milzveränderungen bei Leberzirrhose nicht scharf abzugrenzen ist, so zeigt schon die andere Reaktionsfolge im hepato-lialen System bei der Bantikrankheit die Sonderstellung an.

Herr Siegmund:

1. Die qualitativen, zellulären Vorgänge, auf die Herr Naegeli vorwiegend hinwies und die von Herrn Lubarsch in den Vordergrund gestellten Speicherungs- und Ablagerungsvorgänge müssen noch in engere Beziehung zu den von Herrn Hueck aufgezeigten Strombahnveränderungen gebracht werden. Dies ist insbesondere notwendig für die mit intratrabekulärer Eisenkrustation einhergehenden Splenomegalien. Über die Genese der Eiseninkrustationen als Erfolg von örtlichen Blutungsresorptionen im intratrabekulären Bindegewebe kann kein Zweifel sein. Diese Blutungen erfolgen nicht nur aus Arterien, sondern auch aus Venen, wie früher gezeigt wurde. Das anatomische Bild des fibroadenischen Milztumors hängt mit den gleichen Zirkulationsänderungen in der Milzblutstrombahn zusammen wie diese Blutungen. Prinzipiell gleichartige Eiseninkrustationen kommen auch an anderen Stellen des Bindegewebes vor.

Es gibt isolierte „fibroadenische“ Splenomegalien ohne Leberzirrhose.

2. Die Grenzen zwischen Morbus Pick-Niemann und Gaucher sind nicht scharf. Nicht alle der beschriebenen Fälle von Niemannscher Krankheit, auch nicht der eigene, sind an die ostjüdische Rasse gebunden, ebensowenig wie alle Fälle mit amaurotischer Idiotie verbunden sind oder bei jeder amaurotischen Idiotie Lipoidspeicherungen im Retikuloendothel vorkommen. Es gibt Abortivfälle von Niemannscher Krankheit.

3. Bei der chronisch-septischen Milzschwellung müssen neben den von Herrn Lubarsch in den Vordergrund gestellten Neubildungen von Milzgewebe auch die in diesem sich abspielenden verdauenden und zellulären Vorgänge — in Beziehung zur jeweiligen Gesamtreaktionslage — berücksichtigt werden.

Herr Richard Bauer:

Über „ägyptische Splenomegalie“. In Ägypten wird eine Krankheit beobachtet, die wie der Morbus Banti verläuft und vielfach auch dafür gehalten wird.

Der Verlauf ist folgender: Der Patient wird anämisch, es entsteht ein enormer Milztumor, es folgt Zirrhose der Leber und schliesslich Aszites und Kachexie. Wird rechtzeitig, d. h. vor Entstehen des Aszites die Milz extirpiert, so tritt Besserung, sogar Heilung ein.

Ich habe selbst vor kurzem einen solchen Fall in Kairo bei Prof. Soliman Azmy gesehen. Bei der Operation wurde die enorme Milz von Prof. Ali Bey Ibrahim entfernt. Die Leber sah verkleinert und zirrhotisch aus, Aszites bestand noch nicht. Es wurde auch ein Stückchen Leber zur Untersuchung entnommen<sup>1)</sup>. Sie sehen hier die Präparate der Leber:

<sup>1)</sup> Leber und Milz wurden in liebenswürdiger Weise von Prof. Carl Sternberg, Wien, mikroskopisch untersucht.

Das Leberstückchen, das etwa 4 mm dick war und in der Fläche 1 cm gross war, wurde in Serien zerlegt. Mikroskopisch zeigt sich eine Verbreiterung der grösseren Bindegewebssepta, durch welche grössere Inseln von Lebergewebe umgrenzt werden und eine gewisse Felderung im Präparate zustande kommt. Am Leberparenchym ist keine wesentliche Veränderung nachweisbar, insbesondere keine Vermehrung des intralobulären Bindegewebes und kein Umbau des Lebergewebes; die einzelnen Läppchen zeigen vielmehr die gewöhnliche Struktur. Bei Durchmusterung der Serie wurde an zwei Stellen, und zwar einmal unter der Glissonschen Kapsel und einmal in der unmittelbaren Nachbarschaft eines grösseren Portalastes je ein Knötchen gefunden, welches sich aus Epitheloidzellen aufbaut, peripher einen Kranz von Lymphocyten erkennen lässt und im Zentrum ein typisches Schistomum Mansoni-Ei einschliesst.

Die mikroskopische Untersuchung der Milzstückchen ergab sehr zahlreiche und ziemlich grosse Follikel, Erweiterung und starke Füllung der Sinus. Weder in den Follikeln noch in der Pulpa eine Bindegewebsvermehrung, nicht das geringste Zeichen von Fibroadenie. Parasiteneier wurden in keinem der untersuchten Stücke gefunden.

Der histologische Befund der Milz würde jenem einer chronischen Stauungsmilz entsprechen.

Der histologische Befund in der Leber — abgesehen von dem Nachweis von eierhaltigen Fremdkörpertuberkeln — jenem einer Stauungsinduration. Es liegt nicht der Befund einer Leberzirrhose vor.

Es sind jüngst aus der Schule von Aschkenasi von Schweizer fünf Fälle von „ägyptischer Splenomegalie“ publiziert worden, darunter ein Fall, wo auch die Leber untersucht wurde.

In drei Fällen fanden sich pilzähnliche Gebilde in der Milz von der Art von *Aspergillus*, so dass diese Fälle als Mykose der Milz aufgefasst wurden. In einem 4. und 5. Fall fand ich keine Mykose der Milz. Der 5. Fall, wo auch die Leber untersucht wurde, zeigte auch keine Mykose und glich dem unseren bis ins Detail, es fanden sich Schistomumeier in der Leber und der klinische Verlauf war ähnlich.

Die Deutung unseres Falles ist sehr schwierig. Wenn wir von der Bilharzia absehen, finden wir für die Milz- und Leberveränderungen keine Erklärung. Auch der schwere klinische Verlauf bleibt unverständlich. Halten wir uns ätiologisch an die Bilharziose, so könnte man das schliessliche Auftreten von zirrhotischen, anatomischen und klinischen Erscheinungen von seiten der Leber noch verstehen, aber der Beginn mit enormem Milztumor bliebe unerklärt, um so mehr, als in der Milz weder Eier noch entsprechende histologische Veränderungen sich finden. Auch die Heilbarkeit durch Splenektomie bliebe unverständlich. Dazu kommt noch, dass die Erfahrung der ägyptischen Ärzte lehrt, dass die Antimontherapie der Bilharzie hier nichts nützt und dass dasselbe klinische Bild auch ohne Bilharzia beobachtet wird.

Allerdings sind in Milztumoren schon Bilharziaeier gefunden worden.

Wir resumieren: Es gibt in Ägypten Splenomegalien, die klinisch wie *Morbus Banti* verlaufen und auch durch Splenektomie gebessert und geheilt werden können. Histologisch besteht in der Leber und Milz kein Zeichen von *Morbus Banti*, es findet sich nur Stauung. Es können bei diesen Fällen Bilharziaeier in der Leber gefunden werden. Es ist aber nicht nachweisbar, dass die Bilharziainfektion die Ursache der Krankheit ist, um so mehr, als die sonst bei Bilharzia so wirksame Antimontherapie erfolglos bleibt. Auch Mykose der Milz wurde in diesem Falle nicht nachgewiesen.

Herr C. Henschen (Basel):

Das Referat von Herrn Hueck hat uns eine plastische Anschauung der Milz als eines für den Kreislauf wichtigen Blutspeichers vermittelt, jener Aufgabe des Organes, für welche Barcroft den treffenden Vergleich mit einer „Sparbank oder einem Kaufhaus für rote Blutkörperchen und Hämoglobinreserven“ geprägt hat. Barcroft, unter dessen Zeichen ein Teil unserer heutigen Aussprache steht, hat noch auf eine andere wichtige Funktion der Milz hingewiesen, in experimenteller Bekräftigung früher schon klinisch festgestellter Befunde: die Milz hat die Fähigkeit, sich gegenüber ihr vom Blut zugebrachten Giften, wie Kohlenoxyd und Arsenwasserstoff für eine Zeitlang abzuriegeln zum Schutze der in ihr enthaltenen Blut- und Hämoglobinreserven. Darüber, wie und wo diese Aussperrung des Organes statt hat, findet man in den Barcroftschen Arbeiten nur einen kurzen Hinweis auf die Hülsenarterien. In eigenen experimentellen Untersuchungen kam ich zu folgenden Feststellungen: Diese Möglichkeit der Selbstabriegelung und vaskulären Selbstausdrosselung des Organes beruht auf dem Vorhandensein von hintereinandergeschalteten Seriensperren. Der erste Sperrmechanismus liegt an den Eintrittsstellen der Milzarterien in den Hilus, wo diese Gefäße mit einem besonders starken Muskelpolster ausgestattet sind, welches als erste Strombremse wirkt. Der zweite Sperrmechanismus liegt an den Abgangsstellen der metameren, milzinneren Arterienäste im Gebiete jener Zone, welche ich (Die chirurgische Anatomie der Milzgefäße, Schweiz. med. Wochenschr. 1928, VII, S. 154) als System der Transversalen, als Zone der letzten milzinneren Anastomose bezeichnete: Spritzt man an der vorgelagerten Milz des lebenden Hundes einige Kubikzentimeter 20%iger Bromnatriumlösung unter schwachem Druck in die Milzarterie, so sieht man im Radiogramm des Organes, dass die Bromnatriumfüllung an diesen Abgangsstellen in der Höhe der beim Hunde besonders schön ausgebildeten Zone der Transversalen aufgehalten und abgebremst wird, stärkerer Injektionsdruck vermag diesen zweiten Stromriegel zu sprengen. Der dritte Sperrmechanismus liegt im Bereiche der Hülsenarterien. Der Tübinger Anatom Heidenhain, welcher sich vor kurzem mit diesen so seltsamen Bildungen beschäftigte, fasst sie als nur rückläufig verschliessbare Kapillarventile auf, doch ist es wahrscheinlicher, dass diese Schleusentore nicht nur rück- sondern auch stromläufig wirken können. Diese eigenartigen Gefässmuffe bestehen nicht aus Muskelfasern, sondern aus besonders differenzierten, retikulären Elementen, welche bei der Massonschen Dreifarbenmethode ausser einem stattlichen Plasmaleib eine schöne, azidophile Granulierung zeigen und mit Fortsätzen so locker untereinander verflochten sind, dass sie zwischen sich leicht Blutkörperchen passieren lassen. Bildungen gleichen Baues sind die von Masson beschriebenen *Glomus digitaux*, ferner jene Gefässmuffe an den zu- und abführenden Bahnen der Glomerulusgefäße. Es handelt sich wohl um neurovaskuläre Elemente, welche im Dienste automatischer Organfunktionen, einer vom zerebrospinalen Nervensystem unabhängigen, automatischen Kontraktionsfähigkeit der Milz stehen. Der vierte, besonders wirkungsvolle Sperrmechanismus ist gegeben durch die Kontraktion des ganzen Organes oder einzelner seiner Abschnitte: die sich kontrahierende Milz schnürt die in sie gehenden Arterien an den Eintrittsstellen ein, wozu sich noch eine indirekte, die Gefäße versperrende Seilwirkung der Muskelzüge im trabekulären Apparat hinzukommt. Die Bedeutung solcher Gefäßsphinkteren ist bis heute noch zu wenig erforscht und gewürdigt; welche Wirkungskraft ihnen zukommt, wissen wir aus dem Beispiel der Sperrmechanismen der *Venae hepaticae*, welche im anaphylaktischen Schock die Leber gegenüber der Cava vollständig abzuriegeln vermögen. Näheres darüber in meiner Arbeit zur klinischen Physiologie der Milz, Bd. 210 der Deutschen Zeitschrift für Chirurgie, wo auch über onkometrische Untersuchungen der Milz und über die Durchströmung dieses Organes berichtet ist.

Herr Hamperl:

M. H.! Pick hat seinerzeit in einer ausführlichen Mitteilung unter den lipoidzelligen Splenohepatomegalien zwei wohl gekennzeichnete Formen unterschieden: den Typus Gaucher und den Typus Niemann-Pick. Es kommen jedoch, wie Pick selbst betont hat, Fälle vor, die gewissermaßen zwischen beiden Formen stehen. Herr Abrikosoff hat eben einen solchen Fall gezeigt, der, wenn er wirklich unter den Typus Niemann-Pick einzureihen ist, jedenfalls der ossuären Form des Typus Gaucher nahesteht. Über einen ebenfalls nicht unter die typischen Fälle von Gaucherscher oder Niemann-Pickscher Krankheit einzureihenden Fall, der von Dienst und mir beobachtet wurde, möchte ich kurz an Hand von Lichtbildern berichten.

Es handelt sich um ein 5 ½ Monate altes Kind mit einer Splenohepatomegalie, bei dem diese Diagnose schon klinisch aus einer bestehenden Lipämie und dem Ergebnis der Milzpunktion gestellt werden konnte. Im Punktat fanden sich grosse Zellen, die wir dann nach dem Tode des Kindes an einer interkurrenten Lungenentzündung autoptisch in zahlreichen Organen nachweisen konnten. Die Zellen zeigen Grössen von 30—60 Mikren, sind rund bis oval und besitzen einen oder auch oft mehrere, unregelmäßig gestaltete, meist in der Zellperipherie gelegene Kerne. Das Protoplasma ist homogen, wie „knitterig“, bei Anwendung der Malloryschen Bindegewebsfärbung bläulich und zeigt nur hier und da kleine Vakuolen. Es färbt sich nur schwach mit Sudan und enthält keine mit der Methode von Smith-Dietrich darstellbaren Lipoiden; desgleichen fehlt jede Eisenpigmentablagerung. Wir können somit an den Zellen alle für die Gaucherzellen charakteristischen Kennzeichen nachweisen; auch ihre Entstehung aus Retikulumzellen in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark ist leicht festzustellen, während die Endothelien in diesen Organen an der Bildung der grossen Zellen vollkommen unbeteiligt erscheinen. Auch dieser letztere Befund könnte zugunsten der Auffassung sprechen, dass es sich um einen Fall von Typus Gaucher handelt.

Die genaue, histologische Untersuchung der Organe ergab jedoch, dass die beschriebenen Zellen nicht in Leber, Milz, Lymphdrüse und Knochenmark sich vorfinden, wie es als kennzeichnend für den Typus Gaucher beschrieben wird, sondern auch in anderen Organen. Die grossen Zellen mit homogenem Protoplasma sind zunächst im lymphoretikulären Gewebe der Tonsillen und des Thymus nachzuweisen. Die Zellen liegen in der Tonsille zumeist in den Randbezirken, wo das lymphoretikuläre Gewebe an die bindegewebige Kapsel grenzt; im Thymus ist vorzugsweise die Rindensubstanz von ihnen durchsetzt, auch lässt sich wie in der Milz eine Ausbreitung um kleine Arterien feststellen. Ähnliche Zellen wurden auch in dem dem lymphoretikulären Gewebe nahestehenden Schleimhautstroma des Dünndarms über den Peyerschen Plaques gefunden. Weiterhin befinden sich die beschriebenen, grossen Zellen noch in den Nebennieren. In dem vermehrten Bindegewebe der Zona reticularis liegen zahlreiche grosse Zellelemente, die in allen Struktureinheiten den Zellen in der Milz gleichen. Zwischen ihnen lassen sich einzelne, ebenfalls grössere, mit Pigment beladene Zellen nachweisen, die dem ursprünglichen Nebennierenparenchym der Zona pigmentosa angehören dürften. Übergänge zwischen beiden Zellarten konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Auch in der Lunge, die schon dem freien Auge einen gelblichen Farbton darbot, sind manche Alveolen ganz von grossen, oft mehrkernigen, zum Teil wabigen Zellen erfüllt. Vielfach liegen Zellen mit dem charakteristischen, homogenen Protoplasma noch eng an der Alveolarwand und sind so als veränderte Alveolarepithelzellen erkennbar.

Fassen wir diese histologischen Befunde zusammen, so müssen wir sagen, dass das Vorkommen der grossen Zellen in den verschiedenen Organen weit über das Verbreitungsgebiet der Gaucherzellen bei den typischen

Fällen dieser Krankheit hinausgeht; die Verteilung erinnert vielmehr an die beim Typus Niemann-Pick. So scheint die auf Grund der Morphologie der Zellen zu stellende Diagnose: Typ Gaucher durch den Nachweis der Verbreitung der Zellen wankend geworden.

Es steht uns aber ein weiterer Weg zur Sicherung der Differentialdiagnose offen: die chemische Untersuchung der Organe, insbesondere der Milz. Die Untersuchung des frischen Organs ergab in unserem Falle folgende Zahlen:

Gesamtlipoid 9,62%.

Gesamtcholesterin 0,93%.

Phosphor, berechnet auf Lezithin 5,98%.

Vergleichen wir diese Zahlen mit den in der Literatur niedergelegten, chemischen Analysen der Milzen von Fällen Niemann-Pickscher Krankheit, so ist zunächst die Übereinstimmung mit dem Falle Siegmunds in die Augen springend, bei dem die gefundenen Zellen nur um Bruchteile von Prozenten höher sind. In den anderen Fällen wurden allerdings etwas höhere Werte gefunden. Schliesslich hatten die Herren Epstein und Lieb die Güte, allerdings schon fixiertes Material auf den Gehalt an Cerebrosid (Kerasin), das ja als Gauchersubstanz gilt, zu untersuchen und konnten in der Milz eine ganz beträchtliche Menge dieses Stoffes nachweisen.

Wir sehen somit, dass auch die chemische Untersuchung in diesem Falle eine ganz klare Diagnose nicht ermöglicht. Eine Einreihung des Falles unter die eingangs erwähnten, klassischen Typen wird somit kaum möglich sein. Wir möchten aber, besonders auf Grund des morphologischen Bildes der grossen Zellen eher der Ansicht zuneigen, dass es sich um einen der Gaucherschen Krankheit nahestehenden Fall handelt.

Herr E. Lauda:

Es war heute mehrfach von der Milzhämolyse die Rede. Es scheint mir, dass hierbei ein Punkt nicht genügend berücksichtigt wurde, die Frage nach der aktiven bzw. passiven Hämolyse, die Frage, ob es erlaubt ist anzunehmen, dass die Milz imstande ist, intakte Erythrozyten zu vernichten oder ob ihr nur eine Abräumarbeit für geschädigte Erythrozyten zugesprochen werden kann. Diese Frage erscheint mir deshalb von grösster Bedeutung, weil nur bei einer bewiesenen, aktiven Milzhämolyse von einer Hypersplenie gesprochen werden dürfte, bei welcher es durch die gesteigerte aktive Milztätigkeit zu einer pathologisch gesteigerten Blutmauserung käme. Ich möchte den Standpunkt vertreten, dass ein Beweis für eine aktive Milzhämolyse vorläufig nicht erbracht ist. Ich kann hier auf Einzelheiten nicht eingehen, verweise auf die zusammenfassende Darstellung des Problems der Milzhämolyse im nächsten Band der Ergebnisse für innere Medizin und Kinderheilkunde und möchte hier nur betonen, dass mir auch die von den Verteidigern der Hypersplenie ins Treffen geführten guten Erfolge der Splenektomie bei hämolytischen Zuständen (hämolytischer Ikterus, perniziöse Anämie) in keiner Weise beweisend erscheinen.

Herr Abrikossoff (Moskau):

Ich möchte darauf hinweisen, dass in Russland in manchen Fällen von verschiedenen, chronischen Splenomegalien in der Milz nicht selten ein Schimmelpilz vom Aspergillustypus gefunden wird. Derselbe ist nicht nur im Schnitt sichtbar (gewöhnlich in fibrösen Herden mit Eisen- und Kalkablagerungen), sondern ist auch kulturell gezüchtet worden (Kritsch und Paschin). Es unterliegt keinem Zweifel, dass der Pilz bei Lebzeiten des Patienten in die Milz gelangt. Die Frage aber, ob dieser Schimmelpilz die Splenomegalie bedingt, oder nur in einer vorher pathologisch veränderten

Milz saprophitiert, muss meiner Ansicht nach offen gelassen werden. Davon halte ich richtiger in solchen Fällen nicht über mykotische Splenomegalie, aber über Splenomykose (Jaffé) zu sprechen (Demonstration der Lichtbilder).

Herr Greil (Innsbruck):

Die Milzfunktionen können nur aus dem keimes- und stammesgeschichtlichen Werdegange des Organes vollends verstanden werden und müssen wegen dessen Komplikation so vielseitig sein. Ausser obligatorischen gibt es auch fakultative, neben Dauerfunktion auch temporäre Leistungen, und es ist keineswegs auszuschliessen, dass Einzelfunktionen ganzheitsbezogen unökonomisch sein oder werden können; denn alles ganzheitsbezogen Zweckmäßige, Zweckindifferente und Zweckwidrige entsteht und entstand in vollendeter, lokaler Anpassung nach denselben epigenetischen Bildungsgesetzen. Die folgende Reihenfolge soll der Stammesgeschichte Rechnung tragen, aber kein Werturteil bedeuten:

I. Die ursprüngliche Grundfunktion ist die inkretorische Plasmaabscheidung, die Produktion einer wichtigen, komplex zusammengesetzten Fraktion des Blutplasmas. Diese uralte, abscheidende Betätigung des Cölomepithels, der Blutinseln des Dottersackes, der unzähligen, konfluierenden Endothelbläschen mit Einschluss der Endokardbläschen tritt an den Vakuolen des Lebergekrösepithels klar in Erscheinung; sie ist nicht nur von der ererbten, zellulären Grundkonstitution, sondern auch vom Stoffangebote entscheidend abhängig. Diese Blutplasmafraktion kann nicht in toto als ein „Hormon“ bezeichnet werden.

II. Die so frühzeitig einsetzende, überreiche und höchstwertige Blutversorgung macht die Milz zu einer zentralen Klär- und Säuberungsanlage des Blutes. Das derart umstandsbedingt, reaktiv-epigenetisch entstandene und hochgezüchtete Retikuloendothel ist in ganz besonderem Maße zum Abfangen und zu umsetzender Verarbeitung gelöster und suspendierter, korpuskulärer, blutfremder Stoffe aller Art, also zur Entgiftung des Blutes geeignet, welches unter arteriellem Hochdrucke durch eine weite Schlagader zugeführt wird. So ist also das Milzretikulum an die prompte Umstellung seines Umsatzstoffwechsels, insbesondere seines Fermentapparates in ganz anderem Grade und auch in anderer Weise angepasst, zu dieser Funktion prä- und postnatal emporgezüchtet, epigenetisch befähigt worden als das vom Pfortaderblute durchrieselte Leberretikuloendothel und das Darmepithel.

III. Das ganz besonders verlangsamte, überaus träge Blutgeschiebe in den lakunären, labyrinthischen Blutwegen und -räumen bedeutet für alternde, hinfällige und minderwertige Blutzellen und -plättchen eine arge, schonungslose Konstitutionsprobe, einen sehr ungünstigen Lebenslagewechsel, welcher deren Untergang beschleunigt; also einen Mord ohne Waffen. Nie und nimmer werden aber in dieser Blutfalle und Quarantänestation lebensfrische, kerngesunde Blutzellen angegriffen; ebensowenig wie eingeschleppte, kerngesunde, verjüngte, aufgefrischte Gewächszellen. Von allen Arten und Unterarten bösartiger Gewächse sind wiederholt ansehnliche, multiple Metastasen in der Milz gefunden worden, deren Siedelung und Wachstum in einem derartig unruhigen, komprimierten und kontraktilen Organe nur mechanisch erschwert erscheint. Ein grosser Teil der Mutterzellen der Lebermetastasen extraabdomineller Gewächse dürfte die Milz passiert haben, vielleicht sogar in frisch angesiedeltem Zustande aus der Milz verschleppt und also nicht durch die Leberarterie eingeschwemmt worden sein. Anordnung und Angebot befähigen sonach züchterisch das Milzretikuloendothel zu umstandsbedingter Phagozytose (Nekrophagie).

IV. Durch das Andauen und Verdauen alternder oder abnormer Blutzellen, durch diese Forcierung und Verschärfung ihrer Mauserung wird der Leber umfassende Vor- und Hilfsarbeit geleistet, wobei der promotorische Einfluss der hierdurch sicher beeinflussten, inkretorischen Milztätigkeit

vom direkten Einflusse der Abbauprodukte und Trümmer schwer zu trennen ist. Die Zirkulationsverhältnisse des Berieselungssystems der Leber werden ontogenetisch durch die immer schärfer werdende Raum- und Stoffkonkurrenz der Königin der Drüsen, sowie die zunehmende Kapselspannung und -verdichtung für die Blutmauserung immer ungünstiger, so dass die Leber durch die plötzliche Milzextirpation eines trefflichen Vorarbeiters beraubt wird, dessen Werk sie nur vollendet und auswertet. Nur ein Teil des Bluteisens wird in der Milz gespeichert.

V. Die Erythro- und die Granulopoese gedeihen in diesem ausgedehnten Blutzellfriedhofe, bei diesem Massenmorde ohne Waffen ganz besonders üppig, denn jeglicher Abbau fördert den Anbau ungemein. Namentlich die ungleichen Zellteilungen werden durch allgemeine, unspezifische, wie insbesondere durch spezifische Umsatzsteigerungen auffallend gefördert, geradezu forciert. So weisen die blut- und zellschmarotzenden Protisten die weitestgehende, auf diese Weise zustande kommende, erworbene, sexuelle Differenzierung und individuelle Zellvariation auf. Die Erythropoese ist älter, als die Granulopoese, aber jünger als die Blutinselbildung auf dem Dottersacke.

VI. Die Lymphopoese in den Adventitialscheiden der Verzweigung der ursprünglich eingesprossenen Pankreasendkapillaren ist ein sehr junger Erwerb; sie verfolgt unter normalen Verhältnissen diffus perivascular — namentlich bei der Fledermaus — zumeist aber an den Astgabeln konzentriert (Follikelbildung) und gehört zu den Dauerfunktionen; während die stammes- und keimesgeschichtlich viel ältere Erythro- und Granulopoese der Rivalität des Knochenmarkes unterliegt. Die verschiedene Blastodynamik, das verschiedenörtliche und verschiedenzeitige Auftreten, sowie die tiefgreifenden, durch die Färbetechnik aufgedeckten Verschiedenheiten der Struktur-differenzierung beweisen trotz aller Ähnlichkeit tiefer, basophiler Vorstufen den strengen Antagonismus der myeloischen und lymphatischen Reihen, welcher durch keinerlei Übergänge überbrückt wird.

VII. Die Milz arbeitet ganzheitsbezogen, im Blutumsatze insoferne unökonomisch, als sie die physiologische und pathologische Blutmauserung forciert, die Abbauprodukte aber der Leber überantwortet, deren Tätigkeit doch vorzugsweise nach aussen gerichtet ist; deshalb kann der Organismus unter gewissen pathologischen Umständen durch den Verlust eines im Darm ganz unzulänglich ausgenützten, höchstwertigen Materials schweren Schaden leiden, so dass dieser Massenmord ohne Waffen einem Raubbau gleichkommt. Durch diese schonungslose Ausmerzungen wird nämlich die Erythro- und Granulopoese des unter noch viel günstigeren Verhältnissen, nämlich als Vakatreisorptionswucherung entstandenen Knochenmarkes beeinträchtigt, dessen Anbau daher durch die Milzextirpation mächtig gefördert wird. Diese promotorische, umsatzsteigernde Wirkung der Milzextirpation ist jedoch nicht auf den Wegfall mysteriöser, hemmender Milzhormone zu beziehen, sondern erfolgt nach dem Massenwirkungsgesetze, denn Zufuhr von Reaktionsstoffen, in diesem Falle also höchstwertiger Blutzerfallprodukte alternder, abgebauter Blutzellen erhöht die Umsatzgrösse und -geschwindigkeit. Der so gesteigerte reaktive Blutanbau im Knochenmarke verursacht die erhöhte Fressgier entmilzter Tiere.

VIII. Unter normalen Umständen kommt die Befähigung des leistungsgesteigerten Retikuloendothels zur Speicherung und Ablagerung, also zu Mastfunktionen — abgesehen von der Siderose — wohl kaum besonders zur Geltung. Die Diabetikermilz — nach jahrelanger Fettmast, wenn die Hälfte des Blutvolumens eine weisse Rahmschicht bildet, die Milz milchschokoladenfarbig aussieht, und die Retikulumzellen bis auf 60  $\mu$  anschwellen, indem sie Neutralfette und Lipide umsetzen — ist das Schulbeispiel einer reaktiven Hypertrophie. Wie bei den Mastfunktionen des Thymusepithelretikulums, der Hodenzwischenzellen — namentlich in der Umgebung verkäster Tuberkel — und des Knochenfettmarkes, der Glia dürfte auch bei der Gaucherschen

Splenomegalie eine aktive, umsetzende Konzentrationsarbeit stattfinden, analog wie bei den demselben Muttergewebe entstammenden Oozyten, den Fettzellen, den Lutein- und Zwischenzellen, sowie den cölothelialen Pigmentzellen.

IX. Wenn die Milz unter normalen Verhältnissen, also bei Ausschluss von Zirkulationsstörungen, überhaupt als Blutbehälter und Blutspeicher, etwa als kontraktiler Heronsball wirkt, so steigert eine solche Blutaufsammlung in erster Linie deren Funktion als Blutfalle, die schonungslose Ausmerzung aller alternden, invaliden, hinfalligen oder abnormen Blutzellen und -plättchen. Die Grundfunktion der inkretorischen Plasmabereitung wird aber durch eine solche, bei pulsierendem Milzarterienstrauchwerk und durchgängigen Venen höchst unwahrscheinliche und noch nie beobachtete, physiologische Blutspeicherung wohl kaum beeinflusst. Auch auf die Entstehung der echten, idiopathischen Splenomegalien, dieser dysplastischen, wuchernden Systemerkrankungen haben die Besonderheiten und Variablen der Blutbahn gar keinen Einfluss; vielmehr wird die Blutbahn durch diese pränatal, sicherlich unter den allerbesten Zirkulationsverhältnissen verursachten, diffus oder in unzähligen Herdchen auftretenden, dysplastischen, hypertrophierenden Wucherungen sekundär stellenweise eingeengt, was zu lokalen Stauungen führen muss; so kommt es namentlich bei der grosszelligen Splenomegalie förmlich zu „multipler Blutsperre“ und daher die mitunter so hochgradig gesteigerte Erythrophagie der leistungsgesteigerten Gaucherzellen. Als Massenherberge der Blutkörperchen wirkt die Milz bei Morbus Vaquez und bei den aus dem Meere (Salzwasser) einwandernden, die Laichplätze aufsuchenden Rheinlachsmännchen und -weibchen.

X. Wenn das Knochenmark durch diffuse Karzinose blockiert und die Erythro- und Granulogonien und -blasten daraus vertrieben werden, dann bietet die Milz diesen Verbannten ein vollwertiges Asyl; ja es ist keineswegs auszuschliessen, dass unter diesen Umständen ungleiche Zell(leib)teilungen frische, bodenständige Blutzellherde begründen können, was natürlich nicht als ein „atavistischer Rückschlag“ ein „Wiedererwachen von ahnenmäßigen Entwicklungspotenzen und -tendenzen“ zu missdeuten, sondern ebenso vorurteilsfrei zu beurteilen ist, wie der ebenso plan- und ziellose, stammesgeschichtliche Erstlingserwerb dieser Leistungen.

Herr Orsos:

Aus meinen letzten Mitteilungen (Orvosi Hetilap, Nr. 10, 1928) möchte ich einige Befunde erwähnen, die für den Volumenwechsel der Milz Bedeutung haben. Die subkortikale Schicht des Milzparenchyms zeigt mikroskopisch eine charakteristische Struktur. Follikel sind in dieser Schicht keine, Trabekel nur spärlich, da durch sie zur Kapsel nur die senkrechten Balken dringen. Die zur Kapsel parallelen und schrägen Bündel verbinden sich an der Grenze der subkortikalen Schicht miteinander und schliessen das dreidimensionale Netzwerk des Gerüstes ab. Die subkortikale Schicht enthält auffallend enge Sinus, zwischen denen sich nur spärliches Pulpagewebe befindet. Es kommt dieser Schicht bei den periodischen Füllungen der Milz eine statische Rolle zu.

Imprägnation hypertrophischer Sinuswände ergibt, dass die sogenannte Reifen eigentlich Bündel sind und in ihnen, wie auch in ihren Verbindungen sich mehrere Elementarfibrillen verflechten, welche von spärlichem Sympasma umgeben. Die „Reifenbündel“ entstehen durch Kondensation des die Sinus umgebenden Retikulums. An der Basis der hohen, scheinbar verschmolzenen Endothelzellen sind streifenartige Gebilde (unverändert gebliebene „Längsstäbe“) erkennbar, als nach Mallory sich karminrot färbende, im Querschnitt ovale oder gebogene Plättchen, im Längsschnitt parallele Streifen, zwischen welchen sich regelmäßige Spalten erhielten. Die Färbung der basalen Streifen und ihre Struktur erinnern an „Myo-

fibrillen“. Bei Desquamation der Endothelzellen bleiben die basalen Streifen an den Reifenbündeln zurück. Unter dem Endothel konnte keine Grundmembran nachgewiesen werden. In infarcierten Gebieten war in den losgelösten und pyknotischen Endothelzellen der basale Streifen oft in Form eines eingeschlossenen, knotigen Fadens unterscheidbar. Ohne diese strukturellen Einrichtungen wäre die reversible Volumschwankung der Milz schwer verständlich.

Herr Epstein:

Durch das freundliche Entgegenkommen des Vorstandes des Wiener Pathologischen Universitäts-Instituts Herrn Prof. Dr. Rudolf Maresch wurde es ermöglicht, dass ich gemeinsam mit Lieb in Graz Milz, Leber und Gehirn des Falles von zerebrosidzelliger Splenohepatomegalie, den soeben Herr Hamperl besprochen hatte, einer chemischen Analyse unterziehen konnte. Leider standen nur mehr spärliche Mengen von Milz, dafür aber hinlängliche Quanten von Leber und Gehirn zur Verfügung. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen an Leber und Gehirn werden wir in einem späteren Zeitpunkte ausführlich mitteilen.

Die Organe waren bereits durch längere Zeit in Formalin gelegen. Es zeigte sich, dass Formalinfixation der Gewebe auch bei sorgfältiger Auswässerung die Möglichkeit einer erschöpfenden Lipoidextraktion immerhin, wenn auch nicht erheblich, zu behindern scheint. Das gesamte, zur Untersuchung übernommene Milzmaterial wog 13 g. Nach Auswässerung, Zerschabung und exakter Trocknung des Gewebes bis zur Gewichtskonstanz ergab sich ein Trockenpulvergewicht von 3,07 g.

Es muss zunächst eindringlichst betont werden, dass die Umrechnung des Gesamtphosphors aus Azeton-, Äther- und Alkoholfraktionen u. dgl. auf Lezithin, wie sie sich in dem von Herrn Hamperl angeführten Analysenresultat und auch sonst vielfach in Analysenangaben vorfindet, unstatthaft ist, da sich auf diese Weise sowohl für Normal-, als auch für Gauchermilzen Lezithinmengen ergeben, die 5–6mal zu hoch gegriffen sind. Einzig und allein der Phosphor in der durch Ätherextraktion gewonnenen Lipoidfraktion kann als Grundlage der Berechnung der Lezithinprozentage des Trockenpulvers dienen. Der Phosphor, der dagegen in der nur alkohollöslichen Lipoidfraktion erscheint, die durch Alkoholextraktion des vorher erschöpfend mit Äther behandelten Milzpulvers hergestellt wird, kann sich zum Teil auf gesättigte Phosphatide, z. B. Sphingomyelin, zum Teil aber auch auf organischen Phosphor anderer Herkunft, z. B. phosphorhaltige Eiweissderivate und zu einem geringen Teil möglicherweise auch auf anorganischen Phosphor beziehen, da die in Alkohol vorhandenen geringen Mengen Wassers — absoluter Alkohol ist sehr hygroskopisch — phosphorsaurer Salze mitlösen könnte.

Bezüglich der Milz des zur Diskussion gestellten Falles, kann man wohl mit grösster Wahrscheinlichkeit aussagen, dass von einer erheblichen Vermehrung von Lezithin keinesfalls die Rede sein kann. Allerdings musste von einer quantitativen Bestimmung des Lezithinphosphors in der azeton- und ätherlöslichen Lipoidfraktion Abstand genommen werden, da das Augenmerk bei den minimalen Mengen des zur Verfügung stehenden Materials auf die möglichst genaue Isolierung eines chemischen Individuums, eines Zerebrosides, zu richten war. Immerhin lässt sich aber aus den ermittelten Zahlen der Extraktrückstände ein Maximalwert an Lezithin berechnen, der, mit 2–3% auf 100 g Trockenpulver, die an Normal- und Gauchermilzen bekannten Werte kaum oder um weniges überschreiten dürfte. Es ergibt sich also, dass der Lezithingehalt, welcher mit der von Bloom und Kern bei einem Falle von Splenohepatomegalie Typus Niemann erhobenen Lezithinzahl von 13% des Trockenpulvergewichtes, jedenfalls im auffälligsten Gegensatz steht, es als ausgeschlossen erscheinen lässt, den in Rede stehenden Fall als Morbus Pick-Niemann zu klassifizieren.

Lieb gelang es nun, trotz des geringen Ausgangsmaterials von 3,07 g Trockenpulver aus dem ihm zur Verfügung gestellten 286 mg wiegenden Abdunstungsrückstand der nur alkohollöslichen (ätherunlöslichen) Lipoidfraktion 90 mg einer Substanz zu isolieren — das ist die immerhin nicht unbeträchtliche Menge von 3% Trockenpulver — die zufolge ihrer charakteristischen Löslichkeit in organischen Solventien der eigentümlichen Ausscheidung aus ihren heissen, alkoholischen oder Essigesterlösungen beim Erkalten in Form gequollener, gallertartiger Massen, die bei vorsichtigem, langsamem Abkühlen deutlich ausgebildete Spärolithe erkennen liessen, weiters zufolge der Farbenreaktion mit konzentrierter Schwefelsäure, dem deutlichen Reduktionsvermögen nach der Hydrolyse, der Berücksichtigung ihres Schmelzpunktes, sowie der für Kohlenstoff und Wasserstoff ermittelten Werte keinen Zweifel darüber aufkommen lässt, dass ein Zerebrosid vorliegt. Dem sicher nachgewiesenen Kerasin dürfte in diesem Falle auch Zerebron (Phrenosin) als 2. Zerebrosid beigemengt sein.

Sowohl Kerasin als Zerebron sind Galaktose enthaltende Fettsäureester des ungesättigten, zweiwertigen Aminoalkohols Sphingosin  $C_{17}H_{35}O_2N$ , die sich nur durch ihr Fettsäuremolekül unterscheiden, in dem im Kerasin die Lignozerinsäure der Formel  $C_{24}H_{48}O_2$  im Zerebron die nächstverwandte Zerebronsäure eine Oxyfettsäure von der Formel  $C_{25}H_{50}O_3$  enthalten ist.

Aus den Veröffentlichungen Ludwig Picks und insbesondere aus den chemischen Analysen von W. Bloom und R. Kern geht hervor, dass das Vorhandensein von Zerebrosiden in der Milz bei Morbus Pick-Niemann mit Sicherheit auszuschliessen ist. Somit bringen die hier mitgeteilten Befunde eine erfreuliche Übereinstimmung unserer Untersuchungsergebnisse mit den Schlussfolgerungen Herrn Hamperls, der bereits vom Standpunkte der morphologischen Betrachtung zur Überzeugung gelangt ist, dass in seinem Falle kein Morbus Pick-Niemann, sondern vielleicht eher ein Morbus Gaucher vorliegt.

Der morphologische und sonstige Symptomenkomplex des Morbus Pick-Niemann wäre wenigstens — nach der momentan in Geltung stehenden Auffassung Ludwigs Picks — ein so vielfach charakterisierter, dass sich die Heranziehung des Chemikers aus praktisch diagnostischen Gründen wohl meist als überflüssig erweisen würde.

Wichtiger aber als die Befriedigung dieses praktischen Interesses erscheint es, dass theoretisch noch bei weitem nicht alle einschlägigen Fragen der in Rede stehenden Erkrankungsformen restlos gelöst sind, so dass es sich als notwendig erweisen wird, das ganze hier erörterte Gebiet der lipoidzelligen Splenohepatomegalien, einschliesslich des Morbus Gaucher weiterhin der wissenschaftlichen Bearbeitung vom Standpunkte der morphologischen und chemischen Durchforschung zu unterziehen, möglicherweise auch unter Heranziehung experimenteller Versuche.

Herr Askanazy (Genf):

Die Erörterung über die Hämosiderose der Milz bei perniziöser Anämie begann mit der Äusserung von Kollegen Lubarsch in Jena, dass die Milz bei perniziöser Anämie wenig oder nichts von Hämosiderin enthielte. Damals habe ich davor gewarnt, diese Formel zu verallgemeinern, da es auch bei dieser Anämie Milzen mit viel Hämosiderin gibt. Damit stimmen auch die heutigen Angaben von Fahr überein, der unter seinen Fällen sechs mit viel Hämosiderin aufführt. Dass die Milz oft wenig oder kein Pigment bei der Perniciosa erhält, ist sicher und ein erfreuliches Zeichen der Weiterverarbeitung. Dass die Leber bei der perniziösen Anämie stets und viel Hämosiderin enthält, wussten schon unsere Lehrer. Es scheint mir sehr begründenswert, dass die heutige Tagung vor der Übertreibung der Pilzbefunde in den eiseninkrustierten Milzherden warnt. Aber man muss die

Tatsachen im Auge behalten, dass in Milzschwellungen (ohne Eiseninkrustationsherde) sicher von mir Pilze im Ausstrich gesehen sind, dass Pilze sich sicher mit Eisen durchtränken können (Strahlenpilz, Madurafuss), dass in den siderofibrösen Herden Elemente vorkommen, die ganz wie Pilzelemente aussehen, dass manche Autoren Pilzkulturen aus den Milzen erzielt haben. Aber nun kommt es darauf an, dass man weiter Kulturen erstrebt. Die ätiologische Bedeutung der Pilze für eine Splenomegalie ist erst dann erwiesen, wenn man die Milzkrankung durch Reinkulturen wiedererzeugt hat. Bezüglich der ägyptischen Splenomegalie, die ich mit Schweizer in fünf Fällen untersuchte, stelle ich mit Interesse fest, dass einer unserer Fälle mit der durch die Sektion gewonnenen Leber ganz dem Befunde im Falle Sternberg-Brauwers entspricht. Da fehlten in der Milz die siderofibrösen Herde. Es ist aber wohl möglich, dass die Leber mit der durch *Schistosoma Mansoni* (in beiden Fällen diese Art!) bedingten Cirrhosis parasitaria zur Milzschwellung in Beziehung steht. In den anderen Fällen bestand dreimal die Bildung der Eiseninkrustation. Da sie operativ gewonnen waren, haben wir die Leber nicht untersuchen können. In den Milzherden trafen wir aber die pilzähnlichen Elemente, die man natürlich mit eiseninkrustierten, kollagenen und elastischen Elementen nicht zusammenwerfen darf, da jene meistens wie hohl erscheinen. Ich sah jüngst operativ entfernte, kleine Milzen eines Falles multipel in der Bauchhöhle verstreuter Milzen und fand in einer bohnergrossen Milz siderofibröse Herde ohne pilzverdächtige Elemente.

Herr Sternberg (Wien):

Zur Frage der „Aspergillose“ möchte ich bemerken, dass wir die in Betracht kommenden Inkrustationen eines eigenartigen, eisenhaltigen Pigments (Eisenphosphat?) in einer hochgradig geschrumpften Milz gefunden haben, dass also diese Veränderung nicht an eine Splenomegalie gebunden ist. Trotz mancher Ähnlichkeiten dieser inkrustierten Balken mit Pilzen konnten wir uns (das Material wird von Herrn Hogenauer mitgeteilt werden) von der Pilznatur nicht überzeugen.

Zur Frage des Morbus Banti möchte ich sagen, dass eine typische Fibroadenie, wie sie Banti beschrieben hat, wohl sehr selten ist und, wie mich eigene Erfahrungen lehren, vorkommt, ohne dass Symptome einer Morbus Banti bestehen. Die zu dieser Krankheit gehörige Zirrhose unterscheidet sich in keiner Weise von der gewöhnlichen atrophischen Zirrhose; alles Momente, die mir gegen die Aufstellung einer selbständigen „Bantischen Krankheit“ zu sprechen scheinen. Wieweit klinisch ein Bedürfnis nach Abgrenzung eines Bantischen Symptomenkomplexes besteht, vermag ich nicht zu beurteilen.

Schliesslich möchte ich noch bemerken, dass starke Endothelwucherungen, wie sie Herr Lubarsch eben bei Leukämien gezeigt hat, anscheinend in neuerer Zeit manchmal überflüssigerweise als „Retikuloendotheliosen“ gedeutet werden.

Herr Held:

Meine Untersuchungsmethode besteht in der Anwendung von Injektionsversuchen zusammen mit Serienuntersuchung. Ich glaube nicht, dass ich unter pathologischen Verhältnissen gearbeitet habe: Auch für Serienuntersuchungen bedarf man der Ausspülung der Milz.

Ich nahm Ausspülung und Injektion unter normalem (Blut-)Druck vor. Um aber auch auszuschliessen, dass mit der Hühnerblutinjektion ein unphysiologischer Reiz gesetzt wurde, wurde ein Hund entblutet und die Milz mit dem körpereigenen Blut injiziert. Es ergaben sich die gleichen Verhältnisse.

Schliesslich erinnere ich daran, dass auch am gleichen Material bei Anwendung der ausschliesslichen Serienmethode entgegengesetzte Anschauungen gewonnen werden können: Heidenhains Schüler Neubert vertritt die ausschliessliche Gültigkeit der geöffneten Blutbahn, während Hueck an den entliehenen Serien auch geschlossene Bahnen sieht.

Herr Hueck (Leipzig):

Aus der Fülle der vorgebrachten Anregungen kann ich nur wenige Punkte herausgreifen:

1. Hat der Morbus Banti einen spezifischen, anatomischen Befund? Man sagt: die im Follikel beginnende Fibroadenie. Ich kann das nicht als spezifisch anerkennen. Gewiss gibt es eine Fibroadenie, die in den Follikeln beginnt, und eine, die in der Pulpa anfängt; oft kombiniert sich beides. Aber nur der Ort ist verschieden, nicht die Art der Veränderung. Das gleiche sehen wir beim Amyloid. Ist deshalb auch das Wesen der zugrunde liegenden Krankheit verschieden? Ich glaube, dass die verschiedene Lokalisation nur von der Durchblutung abhängt: im Follikel finden wir krankhafte Ablagerungen, wenn er vaskularisiert ist; das ist er vorwiegend bei jungen Menschen und die Kranken Banti stehen fast alle in der ersten Lebenshälfte.

2. Der Gegensatz in den Ausführungen von Held und Helly war ein Beweis für das alte „Entweder-Oder“ auf diesem Gebiet. Ich halte das „Sowohl-Als auch“ für das richtige. Aber mir scheint, dass mich von Helly nur noch die Definitionsfrage trennt: er nennt das bereits krankhaft, was mir noch normal erscheint.

3. In Übereinstimmung mit Naegeli: die von mir geschilderten Blutspeicherungen führen nicht zu den Milzschwellungen, die ärztlich nachweisbar sind; höchstens mit dem Röntgenverfahren.

Meine Darstellung des Milzbaues hat die Zellen nicht näher berücksichtigt; aber gewiss nicht deshalb, weil sie unwichtig sind; ich wollte für die räumliche Anschauung des Organs eintreten — eine Anschauung, die in der normalen Anatomie niemals verlassen, in der pathologischen Anatomie aber noch nicht genügend fruchtbar gemacht worden ist.

Herr Naegeli (Zürich) Schlusswort:

Es ist hier der geeignetste Ort, die Frage des Morbus Banti zu besprechen, weil hier sowohl die Vertreter der pathologischen Anatomie, wie diejenigen der inneren Medizin anwesend sind; denn in bezug auf die Banti-Frage bestehen grosse Unsicherheiten. Der pathologische Anatom glaubt gewöhnlich, dass der Morbus Banti ein klar umschriebenes klinisches Krankheitsbild darstelle, und er verlässt sich daher, auch wenn die histologische Veränderung der Milz ihm nicht vollkommen überzeugend erscheint, stark auf die klinische Annahme. Der innere Kliniker muss aber sagen, dass es ein irgendwie scharf umrissenes Bild nicht gibt, und er verlässt sich in allererster Linie auf die histologische Untersuchung des pathologischen Anatomen.

Ich habe in meinem Lehrbuch immer angeführt, wie wenig scharf das klinische Bild des Morbus Banti vor uns steht und wie Banti selbst im Laufe der Zeit ganz ausserordentlich starke Modifikationen seiner Darstellung vorgenommen hat, und ich habe betont, dass, zumal ein irgendwie deutlich umrissenes, klinisches Bild nicht besteht, die Entscheidung nur die Histologie des Milztumors bringen kann. In dieser Frage liegen nun Untersuchungen von Aschoff und Dürr vor, die an Hand der Originalpräparate Banti zu dem Schluss gekommen sind, es seien keine charakteristischen, histologischen Veränderungen vorhanden, höchstens gewisse quantitative Unterschiede, und es wird mit Bestimmtheit darauf hingewiesen, dass die Fibroadenie von der Arterie ausgehend auch bei alkoholischer Leberzirrhose gefunden

werden könnte. Typische, histologische Bilder, wie sie Banti verlangt, sieht man jedenfalls ausserordentlich selten; aber ich erlebe immer und immer wieder, dass man selbst Fälle mit Follikelhyperplasie als Banti erklärt, so dass dann auch das histologische Bild gar keine Grenzen mehr kennt.

Ich bin überzeugt, dass es einen grossen Bantischen Symptomenkomplex gibt, aber keine eigentliche Bantische Krankheit. Ich habe in meinem Referat mit allem Nachdruck darauf hingewiesen, dass eine sehr grosse Anzahl von Milztumoren und Milzkrankheiten selbst nach der Autopsie absolut ungeklärt bleiben. Solche Fälle hat man früher als *Anaemia splenica* bezeichnet. Zum Glück haben wir diesen Begriff als absolut nichtssagend allmählich austilgen können; aber es scheint, dass an seiner Stelle nun die völlig unklare Fassung *Morbus Banti* aufkommen soll. Ich könnte das niemals als einen Fortschritt ansehen.

Herr Lubarsch (Berlin) Schlusswort:

Über die pathologische Anatomie der Milzvergrösserungen. Eine grundsätzliche Bemerkung möchte ich vorausschicken mit Rücksicht auf die Ausführungen der Herren Schilling, Dietrich und Siegmund, zum Teil auch des Herrn Fahr, dass wir in unseren Berichten selbstverständlich nicht alle Einzelheiten erörtern konnten, die uns über die Pathologie der Milzvergrösserungen bekannt sind. Hätten wir das tun wollen, so würden unsere Berichte wahrscheinlich auch zu dieser Stunde noch nicht beendet sein.

Wenn zunächst Herr Dietrich vermisst hat, dass ich bei der Besprechung der akuten, infektiösen Milzschwellungen nicht alle Fragen in Betracht gezogen habe, so muss ich dazu bemerken, dass ich die akute, infektiöse Milzschwellung nur als ein kurzes Beispiel dafür angeführt habe, wie verwickelt die den Milzschwellungen zugrunde liegenden Veränderungen sind und wie wenig sie alle in die von mir aufgestellten Einteilungen hinein gepresst werden können. Den Ausführungen des Herrn Dietrich über die Bantimilz kann ich nicht beistimmen und bin erstaunt, dass er über grössere Erfahrungen verfügt. Selbst in Italien scheint die Bantikrankheit fast verschwunden zu sein, denn es ist mir nicht gelungen, von dorthier eine grössere Anzahl von Milzen zu bekommen und die mir zur Verfügung gestellten Präparate Bantis selbst zeigen nichts, was grundsätzliche Abweichungen von der Milz bei Leberzirrhose bewiese. Ich habe die mir freundlichst überlassenen Präparate noch mit mehreren anderen Methoden ungefärbt, um besonders auch das Verhältnis der Retikulumfasern zu untersuchen und dabei gesehen, dass nicht einmal die Einteilung in drei Stadien vollkommen durchführbar ist, und dass z. B. die Lymphknötchensklerose an manchen Stellen im ersten Stadium in den Präparaten stärker war als im dritten Stadium, wie man gelegentlich auch bei noch nicht sehr vorgeschrittener Leberzirrhose die Lymphknötchen der Milz stärker bindegewebig verdickt findet als das Pulporetikulum.

Wenn Herr Dietrich hinsichtlich der tuberkulösen Splenomegalie einige Untersuchungen vermisst hat, so möchte ich darauf hinweisen, dass auch die tuberkulöse Splenomegalie eine recht seltene Krankheit ist und der einzelne im allgemeinen nur selten Gelegenheit hat einen Fall, zu untersuchen.

Herr Siegmund hat hinsichtlich der Gaucher- und Niemann-Pickschen Krankheit gesagt, dass es sich nicht um eine Konstitutionsanomalie handle und das damit begründen wollen, dass diese Krankheit, ebenso wie die amaurotische Idiotie gelegentlich auch bei nicht der ostjüdischen Rasse Angehörigen vorkäme. Das scheint mir nicht gerade stichhaltig, denn sicher ist doch, dass diese Krankheit ganz überwiegend oder mindestens zu etwa 80% bei Ostjuden vorkommt und daraus kann ja auf eine gewisse Rassenveranlagung geschlossen werden und es müsste im einzelnen Fall untersucht

werden, wie die Ausnahmen zu erklären sind und ob nicht hier doch etwas Gemeinsames zugrunde liegt.

Herr Schilling hat eine genauere Berücksichtigung der zelligen Veränderungen in der Milz vermisst. Ich möchte ihm entgegenhalten, dass ich, soweit das bei der Kürze der Zeit möglich war, sie sehr eingehend berücksichtigt und zum Teil auch an Präparaten vorgewiesen habe.

Herr Fahr hat im wesentlichen meine Angaben über die Eisenablagerungen in der Milz bei perniziöser Anämie bestätigt und sie durch eigene statistische Angaben ergänzt, aber nicht berücksichtigt, dass ich in meinem Milzbuch sehr genau über eine weit grössere Zahl von Milzuntersuchungen bei perniziöser Anämie berichtet habe.

Auch Herrn Askanazy sind diese Auseinandersetzungen augenscheinlich entgangen, und er ist im Irrtum, wenn er meint, ich hätte jemals behauptet, dass die Milz bei perniziöser Anämie regelmäßig völlig frei vom Eisenpigment sei. In meinen Ausführungen auf der Pathologentagung in Jena (Verhandlungen der Deutsch. Patholog. Ges., Bd. 18, S. 65) heisst es, dass die Milz und auch das Knochenmark gewöhnlich ausserordentlich arm an Hämosiderin sei, bei perniziöser Anämie ja nicht selten ganz frei. Daran halte ich fest und die genaueren auf Grund von 135 verschiedenen Fällen festgelegten Befunde haben das immer wieder bestätigt. Der Eisenpigmentgehalt der Milz bei perniziöser Anämie hängt zweifellos auch mit davon ab, in welchem Stadium der Erkrankung die betreffenden Menschen sterben. Gehen sie nicht an der perniziösen Anämie, sondern an einer zufällig dazukommenden Krankheit zugrunde, so ist nicht selten der Eisenpigmentgehalt grösser; gehen sie aber an der Blutkrankheit selbst zugrunde, so ist die Regel ein sehr geringer Eisengehalt, mitunter völlige Eisenfreiheit.

Nun endlich noch zur Frage der Eisenpigmentkalkinkrustationen der Milz und die Schimmelpilzbefunde dabei. So einfach, wie die Herrn Kraus und Siegmund die Sache abtun wollen, geht das meiner Meinung nach doch nicht. Wenn von Forschern, wie Askanazy und Jaffé (Chikago) so positive Befunde angegeben sind und wenn noch dazu von Zeit zu Zeit die Züchtung von Pilzen aus Herden gelungen ist, so ist das eine Sache, der man Beachtung schenken muss und wo nur zu erörtern bleibt, welche Bedeutung diesen Befunden in ursächlicher Beziehung zukommt und wie häufig die Pilze in Eiseninkrustationen gefunden werden.

Ich habe angegeben, dass wir in unseren zahlreichen Fällen mitunter Bilder gesehen haben, die Ähnlichkeit mit Schimmelpilzrasen besitzen, dass wir aber weder sichere mikroskopische noch kulturelle Ergebnisse erhalten konnten. Dadurch werden aber natürlich die positiven Befunde nicht widerlegt.

### Milzdiskussionen.

Herr Leschke (Berlin)<sup>1)</sup>:

Zu den weniger bekannten und daher meist verkannten Milztumoren gehören: Die Milzvenenthrombose, die isolierte Porphyrmilz und der Milzinfarkt.

Die Milzvenenthrombose, die in den meisten klinischen Hand- und Lehrbüchern überhaupt nicht erwähnt wird, entwickelt sich entweder auf syphilitischer Grundlage oder nach einem vorangegangenen Infekt oder auch aus unbekannter Ursache und führt zu einer recht beträchtlichen Schwellung der Milz, deren Ursache im einzelnen Falle schwer zu erklären ist. Im Blutbild findet sich weniger eine Anämie, die sich allerdings in den ausgesprochenen Fällen selten findet, als vielmehr eine Leukopenie.

<sup>1)</sup> Diese Ausführungen konnten wegen Abreise des Vortragenden nicht gemacht werden.

Meist greift die Thrombose auch auf die Pfortader über, und es kommt dann zu Magen- und Darmblutungen und auch zu Aszites.

In einem Falle meiner Beobachtung wurde zuerst die Diagnose auf ein blutendes Magengeschwür gestellt. Ich vermutete eine Milzvenenthrombose und empfahl die Milzexstirpation. Leider war — wie meist in diesen Fällen — die Milz stark mit der Nachbarschaft verwachsen, und es hatte sich ein Netz starker Kollaterolen entwickelt, auf die der Chirurg nicht gefasst war. Der Patient ging an den Folgen des starken Blutverlustes zugrunde. Histologisch zeigte sich eine Thrombose der Milzvene mit starker Bindegewebsentwicklung in der Milz. Manche Fälle von sogenannter Bantischer Krankheit gehören sicherlich hierher.

Wegen der Verwachsungs- und der Blutungsgefahr ist die Milzentfernung bei Milzvenenthrombose ein sehr schwerer Eingriff. Sie sollte daher nicht ohne zwingenden Grund ausgeführt werden.

Noch schwieriger zu erkennen ist die isolierte Porphyrmilz, bei der andere lympho-granulomatöse Drüenschwellungen mindestens klinisch nicht nachweisbar sind, obwohl der Anatom vielleicht vereinzelt Versuche in der retroperitonealen oder bronchialen Lymphdrüse nachweisen kann.

In einem solchen Fall fand ich bei einer 40jährigen Frau folgendes Symptomenbild: Leichtes Fieber, Anämie, fortschreitender Kräfteverfall, Herzerweiterung mit den Zeichen einer (muskulären) Mitralinsuffizienz, Albuminurie. Wir alle stellten daraufhin die Diagnose auf eine Endocarditis lenta mit Infarktmilz, und auch der Anatom konnte nicht bei der Sektion, sondern erst bei der histologischen Untersuchung der Milz die wahre Ursache des Leidens aufklären. Milzinfarkte können bei der Endocarditis lenta das erste Zeichen sein. In einem Falle wurde die mächtig vergrößerte Milz vom Chirurgen entfernt. Sie erwies sich als durchsetzt von Infarkten. Am Herzen war nichts zu hören. Erst bei der Obduktion — der Patient starb an einer Nachblutung — fand sich eine verruköse Endocarditis lenta an den Aortenklappen, die den Klappenschluss noch nicht beeinträchtigt hatte.

## CXII.

### Die Farbmessung an gefärbten Körperflüssigkeiten mit dem Pulfrichschen Stufenphotometer und ihre Anwendung in der inneren Medizin.<sup>1)</sup>

Von

Dr. Ludwig Heilmeyer,

1. Assistent der Medizinischen Univ.-Klinik, Jena.

Mit 5 Abbildungen.

Die Farbe einer Flüssigkeit kommt bekanntlich dadurch zustande, dass Teile des einfallenden weissen Lichts beim Durchtritt durch die Flüssigkeit absorbiert werden, und zwar so, dass das Licht verschiedener Wellenlängen verschieden stark ausgelöscht wird. Die exakteste Farbmessung müsste also diejenige sein, die die Lichtabsorption für das Licht jeder Wellenlänge im Bereiche des gesamten sichtbaren Spektrums quantitativ bestimmt. Für praktische Zwecke genügt jedoch vollkommen

<sup>1)</sup> Der Vortrag konnte wegen Überlastung der Tagesordnung nicht gehalten werden.

die Lichtabsorption in drei grossen Spektralgebieten zu bestimmen, die die Mitte und die beiden drei Enden des Spektrums umfassen. Auf dieser Idee ist die Farbmessung mit dem Pulfrichschen Stufenphotometer aufgebaut. Das Licht der drei grossen Spektralgebiete wird durch drei Filter erzeugt, die vor das Okular vorgeschaltet sind. Mit Hilfe einer photometrischen Einrichtung wird die Lichtabsorption gemessen. Abb. 1 zeigt die Durchlassgebiete der verwendeten drei Filter im Gitterspektrum. Sie sind so gewählt, dass einerseits das durch das Filter gehende Licht für das Auge gerade noch monochromatisch erscheint, dass sie andererseits aber so gross sind, dass sie annähernd das gesamte

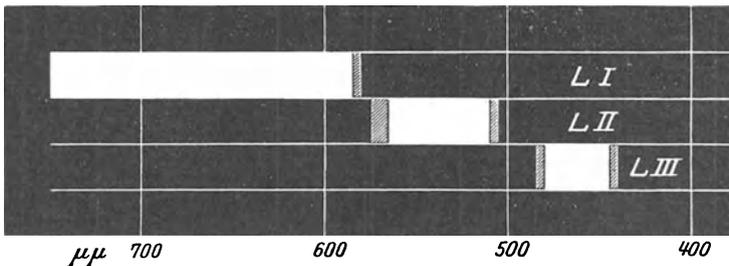


Abb. 1. Durchlassgebiete der 3 L-Filter.

sichtbare Spektrum umfassen. Durch die Messung der im Bereich dieser drei Filter von der zu untersuchenden Flüssigkeit durchgelassenen Lichtintensitäten erhalten Sie drei Zahlen, die genauer, als es das Auge vermag, die Farbe einer Flüssigkeit von gegebener Schichtdicke definieren. Darüber hinaus haben Sie in den negativen Logarithmen dieser drei Zahlen, den sogenannten Extinktionskoeffizienten, ein scharfes Kriterium für die Natur eines vorhandenen Farbstoffes. Ausserdem ist der Extinktionskoeffizient ein brauchbarer Maßstab der Farbstoffkonzentration. Wenden wir das auf die Urinfarbe an, so sehen wir (Abb. 2), dass die Verhältnisse der Extinktionskoeffizienten (E.K.V.) bei verschiedenen Normalurinen verschieden sind, d. h. der Urin ist ein wechselndes Gemisch verschiedener Farbstoffe; jedoch ist die Variation dieser Mischung keine sehr grosse, wie wir aus den geringgradigen Schwankungen der Verhältniszahlen ersehen. Dasselbe gilt auch für die Harnfarbstoffe, die bei Leberstörungen und vermehrtem Blutzerfall im Harn erscheinen; sie zeigen meist dieselben Verhältniszahlen wie die Normalurine. Das gibt uns die Berechtigung, einen der drei Extinktionskoeffizienten als relatives Maß der Farbstoffkonzentration des Harns zu wählen. Wir haben aus verschiedenen Gründen die Extinktion für Grün gewählt. Abb. 3 zeigt Ihnen nun die Farbstoffkonzentration des Harns, gemessen an der Grünextinktion an 200 Normalurinen und ihre Beziehungen zum spezifischen Gewicht. Sie sehen: Spezifisches Gewicht und Harnfarbe sind eine lineare Funktion innerhalb einer gewissen Schwankungsbreite, die durch die Breite des mit Punkten besetzten Feldes gekennzeichnet ist.

Urin Nr.	Spez. Gewicht	$\frac{Eg}{Er}$	$\frac{Eb}{Eg}$	Urin Nr.	Spez. Gewicht	$\frac{Eg}{Er}$	$\frac{Eb}{Eg}$
1	1033	3,4	3,2	31	1030	3,9	3,5
2	1014	4,0	3,9	32	1030	3,3	3,3
3	1023	3,0	3,8	33	1027	2,8	3,8
4	1019	2,6	3,5	34	1027	4,3	3,2
5	1021	3,3	4,2	35	1016	3,6	3,4
6	1030	3,0	3,2	36	1020	3,0	4,0
7	1028	3,5	3,4	37	1014	2,7	3,7
8	1017	4,0	3,3	38	1010	2,3	4,0
9	1032	2,3	3,2	39	1014	2,5	4,4
10	1011	2,3	3,6	40	1012	2,5	3,2
11	1024	3,7	3,3	41	1030	2,4	3,1
12	1019	3,0	3,1	42	1031	3,7	4,0
13	1034	4,1	3,8	43	1030	2,7	2,8
14	1015	3,6	3,4	44	1020	2,6	3,1
15	1009	2,3	3,0	45	1030	3,5	4,0
16	1029	3,0	3,2	46	1032	2,3	2,9
17	1027	4,0	3,9	47	1020	2,0	3,0
18	1012	4,0	3,6	48	1030	2,7	2,9
19	1019	4,0	3,4	49	—	4,0	3,6
20	1019	4,1	4,25	50	—	4,4	4,1
21	1030	4,3	3,4	51	—	3,8	4,2
22	1025	4,0	3,6	52	—	3,4	3,7
23	1031	3,7	3,3	53	—	4,1	3,6
24	1021	3,54	3,0	54	1030	2,8	3,8
25	1023	2,4	3,5	55	1026	2,8	3,75
26	1028	2,8	3,6	56	1032	2,9	3,5
27	1025	3,3	4,1	57	1032	2,8	4,0
28	1030	4,2	4,0	58	1029	2,8	4,0
29	1015	3,75	3,7	59	1022	2,5	3,6
30	1026	2,9	3,5	60	1029	3,3	4,3

Abb. 2.

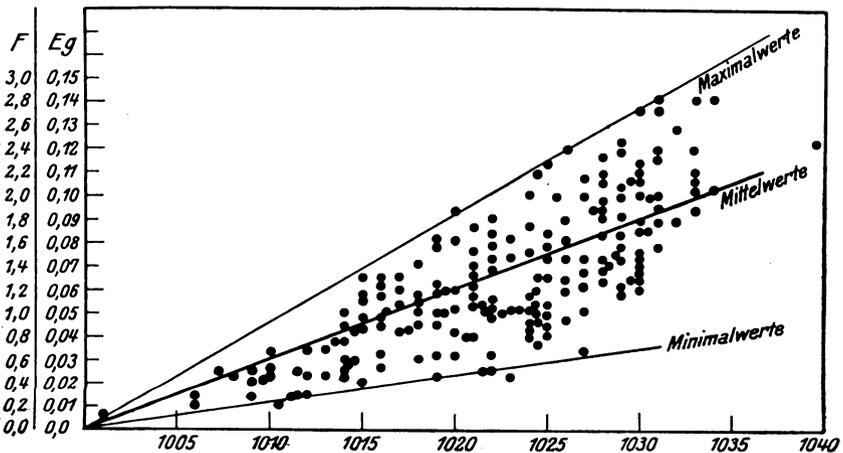


Abb. 3.

Setzen wir die durchschnittliche Farbkonzentration der 200 Normalurine gleich 1, dann schwankt die normale Harnfarbe entsprechend dem spezifischen Gewicht zwischen 0,1 und 3,5. Durch einfache Umrechnung auf ein mittleres spezifisches Gewicht von 1020 (reduzierter Harnfarbwert  $F_0$ ) können wir leicht die Farbkonzentration von Urinen verschiedener spezifischer Gewichte vergleichen.

Nun eine Übersicht über die pathologischen Störungen (Abb. 4). Sie sehen wiederum das Feld des Normalbereichs, dessen höchster Punkt

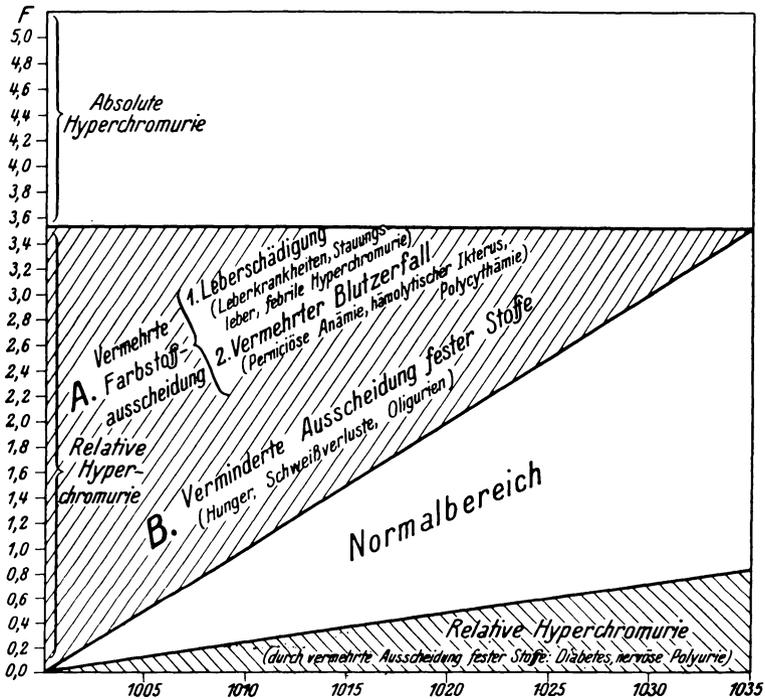


Abb. 4.

bei Farbwert 3,5 liegt. Was darüber liegt ist das Gebiet der absoluten Hyperchromurie; bei normalen E.K.V. ist sie immer ein Zeichen von Leberschädigung oder vermehrtem Blutzerfall. Das schraffierte Feld darunter ist das Gebiet der relativen Hyperchromurie, d. h. die Harnfarbstoffe sind nur im Verhältnis zum spezifischen Gewicht vermehrt. In der Mehrzahl der Fälle ist auch diese ein Zeichen abnorm vermehrter Farbstoffausscheidung. Geringgradige Erhöhungen kommen jedoch auch durch abnorm verminderte Ausscheidung fester Stoffe, wie im Hunger, bei starken Schweißverlusten und manchen Oligurien vor. Das umgekehrte Verhalten zeigt sich bei der relativen Hypochromurie. Hier ist die Ausscheidung der festen Stoffe vermehrt (Diabetes, nervöse Polyurie).

Das nächste Bild (Abb. 5) zeigt Ihnen die Anwendung auf die Serumfarbmessung. Auf diesen Farbkurven sind einfach die am Apparat direkt abzulesenden Intensitäten des durchgelassenen Lichts der drei Spektralbezirke aufgetragen. Sie sehen: Rot wird am wenigsten, Grün stärker, Blau am meisten absorbiert, wie es der Gelbfärbung des Serums entspricht. Sehr scharf heben sich alle, auch geringgradige Farbstoffvermehrungen im Serum, wie bei der perniziösen Anämie, heraus. Um-

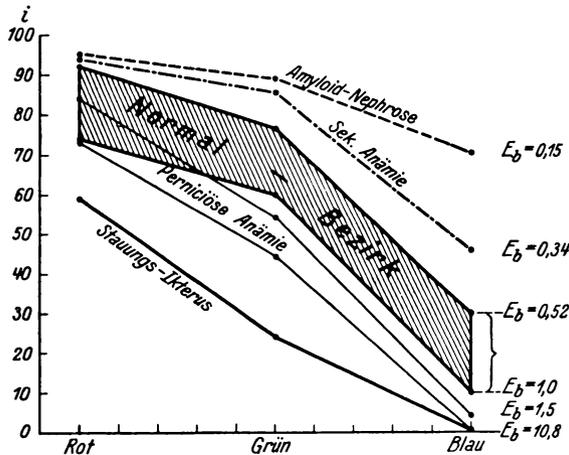


Abb. 5. Einfache Serumfarbkurven normaler und pathologischer Sera.

gekehrt zeigen die sekundären Anämien eine deutliche Verminderung der Serumfarbe. Die Farbmessung ist dabei bedeutend empfindlicher als die quantitative Bestimmung des Bilirubins nach Hijmanns v. d. Bergh. Am Rande des Bildes sind die Extinktionskoeffizienten für Blau aufgeschrieben, die der Bilirubinkonzentration des Serums ungefähr parallel laufen.

Ich glaube Ihnen in dem kurzen Überblick gezeigt zu haben, dass die so einfache zahlenmäßige Erfassung dessen, was der Arzt bisher nur als Farbeneindruck beobachten konnte, für die Diagnose und Prognose vieler Krankheitserscheinungen bedeutungsvoll ist.

## CXIII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. Main.

Direktor: Professor F. Volhard.

**Untersuchungen über das Zustandekommen der gelblichen  
Hautfarbe und der blassen Harnfarbe bei schwerer Nieren-  
insuffizienz.<sup>1) 2)</sup>**

Von

**Erwin Becher.**

Volhard hat darauf hingewiesen, dass schwer insuffiziente Schrumpfnierenkranke eine eigenartige gelbliche Hautfarbe besitzen. Bei genauerer Betrachtung stellt sich heraus, dass diese Hautfärbung oft am deutlichsten ausgesprochen ist an Stellen, die dem Licht ausgesetzt sind. In der Regel findet sich die Gelbfärbung am meisten im Gesicht, an der Rumpf- und Extremitätenhaut kann man im Gegensatz dazu manchmal jede Färbung vermissen. Ich habe den Nachweis erbringen können, dass bei Niereninsuffizienz der Schrumpfnieren in Blut und Geweben Harnstoffchromogene, farblose Vorstufen von Harnfarbstoffen retiniert werden. Diese Chromogene lassen sich relativ leicht in die gelblichen Farbstoffe durch verschiedene Prozesse, deren Wesen zum Teil, aber nicht nur in einer Oxydation besteht, überführen. Bei Untersuchung der Haut von insuffizienten Schrumpfnierenkranken, die an echter Urämie gestorben waren, konnte ich feststellen, dass auch die Haut bei schwerer Niereninsuffizienz Harnfarbstoffchromogene, Farbstoffvorstufen enthält, die im wesentlichen mit denjenigen, die ich bei Schrumpfnieren in Blut und Geweben und im Harn früher nachgewiesen habe, identisch sind. Ich habe die Haut zerkleinert, das Eiweiss mit Trichloressigsäure koaguliert, das Filtrat erscheint zunächst farblos. Es wurde Haut vom Rumpf verwandt, also von einer dem Licht nicht ausgesetzten Stelle, die an sich keine Gelbfärbung zeigte. Das zunächst farblose Trichloressigsäurehautfiltrat nimmt schon beim Stehen am Licht eine deutliche Gelbfärbung an. Es lassen sich in dem Hautextrakt von schwer niereninsuffizienten Schrumpfnieren mehrere Chromogene nachweisen, die in der Hauptsache übereinstimmen mit den Farbstoffvorstufen, die ich bei der Niereninsuffizienz der Schrumpfnieren in Blut,

<sup>1)</sup> Der Vortrag konnte wegen Überlastung der Tagesordnung nicht gehalten werden.

<sup>2)</sup> Die Versuche wurden mit Hilfe einer von der Ella-Sachs-Plötz-Stiftung bewilligten Unterstützung ausgeführt.

Gewebe und besonders auch im hellen Schrumpfnierenharn nachweisen konnte. Der Hautextrakt zeigt bei schwerer Niereninsuffizienz eine deutliche Urochromogenreaktion. Die Haut enthält also die Vorstufe des Hauptharnfarbstoffes, des Urochroms. Wenn man den Hautextrakt nach Zusatz von etwas Schwefelsäure erhitzt, nimmt er gleich eine deutliche Gelbfärbung an. Bei längerem und stärkerem Erhitzen nimmt die Färbung einen mehr bräunlichen Ton an. Beim Behandeln mit Äther stellt sich heraus, dass ein Teil der Gelbfärbung ätherlöslich ist, ein anderer nicht. Der Äther enthält wahrscheinlich vorher gepaarte und dann durch Säurehydrolyse freigemachte Diphenole und aromatische Oxysäuren, vielleicht auch Indolessigsäure. Aus dem Äther lässt sich durch Schütteln mit Soda noch eine Fraktion der Gelbfärbung isolieren. Auch der nicht ätherlösliche Anteil der Gelbfärbung des Hautextraktes enthält noch mehrere Farbstoffe, die sich durch Extraktion mit Amylalkohol trennen lassen. Im Hautfiltrat lässt sich auch Urorosein nachweisen, welches in den Amylalkohol hineingeht. Aus diesen Tatsachen kann man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit folgendes ableiten: Bei Niereninsuffizienz werden Chromogene von Harnfarbstoffen in Blut und Geweben retiniert. Sie werden zum Teil auch in der Haut abgelagert. In der Haut können sie durch die Einwirkung des Lichtes, an dem Licht ausgesetzten Stellen, wahrscheinlich in die gelblichen Farbstoffe selbst übergeführt werden, wie das auch bei dem an sich zunächst farblosen Hautextrakt durch die Einwirkung des Lichtes *in vitro* möglich ist.

Bei schwerer Niereninsuffizienz sind Serum und Gewebsextrakte an sich wenig oder nicht gefärbt. Ausser in der Haut liessen sich auch in anderen Geweben und im Serum eine Reihe von Chromogenen nachweisen, die sich leicht in die Farbstoffe überführen lassen. Dieselben Chromogene habe ich, wie schon angedeutet wurde, auch in dem blassen Schrumpfnierenharn auffinden können. Der Schrumpfnierenharn enthält zwar keine Farbstoffe, wohl aber Farbstoffvorstufen, die sich leicht in die Farbstoffe überführen lassen. Die Überführung des Urochromogens ins Urochrom geht beim Schrumpfnierenharn, worauf ich schon früher hingewiesen habe, besonders leicht durch Schütteln des Harnes mit Kaolin. Die Harnfarbstoffe werden in der Hauptsache im Darm gebildet. Ich konnte im Darminhalt auch Urochromogen und Urorosein nachweisen. Wahrscheinlich werden sie unter normalen Verhältnissen von der Niere oxydativ und durch andere chemische Prozesse in die Farbstoffe übergeführt. Die Schrumpfniere hat die Fähigkeit der Überführung der Farbstoffvorstufen in die Farbstoffe zum Teil verloren. Ein Teil der Farbstoffvorstufen wird in Blut, Geweben und auch in der Haut retiniert; ein erheblicher Teil geht aber auch in den Harn über. Nach Umwandlung der Chromogene in die Farbstoffe selbst kann der Schrumpfnierenharn ebenso intensiv gelb gefärbt sein wie der Harn eines Gesunden. Nach Herausnahme beider Nieren kommt es beim Tier nicht zu einer Retention von Harnfarbstoffen in Blut und Geweben; es werden aber Harnfarbstoffvorstufen in Blut und Geweben retiniert. Dieser Befund spricht dafür,

dass die Niere normalerweise die Umwandlung der Chromogene in die Harnfarbstoffe vollzieht. Die Schrumpfniere hat diese Fähigkeit zum Teil verloren.

Im Schrumpfnierenharn lassen sich schon vor der Hydrolyse Chromogene nachweisen. Nach dem Kochen mit 5% Schwefelsäure oder Phosphorsäure wird der Schrumpfnierenharn besonders intensiv gefärbt und man kann dann die so entstehenden Farbstoffe in ähnlicher Weise wie die des Hautextraktes trennen in ätherlösliche und nichtätherlösliche. Von der ätherlöslichen Fraktion lässt sich wiederum ein Teil durch Schütteln mit Soda abtrennen. Auch die nichtätherlösliche Fraktion enthält mehrere Farbstoffe im Harn, von denen der eine in Amylalkohol löslich ist und wahrscheinlich Urorosein darstellt, während die andere nichtamylalkohollösliche Fraktion wahrscheinlich ein Urochromogen-derivat enthält.

Es hat sich gezeigt, dass die Gelbfärbung der Haut, die blasse Färbung des Schrumpfnierenharns und die Retention von Chromogenen in Blut und Geweben bei Niereninsuffizienz immer dann vorhanden ist, wenn die Darmfäulnisprodukte Indikan, Phenol, Kresol, Diphenole und die Fraktion der aromatischen Oxysäuren in Blut und Geweben stark retiniert werden. Wenn das nicht der Fall ist, wie bei der akuten Nephritis, dann fehlt auch die eigenartige Gelbfärbung der Haut und die Blässe des Harnes. Bei der akuten Nephritis werden, solange es nicht zu völliger Anurie kommt, Harnfarbstoffchromogene nicht oder nur in ganz geringen Mengen retiniert.

Für die Annahme, dass die erwähnten Farbstoffvorstufen letzten Endes in der Hauptsache im Darm entstehen, spricht die Tatsache, dass der Harn nach Herausnahme des ganzen Darmes beim Tier nahezu ungefärbt erscheint. Bei einer Steigerung der Darmfäulnis, auch beim Heus, erscheint der Harn ganz besonders intensiv gefärbt. Wenn auch bei dem behandelten Thema noch manche Einzelfrage unklar erscheint, so glaube ich doch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit sagen zu können, dass die eigenartige Gelbfärbung mancher Hautstellen von Schrumpfnierenkranken mit der Retention von Harnfarbstoffchromogenen in der Haut und ihrer Überführung in die Farbstoffe, wahrscheinlich unter Lichtwirkung zustande kommt. Auch glaube ich sagen zu können, dass die Farbstoffarmut des Schrumpfnierenharnes nur eine scheinbare ist und darauf beruht, dass die Überführung der an sich im Harn in genügender Menge vorhandenen Chromogene in die Farbstoffe bei der Schrumpfniere unterbleibt. Die erwähnten Experimente sprechen dafür, dass die Harnfarbstoffe grösstenteils als Chromogene im Darm gebildet werden und beim Gesunden in der Niere in die Farbstoffe übergeführt werden.

## CXIV.

**Mikroskopische Befunde bei Heberdenschen Knoten.<sup>1)</sup>**

Von

Priv.-Doz. Dr. Ad. M. Brogsitter, II. med. Klinik, München.

Über die mikroskopische Anatomie der Heberdenschen Knoten und ihre Pathogenese ist nichts Sicheres bekannt.

Im Laufe der letzten Jahre konnte ich 17 mit solchen Knötchen behaftete Finger histologisch untersuchen.

Schon die genaue röntgenographische Darstellung der Gelenke zeigt, dass der Krankheitsprozess sich nicht auf eine seitliche Höckerbildung im Epiphysengebiet beschränkt. Die üblichen Dorsovolaraufnahmen vermitteln allerdings nur einen höchst mangelhaften Eindruck des Epiphysenumbaues. Erst Seitenaufnahmen und Röntgenbilder der in dorsovolare bzw. radioulnare Hälften zerlegten Finger lassen den vollen Umfang der Form- und Strukturänderungen erschliessen. (Demonstrationen.)

Die Schnittserien der nach Entkalkung in Ebnerscher Flüssigkeit in toto in Zelloidin eingebetteten Fingerhälften liefern, mehr oder minder ausgeprägt, übereinstimmende Bilder einer Arthritis deformans mit allen ihren charakteristischen Merkmalen: Stellenweise Auffaserung und Zerklüftung des Gelenkknorpels, Knorpeluluren und grössere Defekte im Rindenbelag, ausgedehnte Knochenschliffflächen, zystische und fibröse Herde im Epiphysenmark, aber auch circumscribte, grossknotige Zellanhäufungen in hyperämisierten Markbezirken; ferner Vorgreifen von Gefässkanälen und Markräumen bis in den unverkalkten Knorpel und damit Hand in Hand gehend die Entwicklung mächtiger Wulstbildungen, und zwar nicht nur im Gelenkrandgebiet. (Demonstrationen.)

Diese A. def. der Fingerendgelenke erfährt durch die funktionelle Theorie keine Erklärung ihrer Pathogenese.

Auch Ablagerungen von harnsaurem Natron, die nach früheren eigenen Untersuchungen eine A. def. auslösen können, spielen bei der Entstehung der Heberdenschen Knoten keine so entscheidende Rolle, wie man nach einigen statistischen Erhebungen annehmen möchte. Denn von den 17 untersuchten Fingern waren nur in dreien Uratablagerungen (in Tophusform) als direkte Ursache der deformierenden Arthritis anzuschuldigen.

<sup>1)</sup> Der Vortrag konnte wegen Überlastung der Tagesordnung nicht gehalten werden.

Die eingehende Durchforschung der mikroskopischen Präparate lenkte die Aufmerksamkeit auch bald in ganz andere Richtung. Bei der vergleichenden Betrachtung der Schnittserien stellte sich nämlich heraus, dass dem gesamten Material in ganz analoger Weise ausgeprägte Veränderungen am Gefäßsystem eigentümlich sind.

Es lassen sich verhältnismäßig frische Prozesse von älteren, abgelaufenen leicht unterscheiden. Typische arteriosklerotische Veränderungen werden nicht völlig vermisst, treten aber gegenüber den übrigen Gefäßbefunden durchaus in den Hintergrund.

Neben Arterien, deren Lumen durch Intimawucherungen hochgradig eingengt ist, finden sich vollständig verschlossene Gefäße und solche mit alten, organisierten, kanalisierten Thromben. Man sieht kleine Arterien mit unverhältnismäßig dicker Muskelwand und einem mächtigen, periadventitiellen Bindegewebsmantel. Die Media anderer kleiner Arterien und bisweilen auch deren nähere Umgebung ist von Rundzellen durchsetzt. Manchmal kommt es zu Ausbuckelungen der Wand, zu Einrissen und Blutungen ins umgebende Gewebe. Auch das Venensystem ist nicht unbeteiligt. (Demonstrationen.)

Natürlich liegt es nahe, Gefäßveränderungen und Gelenkumbauprozesse in ein kausales Abhängigkeitsverhältnis zu bringen. Nach dem Grade und der Ausdehnung der Gefäßbefunde könnte man sich wohl vorstellen, dass Ernährungsstörungen der versorgten Gewebsbezirke und insbesondere des Gelenkknorpels die Folge sind. Demnach bestünde — wenn auch in etwas verändertem Sinn — wenigstens in bezug auf die Heberdenschen Knoten die vaskuläre Theorie der Entstehung der A. def. zu Recht.

Die Befunde am Gefäßsystem bringen jedenfalls das zeitliche und auch das bis zu einem gewissen Grad geschlechtsgebundene sowie das gewöhnlich symmetrische Auftreten der *nodi digitorum* dem Verständnis näher als die bisher durchaus unklare und haltlose Hypothese einer geheimnisvollen, innersekretorischen Genese der sogenannten Heberdenschen Knoten.

Die Bedeutung des harmonischen Zusammenwirkens der Inkrete für die Gefässinnervation und -funktion wird im Maße zunehmender Erkenntnis gewürdigt. Vielleicht ist auf diesem Wege eine Verbindung zu knüpfen zwischen den hier vorgetragenen Befunden und der Meinung erfahrener Ärzte, die im Heberdenschen Knoten ein ominöses Zeichen gichtischer Konstitution erblicken.

#### Zusammenfassung.

Durch die vorliegenden histologischen Untersuchungen an 17 Fällen wurden die sogenannten Heberdenschen Knoten als eine Arthritis deformans der Fingerendgelenke erkannt.

Nur in drei Fällen liess sich der Nachweis einer gichtischen Genese der Arthritis erbringen.

Ausnahmslos in sämtlichen Schnittserien dagegen fanden sich, vorwiegend in der Weichteilumgebung der Gelenke, weitverbreitete und schwere Gefäßveränderungen im Sinne von Einengungen des Lumens und totalen Verschlüssen.

Gestützt auf diese Befunde wird die Ansicht vertreten, dass die A. def. der Fingerendgelenke als eine Folgeerscheinung von Blutzirkulationsschwierigkeiten im Epiphysengebiet und Ernährungsstörungen des Gelenkknorpels aufzufassen ist.

CXV.

## Über Beziehung zwischen Komplement und Blutgerinnung.<sup>1)</sup>

Von

E. Hartmann und J. Fuchs (Breslau).

Wenn auch die Bedeutung des Komplements bei dem Vorgang der Blutgerinnung noch niemals im Zusammenhang dargestellt worden war, so finden sich in der älteren Literatur dennoch schon einige diesbezügliche Hinweise. Denn man fand bei Verzögerung der Blutgerinnung stets eine Abnahme des Komplements.

Als Beispiel ähnlichen Geschehnisses soll in erster Linie der anaphylaktische Schock erwähnt werden. Bei diesem tritt die gleichzeitige Gerinnungsverlängerung und Abfall des Komplementtiters am auffallendsten in Erscheinung. Dasselbe konnten Ehrlich und Morgenroth bei phosphorvergifteten Hunden, Dick bei Chloroformvergiftung und Rosenthal und seine Mitarbeiter an entleberten Hunden feststellen.

Neuerdings gelang es Fuchs und Falkenhausen durch intravenöse Injektion von sensibilisierten Hammelblutkörperchen das Meerschweinchenblut komplementarm zu machen. Sie fanden bei zunehmendem Absinken des Komplementtiters eine Verlängerung der Gerinnungszeit. Eine Stunde nach der Injektion schwand die Gerinnungsfähigkeit des Blutes fast völlig und Komplement konnte im Blute auch nicht mehr nachgewiesen werden. Nach 24 bis 36 Stunden erlangte das Blut wieder seine normale Gerinnungsfähigkeit bei wieder normalem Komplementtiter.

Sie fanden, dass die Eigenschaften des Proserozyms (Bordet) und des Komplements weitgehend übereinstimmen. So werden z. B. beide bei 56° inaktiviert, und der Zusatz von dem thermolabilen Teil des Komplements, dem Mittelstück zum proserozymfreien Plasma, zum Plasma phosphaté bewirkt eine Gerinnung.

---

<sup>1)</sup> Der Vortrag konnte wegen Überlastung der Tagesordnung nicht gehalten werden.

So kamen sie auch auf die Untersuchungen von Fuchs und Hartmann bezugnehmend zu dem Schluss, dass das Proserozym (Prothrombin) mit dem Komplementmittelstück identisch sei.

Diese Untersuchungen von Fuchs und Hartmann haben sich nun zur Aufgabe gemacht, eingehende Studien über die Bedeutung des Komplements in der Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung anzustellen und die Beziehungen zwischen Komplement und Proserozym zu klären.

Die Untersuchungen von Bordet, auf die hier nur kurz eingegangen werden kann, haben gezeigt, dass der Zusatz von Trikalziumphosphat (durch Absorption des Proserozyms) die Gerinnungsfähigkeit des Blutes vollkommen aufhebt.

Wir fanden in unseren Experimenten, dass nicht nur die Gerinnungsaktivität dem derart behandelten Plasma phosphaté fehlte, sondern, dass auch seine komplementäre Fähigkeit geschwunden war. Wir fanden weiterhin, dass die Hinzufügung von Proserozym nicht nur die Gerinnbarkeit sondern auch die komplementären Eigenschaften des Plasmas wieder herstellt.

Es ist weiterhin festgestellt worden, dass derjenige thermolabile Körper, welcher durch Trikalziumphosphat absorbierbar ist, durch die Hämolyse weit mehr verbraucht wird, als durch die Gerinnung. Denn hatten wir einerseits zum Gerinnungssystem, andererseits zum hämolytischen System proserozymhaltiges Serum hinzugefügt, so stellte sich heraus, dass nach Ablauf dieser Vorgänge der bei der Gerinnung übrig gebliebene Rest in viel grösserer Verdünnung wirksam war als der, welcher nach der Hämolyse übrig blieb.

Auf Grund obiger Untersuchungen kommen wir zu folgendem Resultat:

1. Sowohl das Proserozym, wie das Komplement sind thermolabil und werden bei 56° inaktiviert.
2. Durch Trikalziumphosphat können beide Agenzien aus dem Plasma entfernt werden.
3. Durch Hinzufügung von Proserozym wird nicht nur die Gerinnungsaktivität, sondern auch die hämolytische Fähigkeit des Plasma phosphaté wieder hergestellt.
4. Die Aktivität des Serums wird durch beide obengenannte Prozesse abgeschwächt.

Es soll hiermit keineswegs die Behauptung ausgesprochen werden, dass das Proserozym mit dem Komplement identisch wäre, vielmehr neigen wir zu der Ansicht von Fuchs und Falkenhausen, dass das Proserozym und das Komplementmittelstück gleichgeartet sein könnten. Verschiedene Untersuchungen wiesen darauf hin — wie es schon anfangs erwähnt wurde — dass die Verzögerung der Gerinnung und die Abnahme des Komplementtiters Hand in Hand gehen.

Diese Verzögerung tritt bekanntlich am deutlichsten bei der Erkrankung, welche durch dieses Symptom sein Gepräge erhält, bei der Hämophilie zutage. So lag es sehr nahe, die Untersuchungen auf dieses Krankheitsbild auszudehnen.

Es konnte nachgewiesen werden, dass das native Hämophilienplasma einer komplementären Fähigkeit vollkommen entbehrt, dass dagegen das nach der spontanen Gerinnung übriggebliebene Serum dieselben komplementären Eigenschaften aufweist, als das Serum eines Normalen. Schon zum Beginn der spontanen Gerinnung war auch die hämolytische Fähigkeit festzustellen.

Die Tatsache, dass nach der Gerinnung die hämolytische Kraft im hämophilen Serum zum Vorschein kommt, weist darauf hin, dass es schon früher im Plasma vorhanden sein musste, nur dass es an der Entfaltung seiner Wirkung durch irgendwelche hemmende Substanzen verhindert worden war.

Diese Annahme steht in Einklang mit den Befunden von Frank und Hartmann, dass im Blute der Hämophilen ein Überschuss an gerinnungshemmenden Substanzen vorhanden ist.

Die Weiterführung dieser Untersuchungen hatte nun den Beweis erbracht, dass der Zusatz von gerinnungshemmenden Stoffen, wie z. B. Hirudin, Novorudin und Heparin, nicht nur die Gerinnungsaktivität des normalen Plasmas, sondern auch seine komplementäre Fähigkeit schon in minimalen Mengen vollständig unterdrücken kann.

Kurz zusammengefasst können wir aus den obigen Untersuchungen die Behauptungen ableiten, dass die Gerinnung und die Hämolyse miteinander parallel verlaufen, und dass das Proserozym und das Komplement weitgehende Übereinstimmungen zeigen.

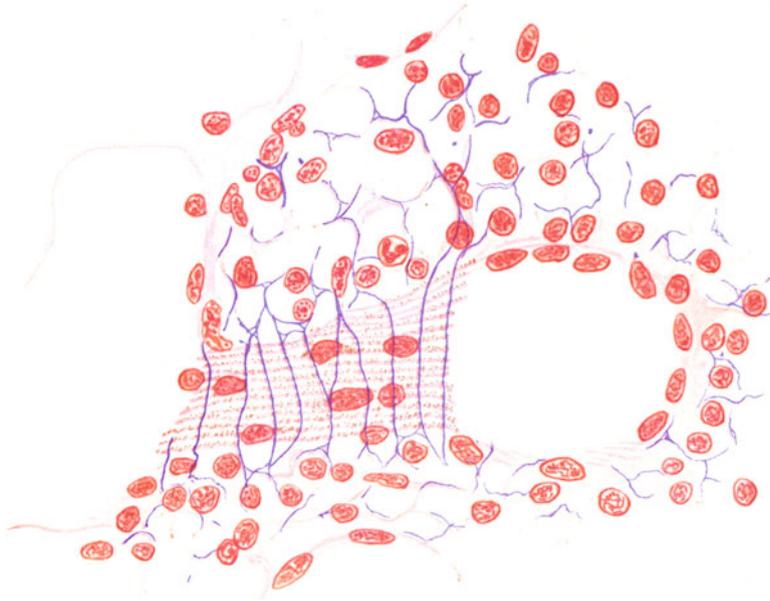
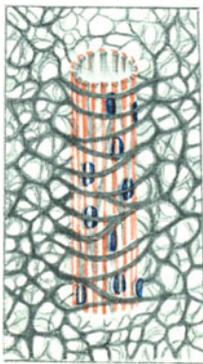
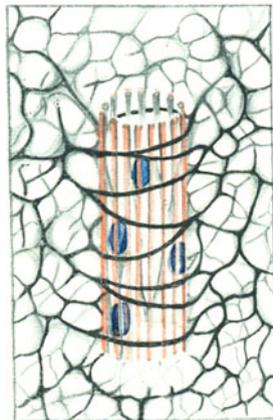


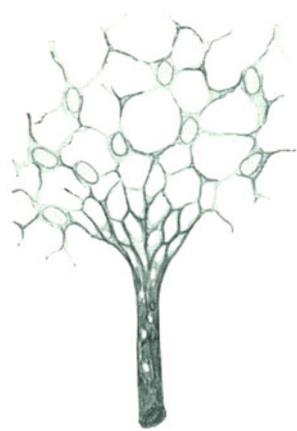
Abb. 1.



a



b



c

Abb. 2.

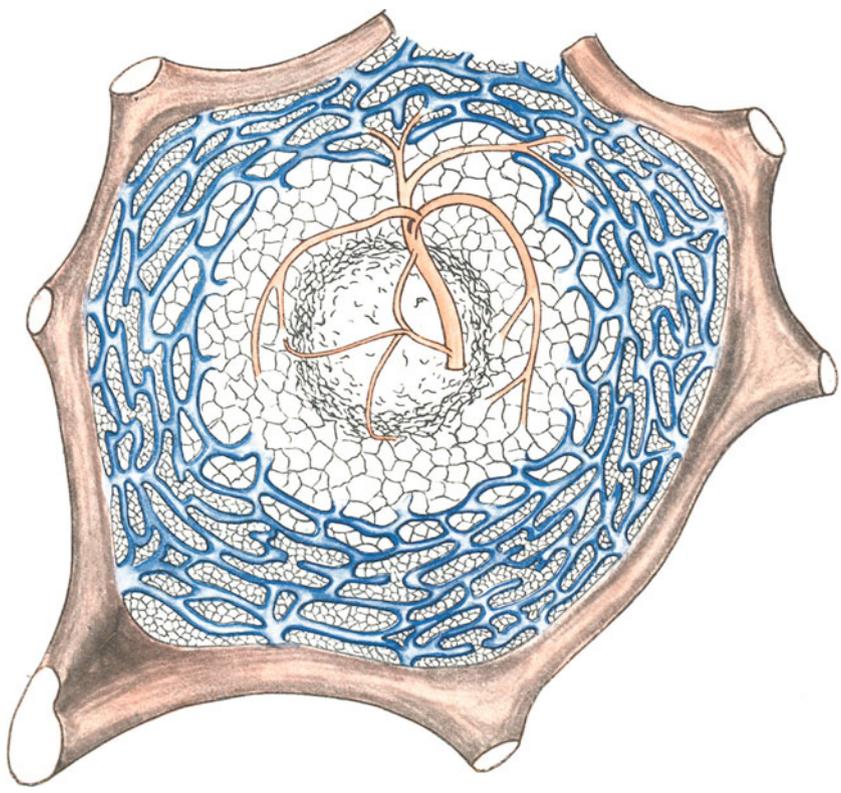


Abb. 3.

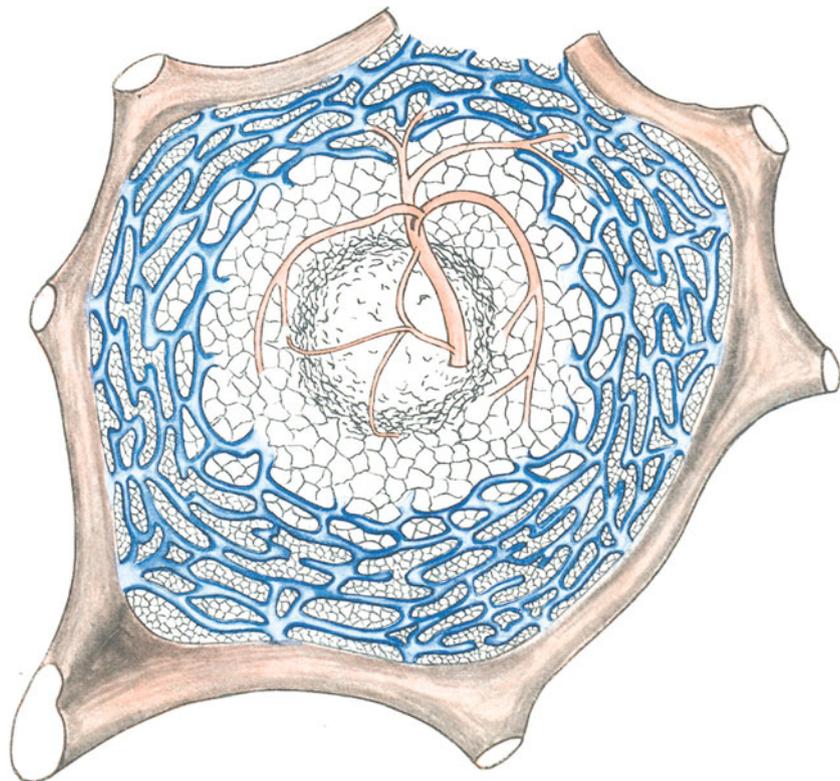


Abb. 4.

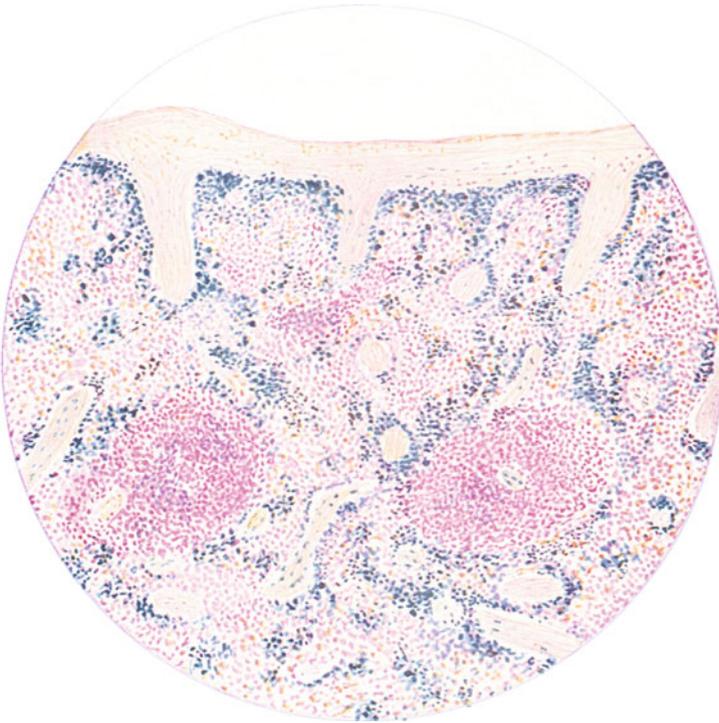


Abb. 1.

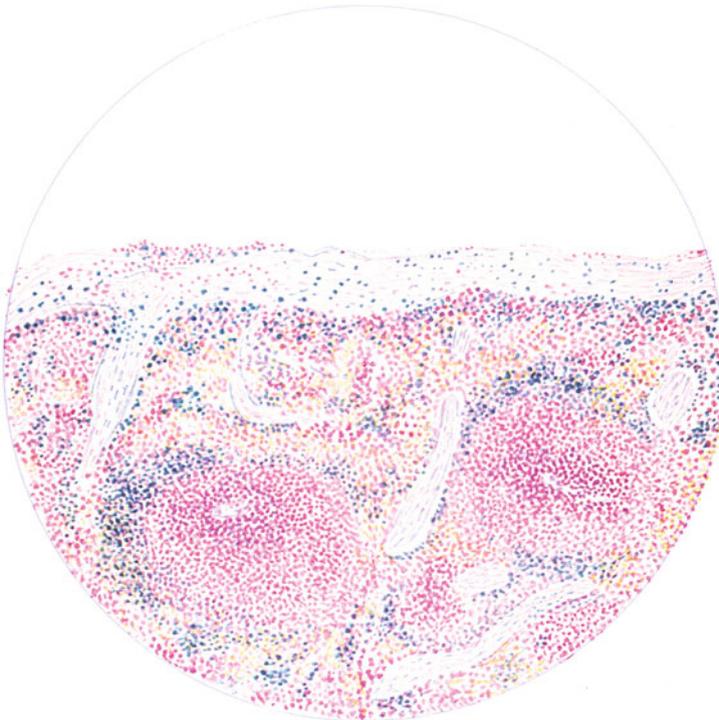


Abb. 2.

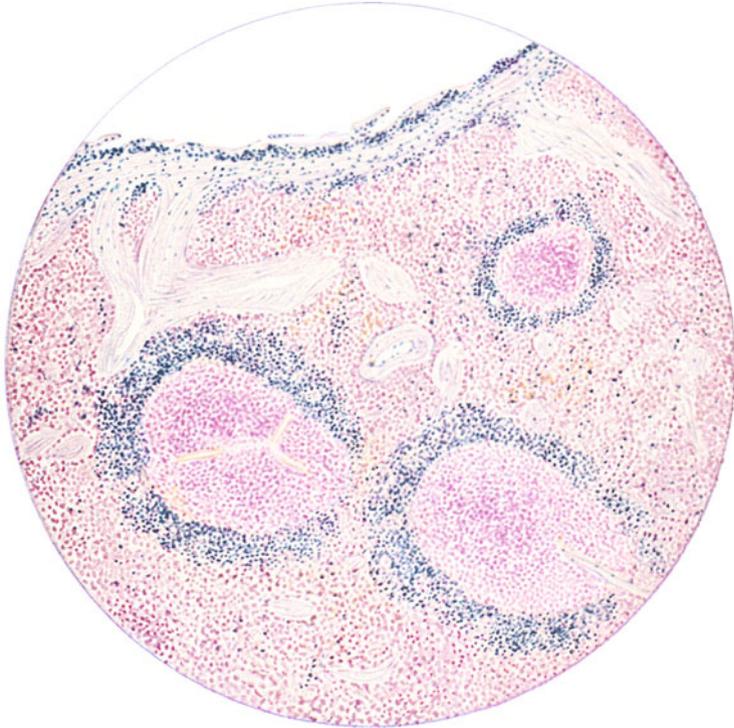


Abb. 3.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV—VI.

- Abb. 1. Milz eines Hundes vor der Bauchfellentzündung (Stückchen entfernt). Diffuse Verteilung der oxydasehaltigen Zellen. Oxydasereaktion-Carmin.
- Abb. 2. Milz desselben Hundes nach 48 stündiger experiment. Bauchfellentzündung. (Stückchen Milz entfernt). Anhäufung oxydasehaltiger Zellen in Kapsel- und Knötchenrändern. Dieselbe Färbung.
- Abb. 3. Milz desselben Hundes. Tod am 7. Tage an Bauchfellentzündung. Noch stärkere Anhäufung der oxydasehaltigen Zellen in Kapsel- und Knötchenrändern. Färbung wie bei 1 und 2.
- Abb. 4. Lipoidablagerung in Retikulumzellen und Bälkchen bei Leberzirrhose. Sudan-Hämalaun.
- Abb. 5. Anhäufung von Mast- und oxyphilen Zellen in der Milz bei Leberzirrhose. Giemsa-Färbung.

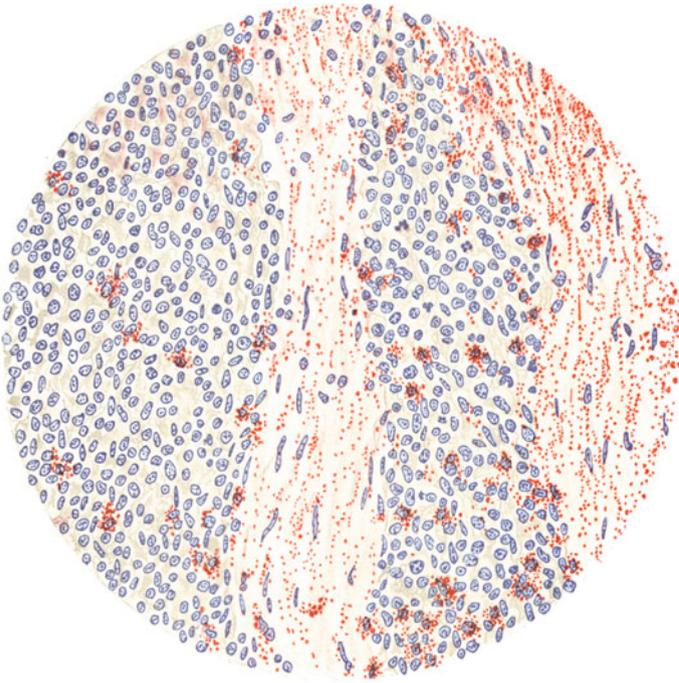


Abb. 4.

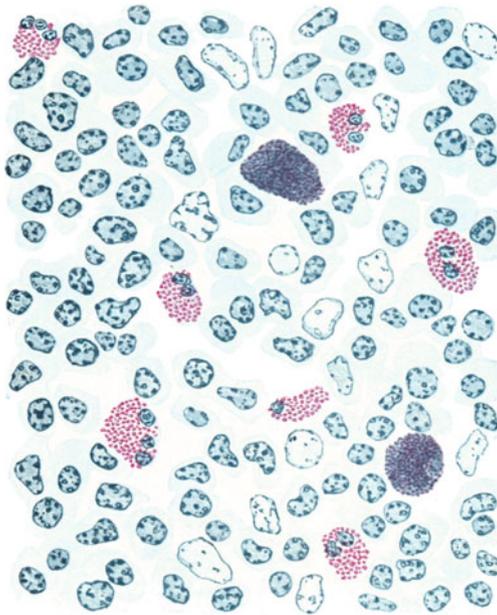


Abb. 5.

(Aus Henke-Lubarsch, Handb. der spez. pathol. Anatomie und Histologie, Julius Springer in Berlin.)

Lubarsch, Milzvergrößerungen.

Verlag von J. F. Bergmann in München.

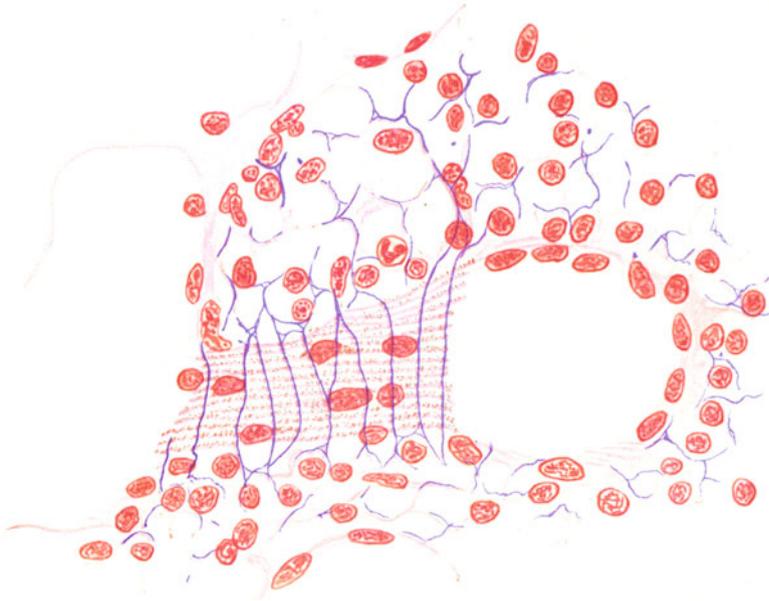


Abb. 1.

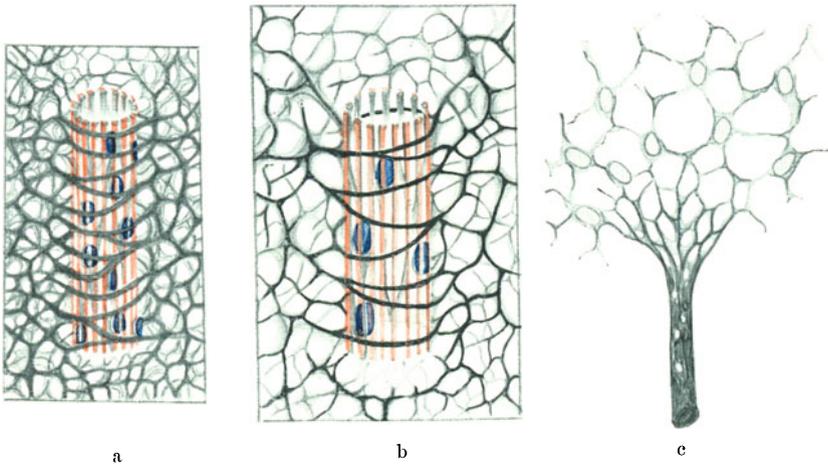


Abb. 2.

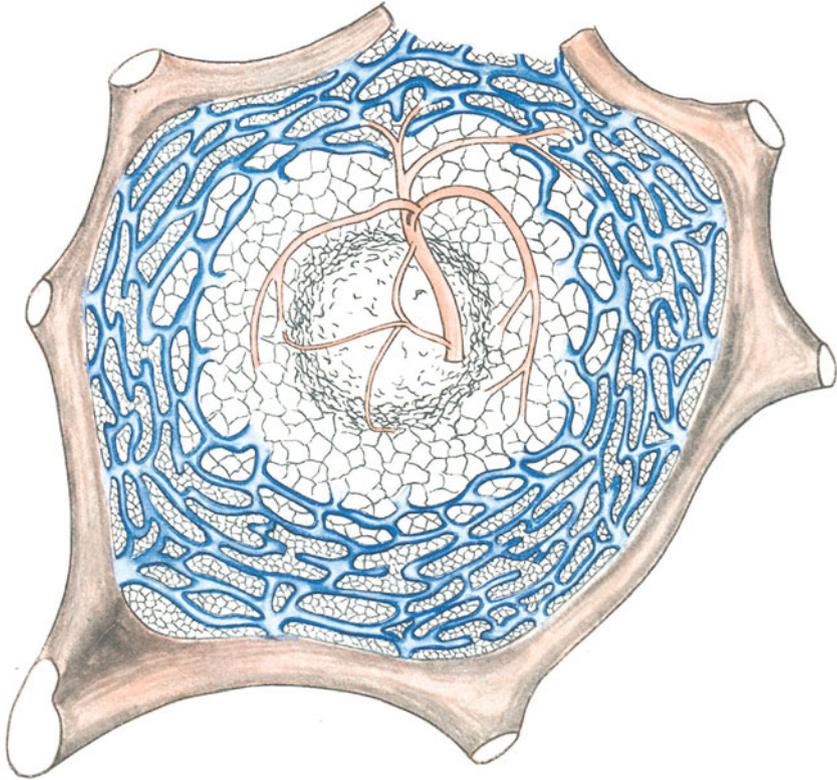


Abb. 3.

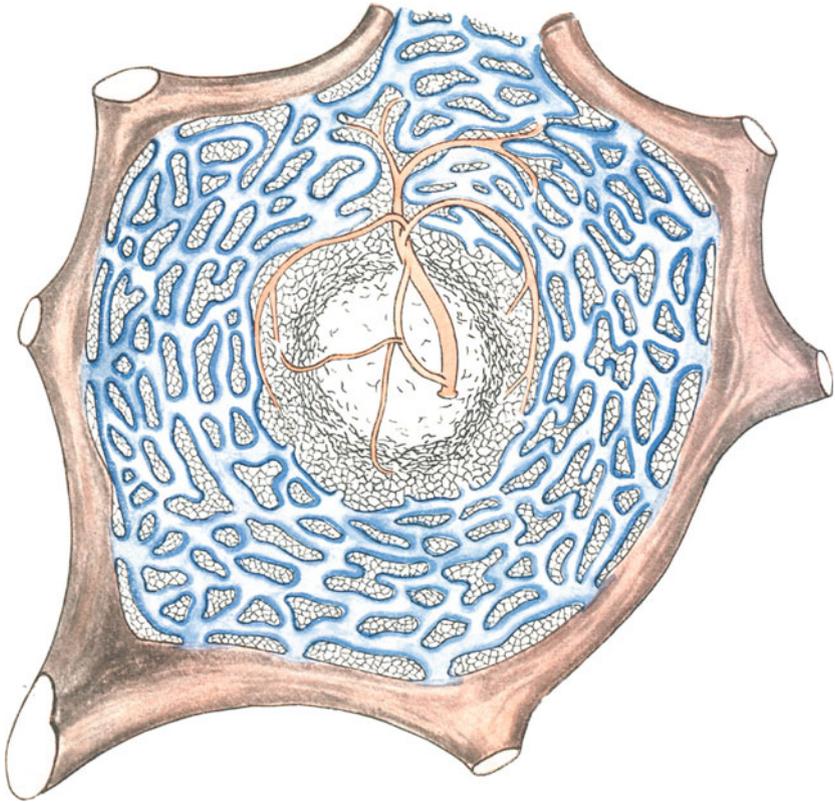


Abb. 4.

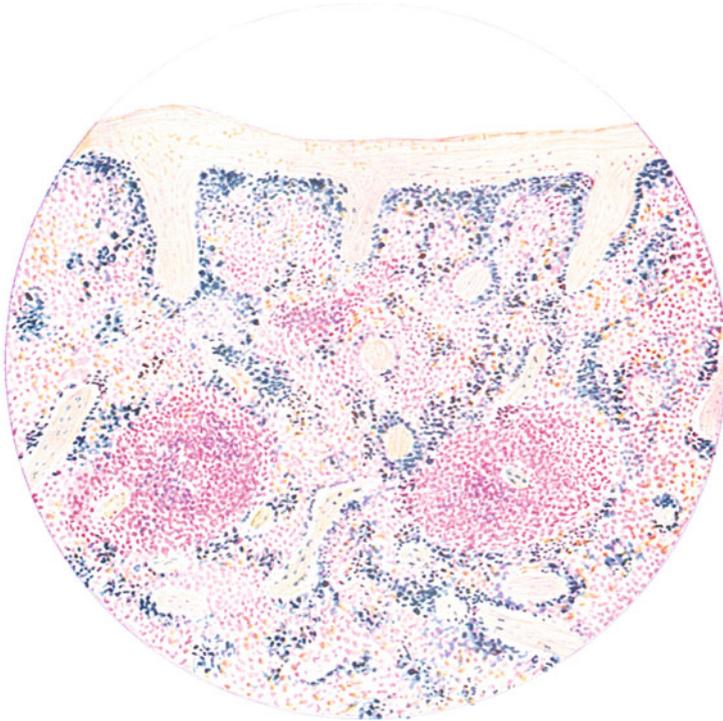


Abb. 1.

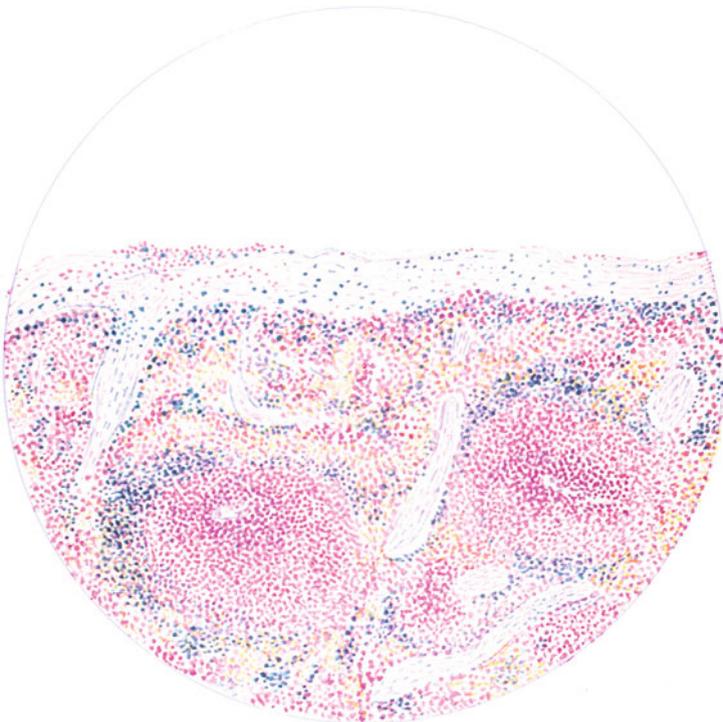


Abb. 2.

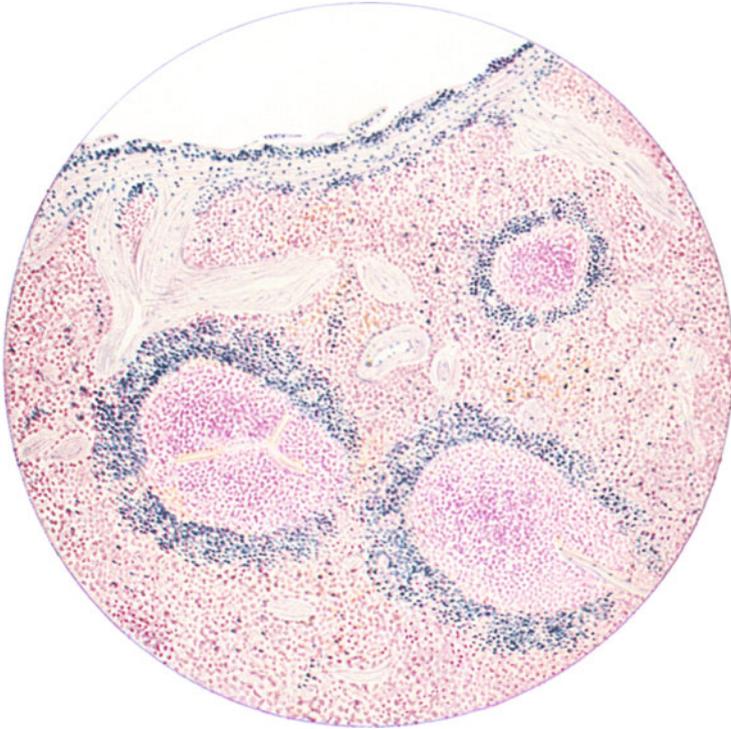


Abb. 3.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV—VI.

- Abb. 1. Milz eines Hundes vor der Bauchfellentzündung (Stückchen entfernt). Diffuse Verteilung der oxydashaltigen Zellen. Oxydasereaktion-Carmin.
- Abb. 2. Milz desselben Hundes nach 48 stündiger experiment. Bauchfellentzündung. (Stückchen Milz entfernt). Anhäufung oxydashaltiger Zellen in Kapsel- und Knötchenrändern. Dieselbe Färbung.
- Abb. 3. Milz desselben Hundes. Tod am 7. Tage an Bauchfellentzündung. Noch stärkere Anhäufung der oxydashaltigen Zellen in Kapsel- und Knötchenrändern. Färbung wie bei 1 und 2.
- Abb. 4. Lipoidablagerung in Retikulumzellen und Bälkchen bei Leberzirrhose. Sudan-Hämalaun.
- Abb. 5. Anhäufung von Mast- und oxyphilen Zellen in der Milz bei Leberzirrhose. Giemsa-Färbung.

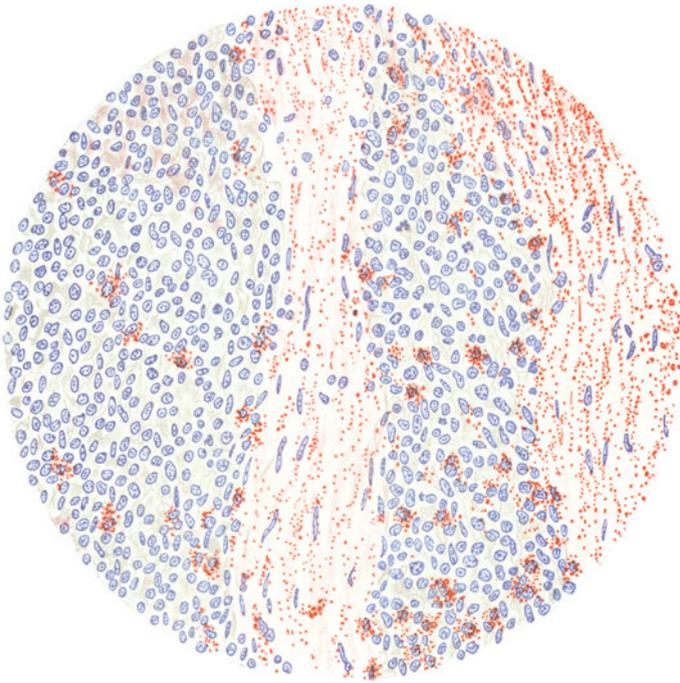


Abb. 4.

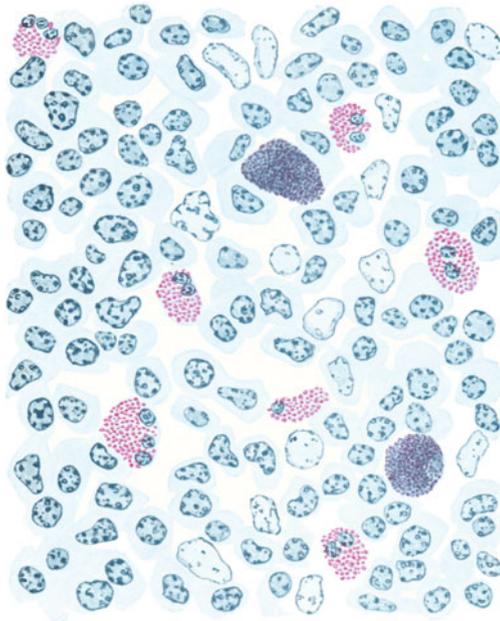


Abb. 5.

(Aus Henke-Lubarsch, Handb. der spez. pathol. Anatomie und Histologie, Julius Springer in Berlin.)



zum ersten Male synthetisch in *einer* Tablette  
**vereinigt**

# JOB RAMAG

(synthetisches Jodbromeiweiß)  
0,01 gr. JOD u. 0,025 gr. BROM pro Tablette

**Beste  
Bekömmlichkeit**

*auch bei Dauerkur*

Herstellungsverfahren  
in allen Kulturstaaten  
patentamtlich geschützt

**infolge allmählicher Halogenabspaltung**

Klinisch bewährt bei

Hypertonie, Arteriosklerose, Angina pectoris,  
luetischen Herz- und Gefässerkrankungen,  
Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis,  
Emphysem, ovariellen Dysfunktionen und  
klimakterischen Stoffwechselstörungen

Dosierung im allgemeinen:

1 bis 2 Tabletten 2 bis 3 mal täglich

★

**ALBERT MENDEL Aktiengesellschaft**

CHEMISCHE FABRIK | BERLIN

# RADIOSTOL

BESTRAHLTES ERGOSTERIN

REINTESTES VITAMIN-D

Hergestellt nach dem Originalverfahren der Firma  
The British Drug Houses Ltd. London

Für die PROPHYLAXE u. THERAPIE der

## RACHITIS

Frei von Geschmack und Geruch;

Biologisch standardisiert; genau dosierbar

**HANDELSFORMEN:**

Radiostol in Öllösung	5 ccm - Kl. P.	20 ccm - O. P.	80 ccm - A. P.
RM	1.05	4.95	14.50
Radiostol-Drageés	25 St. Kl. P.	50 St. O. P.	250 St. A. P.
RM	3.—	6.—	21,35

„Pharmagans“ Pharmaceutisches Institut Ludwig Wilhelm Gans A.-G.  
OBERURSEL bei Frankfurt a. M., Fernsprecher: Nr. 16 u. 316  
Filiale: BERLIN N24, Friedrichstr. 120<sup>III</sup>, Fernspr.: Norden 7079

# Gallophysin

**Nach Dr. K. Reicher**

Natr. phenylchinolincarb., Thebrom. natr. sal. aa 05 g: 5 ccm  
+ 0,008 Falcain: 1 ccm Pituloben = 4 Voegtlin-Einheiten

**Wirkung:** Summation von Cholereese und Cholekinese

**Erfolgreich angewandt** bei Cholecystitis, Stauungsgallenblase, Ikterus mit und ohne Steinverschluss und bei Rezidiven nach Cholecystektomie

**Anwendung:** 4 bis 6 intraglut. Injektionen aus der Iso-Ampulle. Stärke I 3 Ampullen, Stärke II 3 Ampullen

— Kassenpackung —

# Roebaryt

**Das Röntgenkontrastmittel für Speiseröhre, Magen und Darm**

Schärfste Kontraste, schnelle Zubereitung, homogene Suspension,  
angenehmer Geschmack, billiger Preis

*Literatur und Proben durch*

**Saccharin-Fabrik Aktiengesellschaft**

vorm. Fahlberg, List & Co.,

Magdeburg-Südost

# Thyroxin „Henning“

synthetisch nach Harington und Barger

**Indikationen:** Endogene Fettsucht, Myxoedem, Kretinismus, endogene Wachstums- und Entwicklungsstörungen, Oligurie, Cachexia strumipriva

Schachteln mit 3 und 12 Ampullen zu 0,5 Milligramm und 1 Milligramm Thyroxin. / Schachteln mit 40 und 100 Tabletten zu  $\frac{1}{4}$  mg,  $\frac{1}{2}$  mg und 1 mg Thyroxin

**Literatur:** Krankenhaus Westend, Charlottenburg, Klinik Prof. Ueber, Grawitz u. Dubberstein:  
»Klinische Prüfung des synthetischen Thyroxin  
»Henning«      Klinische Wochenschrift Nr. 17. 1928

Versuchsmengen gratis!

\*

# Ovarium „Panhormon“

nach Mäuseeinheiten standardisiertes  
Ovarialpräparat

1 ccm Ovarium „Panhormon“ = 20 Mäuseeinheiten

**Indikationen:** Endokrine Genitalstörungen, insbesondere Amenorrhoe, klimakterische Beschwerden.

Schachteln mit 3 und 12 Ampullen zu 1 ccm

Versuchsmengen gratis!

**Dr. Georg Henning, Berlin-Tempelhof**

**Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik.** Von Dr. Otto Seifert, Professor in Würzburg und Dr. Friedrich Müller, Professor in München. Vierundzwanzigste Auflage. Bearbeitet von Friedrich Müller. Erscheint im Oktober 1928.

**Grundzüge der Röntgendiagnostik innerer Erkrankungen.** Von Dr. Felix Peltason, Oberarzt am Röntgeninstitut der Allgemeinen Ortskrankenkasse Darmstadt. Früher Leiter der Röntgenabteilung der Med. Universitätsklinik Würzburg. Mit 222 Abbildungen. VI, 178 Seiten. 1927.

RM 16.50; gebunden RM 18.—

**Die klinische Diagnose der Bauchgeschwülste.** Vollständige Neubearbeitung der ersten Auflage von E. Pagenstecher. Von Professor Dr. Th. Naegell, Bonn. Mit einer Einführung von Geh. Med.-Rat Prof. C. Garré in Bonn. Mit 348 Abbildungen. XII, 488 Seiten. 1926.

RM 39.—; gebunden RM 42.—

**Lehrbuch der Ernährungstherapie für innere Krankheiten.** Von Prof. Dr. med. F. Klewitz, Königsberg i. Pr. VIII, 138 Seiten. 1925.

RM 6.—; gebunden RM 7.50

**Die Licht-Therapie.** Von Dr. med. Hans Malten, leitender Arzt des Dr. Maltenschen Instituts für Nerven- und Stoffwechselkranke in Baden-Baden. Mit 66 Abbildungen. VIII, 88 Seiten. 1926.

RM 6.60

**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.) IV, Seite 85 bis 175. 1926.

RM 5.10

**Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jods.** Von Th. von Fellenberg, Chemiker am eidgenössischen Gesundheitsamt Bern. Mit 8 Textabbildungen und 4 Kurventafeln. (Sonderausgabe aus „Ergebnisse der Physiologie“. Herausgegeben von L. Asher und K. Spiro. Bd. XXV.) II, Seite 175—363. 1926.

RM 10.50

**Insulin**, seine Darstellung, physiologische und pharmakologische Wirkung mit besonderer Berücksichtigung seiner Wertbestimmung (Eichung) von A. Greventuk, Assistent und Prof. Dr. E. Laqueur, Direktor des pharmako-therapeutischen Laboratoriums der Universität Amsterdam. Mit 3 Tabellen. II, 282 Seiten. 1925.

RM 16.50

**Die Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit.** (Ein Wegweiser für die ärztliche Praxis.) Von Dr. med. E. Foerster, Bad Neuenahr, bisheriger privatärztlicher Mitarbeiter des Herrn Geh. Rat Minkowski-Breslau. 48 Seiten. 1925.

Kartonierte RM 1.35

**Über Durchfalls- und Verstopfungskrankheiten und die Grundsätze ihrer Behandlung.** Zwei Vorträge von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. C. v. Noorden in Frankfurt a. M. 55 Seiten. 1922.

RM 1.50

**Röntgen-  
Diagnostik**  
mit der  
**Müller-Media-Metalix**

Lizenz Philips  
mit **Strichfokus**  
nach Prof. Dr. Goetze



**Vorzüge:**

Vollkommener Strahlenschutz  
Anerkannt beste Optik  
Lupenfeine Röntgenphotos  
Kontrastreiches Durchleuchtungsbild  
Sichere Zentrierung  
Freie Beweglichkeit  
Ruhiger konstanter Betrieb  
An jedem Stativ zu verwenden

Sonderdrucke auf Wunsch

**C. H. F. MÜLLER**

**Aktiengesellschaft**

**Hamburg Berlin München Köln Frankfurt a. M.**  
**Wien Zürich Rom Mailand**

# 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

„Das Buch vertritt kein abgeschlossenes Urteil über das immer mehr wachsende Forschungsgebiet der allergischen Diathese, sondern ist gerade dadurch so ungeheuer anregend und reizvoll, dass es die ganze Fülle der Fragestellungen und Ergebnisse umfasst. Es ist für die ganze weitere wissenschaftliche Erforschung des Allergieproblems daher von grundlegendem Werte. Ganz besonders wertvoll sind die ersten Kapitel, die sich mit der Begriffsbestimmung auseinandersetzen und vor allem die Grundlagen der experimentellen Anaphylaxie mitteilen. Eine erstaunliche Fülle von Einzelkenntnissen der allergischen Krankheitsgruppen schliesst sich an und bildet den Hauptteil des Buches. Durch die Berücksichtigung der mannigfachen therapeutischen Maßnahmen bei den einzelnen Krankheiten aber wird das Buch auch in Kreisen, die nicht rein wissenschaftlich interessiert sind, grosse Anerkennung finden. — Der grosse Wert des Buches liegt darin, dass er jedem hier Forschenden eine sehr brauchbare und gediegene Stütze in die Hand gibt und dadurch eben auch zu experimenteller Weiterforschung auffordert.“ *Medizin. Klinik.*

## 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 den Besprechungen: Das 246 Seiten starke Buch bringt eine vortreffliche Darstellung der Inspektion, Palpation, Perkussion und Auskultation, also der Methoden, die immer die Grundlagen jeder ärztlichen Untersuchung bleiben müssen. Es ist erfreulich, dass in unserer Zeit, in der die Laboratoriumsmethoden überwuchern, der Autor den Mut hatte, das Buch erscheinen zu lassen. Martini ist aber auch durch seine bekannten Arbeiten über die Theorie der Perkussion und Auskultation ganz besonders befähigt zu einer solchen Darstellung. Das Buch ist ausserordentlich klar und versteht auch schwierigere theoretische Auseinandersetzungen in gut verständlicher Form vorzutragen. Es wird dem klinischen Lehrer für die Auskultations- und Perkussionskurse eine erwünschte Unterlage bieten und dem Studenten, wie dem Arzt ein sicherer Führer auf diesen Gebieten sein. *Klinische Wochenschrift.*

# Diätsanatorium Stefanie Meran

Südalpiner Herbst-, Winter- und Frühjahrskurort

besteingerichtete physikalisch - diätetisch - klimatische Kuranstalt für Rekonvaleszenz und Erschöpfungszustände, für Nieren-, Zucker-, Magen-, Darm-, Rheuma- und Herzranke, Blutarne usw. mit Ausschluß von Lungenranke. Alle mod. Kurmittel im Hause, jeder erdenkliche Komfort. Sorgfältigste, individuell angepaßte Diätetik. Prachtvolle Lage. Ernährigte Preise. Offen: Ende August bis Mitte Juni. Dr. Binder.

# Sanatorium Dr. Kohnstamm

Dr. M. Friedemann Königstein / Taunus Dr. B. Spinak

Nerven- und innere Erkrankungen, auch Nachkuren, Diätkuren, alle modernen psychotherapeutischen Methoden (Psychoanalyse)

# Dr. FRESENIUS

Fabrik und Großvertrieb pharmazeut. Produkte

(Apotheke Zum goldenen Hirschen privilegiert 1462)

# Frankfurt a. Main



**LYSSIA = SALBE**  
*Die Haussalbe des Arztes*

Proben und Literatur kostenlos durch die:

**CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE PRODUKTE**  
WIESBADEN 56

**LYSSIA = SALBE**  
*Die Haussalbe des Arztes*

**MASTKUREN**

**INSULIN-PILLEN**

(FORNET)

ARZTMUSTER

INSTITUT  
MICROBIOLOGIE



SAARBRÜCKEN

VERLAG VON J. F. BERGMANN IN MÜNCHEN 27

## Klinische Physiologie

Von

Professor Dr. **Bernhard Stuber**

Oberarzt an der medizinischen Klinik der Universität Freiburg i. B.

### I. Teil:

Mit 3 Abbildungen und 9 Tabellen im Text. VIII, 150 Seiten. 1926.  
RM 9.60.

#### Aus dem Inhalt:

Intermediärer Eiweißstoffwechsel. — Chemie und Biologie der Kohlehydrate. — Chemie und Biologie der Fette. — Chemie der Nukleine und Nukleinstoffwechsel. — Über den Kreatin- und Kreatininstoffwechsel. — Die Oxalurie und Phosphaturie. — Der Kraftwechsel. — Der Eiweißstoffwechsel. — Die Folgen qualitativ unzureichender Ernährung. — Einige biologisch wichtige, physikalisch-chemische Begriffe.

### II. Teil:

Mit 17 Abbildungen im Text. IV, Seite 151—293. 1927. RM 10.50.

#### Aus dem Inhalt:

Verdauung. — Die Pathologie des Magendarmkanals. — Die sekretorische Funktion der Leber. — Die Morphologie und Physiologie des retikulo-endothelialen Systems. — Der Ikterus. — Die extrahepatischen Gallenwege. — Die Funktion der Milz unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Teil III: In Vorbereitung.