

# PATHOLOGIE UND KLINIK IN EINZELDARSTELLUNGEN

HERAUSGEGEBEN VON

L. ASCHOFF · H. ELIAS · H. EPPINGER  
FREIBURG I. BR.                      WIEN                      KÖLN A. RH.

C. STERNBERG · K. F. WENCKEBACH  
WIEN                                      WIEN

BAND II

GEWEBSPROLIFERATION  
UND  
SÄUREBASENGLEICHGEWICHT

VON

RUDOLF BÁLINT† UND STEFAN WEISS



BERLIN UND WIEN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGE

1930

# GEWEBSPROLIFERATION UND SÄUREBASENGLEICHGEWICHT

VON

DR. RUDOLF BÁLINT† UND DR. STEFAN WEISS  
O. Ö. UNIVERSITÄTS-PROFESSOR ASSISTENT DER I. MED. KLINIK  
DIREKTOR DER I. MED. KLINIK DER PÁZMÁNY DER PÁZMÁNY PÉTER-UNIVERSITÄT  
PÉTER-UNIVERSITÄT IN BUDAPEST IN BUDAPEST

MIT EINEM VORWORT

VON

BARON A. v. KORÁNYI  
O. Ö. UNIVERSITÄTS-PROFESSOR · DIREKTOR DER III. MED. KLINIK  
DER PÁZMÁNY PÉTER-UNIVERSITÄT IN BUDAPEST

MIT 59 ABBILDUNGEN



BERLIN UND WIEN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1930

ISBN 978-3-7091-5958-3  
DOI 10.1007/978-3-7091-5992-7

ISBN 978-3-7091-5992-7(eBook)

ALLE RECHTE,  
INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1930 BY JULIUS SPRINGER  
IN BERLIN.

Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1930

SEINER EXZELLENZ HERRN  
GRAF KUNÓ v. KLEBELSBERG  
KÖNIGL. UNGAR. MINISTER FÜR KULTUS-  
UND UNTERRICHTSWESEN  
IN DANKBARER VEREHRUNG

## Vorwort.

Aus der Zähigkeit, mit welcher der Organismus an der normalen Reaktion seiner Säfte festhält, scheint zu folgen, daß diese Zähigkeit zu den wichtigsten Bedingungen des normalen Lebens gehört. Trifft diese Annahme zu, so ist zu erwarten, daß Störungen der Regulation verändernd auf das Zelleben wirken und daß ihre spontanen Veränderungen zu pathologischen Zuständen führen müssen. Ebenso wird die künstliche Veränderung der Reaktion therapeutisch mit Nutzen verwendet werden können. Physiologen haben den Mechanismus der Regulation des Säurebasengleichgewichtes weitgehend geklärt. Um so auffallender ist die Dürftigkeit der Resultate, die sich aus ihrer Arbeit für den Pathologen und den Arzt ergeben haben. Vielleicht ist die Hoffnung berechtigt, daß diese Dürftigkeit sich nicht aus der Natur des Problems ergibt.

Der Wert der Alkalitherapie des Magengeschwüres steht über jedem Zweifel. Wie überraschend mächtig sie wirken kann, wurde an der BÁLINTSchen Klinik röntgenologisch festgestellt. Da ihre Wirksamkeit nach den Untersuchungen von BÁLINT gar nicht an die Hyperacidität bei der Ulcuskrankheit gebunden ist, mußte er zur Überzeugung gelangen, daß sie die Heiltendenz des Geschwürs durch die Beeinflussung des Innenmediums herstellt. Dieser Gedanke hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen. In seiner Verfolgung sah sich BÁLINT einer Unzahl von Problemen gegenübergestellt, deren Klärung er mit seinen Schülern mit großer Energie anstrebte. Mitten in dieser Arbeit befahl ihn vor Jahren seine Krankheit, der er auf der Höhe seiner Arbeitskraft erliegen mußte. Doch war die Liebe, die er seiner Arbeit entgegenbrachte, so groß, daß sie ihm ermöglichte, fast bis zum letzten Atemzuge seine Studien fortzusetzen. Er hat sie über ihren ursprünglichen Rahmen hinaus auf überaus wichtige Probleme auszudehnen vermocht, wie die Wundheilung im allgemeinen, die Zellproliferation, die Exsudation usw. Wie sich auch die Fortsetzung dieser Untersuchungen durch andere Forscher in Zukunft gestalten möge, jedenfalls bleibt ihm das Verdienst, bahnbrechend und befruchtend auf einem wenig erforschten Gebiete gewirkt zu haben.

Mir war es gegönnt, RUDOLF BÁLINTS Wege zur Professur zu ebnen und mich an seinen Erfolgen zu erfreuen. Die tiefe Trauer, mit welcher ich von ihm an seiner Bahre Abschied nahm, ergreift mich bei der Niederschrift dieses von seinem Schüler und Mitarbeiter verlangten Geleitwortes zu seinem posthumen Buche von neuem. Es hätte ein Anfang sein sollen und wurde zu einem frühen Abschluß.

Im Juli 1929.

A. v. KORÁNYI.

## Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Einleitung . . . . .	1
II. Neuere Untersuchungen an Ulcuskranken . . . . .	15
III. Experimente über den Einfluß der aktuellen Reaktion auf die dissimilative Phase der Entzündung . . . . .	35
a) Tierversuche . . . . .	35
b) Untersuchungen an Menschen . . . . .	45
IV. Experimente über d.n Einfluß der aktuellen Reaktion auf die assimilative Phase der Entzündung . . . . .	51
V. Wirkung der H- und OH-Ionen auf die Gewebszüchtung . . . . .	75
VI. Einfluß des Säurebasengleichgewichtes auf die spezifische Entzündung (Tuberkulose) . . . . .	93
1. Lebensdauer . . . . .	97
2. Römersche Reaktion . . . . .	100
3. Lymphdrüsen . . . . .	104
4. Pathologisch-anatomische Veränderungen . . . . .	108
A. Makroskopische Veränderungen . . . . .	109
B. Mikroskopischer Befund . . . . .	117
VII. Säurebasengleichgewicht und nichtentzündliche physiologische Gewebsproliferation (Wachstum und Knochenbildung) . . . . .	139
VIII. Säurebasengleichgewicht und nichtentzündliche pathologische Gewebsproliferation (Carcinom) . . . . .	169
IX. Über den Mechanismus der Reaktionsregulation der Gewebe . . . . .	169
Literaturverzeichnis . . . . .	192
Namen- und Sachverzeichnis . . . . .	201

## I. Einleitung.

Der engen Verbindung, die sich zwischen der medizinischen Forschung und der physikalischen Chemie, und namentlich der Kolloidchemie ausgebildet hat, verdanken zahlreiche biologische Fragen, die die Morphologie und die sonstigen Methoden der Biologie offen gelassen haben, Klärung und Beantwortung. Die funktionell wichtigste Substanz der Zelle ist das Eiweiß, von dessen kolloidalem Zustand ihre Erregbarkeit, ihre Reaktionsfähigkeit, ihre Funktionsfähigkeit usw. abhängen; diesen kolloidalen Zustand resp. die Einflüsse, von denen er abhängt, kennen zu lernen, ist das Ziel, dem wir uns mit Hilfe der physikalischen Chemie zu nähern suchen. Unser Verständnis der Lebenserscheinungen kann wesentlich dadurch gefördert werden. So unterstützt die intracelluläre Pathologie wesentlich die celluläre, ohne doch ihre große Bedeutung umzustoßen.

Die physikalisch-chemische Struktur des Zelleiweißes steht unter dem Einfluß von Grenzflächenerscheinungen, die sich zwischen der Oberfläche der Zelle und den umgebenden Säften abspielen und wesentlich vom Ionengehalt der Zellsäfte abhängen. Unzweifelhaft scheint es, daß dabei dem H-Ion die Hauptrolle zufällt und der kolloidale Zustand des Protoplasmas hauptsächlich von diesem bestimmt wird, unzweifelhaft ist es jedoch auch, daß die anderen Ionen die Wirkung des H-Ions wesentlich zu beeinflussen imstande sind, und hierdurch oder auch hiervon unabhängig auf den physikalisch-chemischen Zustand des Zelleiweißes einwirken können. Daß dem so ist, wird nicht allein durch einfache physikalisch-chemische Vorgänge bewiesen, sondern u. a. auch durch die Tatsache, daß es gelungen ist, die Erregbarkeit der Zellen des Atemzentrums durch gewisse Ionen zu modifizieren, was neben sonstigen Wirkungen auch zu einer Veränderung des Säurebasengleichgewichtes geführt hat; von diesen Experimenten wird später noch die Rede sein.

Für die Aufrechterhaltung des kolloidalen Zustandes des Zelleiweißes, wie er der Funktionsfähigkeit entspricht, für die sog. Eukolloidität, sorgen die regulatorischen Mechanismen des Organismus, und diesen ist es zu verdanken, daß außer Isothermie und Isotonie auch Isoionie besteht — eine der Hauptbedingungen für den physiologischen Ablauf der Lebenserscheinungen. Eine der wesentlichsten Äußerungen der Isoionie ist das Säurebasengleichgewicht, d. h. das Gleichgewicht zwischen H- und OH-Ionen im Organismus, welches, wie schon gesagt, eine höhere Bedeutung für den kolloidalen Zustand des Eiweißes hat, als das Gleichgewicht der übrigen Ionen.

Welch große Bedeutung die H- und OH-Ionen für die Lebensvorgänge und namentlich für die Teilungsfähigkeit der Zellen haben, ist auf Grund der klassischen Versuche LOEBS schon in der ersten Jugendzeit der biologischen Forschung bekannt geworden. Diese an niederen Organismen festgestellten Tatsachen haben die biologische Wissenschaft wesentlich gefördert, doch ist diese Forschungsrichtung verhältnismäßig spät mit den Untersuchungen über die pathologischen Erscheinungen der höheren Tiere und des Menschen in Berührung gekommen. Es ist das große Verdienst SCHADES, daß er durch die physikalisch-chemische Untersuchung eines der wichtigsten pathologischen Prozesse, der Entzündung, deren sog. molekularpathologische Verhältnisse zu erkennen getrachtet hat, wobei zahlreiche Tatsachen ans Licht gekommen sind, die uns dem Wesen der Entzündung näher gebracht haben. Daß wir von den zahlreichen Gebieten der Pathologie, auf denen die physikalische Chemie große Ergebnisse gewonnen hat, gerade die Entzündung anführen, geschieht deswegen, weil sich unsere eigenen Untersuchungen, von denen ein Teil durch den Inhalt dieses Buches repräsentiert wird, auf diesem Gebiete bewegen.

Unsere Untersuchungen waren von der Ulcusfrage ausgegangen. Die erste Gruppe dieser Untersuchungen hat der eine von uns (BÁLINT) in seiner Monographie Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht, 1927, bereits veröffentlicht. Diese Untersuchungen, die teils in unmittelbaren Bestimmungen der aktuellen Reaktion des Blutes, teils in mittelbaren Bestimmungen der Reaktion der Gewebe nach verschiedenen Methoden bestanden, hatten uns zu der Schlußfolgerung geführt, daß die Ulcuskranken an einer konstitutionellen Diathese leiden, die die Entstehung, das Fortbestehen und zum Teil auch die klinischen Erscheinungen des Magengeschwürs erklärt, und die darin besteht, daß sich das Säurebasengleichgewicht dieser Personen nach der sauren Seite verschoben hat. Daß solche Verschiebungen sowohl unter physiologischen wie unter pathologischen Verhältnissen selbst bei sehr präziser Tätigkeit des Regulationsmechanismus zustande kommen können, darauf hat ebenfalls der eine von uns (BÁLINT) bereits hingewiesen, u. a. in seinem Bericht auf der 7. Tagung der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten im Jahre 1927, in dem er diese Regulationsstörungen mit dem Namen aktive Regulationsstörungen benannte. Von ihrer Bedeutung und ihrem Mechanismus, sowie auch davon, daß solche Verschiebungen auch auf konstitutioneller Grundlage zustande kommen können, wird in einem späteren Kapitel der Arbeit noch ausführlich die Rede sein.

Nachdem wir die Blut- und Gewebereaktion der Ulcuskranken saurer als normal gefunden hatten, galt es nun zu beweisen, daß zwischen dieser Verschiebung der Reaktion und der Entstehung resp. dem Fortbestehen des Geschwürs ein Zusammenhang besteht. Auf einen solchen schienen bereits die wohlbekannteste günstige Wirkung der Alkalitherapie auf



das Ulcus hinzudeuten, denn diese Therapie wirkt nicht durch Neutralisierung der Säure des Mageninhaltes; sie wirkt auch dann, wenn der Magen keine Säure absondert. Hierauf deuteten jedoch auch zahlreiche von uns ausgeführte klinische Untersuchungen — wenn auch nur mittelbar. Diese zeigten, daß jeder Einfluß, der auf das Magengeschwür günstig wirkt, sei er spontan oder durch Behandlung hervorgerufen, zugleich das Säurebasengleichgewicht des Ulcuskranken nach der alkalischen Seite verschiebt. So führen Atropin, Heteroproteintherapie, Röntgentherapie, und andererseits Blutung, Schwangerschaft, zu alkalischer Reaktionsverschiebung, wogegen Arbeit — eines der großen Hindernisse der Heilung des Magengeschwürs — saure Reaktionsverschiebung zur Folge hat. Auch die Tatsache der spontanen Periodizität des Säurebasengleichgewichtes bestätigt diese Annahme, denn der Zustand der Ulcuskranken weist in der Regel spontane Besserungen auf, die dann am häufigsten eintreten, wenn sich die Reaktion des Organismus wegen der spontanen Periodizität nach der alkalischen Seite verschiebt. All diese Beweise waren jedoch nur indirekter Art, und wir suchten Tatsachen, die die Bedeutung der sauren Reaktion für die Entstehung und das Weiterbestehen des Ulcus unmittelbar beweisen. Diesem Zwecke dienten unsere Untersuchungen an Patienten mit Ulcus cruris, bei denen wir durch Infiltration des Geschwürsgrundes mit alkalischer Lösung die Geschwüre rasch heilen sahen. Dasselbe Ziel verfolgten auch unsere Tierexperimente. An der Magenschleimhaut von Hunden erzeugten wir künstliche Substanzdefekte und säuerten dann die Tiere, die mit entsprechenden Kontrolltieren verglichen wurden, durch Einführung von Säure. Die Magenwunde eines gesäuerten Tieres zeigte wesentlich trägeres Heilungsbestreben als die des Kontrolltieres; während die Wunde des Kontrolltieres zuheilte, bot die des gesäuerten ein Bild, dem des menschlichen Ulcus vergleichbar, und die mikroskopische Untersuchung stellte fest, daß die Entwicklung der Fibroblasten, der jungen Blutgefäße, der Granulation, wesentlich hinter den entsprechenden Vorgängen im Kontrolltiere zurückgeblieben war. Zu einem ähnlichen Ergebnis führten auch unsere Untersuchungen an Kaninchen über die Heilung von künstlichen Substanzdefekten der Haut bei Verschiebung der Reaktion der Tiere in verschiedener Richtung. Auf die histologische Seite dieser Untersuchungen kommen wir übrigens noch zurück.

Durch all diese Untersuchungsergebnisse fanden wir uns zu dem Schlusse genötigt, daß die mangelhafte Heilungstendenz des menschlichen Magengeschwürs in der Verschiebung der Reaktion des Blutes und der Gewebe ihre Wurzel habe, und daß alkalische Reaktion überhaupt eine der Bedingungen der Heilung von Substanzdefekten sei.

Diese unsere Schlußfolgerung, und zwar ihr zweiter, allgemeinerer Teil, schien jedoch nicht ganz in Einklang zu stehen mit den einschlägigen Angaben der Literatur. Andererseits waren wir uns bewußt, daß wir

weiterer Beweise bedurften, obgleich feststand, daß die Heilung des Geschwürs durch Alkalisieren gefördert, die Wundheilung durch saure Reaktion gehindert wird, und obgleich sich die Reaktion des Blutes und der Gewebe bei Ulcuskranken saurer als bei Normalen erwiesen hatte. Solcher Beweise bedurften wir um so notwendiger, als die Verschiebung, wenn auch in einzelnen Fällen erheblich, in einer großen Zahl von Fällen mäßig zu nennen ist.

Aus diesen Gründen mußten wir unsere Versuche durch neue ergänzen.

Was vor allem die Angaben der Literatur über das Verhältnis der Entzündung zum Säurebasengleichgewicht betrifft, so sind es kurz folgende: LUTHLEN hat in Tierexperimenten nachgewiesen, daß die Art, wie die Haut auf äußere Entzündungsreize reagiert, je nach der Ernährungsweise verschieden ist. Hatte er dem Tier eine Zeitlang Salzsäure gegeben, so antwortete die Haut auf Reize, die sie sonst ohne Schaden ertrug, mit Rötung, Schwellung und Blasenbildung. Saure Ernährung (Hafer) steigerte gleichfalls die Entzündungsbereitschaft der Haut, während alkalische von entgegengesetzter Wirkung war. Ähnlich wie diese wirkte es auch, wenn  $\text{CaCl}_2$  in den Organismus eingeführt wurde, welcher Stoff nach LUTHLEN alkalische Reaktion hervorrufen soll. Dasselbe fanden CHIARI und JANUSCHKE in ihren Versuchen an der Bindehaut des Auges. K. FÜRST kam zu entgegengesetzten Resultaten. Nach ihm wirken Salzsäure und  $\text{CaCl}_2$  in demselben Sinne auf das Säurebasengleichgewicht, beide verschieben es nach der sauren Seite, und dies sei der Grund gewesen, weswegen die Haut weniger intensiv auf Entzündungsreize reagierte.

Am Menschen hat WIRTZ ähnliche Versuche ausgeführt. Er untersuchte das Verhalten der Haut der beiden Unterarme, wenn sie sauer und wenn sie alkalisch reagierte, indem er diese Verschiedenheit der Reaktion durch feuchtes Galvanisieren hervorrief; die beiden Hände und Unterarme der Versuchsperson kamen in die mit körperwarmem Wasser gefüllten Becken eines galvanischen Bades und durch diese wurde ein galvanischer Strom geleitet; je nachdem, wo die Pole angebracht wurden, gelang es so durch Elektrolyse des Wassers saure resp. alkalische Ionen in die Haut einzuführen. An heiler Haut fand WIRTZ, daß die von der Anode ausgehende saure Verschiebung fleckige arterielle Rötung, die von der Kathode bewirkte alkalische hingegen diffuses venöses Erythem erzeugte. An Hautflächen, die zuvor mit Höhensonne bestrahlt worden waren, kam die Rötung im galvanischen Bade auf der sauren Seite früher zustande als auf der alkalischen und war dort auch intensiver. Aus seinen Versuchen hat sich also ergeben, daß saure Reaktion der Haut entzündungsfördernd, alkalische dagegen entzündungshemmend wirkt.

Von einer ganz anderen Seite her ist die Frage von SAUERBRUCH und seiner Schule, insbesondere von HERRMANNSDORFER, in Angriff

genommen worden. Indem diese Autoren den Einfluß der Ernährung auf die Wundheilung untersuchten, fanden sie, daß bei saurer Ernährung die Wunde schneller heilt; das Wundsekret nimmt ab, zuweilen bis zur Trockenheit, die Wunde schrumpft rasch, die Granulationen nehmen zu, die Wunde verliert ihren üblen Geruch. Alkalische Ernährung ruft starke Sekretion hervor, die Granulationen schwellen an, werden glasig, zuweilen mißfarbig; die Umgebung der Wunde wird mitunter ödematös, auf den Granulationen bildet sich ein grauer, schleierartiger pseudomembranöser Belag; die reichlich nässende Wunde nimmt in solchem Fall einen eigentümlichen, süßlichen, fauligen Geruch an; neugebildetes Epithel geht manchmal zugrunde, so daß die Wunde größer wird; eine schon abgegrenzte Entzündung schreitet fort.

Auf diesen Beobachtungen fußend nimmt SAUERBRUCH den Standpunkt ein, daß die Entzündungsazidose eine Schutzeinrichtung des Organismus sei und kein Intoxikationsvorgang.

Die Untersuchungen, die HERRMANNSDORFER zur Nachweisung des Einflusses der sauren resp. alkalischen Ernährung vorgenommen hat, waren sehr ausgedehnt. Was die Wunde selbst betrifft, so wurde ihrer klinischen Beobachtung eine Prüfung des Verhaltens der Bakterienflora und namentlich ihrer Virulenz angeschlossen. Den Einfluß der Ernährung auf das Säurebasengleichgewicht des Organismus stellte HERRMANNSDORFER durch Untersuchung der aktuellen Blutreaktion, der Alkalireserve, der Reaktion des Wundsekretes, der aktuellen Reaktion des Harnes, seines Gehaltes an Mono- und Diphosphat sowie an Ammoniak fest. Das bedeutungsvollste Ergebnis dieser Untersuchungen besteht darin, daß saure Nahrung den Gehalt des Blutes an Reservealkali vermindert; die Reaktion des Blutes zeigte keine Verschiebung nach der sauren Seite, wie das schon seit den Untersuchungen von HASSELBALCH zu erwarten war, doch bewegten sich diese Werte unterhalb des Mittels. Die saure Ernährung hat also keine Wirkung durch Verschiebung der Reaktion des Organismus entfalten können, einen gewissen Einfluß mag sie aber dennoch ausgeübt haben. Bei den Entzündungsvorgängen wird viel Säure gebildet, und die Pufferwirkung des Blutes und der Gewebe strebt diese zu neutralisieren; nimmt jedoch die Alkalireserve ab, so wird auch die Pufferwirkung schwächer, und so kann die lokale Acidose des Entzündungsvorganges gesteigert werden. In dieser mittelbaren Säurewirkung bestünde also die günstige Bedingung, die die Heilung der Wunde fördern soll.

Diesen günstigen Einfluß der sauren Reaktion auf die Wundheilung haben auch andere Chirurgen beschrieben. So hatte CLAIRMONT gute Erfolge mit der Darreichung von Salzsäure, namentlich bei Wunden, die mit Staphylokokkus oder Koli infiziert waren; bei Streptokokkeninfektion konnte er kein sicheres Resultat gewinnen.

JALKOWITZ und SCHOSSERER sahen (an der EISELSBERGSchen Klinik) von der Darreichung von Ammoniumchlorid eine gute Wirkung bei

offenen akuten Entzündungsprozessen. Fortschreitende Infektionsvorgänge kamen zum Stillstand und bildeten sich zurück, langwierige, mit speckigem Belag bedeckte Panaritien reinigten sich usw.

SAUERBRUCH hat des weiteren in Gemeinschaft mit HERRMANNSDORFER und GERSON auch tuberkulöse Vorgänge teils durch Säuren der Nahrung, teils durch ein saures Salzgemisch günstig zu beeinflussen versucht, was nach ihren Beobachtungen auch gelungen ist.

Diese chirurgischen Erfahrungen scheinen auf den ersten Blick mit unseren Resultaten sowie auch denen anderer in offenem Gegensatz zu stehen. Während unsere Untersuchungen zeigen, daß saure Reaktion der Heilung von Geschwüren resp. Substanzdefekten hinderlich ist, wird nach den Untersuchungen der Chirurgen die Heilung durch saure Reaktion gefördert; während nach WIRTZ und anderen die saure Reaktion die Entzündungsbereitschaft steigert, ist sie nach den Chirurgen eine der Bedingungen der Heilung. Diesen Gegensatz zu überbrücken sind v. GAZA und BRANDI bemüht; es gelang diesen Autoren, akute Entzündungen mit alkalischer Lösung (sekundärem Natriumphosphat) zur Rückbildung zu bringen. Nach ihnen soll auf die Heilung akuter Entzündungen die alkalische, auf die von chronischen die saure Reaktion günstig wirken.

Unserer Meinung nach müssen bei der Beurteilung der Frage verschiedene Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Vor allem der, daß sich die Untersuchungen der Chirurgen auf ganz anderen Bahnen bewegten als die unseren, wenn sich auch beide letzten Endes dasselbe Ziel gesteckt hatten: die Heilungstendenz der Wunden zu beeinflussen. Wenn die Chirurgen die Reaktion veränderten, so galt dies den Krankheitserregern, wie sich denn auch HERRMANNSDORFER hauptsächlich mit der Bestimmung der Virulenz der Krankheitserreger befaßt hat, indem er die Frage in der Form aufstellte, ob verschiedene Ernährung die Menge, Art und Angriffskraft der Wundkeime beeinflusse. Nach ihm macht die saure Reaktion die Gewebe saftärmer, und dieser Umstand vermindert die Bakterienflora und ihre Virulenz; d. h. es wäre bei der gegenseitigen Beeinflussung der Wundfläche und der Bakterien der Zustand der Gewebe das Primäre und Bedeutungsvollere. Wie er sagt, ist BRUNNER auf unrechtem Wege, wenn er behauptet, daß die klinischen Erscheinungen einer infizierten Wunde je nach dem Zustande der Bakterienflora wechseln; seiner Ansicht nach richtet sich der Keimgehalt nach dem Saftreichtum, wenn auch nicht geleugnet werden könne, daß reichliche Bakterienentwicklung ihrerseits auf das Nässen der Wunde und auf ihr Aussehen Einfluß hat. Es mag sich damit wie immer verhalten, wahrscheinlich ist es so, daß man durch die Veränderung der Reaktion zunächst auf die Krankheitserreger einwirkt, und erst indirekt, durch ungünstige Beeinflussung ihrer Lebensbedingungen, auf die Wundheilung.

Daß sich dies so verhält, dürfte am klarsten aus den Erfahrungen CLAIRMONTS hervorgehen, der, wie gesagt, bei Wundinfektionen durch Staphylokokkus und durch Koli gute Erfolge von der Säuerung sah, bei Streptokokkeninfektionen dagegen nicht. Staphylokokken und Koli erweisen sich nämlich in der Kultur gegen Säuerung viel empfindlicher als die relativ säurefesten Streptokokken.

MICHAELIS und viele andere haben darauf hingewiesen, welch großen Einfluß auf die Entwicklung der Bakterien die H-Ionenkonzentration des Nährbodens ausübt, ja nach KEYSER und ORNSTEN fällt der H-Ionenkonzentration sogar eine entscheidende Rolle bei der Vernichtung der Bakterien zu, wie auch die verschiedenen Desinfizienten bei verschiedenen  $p_H$  am besten wirken.

SCHADE und CLAUSSEN haben die Entwicklungsverhältnisse des Tuberkelbacillus mit exakter Methodik verfolgt und fanden, daß die optimale Reaktion für seine Entwicklung mit der der akuten Entzündung übereinstimmt; sie bewegt sich zwischen  $p_H = 6,2$  und  $p_H = 6,9$ .

Die Ergebnisse dieser unter sehr strengen Vorsichtsmaßregeln ausgeführten Bakterienzuchtversuche von SCHADE und CLAUSSEN werden auch durch klinische Beobachtungen gestützt; so führen die Autoren z. B. die Tatsache an, daß im Eiter tuberkulöser Coxitis, wenn sie mit starker Entzündung einhergeht, Tuberkelbacillen oft in großer Menge zu finden sind, während solche in kalten Abscessen, deren H-Ionenkonzentration weit niedriger ist ( $p_H = 7,21$ ), bekannterweise nur sehr spärlich angetroffen werden.

Die normale Reaktion des Organismus ist also ungünstig für die Entwicklung des Tuberkelbacillus, die gefördert wird durch alles, was Acidose hervorruft; hierin sehen SCHADE und CLAUSSEN den Grund, weswegen z. B. die gemischten Infektionen sowie evtl. auch abakterielle Entzündungen (einfache Erkältungskatarrhe) dem tuberkulösen Organismus schaden. Unzweifelhaft haben wir teilweise hierin auch die Erklärung dafür zu suchen, daß körperliche Arbeit ungünstig und Ruhe günstig auf den tuberkulösen Vorgang wirkt.

Schon diese Tatsachen lassen es fraglich erscheinen, ob die gute Wirkung, die SAUERBRUCH, HERRMANNSDORFER und GERSON an Tuberkulösen beobachtet haben, der Säuerung des Organismus — sofern es durch ihr Verfahren gelungen ist, eine solche hervorzurufen — oder anderen Einflüssen zuzuschreiben sei.

Über die Entwicklungsverhältnisse der übrigen Bakterien im Zusammenhang mit der H-Ionenkonzentration des Nährbodens liegen ebenfalls einzelne Angaben vor, wenn auch keine so exakten, wie die von SCHADE und CLAUSSEN. So hat DERUBY für zahlreiche Bakterien die Reaktionsbreite ermittelt, innerhalb deren das betreffende Bakterium entwicklungsfähig ist, sowie auch die Reaktion festgestellt, bei der die Entwicklung am besten vor sich geht. Aus diesen Untersuchungen ist

zu ersehen, daß beispielsweise das Entwicklungsoptimum für den Streptokokkus bei viel höherer H-Konzentration liegt ( $p_H = 6,2 - 7,0$ ) als für den Staphylokokkus ( $p_H = 7,2 - 7,6$ ). Vielleicht liegt hierin der Grund, weshalb CLAIRMONT eine günstige Wirkung der sauren Ernährung eher bei Staphylokokkeninfektionen beobachten konnte als bei Streptokokkeninfektionen, da ja bei diesen durch die Säuerung die Reaktion der Gewebe der optimalen Reaktion des Bacteriums noch näher gebracht wurde.

Werden also die Lebensbedingungen der Krankheitserreger durch Veränderung der Reaktion im Wege der Ernährung oder auf andere Weise ungünstig beeinflußt, so mag dies — wofern sich die Resultate der bisherigen Untersuchungen auch weiter bestätigen — gute Erfolge für die Wundheilung mit sich bringen, falls man bei solcher Veränderung der Reaktion ganz individuell vorgeht und das Entwicklungsoptimum der betreffenden Bakterien im Auge behält; doch gibt dies andererseits gar keinen Aufschluß darüber, bei welcher Reaktion die entzündeten Gewebe am besten heilen. Vermindern wir die Vitalität des Krankheitserregers oder vernichten ihn, so heilt die Wunde, doch besagt dies noch nicht, daß die Heilung deswegen eingetreten sei, weil die künstlich erzeugte Änderung der Reaktion die Heilungstendenz der Gewebe gefördert habe. Diese Versuche der Chirurgen sind also nicht ganz geeignet, die Frage zu entscheiden, welche die optimale Reaktion für die Wundheilung ist, weil in diesen Versuchen nicht nur die beiden Faktoren mitwirken, um die es sich hier handelt: die Reaktion und die Wundheilung, sondern auch eine dritte Unbekannte: die Virulenz der Bakterien.

Mit Recht bemerkt also WIRTZ: „Man muß die Frage der *Entzündungsbeeinflussung* durch Säuerung und Alkalisierung von der der Heilung einer Infektionskrankheit oder einer Wundinfektion trennen.“

Der andere Gesichtspunkt, den wir zu berücksichtigen haben, wenn wir den Einfluß der verschiedenen Reaktionen auf den Entzündungsvorgang beurteilen und so die Resultate in Einklang bringen wollen, ist der, in welcher Phase der Entzündung der Einfluß der Reaktionsänderung untersucht worden ist. Die Entzündung hat eine dissimilative und eine assimilative Phase, und die biologischen Verhältnisse dieser beiden können nicht dieselben sein.

Wir möchten hier nicht auf die noch schwebenden Diskussionen eingehen, die sich mit der Feststellung des Begriffes der Entzündung beschäftigen und zur Aufstellung der Begriffe *Entzündung* und *entzündliche Krankheit* geführt haben. Nur den örtlichen Entzündungsprozeß wollen wir ins Auge fassen, der die Summe bestimmter Reaktionsvorgänge darstellt und von einer Gewebsschädigung hervorgerufen wird. Diese Gewebsschädigung ist es, welche die dissimilative Phase der Entzündung einleitet: infolge der Gewebsschädigung kommt es zu örtlich gesteigertem und verändertem Stoffwechsel; saure Produkte werden

angehäuft; die H-Ionenkonzentration der entzündlichen Säfte wird stark in die Höhe getrieben, so hoch, daß sie das Fünzigfache des normalen Wertes erreichen kann. So entsteht am Orte der Entzündung eine bedeutende lokale Acidose, zu deren Ausgleich der am Orte selbst zur Verfügung stehende Regulationsapparat des Organismus (Pufferfähigkeit des Blutes und der Gewebe) nicht genügt. Der Gewebszerfall ruft jedoch auch noch andere physikalisch-chemische Veränderungen hervor. Wegen des Zerfalles der großen Molekel zu kleinen häufen sich die gelösten Molekel an. Dadurch wird der osmotische Druck bedeutend — in extremen Fällen bis auf 11 Atmosphären — gesteigert. Infolge der gesteigerten Zersetzung erhöht sich die Wärmeproduktion. Durch all diese Veränderungen werden also die physikochemischen Konstanten des Organismus verschoben, Isoionie, Isotonie und Isothermie aufgehoben. Zu diesen Veränderungen kommt noch, daß sich die Gewebs-säfte mit verschiedenen Zersetzungsprodukten des Stoffwechsels beladen (Hyperpoikilie nach SCHADE), was, wie wir sehen werden, für die Weiterentwicklung des entzündlichen Prozesses ebenfalls von Bedeutung ist. Die Summe dieser Störungen wird von SCHADE, dem wir diese Resultate hauptsächlich verdanken, Hyperplethie genannt. Sie erklären zum großen Teil, wenn auch nicht völlig — darin stimmen wir MARCHAND bei — die klinischen Erscheinungen der Entzündung, und werfen andererseits ein gewisses Licht auf die weitere Entwicklung des Entzündungsvorganges. Der Gewebsschädigung folgen Erweiterung der Capillaren, Stase, Exsudation, Leukocytenauswanderung. Diese Erscheinungen kennen wir als alterative resp. exsudative Prozesse. v. GAZA hat sie in ihrer Gesamtheit mit dem Namen der dissimilativen Phase bezeichnet. Auf diese folgt der Ersatz des zugrunde gegangenen Gewebes, der granulative, also proliferierende Vorgang, der den assimilativen Teil des Entzündungsprozesses ausmacht. In der dissimilativen Phase beherrschen, wie gesagt, gewisse physikochemische Veränderungen die Situation; und in der assimilativen ist es nicht anders. SCHADE sagt: „Selbst in den proliferierenden Zellvorgängen bei der Entzündung wird man auf Grund zahlreicher physikochemischer Beobachtungen über die Förderung von Fortpflanzungs- und Wachstumserscheinungen an tierischen Zellen es als wahrscheinlich bezeichnen müssen, daß sie eine physikochemische Bedingtheit ihrer Genese besitzen.“ Nun sind aber die beiden Phasen einander entgegengesetzt. Zugrundegehen von Gewebe in der einen, Gewebsbildung in der andern, Zerstörung in der einen, Aufbau in der andern. Wir müssen es von vornherein für wahrscheinlich halten, daß die begleitenden physikochemischen Veränderungen einander entgegengesetzt sein müssen.

Wie verhält es sich nun mit unserer Kenntnis dieser physikochemischen Veränderungen und ihrer Wirkung? Wie schon gesagt, sind diese Veränderungen verschiedener Art, und es unterliegt keinem Zweifel, daß jede von ihnen mehr oder weniger am Zustandekommen der

entzündlichen Erscheinungen teil hat (so z. B. die Steigerung des osmotischen Druckes an der Exsudation). Auf all das wollen wir jedoch nicht eingehen, wollen uns vielmehr speziell mit der Bedeutung der Hyperkonzentration der Wasserstoffionen im Rahmen des Entzündungsvorganges befassen.

Daß die H-Ionenkonzentration entzündlicher Säfte und entzündeter Gewebe sehr hoch ist, kann bereits als eine von vielen Untersuchern festgestellte Tatsache betrachtet werden. Diese Acidose ist eine Folge des gesteigerten und veränderten Stoffwechsels der Gewebe, gehört also zu den ersten Erscheinungen der Entzündung; unzweifelhaft scheint es jedoch, daß diese Acidose bei der Entstehung weiterer entzündlicher Erscheinungen eine wesentliche Rolle spielt, wenn sie auch nicht allein dafür verantwortlich ist.

Nach SCHADE wirkt die H-Hyperionie vor allem erweiternd auf die Gefäße, insbesondere die Capillaren; dann macht sie die Gefäßwand durch Veränderung ihrer Kolloide, durch Kolloidauflockerung, durchlässig, so daß vor allem das Albumin, dann das Globulin und schließlich auch das Fibrinogen durchtritt: so entsteht das Exsudat. Nach SCHADE wären also die Hyperämie und die Exsudation Folgen der Wasserstoff-Hyperionie. Nach v. GAZA verursacht die H-Hyperionie den Entzündungsschmerz und wirkt außerdem auch beschleunigend auf die Autolyse des Gewebes in der dissimilativen Phase.

Auch ROHDE hat gefunden, daß die Säureanhäufung den Gewebszerfall begünstigt. Daß die H-Hyperionie bei der Entstehung der entzündlichen Erscheinungen, insbesondere der Hyperämie und der Exsudation, eine so wesentliche Rolle spiele, wird von einzelnen bestritten.

GROLL und SIEGEL fanden in ihren Versuchen, daß hochgradige H-Hyperionie in entzündetem Gewebe nur dann zustande kommt, wenn der Kreislauf bereits aufgehört hat und die Gewebe schon sehr gelitten haben. Nach ihnen kann die H-Hyperionie nicht die Ursache der entzündlichen Erscheinungen sein, sondern eine Parallelerscheinung oder eine Folge dieser, wenn sie auch, sobald sie sich einmal eingestellt hat, diese zu steigern imstande ist. Ähnlich stellen sich v. GAZA und HERXHEIMER den Zusammenhang vor.

GRÄFF mißt der gesteigerten H-Ionenkonzentration große Bedeutung für die Wanderung der Leukocyten bei. Daß bei der Wanderung der Leukocyten physikochemische Einflüsse eine Rolle spielen, kann als sicher gelten; am wichtigsten ist dabei die Veränderung der Oberflächenspannung: die Leukocyten, die in den Gefäßen aus anderen Gründen (wegen der Langsamkeit der Strömung) wandständig werden, führen ihre amöboide Bewegung in der Richtung aus, aus der ihnen die oberflächenspannungsvermindernden Substanzen entgegenströmen. Solche sind in den Gewebszerfallsprodukten enthalten, die die Hyperpoikilie SCHADES ausmachen. GRÄFF aber stellt die Wasserstoff-Hyperionie in



den Mittelpunkt aller Erscheinungen, die bei der Auswanderung der Leukocyten aus den Gefäßen in die Gewebe eine Rolle spielen. Den Ausgangspunkt seiner Theorie bildet der Leukocytenring der Nabelschnur, der seiner Meinung nach daher rührt, daß das Fruchtwasser saurer ist als das Blut; die gesteigerte H-Ionenkonzentration sei es, die die Chemotaxis verursache, die Oberflächenspannung der Leukocyten verändere und dadurch die amöboide Wanderung der Leukocyten hervorrufe.

Zur Stützung seiner Theorie führt GRÄFF noch viele andere experimentelle und pathologische Argumente an und kommt zu dem Schluß, daß sämtliche Momente der Leukocytenwanderung (auch das Wandständigwerden im Innern der Gefäße) unter allerlei verschiedenen Umständen vom Aciditätsgefälle hervorgerufen werden.

FERINGA ist durch seine Versuche zu ähnlichen Ergebnissen gekommen. Er spritzte Kaninchen flüssige Substanzen verschiedener chemischer Konstitution in die Bauchhöhle und stellte fest, daß diese dort saurer werden und Leukocyten zur Auswanderung veranlassen; diese Emigration blieb jedoch aus, wenn er durch Zusetzung von Alkali das Sauerwerden der injizierten Flüssigkeit verhinderte. Seiner Meinung nach kann die Leukocytenwanderung nicht von Chemotaxis herrühren, da Stoffe der verschiedensten chemischen Konstitution dieselbe Wirkung haben; vielmehr sei es das Aciditätsgefälle, das die Emigration in Gang bringe, und zwar dadurch, daß es eine Potentialdifferenz erzeuge, wie sie im Organismus auch zwischen Blut und Exsudat zustande komme.

GROLL und SIEGEL haben durch Iontophorese Veränderungen der H-Ionenkonzentration erzeugt und im Gegensatz zu GRÄFF gefunden, daß das Aciditätsgefälle weder am Ort der Entzündung, noch sonst irgendwo in den Geweben Leukocytenauswanderung hervorrief.

Aus den angeführten Daten müssen wir also schließen, daß die Rolle der H-Hyperionie bei der Entstehung der entzündlichen Erscheinungen nicht ganz geklärt ist; doch betrifft dieser Mangel an Klarheit hauptsächlich die Frage, ob die Acidose die einzige Ursache gewisser Erscheinungen ist oder nur unterstützend dabei mitwirkt. Daß sie jedoch bei den alterativen und exsudativen Erscheinungen der Entzündung eine wesentliche Rolle spielt, unterliegt keinem Zweifel. Hierfür sprechen auch all die Versuche — vor allem die oben genannten von WIRTZ —, die eine Steigerung der Exsudation unter Säurewirkung ergeben haben.

Weniger bekannt sind die physikochemischen Verhältnisse, die im proliferativen, also assimilativen Stadium der Entzündung herrschen. Untersuchungen zur Klärung der physikochemischen Beziehungen der proliferativen Prozesse liegen kaum vor. Dies ist auch verständlich, wenn wir die Schwierigkeiten erwägen, die sich einer direkten Bestimmung der Reaktion des neu entstehenden Gewebes entgegenstellen. Wie schon erwähnt, sagt auch SCHADE nur so viel, daß unzweifelhaft auch

das proliferative Stadium der Entzündung seine besonderen physikochemischen Bedingungen habe.

MELCHIOR und RAHM, sowie HERTZEN und NISNIEWITSCH haben nachgewiesen, daß zwischen der Mitte des granulierenden Gewebes und seinem Rande resp. der Haut eine Potentialdifferenz besteht, die einen Aktionsstrom in dem Sinne hervorruft, daß die Kathode des Stromes der Mitte des granulierenden Gewebes entspricht, seine Anode hingegen dem Wundrande resp. der Haut. Dieser Strom wurde mit zunehmender Intensität des Granulationsvorganges stärker. Andererseits konnte durch künstliche Steigerung der Potentialdifferenz mit Hilfe eines gleichgerichteten Stromes auch die Granulation verstärkt werden. Da die Kathode alkalische Reaktionsverschiebung bewirkt, scheint es unzweifelhaft, daß die Reaktion der granulierenden Wunde im Verhältnis zu der der Umgebung nach dem Alkalischen zu verschoben ist und daß eine Steigerung dieser alkalischen Reaktion zur Steigerung der Granulation führt.

Zu einem ähnlichen Resultat ist der eine von uns (BÁLINT) bei seinen Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus gelangt, wenn auch zum Teil auf indirektem Wege. Er fand nämlich, daß die Heilung von künstlichen Substanzdefekten im Magen oder an der Haut wesentlich zurückblieb, wenn das Säurebasengleichgewicht der Tiere durch Einführung saurer Lösungen nach der sauren Seite verschoben wurde, daß sie jedoch sofort in Gang kam, wenn man die Säuerung aufhob oder wenn das Tier alkalische Lösungen erhielt. An niederen Lebewesen ist die anspornende Wirkung des OH-Ions auf die proliferativen Vorgänge, wie erwähnt, schon von LOEB und anderen nachgewiesen worden.

Für eine solche sprechen aber auch die klinischen Erfahrungen. Das assimilative Stadium der Entzündung, das die Ersetzung des durch Gewebeerstörung erzeugten Substanzdefektes, also die Heilung, hervorbringt, steht in umgekehrtem Verhältnis zum dissimilativen. So lange Gewebszerstörung, Exsudation, Leukocytose anhalten, bleibt die Ersetzung des Gewebes aus, und die Bildung der Bindegewebsfasern, die die vollkommene Heilung, die Vernarbung, einleitet, kommt nicht in Gang. Die Bildung dieser sog. paraplastischen Substanzen wird also durch den abbauenden Prozeß gehindert, dessen Ablauf saure Reaktion zur Voraussetzung hat. All dies spricht also dafür — was wir im Rahmen dieses Buches weiter beweisen werden —, daß die alkalische Reaktion eine Bedingung des assimilativen Stadiums der Entzündung ist. Hier taucht jedoch ein anderes höchst wichtiges Problem auf: die Frage des formativen Reizes.

Diese Frage beschäftigt die Pathologen und Biologen schon sehr lange, und es ist eine gewaltige Literatur darüber entstanden. Es kann nicht Zweck dieser Arbeit sein, diese ganze Literatur zu erörtern, auf

einzelne wichtigere Angaben müssen wir jedoch um so mehr hinweisen, als v. GAZA den formativen Reiz in der sauren Reaktion zu finden meint. Die Annahme VIRCHOWS, daß der Reiz, der die Entzündung verursacht, zugleich der formative sei, kann nach den Untersuchungen von WEIGERT, RIBBERT, HERXHEIMER und den neueren biologischen Feststellungen nicht aufrechterhalten werden.

Zahlreiche Untersuchungen haben es wahrscheinlich gemacht, daß gewisse endokrine Drüsenprodukte einen formativen Reiz auf bestimmte Gewebe ausüben können. Am schönsten beweist dies der Versuch von STARLING, der durch Einspritzung von Embryo-Preßsaft Hypertrophie der Brustdrüsen an jungfräulichen Tieren erzeugt hat. Außer diesen Stoffen, die GLEY Hormozone genannt hat, gibt es jedoch unzweifelhaft auch solche, die keine sog. endokrinen Produkte sind, sondern durch den Zellstoffwechsel, evtl. bei der Zerstörung der betreffenden Zellen, entstehen (GLEYS Parhormone), und einen formativen Reiz ausüben können. Dies kann unter den übersichtlichsten Verhältnissen, z. B. in Gewebezüchtungsversuchen, nachgewiesen werden. So hat CARRELL gezeigt, daß die Vermehrung der Fibroblasten durch Leukocytenstoffe wesentlich gefördert werden kann. Durch diese Untersuchung wie durch zahlreiche andere ist die WEIGERTSche Annahme gestützt worden, daß der Reiz, der im Rahmen der entzündlichen Prozesse den proliferativen Vorgang anregt, nicht der Entzündungsreiz selber sei, sondern die dadurch bewirkte Gewebszerstörung — wenngleich WEIGERT nicht an eine Wirkung der so entstandenen Stoffwechselprodukte gedacht hat, sondern, wie auch RIBBERT, den Vorgang mehr mechanisch auffaßte. Daß die Produkte des Gewebszerfalles einen formativen Reiz ausüben, wird eigentlich durch die Versuche von HABERLAND am exaktesten dargetan. Aus seinen Versuchen wissen wir, daß beim Verletzen von Pflanzengeweben (Kohlrübenknollen, Laubblättern) Stoffe entstehen, die aus den verletzten Zellen in die benachbarten Gewebe diffundieren und dort Zellteilung hervorrufen. Eben solche Stoffe bilden sich auch bei der spontanen oder künstlich erzeugten Autolyse von Geweben, und HABERLAND gelang es auch, diese Stoffe zu extrahieren. Er nannte sie Wundhormone oder Nekrohormone. Nach HABERLAND wird übrigens auch die Teilung der Eizelle teils durch das eingedrungene Spermatozoon, teils durch die Abbauprodukte des dadurch verletzten Eies ausgelöst. Es unterliegt keinem Zweifel, daß sich ähnliche Stoffe auch im tierischen Organismus bilden, und der Gedanke liegt sehr nahe, daß auch bei den entzündlichen Prozessen die durch den Gewebszerfall erzeugten Abbaustoffe den Reiz repräsentieren, der die Ersetzung des Gewebes anregt. FREUND hat durch Gewebszerfall entstehende, mit Alkohol aus dem Serum extrahierbare Stoffe nachgewiesen, die auf die Endorgane des autonomen Nervensystems eine pharmakodynamische Wirkung ausüben und den Organismus umstimmen. Wahrscheinlich sind diese Substanzen den von HABERLAND entdeckten ähnlich. Auf

diese Untersuchungen FREUNDS kommen wir in einem späteren Kapitel noch ausführlicher zurück.

Lange Zeit war es fraglich, ob gewisse Strahlungen (Röntgen, Radium) als formative Reize wirken können. Es hat sich jedoch herausgestellt (CASPARI, CREPA u. a.), daß sie nicht direkt wirken, sondern den formativen Reiz erst auf dem Umwege über die Zellschädigung entstehen lassen. Aus diesen Untersuchungen folgt also, daß, wie dies unter den Klinikern besonders BIER behauptet hat, der assimilative Vorgang der Entzündung durch die entzündlichen Stoffwechselprodukte angeregt wird, die während der dissimilativen Phase entstanden sind. Daß diese stark sauer reagieren, steht außer Zweifel, und so mag die Annahme v. GAZAS richtig erscheinen, daß der formative Reiz hauptsächlich in der sauren Reaktion zu suchen ist, eine Ansicht, womit die klinische Beobachtung v. GAZAS und BRANDIS im Einklang steht, daß bei chronischen ulcerösen Prozessen die Granulation durch Säurewirkung vermehrt werden kann. Eine solche Wirkung der Säure ist jedoch schon aus dem Grunde nicht unzweifelhaft erwiesen, weil — wie schon gesagt — Wasserstoff-Hyperionie die Gewebsautolyse zu steigern vermag, und daher, wenn bei entzündlichen Vorgängen die saure Reaktion der Neubildung von Gewebe förderlich ist, diese Wirkung auch eine mittelbare sein kann, dadurch, daß die Säure durch Steigerung des Gewebszerfalles zur Bildung neuer Wundhormone geführt hat. Daran muß um so mehr gedacht werden, als H. REICHE (ein Schüler HABERLANDS) nachgewiesen hat, daß der Gewebssaft nur dann einen formativen Reiz ausübt, wenn er nicht filtriert ist, also Gewebsteilchen enthält.

Aber selbst wenn es stimmt, daß die saure Reaktion — sei es direkt, sei es, was wahrscheinlicher ist, indirekt — als formativer Reiz wirkt, so ist damit noch nicht gesagt, daß die herrschende Reaktion beim proliferativen Prozeß die saure ist, d. h. daß sich dieser Prozeß bei saurer Reaktion abspielt, um so weniger, als es, wie schon bemerkt, gar nicht einmal wahrscheinlich ist, daß zwei so entgegengesetzte Vorgänge, wie der Ab- und der Aufbau von Gewebe, ähnliche physikochemische Verhältnisse schaffen oder erfordern.

Sicher ist also, daß die Wasserstoff-Hyperionie, die in der ersten, sog. dissimilativen Phase der Entzündung entsteht, die Erscheinungen dieser Phase wesentlich mit erzeugen hilft.

Welchen Einfluß aber eine künstliche Steigerung der sauren Reaktion auf die Erscheinungen dieser Phase ausübt, und welche Reaktion die *assimilative* Phase beherrscht, resp. welche Reaktion als Bedingung des proliferativen Vorganges zu gelten hat, blieb bisher ungeklärt.

Der Lösung dieser Fragen wollen die Versuche dienen, die den Inhalt der vorliegenden Arbeit ausmachen.

## II. Neuere Untersuchungen an Ulcuskranken.

Wie im vorhergehenden Kapitel gesagt wurde, gingen unsere Untersuchungen von der Ulcusfrage aus. Mit Hilfe einer Methodik (HOLLÓ-WEISS<sup>1</sup>), die Serienuntersuchungen möglich macht, haben wir sehr zahlreiche Ulcusranke in bezug auf ihr Säurebasengleichgewicht durchgeprüft. — Als Resultat der Untersuchung von 89 Ulcuskranken und 77 normalen Personen stellte sich heraus, daß von den Ulcuskranken 92,3% einen  $p_H$ -Wert unter dem mittleren aufweisen und nur 7,7% einen höheren als dieses Mittel, während sich die H-Ionenkonzentration des Blutes normaler Menschen zwischen  $p_H = 7,54$  und  $p_H = 7,64$  bewegt, und zwar derart, daß 50% unter dem Mittelwert (7,59) liegen, also ebenso viele darüber. Von den 92,3% hatten 25,8% einen  $p_H$ -Wert, der noch tiefer lag (bis zu 7,46), als selbst der niedrigste der normalen (7,54).

Durch Berechnung von Mittelwerten fanden wir, daß die aktuelle Blutreaktion normaler Personen im Mittel  $p_H = 7,59$  beträgt, die von Ulcuskranken dagegen 7,55.

Seit dem Erscheinen der Monographie, die diese Daten enthält (BÁLINT: Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht), haben wir noch mehrere Fälle in ähnlicher Richtung untersucht. Die folgende Abb. 1 zeigt das Verhalten der Reaktion beim Normalen und beim Ulcuskranken.

Wir konnten zeigen, daß Ulcusranke die alkalischen Valenzen weniger prompt ausscheiden als Normale, und glauben den Grund darin gefunden zu haben, daß die Gewebe der Ulcuspatienten saurer sind, mehr nach Alkali dürsten und so die alkalischen Valenzen binden.



Abb. 1. Blutreaktion von Gesunden (links) und Ulcuskranken (rechts).

<sup>1</sup> Die Methode wurde zuerst in der Biochemischen Zeitschrift Bd. 144 publiziert; kleinere praktische Änderungen, die in mehreren Arbeiten zerstreut von denselben Autoren angegeben wurden, sind gelegentlich der Beschreibung der ausführlichen Methode bei BÁLINT „Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht“ zusammengefaßt. Weitere Beschreibungen sind bei BÄRRENSCHEEN „Methoden der Wiener Klinik“, bei BIGWOOD „Les Methodes de determination du  $p_H$  des Liquides de l'organisme“ und bei RÓNA „Praktikum der Physiologischen Chemie“ B II zu finden. Besonders die letztere, genaue und auch das neueste berücksichtigende Beschreibung ist als Vorlage zur selbständigen Arbeit zu empfehlen. Mit Erfolg benützt und empfohlen wurde die Methode bis jetzt von HOLLER und BLOCH, BRUNETTI und ELEK, FRITZ, FRISCH und FRIED, SCHREUS und SCHULZE.

Diese Auffassung schien durch Versuche in zwei Richtungen bestätigt zu werden. Erstens dadurch, daß wir dasselbe Verhalten, nämlich die Zurückhaltung der alkalischen Valenzen, auch am Normalen hervorrufen konnten, wenn wir die Reaktion seines Organismus durch Darreichung saurer Phosphate nach der sauren Richtung verschoben; zweitens dadurch, daß bei reichlicher Zufuhr von Soda auch der Ulcuskranke spontan das Alkali ausscheidet, weil er es nämlich nicht mehr zurückzuhalten braucht. Diese unsere Annahme hat eine vollkommene Bestätigung gefunden durch die Untersuchungen SAHMS an der MATTHESschen Klinik. Dieser Autor konnte an Hand eines großen Krankematerials zeigen, daß nach Sodagaben der Harn von Ulcuskranken beträchtlich später alkalisch wird, als der von Normalen und von Patienten mit anderen Magenleiden. Wir haben auch nachgewiesen, daß unter Einfluß von Diureticis der Ulcuskranke weniger Alkali ausscheidet als der Normale, und daß nach dem Probefrühstück dasselbe geschieht. Veränderung der Reaktion der Nahrung hat uns ebenfalls Unterschiede zwischen ulcuskranken und normalen Personen erkennen lassen. Während bei den Normalen der  $p_{\text{H}}$ -Wert des Blutes und die Alkaliauscheidung von der verschiedenen Reaktion der Nahrung unbeeinflusst blieb, wurde das Blut von Ulcuskranken nach alkalischer Ernährung alkalischer, und ihre Alkaliauscheidung durch die Nieren besserte sich. Aus alledem mußten wir schließen, daß Blut und Gewebe beim Ulcuskranken saurer reagieren als beim Normalen, und da diese Unterschiede auch lange Zeit nach der Resektion des Ulcus, selbst im geheilten Zustande des Patienten, noch fortbestanden, haben wir diese Verschiebung der Reaktion als konstitutionell angesehen.

Wir haben uns bemüht, diese veränderte Reaktion mit der Pathologie und Klinik des Ulcus in Zusammenhang zu bringen, und kamen dabei, wie schon im ersten Kapitel erwähnt wurde, unter anderem auch auf den Gedanken, daß die eine — die konstitutionelle — Ursache der mangelhaften Heilungstendenz des Ulcus in der sauren Reaktionsverschiebung des Blutes und der Gewebe des Ulcuskranken zu suchen sei.

Diesen Satz haben wir alsdann mit zahlreichen klinischen Versuchen und Tierexperimenten zu stützen versucht, auf deren Erörterung an diesem Orte einzugehen wir für überflüssig halten. Nochmals erwähnt sei nur, daß es gelungen ist, die Heilung künstlicher Substanzdefekte an der Magenschleimhaut des Hundes durch intravenöse Säuregaben zu verhindern, sowie Unterschenkelgeschwüre durch Infiltration ihres Grundes mit alkalischer Lösung zu beschleunigter Heilung zu veranlassen.

So beweisend aber diese in den Ergebnissen übereinstimmenden Versuche auch scheinen mochten, haben wir uns doch nach weiteren Beweisen umgesehen zur Bestätigung, daß in der Pathogenese des menschlichen Ulcus die Reaktionsverschiebung der Gewebe und des Blutes eine unzweifelhafte Rolle spielt; und zwar hatten wir, wie im vorher-

gehenden Kapitel gesagt wurde, um so mehr Grund nach solchen Beweisen zu suchen, als die Reaktionsverschiebung in einem großen Teil der Fälle zwar deutlich, aber nicht hochgradig war. Wir erwogen, daß die Heilung der Geschwüre durch Zellproliferation geschieht; also mußte unser Bestreben dahin gehen, zu ermitteln, ob sonstige proliferative Vorgänge im Blutserum von Ulcuskranken weniger intensiv vor sich gehen als in dem anderer Personen, und ob ein solcher Unterschied wirklich in der verschiedenen Reaktion der Sera seinen Grund hat. Zu diesem Zwecke wollten wir die — zuerst von MACHT und LUBIN untersuchte — Wirkung des Blutserums auf den wachsenden Pflanzenkeim verwenden. Wir durften um so mehr erwarten, daß uns diese Methode zum Ziele führen werde, als GERLÓCZY derartige Versuche mit dem Blutserum von Patienten, die an verschiedenen Krankheiten litten, sowie von Normalen ausgeführt und dabei gefunden hatte, daß das Serum von Kranken mit Magen- oder Duodenalgeschwür das Wachstum des sprießenden Keimes wesentlich hinderte, daß diese hemmende Wirkung des Serums jedoch ausblieb, nachdem der Patient genesen war.

MACHT und LUBIN sowohl, als HERZ und WEICHBRODT, GERLÓCZY, BAUMGARTNER, LICHTY, die sich ebenfalls der MACHT- und LUBIN-schen Methodik bedienten, haben festzustellen gesucht, ob das menschliche Serum nicht in gewissen Krankheiten Stoffe enthält, die eine schädigende Wirkung auf die Entwicklung des Keimes ausüben, um so mehr, als es eine längst bekannte Tatsache ist, daß Menstruationsblut die Pflanzen schädigt, oder daß z. B. das Blut von Epileptikern nach dem Anfall toxische Erscheinungen am gesunden Tiere hervorruft. — Es stellte sich vor allem heraus, daß das Wachstum des Keimes durch das Serum Normaler keine Verzögerung erleidet, durch das von Kranken hingegen in einzelnen Fällen mehr oder weniger gehemmt wird. Man suchte natürlich nach dem Grunde dieser Hemmung. HERZ und WEICHBRODT schreiben sie Eiweißzersetzungsprodukten zu, die infolge der Krankheit ins Blut gelangen, MACHT, BAUMGARTNER und LICHTY, die das Blut von Kranken mit perniziöser Anämie eine hochgradige Hemmungswirkung entfalten sahen, machen gewisse Gifte dafür verantwortlich, die auch bei der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen sollen. GERLÓCZY hält den Cholesteringehalt des Serums für besonders wichtig — speziell in Fällen von Ulcus —, indem er annimmt, daß Verminderung des Cholesteringehaltes die Hemmung verursacht, obgleich er nicht immer einen Parallelismus zwischen Cholesteringehalt und Hemmungswirkung finden konnte.

Von der Annahme ausgehend, die wir vorausgeschickt haben, daß die saure Verschiebung der Blutreaktion an der mangelhaften Heilungstendenz des Ulcus beteiligt sei, dachten wir daran, daß die Hemmung, die GERLÓCZY in Fällen von Ulcus beobachtet hat, in dieser Verschiebung der Reaktion ihre Erklärung finden könnte. Hieran zu denken schien um so mehr berechtigt, als die Bedeutung der Reaktion des Bodens für

die Entwicklung und für das Leben der Pflanzen heute schon eine allgemein bekannte Tatsache ist, die sich die Agrikultur auch zunutze macht. Freilich sind die Unterschiede der Reaktion im Boden bedeutend größer, als die zwischen dem Serum von Patienten mit und ohne Ulcus; das Ziel der Untersuchungen bestand jedoch eben darin, zu erfahren, ob auch solche verhältnismäßig geringen Unterschiede irgendwelche Wirkung ausüben. Von diesen Untersuchungen durften wir uns insofern einen Erfolg versprechen, als wir bei Übereinstimmung mit GERLÓCZY würden entscheiden können, ob die hemmende Wirkung des Ulcus-serums der Reaktionsverschiebung oder einem andern Umstande beizumessen ist; denn es steht ja in unserer Macht, die Reaktion des menschlichen Blutes durch Einführung verschiedener Ionen zu verändern, und so können die beweisenden Kontrollversuche mit dem Serum desselben Menschen ausgeführt werden. Übt das Serum eines Menschen eine hemmende Wirkung aus, die jedoch nach Alkalisierung des Betreffenden wegfällt oder gar in eine fördernde Wirkung umschlägt, so ist es mindestens wahrscheinlich, daß die Reaktion an der hemmenden resp. fördernden Wirkung beteiligt war.

Wir gebrauchten zu unseren unter Mitwirkung von Herrn Dr. FERNBACH ausgeführten Versuchen die weiße Lupine (*Lupinus albus*), und bedienten uns folgender Methodik: Wir legten die Samen um 8 Uhr abends in fließendes Wasser, so daß eine Wasserschicht von 1 cm Höhe sie bedeckte. Die Wässerung und Quellung der Samen dauerte 12 Stunden. Die gequollenen Samen wurden mit dem Hilus nach unten in feuchten Torf gepflanzt. Darin blieben sie 3 Tage lang bei 20—24°; zwischendurch wurde der Torf mit abgestandenem Leitungswasser mäßig feucht gehalten. Nach 3 Tagen wuschen wir die schon bewurzelten Gebilde in fließendem Wasser ab und brachten sie, nachdem wir die Länge der Wurzeln mit Millimeterpapier gemessen hatten, in Reagensgläser von etwa 7 ccm Inhalt, die unmittelbar vor der Einstellung mit der zu untersuchenden Flüssigkeit beschickt worden waren. Die Reagensgläser befanden sich tagsüber im Fenster des Laboratoriums, wo sie diffuses Licht erhielten, für die Nacht wurden sie auf den Thermostaten gestellt, wo sie der nächtlichen Temperaturverminderung des Laboratoriums weniger ausgesetzt waren. Das Wachstum wurde 2 resp. 3 Tage lang verfolgt und die Länge der Wurzeln täglich mit Millimeterpapier registriert. Zu jedem Versuche wurden die Samen so gewählt, daß ihre Wurzellänge am Anfang des Versuches nach Möglichkeit gleich war; den Einfluß individueller Verschiedenheiten des Wachstums suchten wir dadurch zu vermindern, daß wir in jedem Versuche stets 5—10 Samen parallel einstellten.

Zur Verdünnung des zu untersuchenden Serums bedienten wir uns folgender Lösung (SHIVE):

10,4 ccm	0,5 mol.	Ca (NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
30	„ 0,5	„ Mg SO <sub>4</sub>
36	„ 0,5	„ KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>



Diese Lösungen verdünnten wir mit einem Liter destillierten Wassers und setzen 0,5 ccm 1%ige  $Fe_3(PO_4)_2$ -Lösung hinzu. Diese Lösung wurde am Tage der Einstellung stets frisch hergestellt. Der  $p_H$ -Wert der frischen Lösung lag etwa bei 5,40.

In die Reagensgläser kamen 5,5 ccm von dieser Lösung, dazu 0,6 bis 1 ccm des zu prüfenden Serums.

Das Blut entnahmen wir den Kranken morgens bei nüchternem Magen durch Venenstich. Der  $p_H$ -Wert des Blutes wurde stets bestimmt. Im einzelnen machten wir folgende Versuche:

Vor allem untersuchten wir, wie das Wachstum des Keimes beeinflußt wird, wenn der SHIVÆschen Lösung Dinatriumphosphatlösungen ohne menschliches Serum als Pufferlösungen zugesetzt werden, wobei wir die Reaktion der Phosphatlösungen durch Zusatz von Salzsäure so einstellten, daß sie ungefähr den Reaktionen entsprach, die wir an Ulcuskranken vor und nach Alkalisierung als Grenzwerte gefunden hatten.

1. Versuch. In die Reagensgläser kommt zu 5,5 ccm SHIVÆscher Lösung 1 ccm Phosphatlösung von der Reaktion  $pH = 7,78$  resp.  $pH = 7,42$ .

Tabelle 1.

Reagensglas	$p_H$ 7,78					$p_H$ 7,42				
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
1	39	40	1	40	1	39	39	0	39	0
2	37	39	2	39	2	40	40	0	40	0
3	40	41	1	42	2	43	43	0	43	0
4	36	38	2	38	2	48	48	0	48	0
5	44	44	0	44	0	40	40	0	40	0
6	45	50	5	51	6	50	50	0	50	0
7	37	38	1	38	1	48	48	0	48	0
8	46	50	4	50	4	53	53	0	53	0
9	52	53	1	53	1	36	36	0	36	0

2. Versuch. Versuchsanordnung ähnlich wie beim vorhergehenden, jedoch mit drei verschiedenen Phosphatlösungen, deren Reaktionen den Werten  $p_H = 7,78$ , 7,58 und 7,42 entsprechen (7,58 ist die mittlere Blutreaktion des Normalen).

Tabelle 2.

Reagensglas	$p_H$ 7,78				$p_H$ 7,58				$p_H$ 7,42						
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
1	42	60	18	68	26	42	42	0	42	0	36	42	6	—	
2	53	56	3	58	5	38	40	2	38	2	30	36	6	37	
3	40	49	9	55	15	33	34	1	35	2	30	34	3	37	
4	45	46	1	47	2	37	37	0	37	0	45	46	1	47	
5	44	44	0	46	2	47	57	10	58	11	36	36	0	37	
6	37	56	19	65	28	53	56	3	57	4	50	57	7	59	
7	45	45	0	45	0	37	50	13	56	19	36	39	3	39	

Schon diese Versuche ließen erkennen, daß die Reaktion der Flüssigkeit auf das Wachstum der Wurzel Einfluß hat, und zwar in dem Sinne, daß die mittlere Länge der Wurzeln mit zunehmender Alkaleszenz der Lösung zunimmt.

In der zweiten Gruppe unserer Versuche setzten wir der SHIVESchen Lösung bereits menschliches Serum zu, und zwar derart, daß die Reaktion des Serums in vitro auf verschiedene Werte eingestellt wurde.

3. *Versuch.* Das Blutserum von B. L. — Atonia ventriculi — hat einen  $p_H$ -Wert von 7,56. In die eine Serie von Reagensgläsern kommt das Serum unverändert, in die andere mit n/10 NaOH auf  $p_H = 7,74$  alkalisiert, in die dritte hingegen mit n/10 HCl bis auf  $p_H = 7,42$  mit Säure versetzt.

Tabelle 3.

Reagensglas	$p_H$ 7,74						$p_H$ 7,56						$p_H$ 7,42							
	Vor dem Versuch			Nach 1 Tag			Nach 2 Tagen			Vor dem Versuch			Nach 1 Tag			Nach 2 Tagen				
	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz		
1	30	35	5	35	5	40	43	3	50	10	38	40	2	47	9					
2	25	28	3	38	13	34	42	8	47	13	37	40	3	43	9					
3	37	43	6	50	13	30	32	2	37	7	34	40	6	46	9					
4	31	33	2	45	14	35	40	5	45	10	37	40	3	45	8					
5	40	49	9	56	16	26	—	—	—	—	32	39	7	45	13					
6	25	30	5	42	17	30	34	4	43	13	38	42	4	43	8					
7	23	27	4	31	8	24	32	8	35	11	25	28	3	30	5					
8	25	30	5	35	10	23	28	5	30	7	20	21	1	21	1					
				Im Mittel 4,9			Im Mittel 12,0			Im Mittel 10,1			Im Mittel 3,5			Im Mittel 7,3				

4. *Versuch.* A. F., Rekonvaleszenz nach Polyarthritis acuta rheumatica. Serum zum Versuch teils unverändert, teils mit n/10 NaOH, teils mit n/10 HCl versetzt. 0,75 cem Serum zu 5,5 cem SHIVEScher Lösung; die  $p_H$ -Werte der drei verschiedenen Sera betragen 7,79, 7,56 und 7,42.

Tabelle 4.

Reagensglas	$p_H$ 7,79						$p_H$ 7,56						$p_H$ 7,42							
	Vor dem Versuch			Nach 1 Tag			Nach 2 Tagen			Vor dem Versuch			Nach 1 Tag			Nach 2 Tagen				
	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz		
1	33	41	8	51	18	35	41	6	51	16	38	44	6	51	13					
2	35	46	11	53	18	36	45	9	52	16	40	44	4	49	9					
3	34	44	10	58	24	36	45	9	52	16	39	44	5	51	12					
4	33	42	9	46	13	39	50	11	58	19	36	42	6	48	12					
5	35	45	10	55	20	38	46	8	55	17	39	43	4	49	10					
6	31	41	10	48	17	36	43	7	50	14	40	42	2	48	8					
7	41	—	—	—	—	34	45	11	53	19	42	50	8	56	14					
8	41	52	11	57	16	36	45	9	51	15	42	50	8	57	15					
				Im Mittel 9,8			Im Mittel 18			Im Mittel 8,7			Im Mittel 5,4			Im Mittel 11,6				

Diese Versuche zeigen erstens, daß das Wachstum der Keime wesentlich gefördert wird, wenn wir der SHIVÆschen Lösung Blutserum zusetzen, zweitens lassen sie aber auch erkennen, daß eine Veränderung der Reaktion des Serums in vitro das Wachstum des Keimes wesentlich beeinflußt; dieser Einfluß äußert sich besonders darin, daß der Keim im saureren Serum bedeutend hinter den anderen zurückbleibt; weniger auffallend ist der Unterschied in der Richtung, daß der Keim im alkalisierten Serum besser wächst als bei physiologischer Reaktion.

In der dritten Gruppe unserer Versuche säuerten resp. alkalisierten wir Personen von normaler Blutreaktion in vivo und prüften den Einfluß der so veränderten Reaktion auf das Wachstum des Keimes.

5. *Versuch.* 1. I. K. (Arthritis chronica). Serum unverändert zum Versuch,  $p_H = 7,57$ . 2. I. Sz. (Gangraena pulmonum). Blut- $p_H = 7,53$ . Bekommt 3 Tage lang stündlich einen Kaffeelöffel Natriumbicarbonat.  $p_H$  nach 3 Tagen = 7,61. 3. A. P. (Arteriosclerosis). Blut- $p_H = 7,56$ . Bekommt 3 Tage lang täglich 25 g Ammoniumphosphat. Blut- $p_H$  nach 3 Tagen = 7,44.

Zur SHIVÆschen Lösung kommen je 0,5 ccm der einzelnen Sera.

Tabelle 5.

Reagensglas	$p_H$ 7,61						$p_H$ 7,57						$p_H$ 7,44					
	Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz
1	33	38	5	65	32	32	41	9	55	23	36	40	4	58	22			
2	30	39	9	75	33	33	45	12	70	37	37	45	8	70	33			
3	35	45	10	76	36	36	49	13	55	19	35	39	4	50	15			
4	35	38	3	65	30	30					36	42	6	64	28			
5	39	49	10	90	51	Im Mittel 39,8		Im Mittel 11,3		Im Mittel 26,3		Im Mittel 5,5		Im Mittel 24,5				

6. *Versuch.* I. K. (Arthritis chronica). Blut zum Versuche unverändert;  $p_H = 7,56$ . M. P. (Hysteria)  $p_H = 7,56$ . Bekommt 4 Tage lang stündlich einen Kaffeelöffel Natriumbicarbonat. Blut- $p_H$  nach 4 Tagen = 7,66. L. K. (Polyneuritis). Blut- $p_H = 7,57$ . Bekommt 4 Tage lang täglich 25 g Ammoniumphosphat. Blut- $p_H$  nach 4 Tagen = 7,45.

In die Reagensgläser kommen je 0,5 ccm Serum zu je 5,5 ccm SHIVÆscher Lösung. (S. Tabelle 6 auf Seite 22.)

7. *Versuch.* In diesem Versuch verwendeten wir zur Gewinnung des sauren und des alkalischen Serums dieselben Personen wie im vorhergehenden, jedoch vertauscht; den zuvor alkalisierten Patienten säuerten wir jetzt und umgekehrt.

a) J. H. (Morbus MENIÈRE). Blut- $p_H = 7,60$ .

b) M. P. (Hysteria).  $p_H = 7,56$ . Erhält 3 Tage lang täglich 25 g Ammoniumphosphat. Nach 3 Tagen  $p_H = 7,51$ .

c) L. K. (Polyneuritis).  $p_H = 7,57$ . Erhält 3 Tage lang stündlich einen Kaffeelöffel Natriumbicarbonat.  $p_H$  nach 3 Tagen = 7,67.

Ta -

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,66						p <sub>H</sub>			
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz
1	25	40	15	44	19	51	26	27	37	10
2	30	41	11	50	20	60	30	30	40	10
3	25	32	7	41	16	50	25	35	47	12
4	30	43	13	50	20	51	21	28	43	15
5	30	48	18	60	30	73	43	27	37	10
6	35	49	14	55	20	74	39	21	35	14
7	24	40	16	43	19	53	29	25	37	12
8	22	32	10	40	18	52	30	30	41	11
9	—	—	—	—	—	—	—	27	40	13

Ta -

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,67						p <sub>H</sub>			
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz
1	27	45	18	59	32	76	49	30	45	15
2	22	50	28	69	47	90	68	25	40	15
3	32	50	18	66	34	73	41	23	39	16
4	30	48	18	58	28	76	46	26	40	14
5	38	57	19	67	29	74	36	35	50	15
6	28	40	12	54	26	73	45	25	40	15
7	35	50	15	64	29	77	42	32	42	10
8	38	47	9	57	19	58	20	37	50	13
9	32	50	18	67	35	80	48	32	46	14
10	25	42	17	55	30	73	48	32	50	18

In den letzten beiden Versuchen verhielt sich also das Serum derselben Personen entgegengesetzt, wenn wir seine Reaktion in entgegengesetztem Sinne beeinflusst hatten.

Im 6. Versuch betrug der p<sub>H</sub>-Wert des Serums von M. P. 7,66, die Längenzunahme der Wurzel 30,4 mm.

Im 6. Versuch betrug der p<sub>H</sub>-Wert des Serums von L. K. 7,45, die Längenzunahme der Wurzel 16,2 mm.

Im 7. Versuch betrug der p<sub>H</sub>-Wert des Serums von M. P. 7,51, die Längenzunahme der Wurzel 20,9 mm.

Im 7. Versuch betrug der p<sub>H</sub>-Wert des Serums von L. K. 7,67, die Längenzunahme der Wurzel 44,3 mm.

8. Versuch. a) L. Sz. (Paralysis bulbaris). Blut-p<sub>H</sub> = 7,60. Erhält 3 Tage lang stündlich einen Kaffeelöffel Natriumbicarbonat. p<sub>H</sub> nach 3 Tagen 7,62.

b) J. M. (Sine morbo). Blut-p<sub>H</sub> = 7,58. Erhält 3 Tage lang täglich 30 g Ammoniumphosphat. p<sub>H</sub> nach 3 Tagen 7,46.

In jedes Reagensglas kommt zu 5,5 ccm SHIVEScher Lösung 1 ccm Serum.

belle 6.

7,56				p <sub>H</sub> 7,45							
Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		
Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz	
38	11	40	13	36	40	4	46	10	56	20	
46	16	48	18	32	36	4	37	5	37	5	
60	25	61	26	30	36	6	42	12	49	19	
55	27	58	30	24	34	10	38	14	37	13	
45	18	50	23	35	40	5	45	10	60	25	
37	16	41	20	32	39	7	43	11	48	16	
40	15	45	20	30	37	7	40	10	50	20	
50	20	60	30	32	34	2	36	4	44	12	
42	15	51	24	—	—	—	—	—	—	—	

belle 7.

7,60				p <sub>H</sub> 7,51							
Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		
Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz	
62	32	77	47	30	36	6	48	18	65	35	
48	23	60	35	25	29	4	32	7	35	10	
55	32	64	41	22	36	14	45	23	60	38	
50	24	61	35	34	38	4	48	14	68	34	
63	28	75	40	35	40	5	49	14	65	30	
54	29	70	45	27	34	7	40	13	41	14	
55	23	65	33	28	40	12	53	25	58	30	
63	26	73	36	30	35	5	42	12	48	18	
66	34	82	50	—	—	—	—	—	—	—	
64	32	71	39	—	—	—	—	—	—	—	

Tabelle 8.

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,62					p <sub>H</sub> 7,46				
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
1	35	44	9	48	13	34	39	5	40	6
2	36	48	12	51	15	26	28	2	29	3
3	36	40	4	43	7	35	37	2	38	3
4	32	37	5	40	8	35	39	4	40	5
5	34	44	10	49	15	27	50	3	33	6
6	28	38	10	40	12	30	33	3	37	7
7	28	35	7	40	12	27	29	2	30	3

9. Versuch. Dieser Versuch ist deswegen von besonderer Bedeutung, weil das Blut der einen Versuchsperson trotz der Alkalisierung nicht alkalischer wurde (wir müssen es für wahrscheinlich halten, daß sie das Natron

nicht eingenommen hat) und dementsprechend auch die Unterschiede im Wachstum der Wurzeln ausblieben.

a) J. K. (Arthritis chronica). Blut-p<sub>H</sub> = 7,56. Erhält 3 Tage lang stündlich einen Kaffeelöffel Natriumbicarbonat. Blut-p<sub>H</sub> nach 3 Tagen 7,54.

b) J. Sz. (Cholelithiasis). Blut-p<sub>H</sub> = 7,58. Erhält 3 Tage lang täglich 25 g Ammoniumphosphat. p<sub>H</sub> nach 3 Tagen 7,52.

Tabelle 9.

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,54			p <sub>H</sub> 7,52		
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag	
		Länge in mm	Differenz		Länge in mm	Differenz
1	40	48	8	45	45	0
2	41	42	1	46	54	8
3	42	45	3	46	48	2
4	40	42	2	46	53	7
5	40	47	7	43	48	5
6	40	42	2	42	47	5
7	40	40	0	42	45	3
8	43	46	3	45	47	2
9	42	50	8	47	52	5
10	45	48	3	40	43	3
11	42	43	1	45	50	5
12	45	50	5	41	43	2

Diese Versuche (5-9) haben also gezeigt, daß das menschliche Serum auf das Wachstum der Wurzel von verschiedenem Einfluß ist, wenn wir es durch künstlich in den Organismus eingeführte Substanzen sauer oder alkalisch gemacht oder unverändert angewendet haben, und zwar ergibt sich, daß das sauer reagierende Serum das Wachstum hindert, das alkalisch reagierende es fördert.

Die letzte Gruppe unserer Versuche endlich wird von 10 Versuchen gebildet, die wir mit dem Serum von Ulcuskranken ausgeführt haben.

10. Versuch. a) J. N. (Carcinoma ventriculi). Blut-p<sub>H</sub> = 7,63.

b) B. S. (Rekonvaleszenz nach Bronchopneumonie). Blut-p<sub>H</sub> = 7,58.

c) J. B. (Ulcus duodeni). Blut-p<sub>H</sub> = 7,51. 1 cem Serum zu 5,5 cem SHIVEscher Lösung.

Tabelle 10.

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,63						p <sub>H</sub> 7,58						p <sub>H</sub> 7,51					
	Vor dem Versuch Länge in mm		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
			Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz			Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz			Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz
1	41	50	9	50	9	40	45	5	48	8	30	30	0	30	0			
2	32	37	5	38	6	37	40	3	50	13	31	32	1	32	1			
3	37	43	6	43	6	50	53	3	53	3	31	32	1	33	2			
4	40	44	4	47	7	40	45	5	51	11	23	23	0	23	0			
5	43	50	7	50	7	37	42	5	43	6	40	43	3	45	5			
6	36	45	9	48	12	38	42	4	42	4	34	36	2	39	5			
7	—	—	—	—	—	33	38	5	38	5	—	—	—	—	—			

Im Ulcusserum vom p<sub>H</sub>-Wert 7,51 bleibt also das Wurzelwachstum wesentlich hinter dem in den beiden anderen, alkalischeren Serien zurück.

11. Versuch. Die eine Versuchsperson dieses Versuches, die an Ulcus Leidende, ist dieselbe wie im 10. Versuch, mit dem Unterschied, daß sie in diesem eine SIPPY-Kur hinter sich hat.

a) J. B. (Ulcus duodeni). Blut-p<sub>H</sub> nach 6tägiger SIPPYScher Kur 7,62.

b) J. O. (Akromegalia). Blut-p<sub>H</sub> = 7,55. 0,8 cm Serum zu 5,5 ccm SHIVEScher Lösung.

Tabelle 11.

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,62					p <sub>H</sub> 7,55				
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
1	30	40	10	44	14	35	39	4	41	6
2	36	42	6	45	9	33	38	5	40	7
3	31	43	12	46	15	32	39	7	41	9
4	29	42	13	43	14	31	36	5	37	6
5	30	35	5	38	8	30	38	8	43	13
6	31	41	10	44	13	35	42	7	44	9
7	34	46	12	49	15	33	40	7	45	12
8	32	37	5	38	6	31	38	7	43	12
9	36	46	10	50	14	37	43	6	45	8
10	38	43	5	46	8	40	44	4	45	6

Nachdem also die SIPPY-Kur das Serum des Ulcuskranken alkalischer gemacht hat, wirkt es nunmehr, verglichen mit dem andern, dessen Reaktion zwischen den normalen Grenzen liegt, jedoch saurer als das Ulcusserum ist, steigernd auf das Wachstum des Keimes, im Gegensatz zum vorgehenden Versuch, wo es, mit dem normal reagierenden verglichen, hindernd darauf gewirkt hatte.

12. Versuch. a) A. C. (Carcinoma ventriculi). Blut-p<sub>H</sub> = 7,64.

b) D. L. (Ulcus duodeni). Blut-p<sub>H</sub> = 7,54. 0,6 ccm Serum zu 5,5 ccm SHIVEScher Lösung.

Tabelle 12.

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,64					p <sub>H</sub> 7,54				
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
1	40	46	6	47	7	45	53	8	56	11
2	40	48	8	53	13	35	44	9	48	13
3	40	51	11	55	15	35	44	9	50	15
4	34	40	6	43	9	44	53	9	58	14
5	43	51	8	54	11	38	46	8	52	14
6	35	41	6	43	8	34	44	10	50	16
7	39	49	10	53	14	31	37	6	42	11
8	38	43	5	45	7	33	39	6	43	10
9	40	59	19	53	13	29	36	7	40	11

Von unseren sämtlichen Versuchspersonen ist D. L. (Ulcus duodeni) die einzige, deren Serum sich den übrigen entgegengesetzt verhält, indem es das Wachstum des Keimes, mit alkalischerem Serum verglichen, nicht hindert. Man könnte auch daran denken, daß es der Kontrollfall sei, der sich regelwidrig verhält, um so mehr, als es nicht unmöglich wäre, daß das Blutserum eines Carcinomkranken Stoffe enthält, die auf die Proliferation ungünstig wirken; der folgende Versuch wird jedoch zeigen, daß sich derselbe Ulcusfall auch nach Alkalisierung etwas anders verhält, als die übrigen.

13. Versuch. a) D. L. (Ulcus duodeni), derselbe wie im vorhergehenden Versuch, jedoch nach 4tägiger reichlicher Zufuhr von Natron. Blut- $p_H = 7,77$ .

b) M. S. (Hypertonia). Blut- $p_H = 7,59$ .

c) J. G. (Ulcus ventriculi, im unteren Drittel der kleinen Magenkurvatur eine erbsengroße Nische). Blut- $p_H = 7,52$ .

Tabelle 13.

Reagensglas	$p_H$ 7,77					$p_H$ 7,59					$p_H$ 7,52								
	Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		
	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	
1	24	31	7	35	11	21	36	15	43	22	27	36	9	40	13				
2	27	34	7	39	12	26	40	14	45	19	27	36	9	39	12				
3	27	35	8	38	11	23	35	12	40	17	27	42	15	46	19				
4	25	35	10	40	15	24	37	13	43	19	29	35	6	41	12				
5	27	38	11	45	18	22	36	14	38	16	26	34	8	38	12				
6	30	47	17	51	22	23	36	13	42	19	25	37	12	42	17				
7	26	40	14	46	20	26	32	6	36	10	31	37	6	42	11				
8	23	30	7	34	11	25	40	15	46	21	23	29	6	35	12				
			Im Mittel 10,1		Im Mittel 15			Im Mittel 13		Im Mittel 17,8			Im Mittel 8,8		Im Mittel 13,5				

Wie aus diesem Versuche zu ersehen, übte das Serum des sauer reagierenden Kranken (J. G.) seinem Blut- $p_H$  (7,52) entsprechend eine hemmende Wirkung aus, verglichen mit dem Kontrollkranken von alkalischerer Reaktion (7,59). Das Serum des alkalierten Ulcuskranken dagegen, der mit dem Ulcuskranken des vorhergehenden Versuches, von saurer Blutreaktion, identisch ist, ließ die Wirkung auf das Wachstum vermissen, die wir seinem  $p_H$ -Wert entsprechend erwartet hätten ( $p_H = 7,77$ ). Wie in der Epikrise des vorhergehenden Versuches erwähnt, war dies der einzige von unseren Ulcuskranken, der sich nicht mit den übrigen identisch verhielt. Worauf dieses entgegengesetzte Verhalten beruhte, ist uns vorläufig nicht zu klären gelungen.

In unseren folgenden Versuchen haben wir noch eine weitere wichtige Variation eingeführt, indem wir nämlich nicht versäumten, das Serum unserer Ulcuskranken, nativ und alkaliert, mit dem Serum derselben Kontrollperson zu vergleichen.



14. Versuch. a) J. K. (Morbus Basedowii). Blut-p<sub>H</sub> = 7,62.  
 b) G. K. (Ulcus curvaturae minoris; an der Grenze des oberen und mittleren Drittels der kleinen Krümmung eine bohnen große Nische). Blut-p<sub>H</sub> = 7,59.  
 c) P. V. (Ulcus curvaturae minoris). Blut-p<sub>H</sub> = 7,54.  
 0,6 ccm Serum zu 5,5 ccm SHIVEScher Lösung.

Tabelle 14.

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,62					p <sub>H</sub> 7,59					p <sub>H</sub> 7,54								
	Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		
	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	
1	25	32	7	40	15	27	32	5	38	11	35	38	3	45	10				
2	40	47	7	54	14	29	35	6	41	12	37	42	5	45	8				
3	44	51	7	55	11	40	44	4	49	9	40	41	1	47	7				
4	38	41	3	43	5	34	41	7	45	11	43	48	5	52	9				
5	48	50	2	—	—	35	43	8	50	15	32	38	6	42	10				
6	45	51	6	57	12	45	51	6	55	10	29	34	5	35	6				
7	36	47	11	50	14	29	31	2	34	5	37	45	8	50	13				
8	36	45	9	53	17	35	40	5	45	10	42	50	8	53	11				
9	33	40	7	43	10	34	40	6	49	15	33	39	6	42	9				

15. Versuch. In diesem Versuche figurieren dieselben 3 Versuchspersonen wie im vorhergehenden (14.), mit der Abänderung, daß wir die beiden Ulcuskranken vor dem Versuche 5 Tage lang auf SIPPY-Kur gestellt hatten. Die Kontrollperson blieb unverändert dieselbe.

- a) J. K. (Morbus Basedowii); Blut-p<sub>H</sub> = 7,62.  
 b) G. K. (Ulcus curvaturae minoris). Blut-p<sub>H</sub> nach 5tägigem Natrongebrauch 7,70.  
 c) P. V. (Ulcus curvaturae minoris). Blut-p<sub>H</sub> nach 5tägigem Natrongebrauch 7,58.

Tabelle 15.

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,70					p <sub>H</sub> 7,62					p <sub>H</sub> 7,58							
	Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch		Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz
1	28	35	7	36	8	32	40	8	45	13	26	29	3	—	—			
2	24	39	15	46	22	27	36	9	43	16	29	35	6	40	11			
3	31	37	6	49	18	25	37	12	42	17	22	39	17	45	23			
4	25	40	15	47	22	29	37	8	38	9	27	30	3	32	5			
5	20	28	8	33	13	32	42	10	49	17	34	42	8	44	10			
6	30	46	16	55	25	26	36	10	43	17	22	35	13	41	19			
7	25	33	8	36	11	25	38	13	46	21	22	35	13	43	21			
8	22	28	6	34	12	22	27	5	31	9	—	—	—	—	—			

16. Versuch. a) J. S. (Paralysis spinalis spastica). Blut-p<sub>H</sub> = 7,62.

b) S. G. (Ulcus duodeni; haselnußgroßes Ulcusnest am Zwölfingerdarm). Blut-p<sub>H</sub> = 7,56.

c) J. B. (Ulcus ventriculi; im unteren Drittel der kleinen Beuge Ulcus Schatten von der Größe einer halben Bohne, nach 4 Stunden zwei Finger breiter Rest). Blut-p<sub>H</sub> = 7,56.

T a -

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,62						p <sub>H</sub>			
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag	
		Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz		Länge in mm	Differenz
1	31	36	5	41	10	43	12	29	35	6
2	36	44	8	53	17	55	19	35	39	4
3	27	32	5	36	9	39	12	32	39	7
4	33	42	9	48	15	50	17	27	34	7
5	40	49	9	56	16	57	17	32	40	8
6	35	47	12	54	19	56	21	27	33	6
7	25	33	8	39	14	43	18	28	33	5

17. Versuch. Die Versuchspersonen sind dieselben nach 4tägigem Natrongebrauch; die Kontrollperson ist die gleiche wie vorher.

a) J. S. (Paralysis spinalis spastica). Blut-p<sub>H</sub> = 7,62.

b) S. G. (Ulcus duodeni). Blut-p<sub>H</sub> nach 4tägiger Natronzufuhr 7,78.

c) J. B. (Ulcus ventriculi). Blut-p<sub>H</sub> nach 4tägiger Natronzufuhr 7,70.

Während also im vorhergehenden Versuch das Wachstum der Wurzeln im Ulcusserum wesentlich hinter dem im Serum der normalen Person zurückbleibt, wird es hier vom Serum derselben Ulcuspatienten nach der Alkalisierung ganz ähnlich wie vom Serum der normalen Kontrollperson beeinflusst, ja das Serum der Ulcuskranken wirkt in geringem Grade sogar fördernd.

Tabelle 17.

Reagensglas	p <sub>H</sub> 7,78						p <sub>H</sub> 7,70						p <sub>H</sub> 7,62					
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen				
		Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz		Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz		Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	
1	22	34	12	39	17	26	37	11	41	15	24	40	16	46	22			
2	23	33	10	37	14	23	38	15	41	18	27	41	14	45	18			
3	28	40	12	45	17	22	34	12	37	15	22	34	12	38	16			
4	23	33	10	40	17	21	29	8	33	12	24	34	10	38	14			
5	22	36	14	40	18	21	30	9	35	14	26	35	9	40	14			
6	24	41	17	45	21	24	41	17	46	22	27	40	13	44	17			
7	24	36	12	42	18	25	39	12	42	17	21	32	11	38	17			

18. Versuch. a) J. V. (Tumor cerebelli). Blut-p<sub>H</sub> = 7,58.

b) Zs. Cz. (Ulcus ventriculi, große Ulcusnische im mittleren Teil der kleinen Krümmung). Blut-p<sub>H</sub> = 7,52.

c) R. S. (Ulcus ventriculi; Ulcusnische an der kleinen Krümmung). Blut-p<sub>H</sub> = 7,52.

d) E. R. (Ulcus ventriculi; bohnen große Ulcusnische im mittleren Teil der kleinen Krümmung). Blut-p<sub>H</sub> = 7,54. (S. Tabelle 18 auf Seite 30.)

belle 16.

7,56				p <sub>H</sub> 7,56							
Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		Vor dem Versuch	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Nach 3 Tagen		
Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	Länge in mm	Differenz	
39	10	39	10	23	25	2	26	3	—	—	
41	6	43	8	33	39	4	42	9	44	11	
41	9	44	12	37	42	5	43	6	43	6	
37	10	39	12	32	37	5	40	8	41	9	
47	15	50	18	35	40	5	41	6	42	7	
37	10	39	12	29	33	4	35	6	36	7	
38	10	41	13	32	36	4	39	7	41	9	
Im Mittel 10,0		Im Mittel 12,1			Im Mittel 4,1		Im Mittel 6,4		Im Mittel 8,1		

19. Versuch. Die Versuchspersonen sind dieselben wie im vorhergehenden. Die Kontrollperson nimmt unverändert am Versuche teil, die 3 Ulcuskranken nach 4tägiger Darreichung von Natron.

a) J. V. (Tumor cerebelli). Blut-p<sub>H</sub> = 7,58.

b) Zs. Cz. (Ulcus ventriculi). Blut-p<sub>H</sub> nach 4tägiger Natronzufuhr 7,72.

c) R. S. (Ulcus ventriculi). Blut-p<sub>H</sub> nach 4tägiger Natronzufuhr 7,64.

d) E. E. (Ulcus ventriculi). Blut-p<sub>H</sub> nach 4tägiger Natronzufuhr 7,70.

(S. Tabelle 19 auf Seite 30.)

Wie dieser Versuch zeigt, ließ das Serum der Ulcuskranken, das beim vorhergehenden Versuch im Vergleich mit dem des Normalen eine wenngleich geringe hemmende Wirkung auf das Wachstum der Wurzeln entfaltet hatte (auch die p<sub>H</sub>-Differenzen waren klein), nach der Alkalisierung eine sehr wesentliche fördernde Wirkung gegenüber der gleichen Kontrollperson erkennen.

Von unseren Versuchen haben wir 5 — je eine von den wichtigsten Kategorien — photographisch festgehalten, und geben die Aufnahmen in den folgenden Abbildungen wieder.

In Abb. 2 ist der Versuch versinnbildlicht, wo der SHIVESchen Lösung eine alkalische resp. saure Phosphatlösung zugesetzt wurde. Die Reagensgläser der oberen Reihe enthalten die alkalische, die der unteren die saure Phosphatlösung.

Abb. 3 gibt den Versuch wieder, bei dem der SHIVESchen Lösung in vitro alkalisiertes resp. gesäuertes Serum hinzugefügt wurde. Oben alkalisch, unten sauer.

T a -

Reagensglas	P <sub>H</sub> 7,58					P <sub>H</sub> 7,54				
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
1	26	35	9	41	15	25	34	9	37	12
2	30	39	9	43	13	27	35	8	39	12
3	25	30	5	33	8	27	36	9	40	13
4	29	35	6	37	8	27	36	9	39	12
5	33	44	11	47	14	25	31	6	35	10
6	25	34	9	37	12	26	33	7	36	10
7	30	41	11	44	14	23	25	2	—	—

T a -

Reagensglas	P <sub>H</sub> 7,72					P <sub>H</sub> 7,70				
	Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
1	38	52	14	57	19	34	45	11	52	18
2	32	39	7	41	9	36	50	14	60	24
3	34	42	8	44	10	37	49	12	56	19
4	34	45	11	47	13	34	49	15	56	22
5	30	43	13	46	16	37	50	13	59	22
6	35	48	13	51	16	32	43	11	57	25
7	37	49	12	51	14	30	43	13	53	23

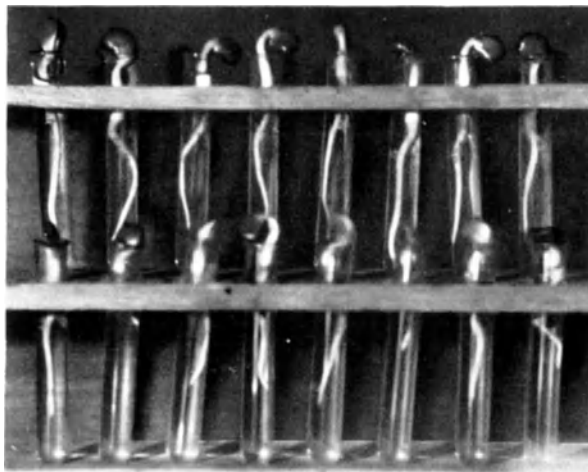


Abb. 2. Keimwachstum in „alkalischen“ (oben) und in „sauren“ (unten) Phosphatlösungen.

belle 18.

p <sub>H</sub> 7,52					p <sub>H</sub> 7,52				
Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
	Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
30	37	7	41	11	29	39	10	42	13
25	33	8	39	14	30	36	6	40	10
29	37	8	41	12	24	33	9	35	11
30	32	2	33	3	34	41	7	43	9
30	40	10	45	15	31	37	6	40	9
26	35	9	38	12	25	32	7	35	10
28	37	9	41	13	24	29	5	33	9
		Mittel 7,5		Mittel 11,4			Mittel 7,1		Mittel 10,1
		Im Mittel		Im Mittel			Im Mittel		Im Mittel

belle 19.

p <sub>H</sub> 7,64					p <sub>H</sub> 7,58				
Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen		Vor dem Versuch Länge in mm	Nach 1 Tag		Nach 2 Tagen	
	Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz		Länge in mm	Diffe- renz	Länge in mm	Diffe- renz
33	45	12	50	17	37	44	7	48	11
30	39	9	42	12	36	44	8	47	11
34	44	10	47	13	33	39	6	42	9
31	40	9	44	13	35	41	6	43	8
34	44	10	47	13	33	44	11	47	14
30	43	13	48	18	34	42	8	46	12
31	—	—	—	—	34	43	9	46	12
		Mittel 10,5		Mittel 14,3			Mittel 7,8		Mittel 11,0
		Im Mittel		Im Mittel			Im Mittel		Im Mittel

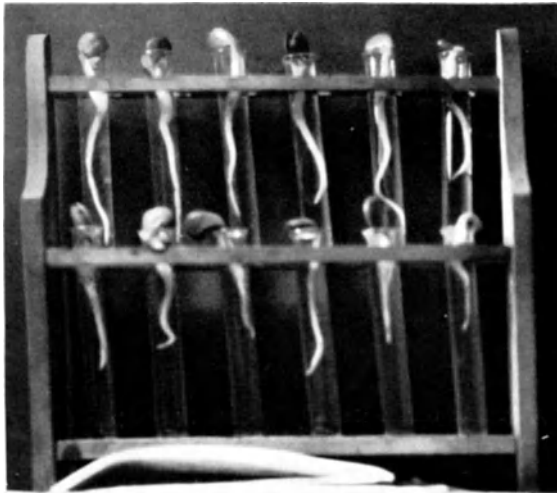


Abb. 3. Keimwachstum in *in vitro* alkalisiertem (oben) und *in vitro* gesäuertem (unten) Serum.

In dem in Abb. 4 abgebildeten Versuch gaben wir zur SHIVESchen Lösung in vivo alkalisiertes und gesäuertes Serum (obere Reihe alkalisch, untere sauer).

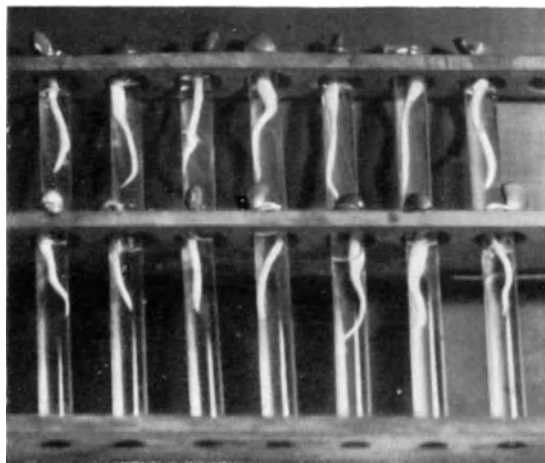


Abb. 4. Keimwachstum in in vivo alkalisiertem (oben) und in vivo gesäuertem (unten) Serum.

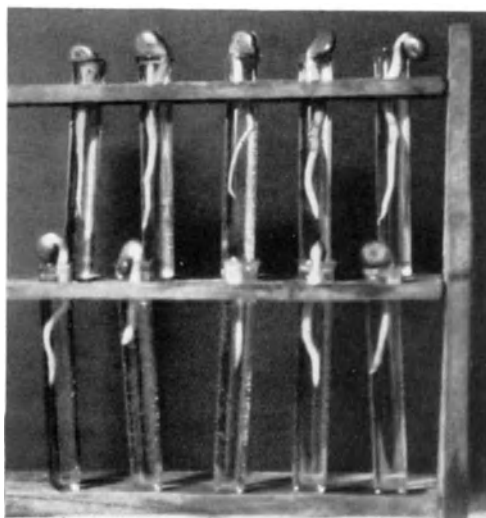


Abb. 5. Keimwachstum im Serum eines Ulcuskranken (unten) und einer Kontrollperson (oben).

Die untere Reihe der Abb. 5 enthält SHIVESche Lösung mit dem Serum eines Ulcuskranken; die obere das einer Kontrollperson.

In Abb. 6 enthält die obere Reihe Serum desselben Ulcuskranken wie Abb. 5 nach Alkaliverabreichung. Untere Reihe Serum einer Kontrollperson.

Diese Versuche haben also eine ziemlich eindeutige Antwort auf die aufgeworfenen Fragen erteilt. Wir fassen zusammen:

1. In Phosphatlösungen verschiedener Reaktion ist das Wachstum der Wurzel der Alkaleszenz der Lösung proportional.

2. Menschliches Serum kann in pathologischen Zuständen auf das Wachstum der Wurzel Einfluß gewinnen. Welche Faktoren dabei mit-

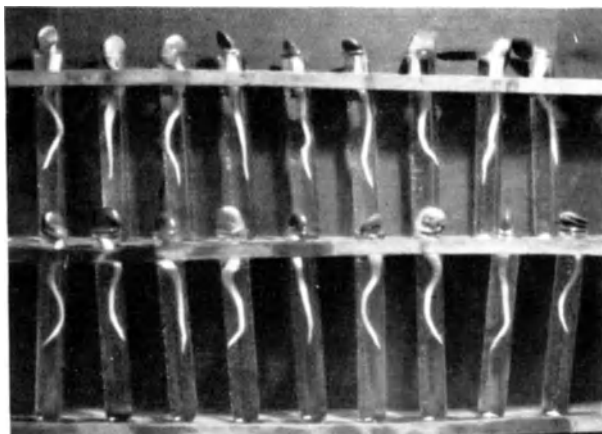


Abb. 6. Keimwachstum im Serum des Ulcuskranken von Abb. 5 nach Alkalisierung (oben) und einer Kontrollperson (unten).

spielen, ist nicht ganz bekannt; sicher ist, daß die Reaktion des Blutserums das Wachstum der Wurzel im positiven resp. negativen Sinne zu beeinflussen vermag.

3. Wird das menschliche Serum *in vitro* durch Hinzufügung von Säure resp. Alkali gesäuert resp. alkalisiert, so übt, verglichen mit dem reinen Serum, das saure Serum eine hemmende, das alkalische eine fördernde Wirkung auf das Wachstum der Wurzel aus.

4. Dasselbe gilt für den Einfluß der Sera verschiedener Reaktion auch dann, wenn die Reaktionsveränderung des Serums nicht *in vitro* vorgenommen, sondern dadurch erzeugt wurde, daß man die Blutreaktion der Versuchsperson *in vivo* durch Ammoniumphosphat resp. Natriumbicarbonat verschob. Die so hervorgerufenen Reaktionsänderungen sind so gering, daß sie die Tätigkeit des Organismus sonst nicht beeinflussen.

5. Das Blutserum von Ulcuskranken hemmt, mit dem von Normalen verglichen, das Wachstum der Wurzel. Diese Hemmung kann be-

seitigt werden, wenn man die Ulcuskranken einige Tage lang ausgiebig alkalisiert. Dann wird das Wachstum der Wurzel nicht nur nicht gehindert, sondern unter Umständen sogar gefördert. Daraus kann geschlossen werden, daß die Hemmung von der Verschiebung der Reaktion des Ulcusserums in saurer Richtung herrührt, zumal da die hemmende oder fördernde Wirkung im großen und ganzen dem Grade der aktuellen Reaktion des Serums parallel verläuft.

Wir glauben, daß es uns gelungen ist, mit diesen Versuchen einen neuen Beweis zu liefern für den Satz, daß die mangelhafte Heilungstendenz des Ulcus — wenigstens teilweise — daran gebunden ist, daß Blut und Gewebe des Ulcuskranken saurer reagieren als normal, indem wir dargetan haben, daß proliferative Prozesse unzweifelhaft beeinflusst werden von solchen verhältnismäßig geringen Verschiedenheiten der Reaktion, wie sie zwischen dem Serum von ulcuskranken und von anderen Personen bestehen.

Welche Rolle in der Pathogenese des Ulcus, resp. in der mangelhaften Heilungstendenz die saurere Reaktion der Gewebe des ulcuskranken Patienten spielt, wird illustriert durch einen klinischen Fall, den Professor BAKAY, Vorstand der 2. chirurgischen Klinik, beobachtet hat, und den wir dank seiner Freundlichkeit in Kürze mitteilen können:

Die 24jährige Patientin J. Sz. lag vom 24. September 1926 bis zum 1. Juli 1927 wiederholt in der 2. chirurgischen Klinik, wo in dieser Zeit wegen undurchgängiger Speiseröhrenverengung (Laugenverätzung) der vollkommene Ersatz der Speiseröhre vorgenommen wurde. Die neue Speiseröhre funktionierte ohne Störung, als die Kranke im November 1927 mit schweren Magenbeschwerden die Klinik aufsuchte. Es ist zu bemerken, daß der intraabdominale Teil der totalen Speiseröhrenplastik insofern von der ROUX-TEXERSchen Methode abwich, als die distale Öffnung des ausgeschalteten und mit der antethorakalen Hautröhre in Verbindung gebrachten Dünndarmstückes, weil dieses geschrumpft erschien, nicht in den Magen eingeschaltet wurde, sondern in den oberen Teil des Jejunums einmündete. So lief also die Nahrung durch den Rachen in die Hautröhre, durch diese in die ausgeschaltete Darmschlinge und dann ins Jejunum hinunter, mit Umgehung des Magens. Zur Sicherung der Plastik war die Gastrostomieöffnung noch nicht geschlossen, doch ernährte sich die Kranke nicht mehr durch diese. Bei der Aufnahme klagt sie über heftige Magenschmerzen, durch die der Appetit abgenommen hat und sie heruntergekommen ist. Aus der Gastrostomieöffnung fließt fast ununterbrochen der Magensaft, dessen Untersuchung in einzelnen Portionen 20—26 freie Salzsäure und 30—80 Gesamtaacidität ergibt.

Prof. BAKAY untersucht nun mit einem passend abgeänderten Rektoskop den Magen durch die Fistelöffnung und stellt folgendes fest: Wird das daumendicke Rektoromanoskop bis zur Kardialöffnung emporgeführt und der Magen mit Luft aufgeblasen, so läßt sich die spontane Öffnung und Schließung der Kardialöffnung genau beobachten. Beleuchtet man den Magen der kleinen Krümmung entlang in distaler Richtung, so sieht man, daß die Schleimhaut in der Nähe der präpylorischen Gegend auf ungefähr guldengroßem Felde lebhaft rot verfärbt ist und dieses Gebiet in der Mitte ein ungefähr hellergroßes Geschwür mit scharfen Rändern trägt, dessen Mitte von weißem Belag überzogen ist. Druck auf die Umgebung des Geschwüres



erregt sehr lebhaft Schmerzen, ähnlich wie sie die Kranke tagsüber des öfteren empfindet.

Hiernach bekommt die Kranke 8 Tage lang 15—20 ccm 8%ige Natriumbicarbonatlösung in die Vene. Nach 10 Tagen hört die Schmerzhaftigkeit des Magens vollkommen auf. Nach 3 Wochen ergibt eine abermalige Spiegeluntersuchung folgendes: Im unteren Drittel der kleinen Krümmung ist die Schleimhaut dem Orte des früher beobachteten Geschwüres entsprechend auf guldenrothem Grunde rosafarben, und in der Mitte ist eine weißlich durchscheinende frische Epithelschicht zu sehen.

Das Geschwür ist also auf intravenöse Anwendung des Natriumbicarbonates prompt geheilt. Da, wie wir nachgewiesen haben (S. BÄLINT: Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht), intravenöse Natroninjektion die Säurebildung ganz und gar nicht vermindert, kann das Alkali auch in diesem Fall nur durch Veränderung der Reaktion des Blutes und der Gewebe gewirkt haben.

### III. Experimente über den Einfluß der aktuellen Reaktion auf die dissimilative Phase der Entzündung.

Wie schon im ersten Kapitel dieser Arbeit gesagt wurde, gewinnen unsere Untersuchungen an Ulcuskranken eine gewisse allgemeinere Bedeutung, wenn man fragt, wie eine Änderung der Reaktion auf die Gesamtheit der biologischen Vorgänge einwirkt, die man unter dem Begriff der Entzündung zusammenfaßt. Wie erwähnt, stimmen die Angaben der Literatur über den Einfluß des Säurebasengleichgewichtes auf die Entzündung nicht ganz überein. Die Ursachen haben wir schon auseinandergesetzt. Wir haben bemerkt, daß man nur aus solchen Versuchen Schlüsse ziehen darf, bei denen außer der Reaktion des Organismus kein anderer Faktor, wie z. B. die Virulenz der Bakterien, mitspielt und das Ergebnis mehrdeutig macht. Ferner haben wir daran erinnert, daß die beiden Phasen der Entzündung (die assimilative und die dissimilative) gesondert betrachtet werden müssen, wenn die Wirkung der Reaktion des Organismus auf den Entzündungsvorgang beurteilt werden soll. Unsere Versuche hierüber möchten wir also in zwei Gruppen teilen, von denen die erste die Experimente über den Einfluß der Reaktion auf die dissimilativ-exsudative Phase, die zweite die Experimente über die assimilativ-proliferative Phase enthalten würde.

Die Untersuchungen über die dissimilative Phase haben wir teils am Tiere, teils am Menschen vorgenommen unter Mitarbeit von Herrn Dr. FÖRSTNER und Dr. PAUL.

#### a) Tierversuche.

Es wurden Meerschweinchen verwendet. Damit Bakterien keine Rolle spielen können, haben wir eine sog. sterile Entzündung erzeugt, indem wir  $\frac{1}{2}$  ccm steriles Terpentinöl unter die Haut der Außenfläche

des rechten Oberschenkels spritzten. Die Versuchstiere bildeten Gruppenpaare zu je sechs, so daß immer die eine Gruppe täglich 6 ccm 8%ige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, die andere 6 ccm n/10 HCl durch die Sonde in den Magen erhielt. Durch diesen Eingriff kamen sehr wesentliche Unterschiede zwischen den Blutreaktionen der einzelnen Gruppen zustande; während sich die Blutreaktion der gesäuerten Gruppe um  $p_{\text{H}} = 7,44$  bewegte, schwankte die der alkalisierten um  $p_{\text{H}} = 7,70$ .

Der Versuch ist an vier solchen Sechser-Gruppenpaaren ausgeführt worden, und die Ergebnisse sind so übereinstimmend, daß wir die gekürzte Mitteilung des Versuchsprotokolles von einem Gruppenpaar für genügend halten.

Beginn der Säuerung resp. Alkalisierung am 3. IV. 1928. Terpentinjektion am 10. IV.

<i>Alkalisierte Tiere.</i>	<i>Gesäuerte Tiere.</i>
IV. 11. 1. kleines Infiltrat	1. kleines Infiltrat
2. „ „	2. „ „
3. „ „	3. „ „
4. „ „	4. großes „
5. „ „	5. } kleineres lokales Infiltrat, Ödem der
	ganzen Extremität
6. keine Veränderung	6. } bis zu den Zehen
IV. 12. 1. kleines Infiltrat	1. großes Infiltrat
2. „ „	2. „ „
3. Infiltrat hat etwas zugenommen	3. kleines Infiltrat
4. kleines Infiltrat	4. } großes Infiltrat an der Grenze des
5. „ „	5. } Ober- und Unterschenkels
6. „ „	6. } Bildung eines Abscesses von $\frac{1}{2}$ cm Durchmesser
	6. großes Infiltrat. Ödem der Beine hat merklich zugenommen
IV. 13. 1. kleines Infiltrat	1. großes Infiltrat
2. „ „	2. großes Infiltrat, eiternder untergrabener Substanzdefekt am Schenkel
3. großes „	3. kleines Infiltrat, kleiner, tiefer, eiternder Substanzdefekt von $1\frac{1}{2}$ cm Durchmesser
4. „ „	4. } großes Infiltrat, großer, eiternder
5. „ „	5. } Substanzdefekt.
6. „ „	6. }
IV. 14. 1. kleines Infiltrat, kleiner eiternder Substanzdefekt	1. großes Infiltrat, kleiner Substanzdefekt
2. kleines Infiltrat	2. großes Infiltrat, großes, tiefes Geschwür
3. großes Infiltrat	3. kleines Infiltrat, Substanzdefekt hat zugenommen
4. kleines Infiltrat	4. großes Infiltrat, großer eitriger Substanzdefekt

- |   |  |
|---|--|
| 5. kleines Infiltrat  | 5. großes Infiltrat, eine von den Zehen abgestorben  |
| 6. „ „  | 6. großes Infiltrat, großer eiternder Substanzdefekt.<br>Bei 3., 4., 5., 6. das ganze Bein ödematös; das Epithel von Blasen emporgehoben, die stellenweise von Serum, stellenweise von Eiter erfüllt sind. |
| IV. 15. 1. kleiner eiternder Defekt                           | 1. kleiner Defekt  |
| 2. großes Infiltrat   | 2.) der eiternde Substanzdefekt mit untergraben  |
| 3. kleiner eiternder Defekt                                   | 3.) Rändern erstreckt sich   |
| 4. kleines Infiltrat  | 4.) fast auf den ganzen Oberschenkel.  |
| 5. „ „  | 5.) Bei 5. und 6. haben sich die Zehen nekrotisch abgelöst.  |
| 6. „ „  | 6.)  |
| <i>Alkalisirte Tiere.</i>                                     |  |
| IV. 16. 1. der Defekt hat etwas zugenommen                    | 1. kleiner eiternder Defekt  |
| 2. großes Infiltrat mit kleinem Epitheldefekt                 | 2. sehr großer eiternder Defekt  |
| 3. kleines Geschwür   | 3.) sehr großer eiternder Defekt, dazu   |
| 4. kleines Infiltrat  | 4.) starkes Ödem am Unterschenkel und Fußrücken  |
| 5. „ „  | 5.) großer, nicht granulierender eitriger Defekt, ödematöser Unterschenkel,  |
| 6. „ „  | 6.) Zehen amputiert.   |
| <i>Gesäuerte Tiere.</i>                                       |  |
| IV. 17. 1. kleiner blutender Defekt                           | Sämtliche Tiere gegen den vorigen Tag nicht wesentlich verändert   |
| 2. „ „ „  |  |
| 3. „ „ „  |  |
| 4. kleinerer Defekt mit untergraben Rändern                   |  |
| 5.) kleines Infiltrat   |  |
| 6.) ohne Substanzdefekt                                       |  |
| IV. 18. 1. kleiner, lebhaft granulierender Defekt             | 1. kleines Infiltrat, kleiner Substanzdefekt   |
| 2. mittelgroßer Defekt  | 2. Substanzdefekt am ganzen Oberschenkel   |
| 3. kleiner, gut granulierender Defekt, epithelisiert sich gut | 3. Die Haut und zum Teil die Muskulatur des Oberschenkels überzieht ein reaktionsloser Substanzdefekt mit speckigem Grund; großes Ödem am Unterschenkel  |
| 4. Substanzdefekt hat zugenommen, neigt zum Bluten            | 4. großer Defekt, Fußrücken geschwollen  |
| 5. mittelgroßes Infiltrat ohne Substanzdefekt                 | 5. unverändert   |
| 6. sehr kleines, kaum fühlbares Infiltrat ohne Substanzdefekt | 6. unverändert   |
| IV. 19. 1. sehr kleiner Substanzdefekt                        | 1. mittelgroßer granulierender Substanzdefekt  |
| 2. pfenniggroßer granulierender Substanzdefekt                | 2. Substanzdefekt am ganzen Oberschenkel   |

38 Einfluß der aktuellen Reaktion auf die dissimulative Phase der Entzündung.

	3. kleiner Substanzdefekt, in Epithelisierung begriffen	3. auch die innere Fläche des Oberschenkels entblößt
	4. Oberschenkel entblößt; Zehen sind heil	4. großes Infiltrat und Geschwür
	5. kleiner Substanzdefekt	5.) der ganze Schenkel und Fuß ent-
	6. geheilt	6.) blößt, großes Ödem, Zehen amputiert.
IV. 20.	1. kleiner granulierender Defekt, epithelisiert sich	1. Substanzdefekt hat sich verkleinert, zeigt lebhafte Granulation
	2. Substanzdefekt hat sich verkleinert	2. großer Substanzdefekt, der auch auf den Unterschenkel übergreift
	3. kleiner Defekt, epithelisiert sich	3. sehr großer Substanzdefekt, läßt kein Heilungsbestreben erkennen
	4. unverändert	4. keine Veränderung
	5. kleiner Defekt, epithelisiert sich	5. „ „
	6. heil	6. „ „
	<i>Alkalisierete Tiere.</i>	<i>Gesäuerte Tiere.</i>
IV. 21.	1. Substanzdefekt geheilt	1. der Substanzdefekt läßt Heilungstendenz erkennen
	2. keine Veränderung	2. Unterschenkel entblößt, Fußrücken ödematös
	3. „ „	3. Muskulatur des Oberschenkels hängt in Fetzen. Kein Heilungsbestreben zu erkennen
	4. lebhafte Granulation am entblößten Oberschenkel, Fuß nicht ödematös	4. reichlich eiternder Defekt, eine Zehe fehlt
	5. kleiner Substanzdefekt, in Epithelisierung begriffen	5. keine Veränderung
	6. heil	6. „ „
IV. 22.	1. geheilt	1. kleiner Substanzdefekt, epithelisiert sich
	2. pfenniggroßer, kaum eiternder Substanzdefekt	2. schwerer Defekt, fast bis zum Knochen reichend; ein Teil der Muskulatur hat sich nekrotisch abgestoßen
	3. granulierender Substanzdefekt	3. keine Veränderung
	4. äußere Fläche des Oberschenkels entblößt, stark eitrig, Fußrücken heil	4. „ „
	5. kleiner Substanzdefekt, in Heilung	5. „ „
	6. heil	6. verendet
IV. 23.	1. geheilt	1. pfenniggroßer Substanzdefekt in Epithelisierung begriffen
	2. ganz kleiner Substanzdefekt, epithelisiert sich	2. keine Veränderung
	3. kleiner granulierender Substanzdefekt	3. verendet
	4. keine Veränderung	4. keine Veränderung
	5. geheilt	5. verendet
	6. heil	

- |   |  |
|---|--|
| IV. 24. 1. heil<br>2. Substanzdefekt mit lebhaft<br>roter Granulation<br>3. keine Veränderung<br>4. „            “<br>5. heil<br>6. heil  | 1. pfenniggroßer granulierender Sub-<br>stanzdefekt<br>2. zehnpfennigstückgroßes, eiterndes,<br>untergrabenes Geschwür<br>4. keine Veränderung   |
| IV. 25. 1. heil<br>2. keine Veränderung<br>3. „            “<br>4. „            “<br>5. heil<br>6. heil   | 1. linsengroßer, in Heilung begriffener<br>Substanzdefekt, von Infiltrat um-<br>geben<br>2. keine Veränderung.<br>“            “   |
| IV. 26. 1., 2., 5., 6. geheilt<br>3. etwas eiternder Substanz-<br>defekt, halb so groß wie ein<br>Pfennig<br>4. keine Veränderung   | 1. eiternder Substanzdefekt von der<br>halben Größe eines Pfennigstückes<br>2. keine Veränderung<br>4. übelriechendes, von Fetzen bedecktes<br>eiterndes Geschwür, erstreckt sich<br>auf die ganze untere Extremität |
| <i>Alkalisirte Tiere.</i>   |  |
| IV. 27. 1., 2., 5., 6. geheilt<br>3. unverändert<br>4. die Fetzen beginnen sich ab-<br>zulösen, die Wunde näßt<br>weniger   | 1. pfenniggroßer, eiternder Substanz-<br>defekt<br>2. unverändert<br>4. unverändert  |
| IV. 28. 1., 2., 5., 6. geheilt<br>3. Substanzdefekt halb so groß<br>wie ein Pfennig, weist Granu-<br>lationen auf<br>4. Substanzdefekt hat stellen-<br>weise noch untergrabene Rän-<br>der, zeigt aber sonst lebhaft<br>Granulation | 1. unverändert<br>2. großes, untergrabenes, eitriges Ge-<br>schwür, Fußrücken ödematös<br>4. Oberschenkel zerstört, von zerfetz-<br>ter, eitrigter Oberfläche, Zehen<br>fehlen                                       |
| IV. 30. 1., 2., 5., 6. geheilt<br>3. unverändert<br>4. Granulationen und Epithel-<br>bildung auf dem Defekt   | 1. der Defekt halbpfenniggroß<br>2. der Defekt markstückgroß<br>4. Veränderung nur insofern, als auch<br>der Fußrücken brandig schwarz ist   |
| V. 1. 1., 2., 5., 6. geheilt<br>3. kleiner Defekt, überzieht sich<br>mit Epithel<br>4. kaum nässender Defekt, gra-<br>nuliert lebhaft   | 1. kleiner Defekt, in Heilung begriffen<br>2. unverändert<br>4. auch der Unterschenkel bis zum<br>Knochen entblößt, brandig schwarz  |

40 Einfluß der aktuellen Reaktion auf die dissimilative Phase der Entzündung.

V. 2.	1., 2., 3., 5., 6. geheilt 4. unverändert	1. unverändert 2. „ 4. Defekt am Oberschenkel unverändert, der Unterschenkel hängt nur durch ein kleines Stück der Weichteile mit dem Oberschenkel zusammen
V. 3.	1., 2., 3., 5., 6. geheilt 4. Substanzdefekt von einem Schorf bedeckt, darunter Eiterretention. Oberer Rand untergraben	1., 2., 4. unverändert
V. 4.	1., 2., 3., 5., 6. geheilt 4. der Schorf hat sich abgelöst, aus der Lücke entleert sich reichliches blutig - eitriges Sekret	1. Defekt hat sich verkleinert 2. unverändert 4. keine Veränderung am Oberschenkel; der Unterschenkel hat sich abgelöst
V. 5.	1., 2., 3., 5., 6. geheilt 4. verendet	1. geheilt 2. unverändert 4. „
V. 6.	keine Veränderung	keine Veränderung
V. 7.	„ „	„ „
V. 8.	1., 2., 5., 6. geheilt 3. unter der Narbe zeigt sich etwas Eiterretention	1. geheilt 2. unverändert 4. verendet
V. 9.	keine Veränderung	keine Veränderung
V. 10.	keine Veränderung	keine Veränderung
	<i>Alkalisierete Tiere.</i>	<i>Gesäuerte Tiere.</i>
V. 11.	keine Veränderung	1. kleine Eiterretention unter der Narbe 2. unverändert
V. 12.	keine Veränderung	keine Veränderung
V. 13.	keine Veränderung	1. geheilt 2. unverändert
V. 14.	keine Veränderung	1. geheilt 2. Wundfläche fängt sich ein wenig zu reinigen an
V. 15.	keine Veränderung	keine Veränderung
V. 16.	1., 2., 5., 6. geheilt 3. sehr kleine, sauber granulierende Fläche zu sehen	1. geheilt 2. an der äußeren Seite fängt der Defekt zu granulieren und sich mit Epithel zu bekleiden an; an der inneren ist er noch untergraben, eitrig

V. 17.	keine Veränderung	keine Veränderung
V. 18.	keine Veränderung	keine Veränderung
V. 19.	1., 2., 3., 5., 6. geheilt	1. abermals eine kleine Eiterretention 2. unverändert
V. 20.	1., 2., 3., 5., 6. geheilt	1. sehr kleiner Defekt mit reiner Oberfläche 2. an der äußeren Seite geheilter, an der inneren noch eiternder Substanzdefekt
V. 30.	1., 2., 3., 5., 6. geheilt	1. geheilt 2. noch immer eiternde kleine Lücke

Wie aus den Daten dieses Protokolles hervorgeht, denen die der drei anderen Gruppen durchaus ähnlich sind, verhielten sich die gesäuerten und die alkalisierten Tiere sehr wesentlich verschieden gegen Substanzen, die eine sog. sterile Entzündung verursachen. Die gesäuerten Tiere entwickelten am Orte der Terpentininjektion sehr rasch ein großes Exsudat, das nicht auf die unmittelbare Umgebung der Injektion beschränkt blieb, sondern alsbald auch auf den Unterschenkel und Fußrücken übergriff; an der Stelle der Einspritzung entstand binnen kurzem ein von nekrotischen Fetzen bedeckter, stark eiternder Substanzdefekt mit untergrabenen Rändern, der kaum irgendein Heilungsbestreben erkennen ließ. In der Mehrzahl der Fälle wurden die Weichteile gänzlich abgestoßen, ja selbst die Zehen lösten sich nekrotisch ab, in einem Falle auch der Unterschenkel selbst. Von den 6 gesäuerten Tieren, die die schwersten Veränderungen aufwiesen, ging eines am 12. Tag zugrunde, zwei verendeten am 13. und eines am 28. Bei den übrigen beiden waren die Veränderungen etwas geringer; von diesen heilte das eine am 25. Tag, das andere war selbst am 50. noch nicht geheilt, indem an der Stelle der Injektion auch zu dieser Zeit noch ein pfenniggroßer eiternder Defekt zu finden war. Bei den alkalisierten Tieren entstand ebenfalls ein Infiltrat am Orte der Einspritzung, es erstreckte sich jedoch nur auf ihre unmittelbare Umgebung; an derselben Stelle entstand ein Absceß, der nach außen durchbrach und nur an der Stelle der Injektion eine mehr oder minder große Lücke verursachte, die sich alsbald mit frischen Granulationen füllte. Bei einem Tiere zeigte sich nur Infiltration, zur Eiterung kam es nicht und am 10. Tage war auch von der Infiltration keine Spur mehr zu finden. Die entstandenen Lücken waren bei dem einen Tier am 12., bei einem anderen am 13., bei einem dritten am 14., beim vierten am 17. Tage vollkommen zugeheilt. Nur bei einem der Tiere entstand ein größerer Defekt, der aber schon am 21. Tage weniger näßte, auch zu granulieren anfang — am 25. Tag ging jedoch dieses Tier zugrunde; ob infolge des Eingriffes, ist fraglich. Die beigegeführten Abbildungen geben ein klares Bild von dem Unterschied zwischen den gesäuerten und den alkalisierten Tieren im gleichen Zeit-

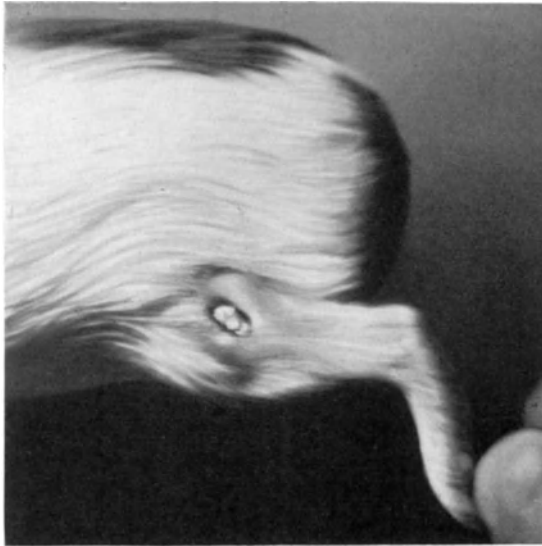


Abb. 7. Durch Terpentininjektion verursachte Veränderung bei alkalisiertem Kaninchen.



Abb. 8. Durch Terpentininjektion verursachte Veränderung bei gesäuertem Kaninchen.



abstand von der Injektion (Abb. 7, 9, 11 zeigen alkalisierte, 8, 10, 12 gesäuerte Tiere).



Abb. 9. Durch Terpentininjektion verursachte Veränderung bei alkalisiertem Kaninchen.



Abb. 10. Durch Terpentininjektion verursachte Veränderung bei gesäuertem Kaninchen.



Abb. 11. Durch Terpenininjektion verursachte Veränderung bei alkalisiertem Kaninchen.



Abb. 12. Durch Terpenininjektion verursachte Veränderung bei gesäuertem Kaninchen.

Wir sehen also, daß sich die sog. dissimilative Phase der Entzündung, bei der die Symptome der Gewebszerstörung, der Exsudation, der Leukozytenwanderung im Vordergrund stehen, bei den gesäuerten Tieren so gewaltig gesteigert zeigte in Vergleich mit den alkalisierten, daß ein Zusammenhang zwischen Reaktion und Entzündung nicht zu bezweifeln ist. Da das gleiche Verhalten in sämtlichen Versuchsgruppen zu finden war und die Deutung der Erscheinungen durch keinen andern Faktor, wie Änderung der Virulenz der Bakterien, in Frage gestellt wird, so sehen wir durch diese Versuche die Annahme bestätigt, daß die saure Reaktion auf die Erscheinungen der dissimilativen Phase intensiv steigend wirkt.

### b) Untersuchungen an Menschen.

An Menschen haben wir die Wirkung der Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes auf die MANTOUXsche Hautreaktion untersucht. Diese Untersuchungen hat Dr. FORNET, Adjunkt der Klinik, an solchen Patienten vorgenommen, die weder an aktiver Tuberkulose litten, noch an irgendeiner allergischen Erkrankung, auch nicht an einer Hautkrankheit, an einer Krankheit, die den Zustand der Haut nachweislich beeinflussen könnte (z. B. Ödem), oder an einer fieberhaften Krankheit. Personen mit aktiver Tuberkulose haben wir deswegen ausgeschlossen, weil der einzelne Versuch längere Zeit in Anspruch nahm, so daß sich die Allergie unterdessen auch aus spezifischen Gründen hätte verändern können.

Die Kranken bekamen an symmetrischen Punkten der Beugeseiten der beiden Unterarme je eine intracutane Injektion von 0,01 mg A. T. in 0,1 ccm Flüssigkeit. Die Reaktion wurde nach 48 Stunden abgelesen. Da wir außer der Größe der Quaddel und des Hofes auch die Farbe des Reaktionsgebietes berücksichtigten, so haben wir, um die verschiedenen Reaktionen vergleichen zu können, nicht nur genaue Messungen ausgeführt, sondern auch eine farbige Zeichnung von jeder einzelnen Reaktion hergestellt. Der Zeichner wußte nichts vom Säurebasengleichgewicht des Kranken. Die erste Einspritzung bekam die Versuchsperson unbeeinflusst. Nach Ablesung der Reaktion erhielt sie eine zweite Injektion, abermals unbeeinflusst, ja wenn die zweite Reaktion eine Steigerung gegen die erste zeigte, auch noch eine dritte; erst wenn die letzte Reaktion keine namhafte Abweichung gegen die vorhergehende aufwies, wurde zugleich der  $p_H$ -Wert des Blutes bei nüchternem Magen, nach der Methode von HOLLÓ und WEISS bestimmt. Hierauf folgte die Säuerung des Organismus des Kranken mit täglichen Gaben von 30 g Ammoniumphosphat, die der Kranke stundenweise verteilt zu sich nahm, oder seine Alkalisierung mit  $\text{NaHCO}_3$ , wovon zweistündlich ein Kaffeelöffel genommen wurde. Mit Ausnahme eines Falles nahmen wir stets erst die Säuerung und dann die Alkalisierung vor, und zwar deswegen, weil die MANTOUXsche Reaktion bei saurer Reaktion stärker

war; da aber eine abgelaufene Reaktion eine folgende verstärken kann, so wäre es, wenn wir die Säuerung *nach* der Alkalisierung vorgenommen hätten, nicht klar gewesen, ob die Verstärkung der Reaktion der höheren Acidität des Blutes oder der vorhergegangenen Reaktion zugeschrieben werden müßte. Wir wollten jede Art von Irrtum ausschließen, obwohl wir ja mit dem eigentlichen Versuche erst dann begannen, wenn wir uns überzeugt hatten, daß die Hautreaktion ohne Beeinflussung des Säurebasengleichgewichtes nicht mehr stärker wurde. Die Änderung der Blutreaktion trat im Laufe von 4 Tagen ein, und am dritten Tage bekam der Kranke die nächste Einspritzung. Zugleich überzeugten wir uns durch abermalige  $p_{\text{H}}$ -Bestimmung bei nüchternem Magen, welchen Wert die Reaktion des Blutes angenommen hatte. Die Größe der Reaktionsquaddel und des Hofes wurde in Millimetern gemessen, die Farbe der Quaddel mit blaß, blaßrot und rot bezeichnet. In dieser Art haben wir neun Versuche ausgeführt, deren Ergebnisse wir in folgendem kurz mitteilen.

M. P., 20 Jahre, Hysterie, alkalisiert vom 6. bis zum 10. XII. 1927, gesäuert 17.—20. XII.

Blut- $p_{\text{H}}$	Durchmesser in Millimeter:		Farbe der Quaddel
	der Quaddel	des Hofes	
7,51	14	37	Rot
7,66	9	20	Rot

L. Sz., 50 Jahre, Sclerosis lateralis amyotrophica, Säuerung 21.—25. I. 1928, Alkalisierung 27.—31. I., Blut- $p_{\text{H}}$  unbeeinflußt 7,60, nach der Säuerung 7,45, nach der Alkalisierung 7,64.

Blut- $p_{\text{H}}$	Durchmesser in Millimeter:		Farbe der Quaddel
	der Quaddel	des Hofes	
7,45	23	70	Rot
7,64	18	32	Rot

J. M., 59 Jahre, Hypertrophia prostatae, Blut- $p_{\text{H}}$  unbeeinflußt 7,58, Alkalisierung 25.—29. I., Blut- $p_{\text{H}}$  7,60, Säuerung 30. I.—3. II., Blut- $p_{\text{H}}$  7,47.

Blut- $p_{\text{H}}$	Durchmesser in Millimeter:		Farbe der Quaddel
	der Quaddel	des Hofes	
7,47	8	14	Rot
7,60	6	—	Blaßrot

F. Cs., 20 Jahre, Epilepsie, Blut- $p_{\text{H}}$  unbeeinflußt 7,61, Säuerung 24.—28. II., Blut- $p_{\text{H}}$  7,54, Alkalisierung 2.—6. III., Blut- $p_{\text{H}}$  7,63.

Blut- $p_{\text{H}}$	Durchmesser in Millimeter:		Farbe der Quaddel
	der Quaddel	des Hofes	
7,54	15	40	Rot
7,63	12	20	Rot

P. D., 28 Jahre, Polyarthritus chronica, Blut- $p_{\text{H}}$  unbeeinflußt 7,59, Säuerung 21.—25. III., Blut- $p_{\text{H}}$  7,58 (es war fraglich, ob das Ammoniumphosphat regelmäßig eingenommen wurde), Alkalisierung 28. III.—1. IV., Blut- $p_{\text{H}}$  7,63.

Blut- $p_{\text{H}}$	Durchmesser in Millimeter:		Farbe der Quaddel
	der Quaddel	des Hofes	
7,58	15	42	Rot
7,63	19	47	Rot

E. J., 46 Jahre, Polyneuritis alcoholica, Blut-p<sub>H</sub> unbeeinflußt 7,57, gesäuert 2.—6. IV., Blut-p<sub>H</sub> 7,43, alkalisiert 9.—13. IV., Blut-p<sub>H</sub> 7,70.

Durchmesser in Millimeter:			
Blut-p <sub>H</sub>	der Quaddel	des Hofes	Farbe der Quaddel
7,43	17	48	Rot
7,70	15	37	Blaß

G. Sz., 41 Jahre, Aortitis luica, Blut-p<sub>H</sub> unbeeinflußt 7,54, Säuerung 26. bis 30. III., Blut-p<sub>H</sub> 7,47, Alkalisierung 1.—5. IV., Blut-p<sub>H</sub> 7,65.

Durchmesser in Millimeter:			
Blut-p <sub>H</sub>	der Quaddel	des Hofes	Farbe der Quaddel
7,47	13	22	Blaßrot
7,65	13, verschwommen	—	Blaß

G. F., 24 Jahre, Neurasthenie, Blut-p<sub>H</sub> unbeeinflußt 7,61, Säuerung 14.—18. V., Blut-p<sub>H</sub> 7,55, Alkalisierung 25.—29. V., Blut-p<sub>H</sub> 7,62.

Durchmesser in Millimeter:			
Blut-p <sub>H</sub>	der Quaddel	des Hofes	Farbe der Quaddel
7,55	15	32	Blaßrot
7,62	15	35	Blaß

J. T., Myodegeneratio cordis, Blut-p<sub>H</sub> unbeeinflußt 7,58, Säuerung 19.—23. V., Blut-p<sub>H</sub> 7,55, Alkalisierung 25.—29. V., Blut-p<sub>H</sub> 7,64.

Durchmesser in Millimeter:			
Blut-p <sub>H</sub>	der Quaddel	des Hofes	Farbe der Quaddel
7,55	15	33	Rot
7,64	15	26	Blaß

Wie diese Daten erkennen lassen, wird die MANTOUXsche Reaktion derselben Person durch Verschiebung der aktuellen Reaktion des Blutes nach der sauren oder alkalischen Seite wesentlich beeinflußt. In drei Beziehungen treten dabei Unterschiede hervor: im Durchmesser der entstehenden Quaddel, in der Größe des Entzündungshofes um die Quaddel und in der Farbe der Quaddel. Was den Durchmesser der Quaddel betrifft, so fand sich ein Unterschied in fünf Fällen von neun in dem Sinne, daß der Durchmesser im gesäuerten Zustand größer war als im alkaliserten; in drei Fällen war der Durchmesser der Quaddeln gleich, und in einem hatte die „alkalische“ Quaddel den größeren. In diesem Falle war jedoch die Säuerung wegen der Widersetzlichkeit des Kranken nicht gelungen. Was die Größe des Entzündungshofes betrifft, so fanden wir ihn siebenmal unter neun Fällen sehr wesentlich größer im gesäuerten Zustande als im alkaliserten. In zwei Fällen war der „alkalische“ Hof etwas größer, zu diesen zählte auch der Fall, in dem die Säuerung nicht gelungen war. Was endlich die Farbe der Quaddel angeht, so war diese siebenmal unter neun Fällen im gesäuerten Zustande rot, zweimal blaßrot, im alkaliserten dagegen dreimal rot und sechsmal ganz blaß.

Wie also aus diesen Ergebnissen zu sehen ist, übt eine Änderung des Säurebasengleichgewichtes auf die Entwicklung der sichtbaren Entzündungserscheinungen der MANTOUXschen Reaktion einen wesentlichen Einfluß aus, und zwar in dem Sinne, daß die saure Reaktion diese Erscheinungen steigert im Vergleich mit der alkalischen.

Die Literatur über diese Frage haben wir im ersten Kapitel besprochen. Wir möchten uns hier nur noch mit einigen Ergebnissen befassen, bei deren Deutung unsere Versuche zu berücksichtigen sind.

Die erste Frage, die wir aufwerfen müssen, ist die, wie es zu erklären ist, daß sich bei einer Änderung des Säurebasengleichgewichtes die MANTOUXsche Reaktion ändert: liegt der Grund in einer Änderung (Steigerung oder Verminderung) des allergischen Zustandes, oder in einer Änderung der nichtspezifischen Reaktionsfähigkeit der Haut, oder sind beide dafür verantwortlich? Aus den Untersuchungen von KARCZAG wissen wir, daß zahlreiche Faktoren die allergische Reaktion beeinflussen können; so wird sie durch Mangel an Licht, schlechte Ernährung, Puerperium, Typhus-Schutzimpfung vermindert; durch Licht, reichliche Ernährung, Schilddrüse, Jodkalium usw. gesteigert. Ob Änderungen des Säurebasengleichgewichtes auf den allergischen Zustand Einfluß haben, darüber liegt kaum eine sichere Angabe vor. Eigene Versuche, die wir im 6. Kapitel mitteilen, haben gezeigt, daß die RÖMERSche Reaktion an gesäuerten Tieren, die man mit Tuberkulosebacillen infiziert, rascher und kräftiger auftritt als an alkalisierten. Diese Erscheinung, von der später noch ausführlicher die Rede sein wird, spricht dafür, daß Änderungen des Säurebasengleichgewichtes auf die Allergie tatsächlich Einfluß haben. Doch ist es auch bei diesen Versuchen nicht sicher, ob die Änderung der Cutanreaktion tatsächlich von der Änderung der Allergie abhängt und nicht etwa davon, daß die Reaktionsänderung die nichtspezifische Entzündungsbereitschaft der Haut beeinflußt. Daß dies geschehen kann, finden wir in der Literatur angegeben. Auch über die MANTOUXsche Reaktion sind bereits Beobachtungen mitgeteilt. So erhielt HOKE verminderte MANTOUX-Reaktion, wenn das betreffende Hautgebiet zuvor mit der Quarzlampe bestrahlt worden war. LIPOVSKY bekam ebenfalls verminderte MANTOUX-Reaktion an Stellen, die von Brennesseln verbrannt worden waren, oder wo Glühlampenlicht oder Quarzlampenlicht eingewirkt hatte. SCHIMANKO erhielt an Hautgebieten, die er mit weißem Licht und Spektrosolstrahlen oder mit D'ARSONVAL'schem Strom behandelt hatte, in  $\frac{2}{3}$  der Fälle gesteigerte MANTOUX-Reaktion. Dagegen wurde sie durch Thermohyperämie, Röntgenbestrahlung und ultraviolettes Licht bedeutend abgeschwächt. Zahlreiche Angaben finden wir auch über das Verhalten der Haut bei nichtspezifischen Reaktionen. So fand P. A. MEYER, daß sich an Hautgebieten, die mit Quarzlampenlicht bestrahlt worden waren, entweder einmal mit einer Erythemdosis oder wiederholt mit geringeren Dosen, bei neuerlicher Bestrahlung ein vermindertes Erythem zeigte. Dieselben Gebiete wiesen gegen andere Reize, wie z. B. Canthariden- und Terpentinöl, ebenfalls eine geringere Reaktionsfähigkeit auf. Auch LINZER und KROPATSCH fanden, daß vorhergehende Bestrahlungen, Kohlensäureschnee, Carbolsäure und Cantharidenpflaster die Empfindlichkeit der Haut gegen ultraviolette Strahlen bald herabsetzen, bald erhöhen.

Einerseits beziehen sich jedoch diese Untersuchungen sämtlich nur auf die Empfindlichkeit des beeinflussten Hautgebietes, andererseits sind sie nicht ganz eindeutig, da sie keine Klarheit darüber schaffen, wann die einzelnen Eingriffe die Hautempfindlichkeit vermindern und wann sie sie steigern. Sehr ausgedehnte Untersuchungen haben in diesem Felde TÖRÖK, LEHNER und URBÁN vorgenommen. Diese Autoren haben gezeigt, daß die Bestrahlung größerer Hautflächen mit der Quarzlampe die Empfindlichkeit der Haut gegen intracutan angewendete Stoffe (Morphin) wesentlich beeinflusst, und zwar nicht nur im bestrahlten Gebiet, sondern auch in den nicht bestrahlten Partien. Dieser Einfluß bestand darin, daß die Reaktionsfähigkeit der Haut nach der Bestrahlung 30 Minuten lang erhöht war; dann kehrte sie zur Norm zurück. War die Bestrahlung so intensiv, daß später Erythem entstand, so trat zu der Zeit, wo sich das Erythem entwickelte, auch in den entfernten Hautgebieten abermals eine erhöhte Reaktionsfähigkeit hervor, die wieder eine Zeitlang anhielt. Wurde jedoch die betreffende Stelle mehrmals bestrahlt, so war die Reaktionsfähigkeit der Haut anfangs gesteigert, später vermindert. TÖRÖK und seine Mitarbeiter kamen zu der Schlußfolgerung, daß diese erhöhte Reaktionsfähigkeit durch irgendeinen Stoff verursacht wird, der aus dem bestrahlten Hautgebiete ins Blut übergeht und so im Körper seine Wirkung entfaltet. Diesen Stoff halten sie mit EBEBECKE und LEWIS und GRANT für eine histaminartige Substanz. Sie konnten sie im Blute der bestrahlten Personen nachweisen. Sie selbst ruft, wie die Autoren angeben, keine Hautreaktion hervor, sie wirkt nur sensibilisierend. NATHAN und SACK haben aus dem entzündeten Gewebe selbst einen Auszug hergestellt, der gleichfalls steigernd auf die Reaktionsfähigkeit der Haut wirkte. Zu einem ähnlichen Resultat sind auch TÖRÖK, LEHNER und URBÁN gekommen. Die so entstandene Reaktionsänderung tritt also, wie wir gesehen haben, in zweierlei Formen auf; Reaktionssteigerung unmittelbar nach der Bestrahlung und Reaktionsverminderung nach mehrmaliger Bestrahlung. Der Mechanismus dieser doppelten Wirkungsart ist keineswegs geklärt. Doch begegnen wir in der Literatur ähnlichen Versuchsergebnissen in anderem Zusammenhang. FREUND hat nachgewiesen, daß Heteroproteineinspritzung zweierlei Substanzen im Körper entstehen läßt: die eine bildet sich sofort, die andere erst später, und beide üben auf die Endapparate des autonomen Nervensystems entgegengesetzte Wirkungen aus. Die erste Substanz erzeugt Gefäßerweiterung, die zweite Gefäßverengung. Die erste setzt den Blutdruck herab, die zweite erhöht ihn, und ähnlich beeinflussen sie auch die pharmakodynamische Wirkung gewisser Arzneistoffe in entgegengesetztem Sinne. Diese Stoffe sind nach FREUND Eiweißabbauprodukte. Er vergleicht sie mit denen, die nach DALE und BAYLISS bei gesteigerter Organantätigkeit von den Organen selbst hergestellt werden und örtlich Erweiterung der Capillaren und damit stärkere Durchblutung des arbeitenden Organes hervorrufen. Diese

Stoffe konnten HENDERSON und Löwy in der Speicheldrüse und Löwy im Herzen auch tatsächlich nachweisen. Den Grund ihrer Wirkung sucht FREUND darin, daß sie physikalische Veränderungen am zirkulierenden Bluteiweiß erzeugen, und die so veränderten Kolloide sollen auf das vegetative Nervensystem verschieden einwirken.

. Alles spricht dafür, daß die Umstimmung des Organismus durch Strahlenwirkung und speziell durch die Röntgenstrahlen ebenfalls durch die Stoffe bewirkt wird, die infolge der Zellschädigung durch die Strahlen entstehen. Über diese Umstimmung ist viel gearbeitet worden. So haben GOTTSCHALK und NONNENBRUCH, ferner HIRSCH und PETERSON gefunden, daß sich die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes bald nach der Bestrahlung nach der sauren Seite verschiebt. Auch KRÖTZ fand, daß unmittelbar nach der Bestrahlung diese Acidose auftritt, alsbald jedoch einer lang dauernden Alkalose Platz macht. Das Entstehen dieser Alkalose haben auch andere festgestellt; so CLUZET und KOFMANN, ferner BARZILAI an Tieren und KOLTA und FÖRSTER an unserer Klinik am Menschen. Nach den Ergebnissen der letztgenannten folgt unmittelbar nach der Bestrahlung auf eine minimale alkalische Verschiebung eine saure Phase, die dann einer lang dauernden Alkalose weicht. Die angeführten Tatsachen scheinen dafür zu sprechen, daß diese Veränderungen der aktuellen Reaktion den Stoffen zuzuschreiben sind, die infolge der Bestrahlung als Abbauprodukte in den Zellen entstehen und in den Organismus gelangen. Das können wir schon aus dem Umstande schließen, daß, wie VOLLMER und an unserer Klinik SZIRMAI nachgewiesen haben, auch auf Heteroproteininjektion Alkalose folgt. Wir erinnern daran, daß übereinstimmend mit unseren eigenen Versuchsergebnissen LUTHLEN an Tieren und neuerdings besonders überzeugend WIRTZ am Menschen gezeigt hat, daß die Entzündungsbereitschaft der Haut von den Veränderungen der aktuellen Reaktion abhängt; ferner daß die Stoffe, die nach der Bestrahlung entstehen und die Entzündungsbereitschaft der Haut beeinflussen, auch die Reaktion des Organismus verändern, und zwar in demselben Sinne, den wir und andere als Vorbedingung der betreffenden Reaktion erkannt haben. So müssen wir mit der Möglichkeit rechnen, daß vielleicht auch *die* Substanzen, die als Abbauprodukte der Zellen die Entzündungsbereitschaft der Haut lokal und durch Fernwirkung beeinflussen, diese Wirkung dadurch entfalten, daß sie den Organismus umstimmen und die Reaktion des Blutes und der Gewebe verändern.

Kehren wir nun zu unseren Versuchen zurück, so ist es nach dem Gesagten mehr als wahrscheinlich, daß an dem Einfluß der Änderungen des Säurebasengleichgewichtes auf die MANTOUXsche Reaktion eine Änderung der nichtspezifischen Entzündungsbereitschaft der Haut beteiligt ist. Nicht so klar ist es, ob daneben nicht ein Einfluß auf den allgemeinen allergischen Zustand mitspielt. Daß diese Annahme nicht zwingend ist, ist nach unseren Ausführungen deutlich.



#### **IV. Experimente über den Einfluß der aktuellen Reaktion auf die assimilative Phase der Entzündung.**

Die bisher aufgezählten Untersuchungen haben die Frage beantworten sollen, wie die Verschiebungen des Säurebasengleichgewichtes die dissimilative Phase der Entzündung beeinflussen. Das in die Gewebe eingespritzte Terpentinöl erregt eine sog. sterile Entzündung, und die MANTOUXsche Reaktion ist ebenfalls ein Entzündungsvorgang; hier steht die sog. dissimilative Phase wesentlich im Vordergrund und ist besser zu kontrollieren als die assimilative. Auf beide Arten von Entzündung hatte eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes Einfluß, und zwar ganz eindeutig in dem Sinne, daß sich die Erweiterung der Capillaren, die Exsudation, und in den Terpentinölversuchen die Gewebszerstörung und Leukocytenwanderung an den Tieren und Menschen entschieden gesteigert erwies, deren Säurebasengleichgewicht nach der sauren Seite verschoben war. Die Unterschiede sind sehr bedeutend und ganz eindeutig, so daß diese Versuche unzweifelhaft das beweisen, was bei lokaler Anwendung der sauren Reaktion auch von anderen schon festgestellt worden ist, daß nämlich saure Reaktion die Erscheinungen der dissimilativen Entzündungsphase zu steigern vermag. Unsere Versuche zeigen dies auch für den Fall, daß diese saure Reaktion nicht örtlich angewendet wird, sondern den ganzen Organismus betrifft.

Die nächste Frage ist nun die, welche Reaktion den Ablauf der assimilativen oder produktiven Phase günstig oder ungünstig beeinflußt. Einzelne Versuche zu dieser Frage haben wir schon ausgeführt, als wir prüften, welche Bedeutung die saure Reaktionsverschiebung für die Pathogenese des Magengeschwürs hat. Wir wiederholen kurz die hierhergehörigen Einzelheiten dieser Untersuchungen aus der 1927 erschienenen Monographie (BÁLINT: Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht). Ein Teil der Untersuchungen bestand darin, daß wir durch Bauchschnitt am Magen von Hunden gleich große Substanzdefekte erzeugten. Die Hälfte der Hunde bekam täglich 20 ccm saures Phosphat intravenös, die andere Hälfte nichts. Nach zwei Wochen töteten wir die Tiere und verglichen die Substanzdefekte teils makroskopisch, teils mikroskopisch. Die makroskopische Untersuchung ließ erkennen, daß, während der Substanzdefekt der normalen Tiere schon fast zugeheilt und durch eine strahlige Narbe ersetzt war, bei den gesäuerten Tieren kaum irgendein Heilungsbestreben zu erkennen war und der Defekt dem menschlichen Ulcus ventriculi ähnlich sah. Das Substrat eines solchen Versuches zeigen die Abb. 13 und 14. Die Resultate dieser Versuche stimmten einerseits miteinander vollkommen überein, andererseits deckten sie sich völlig mit den Ergebnissen der Experimente von KATZENSTEIN

und GUNDELFINGER, die zu anderem Zweck, jedoch auf ähnliche Weise ausgeführt worden waren. Herr Prof. BUDAY hatte die Güte, die histologische Untersuchung vorzunehmen. Ihr Resultat ist folgendes:



Abb. 13. Künstlich gesetztes Magengeschwür bei einem gesäuerten Hund.

**1. Versuch.** a) Nicht säurebehandelter Hund. Der Boden des Geschwüres wird von der Submucosa gebildet. Das Epithel der Schleimhaut beginnt auf die Ränder des Geschwüres vorzudringen, und neue

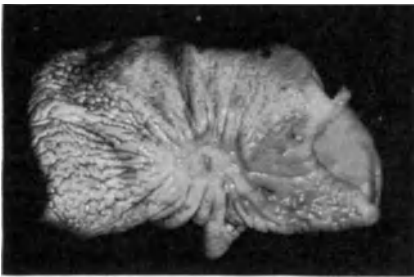


Abb. 14. Künstliches Magengeschwür bei normalem Hund.

Drüsen sind im Entstehen. Die oberflächlicheren Schichten der entblößten Submucosa sind von Rundzellen infiltriert, ein Fibrinbelag ist jedoch nicht zu sehen. Die tieferen Teile der Submucosa sind in zellreiches Granulationsgewebe verwandelt. Das aus Fibroblasten und Lymphocyten bestehende Granulationsgewebe erstreckt sich in Gestalt schmaler Streifen bis in die Muskelschicht

und bildet dort ein Netzgeflecht zwischen den Muskelbündeln. Auch in der Subserosa ist hier und da eine perivascularäre Infiltration zu sehen.

b) Bei dem säurebehandelten Hund reicht das Geschwür in der Mitte ebenfalls bis zur Submucosa; an den Rändern bedeckt die Epithelschicht der Mucosa in größerer Ausdehnung die Subserosa. Die Epithelisierung gleicht der beim normalen Tier, auch Drüsenneubildung ist zu bemerken; im Rande der Schleimhaut sind Rundzelleninfiltration und Blutungen zu sehen.

Der entblößte Teil der Submucosa zeigt überall gute Kernfärbung und ist an der Oberfläche voll von Leukocyten, tiefer voll von Lymphocyten; an einer Stelle liegt der entblößten Oberfläche der Submucosa auch ein Belag von Fibrin und Blutkörperchen auf. Die Submucosa ist im Gebiet des Geschwüres verdickt, auch ihre Bindegewebszellen sind vermehrt; doch erstreckt sich weder die Rundzelleninfiltration, noch das zahlreiche Auftreten der Fibroblasten bis in die tieferen Schichten der Submucosa. Die Muskulatur ist vollkommen heil.

*Epikrise: Das Geschwür des säurebehandelten Hundes weist also ebenfalls die Anzeichen der Zuheilung von den Rändern her auf, die Entzündung ist jedoch mehr von exsudativem Charakter und reicht weniger tief, während sie in dem nicht säurebehandelten Hunde mehr proliferativ ist und auch in die tieferen Schichten eindringt.*

**2. Versuch.** a) In dem säurebehandelten Fall sehen wir auf der einen Seite des Schnittes heile Magenschleimhaut mit Pepsindrüsen. Am anderen Rande des Schnittes befindet sich Schleimhaut, die aus Drüsen vom Pylorustypus besteht. Die Mitte des Schnittes bildet ein ziemlich tiefer Substanzdefekt; nicht nur die Schleimhaut, sondern auch die Muscularis mucosae fehlt. An beiden Rändern dieses Substanzdefektes sind die Drüsen kürzer, sie verlaufen schief, indem sie ihren Fundus der gesunden Schleimhaut zuwenden, und an der Grenze des Geschwüres schiebt sich das Cylinderepithel über die bloßgelegte Wundfläche. Die Submucosa, die den Grund des Geschwüres bildet, ist verbreitert, mit Fibroblasten angefüllt, doch sind weder Leukocyten noch Lymphocyten in größerer Zahl darin zu sehen, sondern vorwiegend nur junge Bindegewebszellen. Erweiterte Gefäße sind auf diesem Wundboden nicht zu bemerken. Das Endothel der Gefäße ist angeschwollen. In die Muskulatur dringt das Granulationsgewebe nicht ein, diese ist ziemlich heil. Bei starker Vergrößerung sehen wir in der Tiefe des Fibroblastengewebes gar keine Lymphocyten, und auch im Fibroblastengewebe selbst ist das zellreichere Gebiet wesentlich auf die Oberfläche beschränkt, in der Tiefe ist das Gewebe bereits ärmer an Zellen, auch sind seine Zellen hier flacher. In der oberflächlichen Granulation sind die kollagenen Fasern spärlich, während sich in der Tiefe deutliche Bindegewebsfasern finden.

b) In den Schnitten aus dem Magen des nicht säurebehandelten Hundes liegt zu beiden Seiten gesunde Schleimhaut mit Drüsen vom Pylorustyp. Hier ist das Geschwür verhältnismäßig oberflächlicher, sozusagen ausgefüllt, seine Ränder ragen weniger hervor. Im übrigen

wird der Boden der Wunde auch hier von der Submucosa gebildet; Schleimhaut und Muscularis mucosae fehlen also gänzlich in der Wunde. Am Rand der Wunde hören die Drüsen plötzlich auf, stehen ziemlich senkrecht, nur auf der einen Seite liegen sie etwas schief; sie sind nicht verkürzt, und das allmähliche Vordringen des Epithelüberzuges über die Wunde springt wenig in die Augen. Es fällt weiter nichts auf, als daß die offenbar neugebildeten Drüsen des Randes etwas mehr ausgebuchtet und unregelmäßiger sind als die alten. — In dem Granulationsgewebe, das den Boden der Wunde bildet, läßt sich mit Entschiedenheit ein oberflächlicherer Teil unterscheiden, der ganz von senkrecht verlaufenden, dünnwandigen Blutgefäßen mit weiter Lichtung durchsetzt ist, die zum Teil von Leukocyten angefüllt sind. Hier liegen Fibroblasten vom jugendlichen Typus zwischen den weiten Blutgefäßen, und dazwischen Leukocyten und Lymphocyten. In der tieferen Schicht des Granulationsgewebes sind keine klaffenden Gefäße mehr zu sehen, auch Leukocyten fehlen, und die Granulation bietet hier das Bild, das wir in den tieferen Zonen zu finden gewohnt sind; zwischen den Fibroblasten sind auch bereits bindegewebige Ränder zu sehen, und auch die Lymphocyten sind spärlich.

*Epikrise: Vergleichen wir die beiden Magenschnitte, so ist die Epithelisierung am Rande im säurebehandelten Fall fast ausgesprochener als im normalen. Dafür ist im normalen Fall die Wundgranulation bedeutend stärker und weist die typischen Elemente der frischen Granulation, zahlreiche senkrecht stehende, weite, junge Blutgefäße und junge Fibroblasten in größerer Fülle auf. An dieser kräftigen Granulationsbildung mag es gelegen haben, daß sich das Geschwür, obgleich die Verletzung in beiden Fällen etwa in gleiche Tiefe gedrungen war, doch im normalen Fall besser mit Granulationen ausgefüllt hat und deshalb weniger tief erscheint.*

Diese Ergebnisse befanden sich in guter Übereinstimmung mit denen von KATZENSTEIN und GUNDELFINGER, in ihrer Deutung jedoch wichen wir wesentlich von den genannten Autoren ab. KATZENSTEIN glaubte nämlich den Grund der Säurewirkung darin zu finden, daß die Säure den Antipepsingehalt des Blutes vermindere, wodurch der Widerstand der Magenschleimhaut gegen die Selbstverdauung geschwächt und der Substanzdefekt chronisch gemacht würde. Unsere Versuche hingegen waren davon ausgegangen, daß wir die Reaktion des Blutes und der Gewebe der Ulcuskranken saurer gefunden hatten als die der Normalen. In dieser höheren Acidität suchten wir dafür die Ursache, daß das Magengeschwür keine Tendenz zur Heilung zeigt; denn durch saure Reaktion wird der proliferative Prozeß ungünstig beeinflußt. Dies konnte leicht durch Versuche bestätigt werden, bei denen das fehlende Heilungsbestreben der Substanzdefekte vom Antipepsingehalt des Blutes gänzlich unabhängig ist. Diese Versuche haben wir an Hautdefekten von Kaninchen in der Weise ausgeführt, daß wir einen Teil der Kaninchen zweimal täglich mit 4 ccm primären Natriumphosphates ( $p_H$  5,11)

säuerten, während die übrigen als Kontrolle dienten. Die Heilung der Defekte wies schon makroskopisch sehr wesentliche Unterschiede auf, da sich der Defekt der normalen Tiere schnell verkleinerte, während die gesäuerten Tiere viel geringeres Heilungsbestreben zeigten. Abb. 15 zeigt zwei solche ungefähr dreiwöchige Defekte, von denen der größere dem gesäuerten Tiere angehört.

Nach Abheben des sichtbaren Schorfes trat an der Haut des Tieres ein tiefes Loch zutage, dessen Grund von der Fascie gebildet wurde; das Loch erschien nicht wesentlich kleiner als das, das wir erzeugt hatten, im Gegensatz zum normalen Tier, dessen Defekt schon der Heilung nahe war. Die histologische Untersuchung der am 8. Tage nach der Verletzung exzidierten Wundränder ergab folgendes:



Abb. 15. Künstlich gesetzte Hautwunde bei einem gesäuerten (links) und bei einem Kontrollkaninchen (rechts).

1. Mit Säure behandeltes Tier: Der Oberfläche liegt ein Schorf aus vertrockneten Leukocyten auf, am Rande kriecht jedoch das allmählich dünner werdende Plattenepithel unter den Schorf und hebt ihn auf, so daß der Schorf an den Rändern zum guten Teil das Epithel bedeckt. Unter dem Schorfe wenig von entzündlicher Reaktion; man sieht mehr Blutungen als rundzellige Infiltrationen. An einer Stelle der Wunde sehr viele Fremdkörper-Riesenzellen im Fettgewebe, die fadenartige weiße Gebilde enthalten. Diese Riesenzellen reichen auch in die Lederhaut hinauf, die erwähnten fadenartigen Gebilde sind auch im Schorfe aufzufinden (Tierhaare?).

2. Kontrolltier: Den nicht epithelisierten Teil bedeckt ein Schorf aus vertrockneten Leukocyten, darunter ist das Bindegewebe zellreich, voller Fibroblasten, zu Granulationsgewebe umgebildet. Diese massenhafte Granulation ist ein Stück weit auch im epithelbedeckten Teile noch vorhanden, hört aber später auf und weicht einem zellarmen

Granulationsgewebe; offenbar ist das Granulationsgewebe nachträglich bereits von Epithel bedeckt worden. Am Rande des Schorfes hört das Epithel allmählich auf, senkt erst noch Ausläufer in die Tiefe, wird dann allmählich dünner und dringt unter den Schorf ein. Hier sind auch Mitosen im Epithel zu sehen.

*Epikrise: Im säurebehandelten Falle ist die Bildung von Fibroblasten weit geringer. In bezug auf die Epithelregeneration hingegen zeigen die beiden Fälle keinen wesentlichen Unterschied, das Vordringen des Epithels unter den Schorf ist in beiden Fällen gut zu erkennen. Man gewinnt den Eindruck, als werde durch die Säurebehandlung hauptsächlich die Regeneration und Reaktionsfähigkeit der Bindegewebszellen und der Endothelien der Gefäße aufgehalten, während dies für das Epithelgewebe histologisch weniger in die Augen springt (Prof. v. BUDAY).*

Diese Untersuchungen haben uns also übereinstimmend gelehrt, daß der Teil der Entzündungsreaktion, der in der Reaktionsfähigkeit der Bindegewebszellen und des Endothels der Gefäße wurzelt und zur Bildung der Fibroblasten und der Bindegewebsfasern sowie der jungen Gefäße führt, der proliferative Prozeß also, von saurer Verschiebung der Reaktion des Organismus ungünstig beeinflusst wird. Im gleichen Sinne sprechen die Untersuchungen, die neuerdings KUBÁNYI ausgeführt hat und deren Ergebnisse wir mit Zustimmung des Autors in Kürze wiedergeben wollen. KUBÁNYI hat die Callusbildung bei verschiedener Reaktion beobachtet und folgendes gefunden: In den alkalisch reagierenden Tieren fängt die Callusbildung viel kräftiger an und entwickelt sich viel intensiver als in den normalen oder gesäuerten. Diese gesteigerte Callusbildung ist jedoch nur in den ersten  $2\frac{1}{2}$ —3 Wochen zu sehen, in dem Zeitabschnitt, in den die Entwicklung des Stützgewebes fällt, also in der Zeit der proliferativen Prozesse. Der Unterschied verwischt sich, ja er scheint sich eher umzukehren, wenn die Kalkablagerung innerhalb des Stützgewebes beginnt. Diese Untersuchungen zeigen, daß das alkalische Milieu für proliferative Zellvorgänge ein guter Boden ist.

Aus diesen Beobachtungen läßt sich, da die Säuerung der Tiere nicht in hinreichendem Maße gelungen war, nur so viel entnehmen, daß auf die Callusbildung die alkalische Reaktion anregend wirkt. Darin liegt eine indirekte Bestätigung unserer Ergebnisse, nach denen die proliferativen Prozesse von der sauren Reaktion ungünstig beeinflusst werden.

Ein Zweifel war uns jedoch geblieben. Unsere gesäuerten Tiere hatten saure Phosphatlösungen intravenös erhalten, und diese hatten bewirkt, daß die Proliferation zurückblieb. Wir mußten uns die Frage vorlegen, ob es sich hier nicht um eine direkte Giftwirkung handelte, die die betreffende Lösung auf das neugebildete Gewebe ausübt. Wir suchten also einen Weg, die saure Verschiebung der Reaktion des Organismus ganz ähnlich zustande zu bringen, wie sie unter gewissen krankhaften Umständen am Menschen zustande kommt, nämlich durch An-

häufung der Kohlensäure im Blute und in den Geweben. Dies zu erreichen war nicht schwierig, doch mußte eine neue Methode ausgearbeitet werden. Mehrere Forscher, so HENDERSON und EPPINGER, haben nachgewiesen, daß Einatmung von Kohlensäure das Säurebasengleichgewicht nach der sauren Seite verschiebt. Doch erstreckten sich die Versuche der genannten Autoren nur auf einige Stunden, während wir, die wir den Einfluß der so erzeugten sauren Reaktion auf die Wundheilung untersuchen wollten, eines Verfahrens bedurften, das diese saurere Reaktion längere Zeit, jedenfalls mehrere Tage lang aufrecht zu erhalten erlaubte. Zu

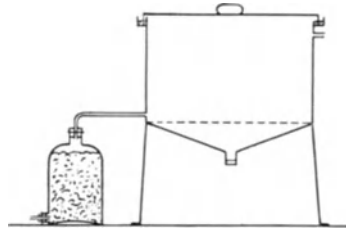


Abb. 16. Längsschnitt des Tierkästchens vom Apparat Abb. 18.

diesem Zweck haben wir nach den Plänen der Herren Dr. HOLLÖ und Dr. ERNST einen Apparat konstruiert, mit dem es tatsächlich gelungen ist, die Versuchstiere tage-, ja wochenlang, in Luft mit gesteigertem Gehalt an Kohlensäure zu halten. Das Prinzip des Apparates ist folgendes: Das Versuchstier kommt in einen luftdicht geschlossenen Kasten, in den Luft vom gewünschten Kohlensäuregehalt aus einem Gasmischbehälter durch eine automatische Einrichtung beständig einströmt. Der automatischen Betätigung bedurften wir um so mehr, als wir die Tiere auch nachts beständig mit Kohlensäuregemisch versorgen mußten.

Das Kästchen für das Tier mißt 40 × 25 × 25 cm. Einen Längsschnitt zeigt die beigegebene Zeichnung (Abb. 16).

Der Kasten ist unten trichterförmig und mit einem Tubus versehen; der Tubus ist mit einem Gummistöpsel verschlossen, und mit Hilfe eines durch diesen geführten Rohres kann der Harn aufgefangen werden, ohne daß Luft in den Kasten gerät. Der Deckel schließt luftdicht und läßt sich abheben. Diesen luftdichten Verschuß haben wir dadurch erreicht, daß wir den unteren Rand des Deckels in eine beständig mit Wasser gefüllte Rinne tauchen ließen, die am Saume des Kästchens herumläuft. Die vordere und die hintere Wand sind aus Glas; so läßt sich das Tier gut beobachten. An der einen Seitenwand unten befindet sich das Rohr zum Zuleiten, an der gegenüberliegenden oben das zum Ableiten des Gasgemisches. Der Gasmischapparat, dessen Skizze die Abb. 17

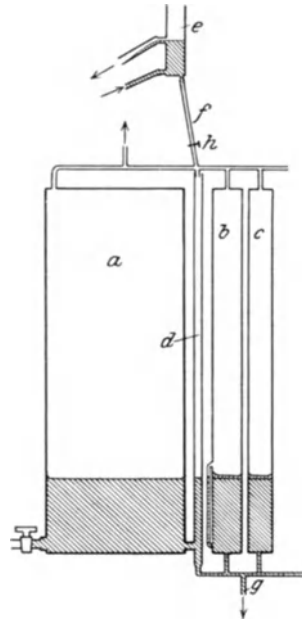


Abb. 17. Gasmischvorrichtung des Apparates Abb. 18.

darstellt, besteht aus einem großen Behälter von 400 Liter Inhalt und vier kleineren, die insgesamt 40 Liter Kohlensäure fassen. Die Behälter sind aus Zinkblech und werden von einem eisernen Gestell zusammengehalten. Ihre Höhe beträgt 160 cm. Die Durchmesser der Kohlensäurebehälter wurden so gewählt, daß sich durch Kombination des Luftrezipienten mit einem Kohlensäurebehälter oder mit mehreren Kohlensäuregemische von beliebigem Gehalt zwischen 1% und 10% herstellen ließen; es beträgt nämlich der Durchmesser des Luftbehälters 60 cm, während die der vier Kohlensäurebehälter 6, 8,5, 10,4 und 12 cm betragen. Wird nur ein Behälter in Gebrauch genommen, so enthält also das Gasgemisch 1, 2, 3 oder 4% Kohlensäure. Schalten wir alle vier CO<sub>2</sub>-Behälter gleichzeitig ein, so erhalten wir ein Gemisch von 10% Kohlensäuregehalt. Das Vermischen der Luft mit der Kohlensäure geschieht dadurch, daß man sowohl in den Luft-, als auch in den Kohlensäurebehälter Wasser einlaufen läßt; dieses treibt beide Gase in das gemeinsame Ableitungsrohr, wo sie durcheinander gemengt werden. Da die Rezipienten unten miteinander zusammenhängen, muß der Wasserspiegel in *den* Behältern, die gerade in Gebrauch sind, gleich hoch stehen und so das Verhältnis der anströmenden Luft und Kohlensäure immer dasselbe bleiben, so daß die Konstanz der Zusammensetzung des Kohlensäuregemisches gesichert ist. In der Abb. 17 ist A der Luftrezipient, b und c sind die Kohlensäurebehälter für 4 und 3% CO<sub>2</sub> (die für 2 und 1% sind in der Zeichnung nicht dargestellt). Durch das Rohr d läßt man das Wasser einfließen, um die Luft resp. Kohlensäure hinauszutreiben. Die zu den einzelnen Behältern führenden Rohre können selbstverständlich ebenfalls verschlossen werden, was in der Zeichnung nicht dargestellt ist. Der Behälter a wird leer gelassen resp. mit Luft gefüllt. Die Kohlensäurebehälter füllt man, nachdem die Verbindungen mit dem Behälter a oben und unten geschlossen sind, durch das Rohr g mit Wasser; hierauf wird ein Behälter mit komprimierter Kohlensäure durch einen Gummischlauch mit dem gemeinsamen Zuleitungsrohr der Kohlensäurebehälter verbunden (in der Abbildung das Rohr, das oberhalb von c nach rechts hinausragt), und durch dieses werden nun die Rezipienten, nachdem das Rohr g zur Entleerung des Wassers geöffnet worden ist, mit Kohlensäure gefüllt. Zweckmäßig schaltet man auf den Gummischlauch, der aus der Kohlensäurebombe herkommt, einen Sicherheits-Gummiballon von einigen Litern Inhalt, damit die Gummischläuche durch evtl. Überdruck nicht zerrissen werden. Das Ventil der Kohlensäurebombe wird nur so weit geöffnet, daß der Ballon beständig voll ist, doch ohne daß das Gas seine Wand übermäßig anspannt. Am Behälter b ist unten ein Rohr zum Anzeigen des Wasserstandes angebracht, so daß man das Ende der Füllung feststellen resp. die jeweilige Gasmenge beurteilen kann. Das Wasser läßt man aus den Kohlensäurebehältern nicht ganz ausfließen, um zu vermeiden, daß sich beim ersten Füllen auch die 50—100 ccm Paraffin entleeren, mit denen



das Wasser überschichtet ist. Dies ist erforderlich, um das Wasser von der Kohlensäure abzuschließen und so zu verhindern, daß es die Kohlensäure absorbiert. So oft man Wasser abfließen läßt, fließt durch Wirbelbildung auch etwas Paraffin aus; dieses muß daher von Zeit zu Zeit ersetzt werden. Ist man mit der Kohlensäurefüllung zu Ende, so wird das Rohr g sowie das obere Rohr verschlossen, das zur Zuleitung der Kohlensäure dient. Dann läßt man in den Behälter a Wasser einlaufen, bis der Spiegel mit dem in den Kohlensäurebehältern gleich hoch steht, damit weder aus dem Behälter a in die Kohlensäurebehälter noch in umgekehrter Richtung Wasser, Luft oder Kohlensäure strömen kann. Schließlich öffnet man unten die Verbindung nach dem Rohre d resp. nach dem Behälter a, sowie oben nach dem gemeinsamen Abführungsrohr. Der Apparat ist nun gebrauchsfertig.

Zur Herstellung des Kohlensäuregemisches ist nun weiter nichts nötig, als durch das Rohr d Wasser in den Apparat einzulassen. Das Wasser fließt teils in den Luftrezipienten, teils in die Kohlensäurebehälter, und verdrängt die Luft oder Kohlensäure; die beiden Gase vereinigen sich im Abführungsrohr (in der Zeichnung mit dem aufwärts weisenden Pfeil oberhalb a bezeichnet). Dem Rohr d können wir das Wasser nicht unmittelbar aus der Leitung zuführen, weil der Apparat sonst wegen der Schwankungen des Wasserdruckes das Gasgemisch nicht gleichmäßig liefern würde. Wir haben deshalb etwa  $\frac{1}{2}$  m über dem Rezipienten ein Niveaurohr angebracht. In das Niveaurohr e lassen wir durch das untere Zuleitungsrohr Wasser in so starkem Strome aus der Wasserleitung einströmen, daß es durch das obere, weitere Rohr beständig reichlich abfließt. Fällt oder steigt nun der Wasserdruck, so bleibt das Wasser im Rohr e dennoch stets in gleicher Höhe und entleert sich deshalb mit konstantem Druck durch das Rohr f in das Rohr d. Der Zustrom kann mit der Klemmschraube h reguliert werden, mit der wir also auch die Geschwindigkeit des Gasstromes regulieren. In unseren Versuchen haben wir die Schraube h so eingestellt, daß durch das Rohr f 450—500 ccm Wasser in der Minute abflossen. Auf diese Weise gab der Apparat etwa 30 Liter Gasgemisch in der Stunde her. Der Apparat ist also, da sein Volum insgesamt 440 Liter beträgt, imstande, etwa 12—14 Stunden lang Gasgemisch zu liefern.

Der Grad der Füllung des Apparates mit Wasser kann mit Hilfe des Glasrohres d beurteilt werden, das zugleich den Wasserstand anzeigt. Wichtig ist, daß das Rohr mindestens 2 cm inneren Durchmesser hat, weil in engeren Röhren der Wasserstrom leicht Luftblasen in die Behälter mitreißt und wir so eine falsche Kohlensäurekonzentration bekommen. Hat sich der Apparat mit Wasser gefüllt, so läßt man das Wasser aus allen Behältern abfließen und leitet zugleich in der oben beschriebenen Weise abermals Kohlensäure in die Kohlensäurebehälter ein. Die Wiederfüllung nimmt durchschnittlich 20—25 Minuten in Anspruch. Während dieser Zeit bleiben die Versuchstiere im Kasten

ohne Ventilation. Der Kasten enthält jedoch Luft genug für diese Zeitspanne.

Das Gasgemisch ist, so wie es aus dem Apparat kommt, mit Wasserdampf gesättigt und kann deshalb nicht unmittelbar verwendet werden. Es wird zur Trocknung durch ein Glasgefäß von etwa 3 Liter Inhalt geführt, das mit entwässerten Körnern von  $\text{CaCl}_2$  gefüllt ist. Die  $\text{CaCl}_2$ -Füllung haben wir von Zeit zu Zeit erneuert.

Die Luft des Kastens war jedoch wegen des vom Versuchstier produzierten Wasserdampfes auch so noch feucht genug, ja sie erreichte oft

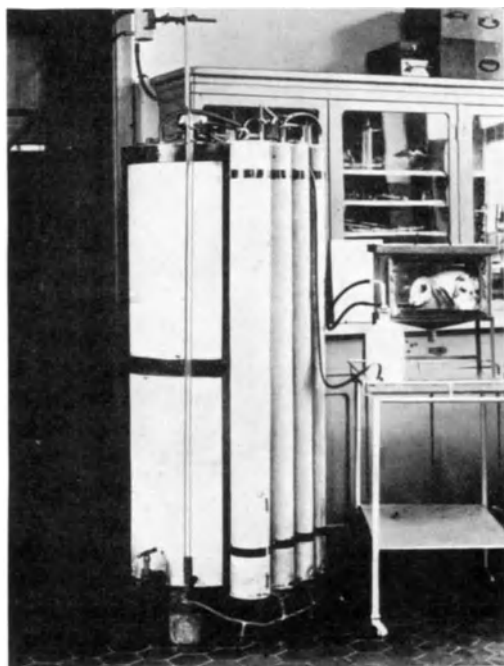


Abb. 18. Apparat zur Säuerung mittels  $\text{CO}_2$ -Inhalation.

sogar den gesättigten Zustand, was durch den Niederschlag an den Glaswänden angezeigt wurde. Der Apparat während des Versuches ist in Abb. 18 dargestellt.

Unsere Versuchstiere wurden also in diesem Kästchen untergebracht, anfangs nur je ein Kaninchen, später mehrere Meerschweinchen. Mit Rücksicht darauf, daß die Luft des Kästchens, obgleich wir das einleitete Luft-Kohlensäuregemisch zuvor trockneten, dennoch feuchter war als gewöhnliche Luft, der Wasserdampfgehalt der Luft aber für die Heilung offener Wunden nicht ganz gleichgültig ist, haben wir, damit das Verhalten der im Käfig gesäuerten Tiere mit dem der normalen

Kontrolltiere vergleichbar sei, auch die normalen Tiere im Kästchen des Apparates gehalten, selbstverständlich mit dem Unterschied, daß wir nicht Kohlensäuregemisch, sondern reine Luft durch den Apparat führten. Hierzu verwendeten wir anfangs den Behälter a des Mischapparates, später einfach eine Wasser-Luftpumpe, deren Saugrohr wir mit dem freien Abführungsrohr des Kastens verbunden hatten, und leiteten nun einen Luftstrom etwa von der gleichen Geschwindigkeit durch den Kasten, wie sie der Luftstrom hatte, den der Gasmischapparat lieferte. Auch diese Luft wurde mit Chlorcalcium getrocknet.

Die ersten Versuche machten wir an Kaninchen. Wir hielten zwei Kaninchen in Luft von gesteigertem Kohlensäuregehalt, nachdem wir Substanzdefekte an ihrer Haut erzeugt hatten. Das Verhalten dieser Tiere verglichen wir mit dem von Kaninchen, die ebenfalls im Käfig, jedoch in reiner Luft gehalten wurden. Es wurde teils makro-, teils mikroskopisch beobachtet; mikroskopisch prüften wir Hautstückchen, die am 2., 5. und 8. Tage excidiert wurden. Die saure Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes der Tiere stellte sich prompt ein. So war der  $p_H$ -Wert des Blutes der beiden Versuchstiere am 8. Tage auf 7,34 resp. 7,37 gesunken. Von der Erhöhung der Alkalireserve konnten wir uns in Übereinstimmung mit den Resultaten von EPPINGER ebenfalls überzeugen. Sie stieg schon nach zweistündigem Aufenthalt in der kohlenensäurereichen Luft von 41,16 auf 63,28, von 40,60 auf 55,44.

Wir wollen die unter Mitwirkung von Dr. ERNST und Dr. KISS ausgeführten Versuche kurz beschreiben.

1. Graues weibliches Kaninchen, 1680 g. Beginn des Versuches am 10. Jan. 1928. An der linken Seite des Kaninchens, unterm Rippenbogen, brachten wir nach Rasur eine kreisförmige Wunde von etwa  $2\frac{1}{2}$  cm Durchmesser mit der Schere an, so daß der Wundboden von der Fascie des unter der Haut liegenden Muskels gebildet wurde.  $p_H$  des Blutes vor der Unterbringung im Kasten 7,54. Dann setzten wir das Kaninchen in Luft von 10% Kohlensäuregehalt. Hier wurde das Kaninchen ausgesprochen dyspnoisch, ein Zustand, der etwa 2 Stunden anhielt. Das Tier fraß anfangs fast gar nicht, nahm aber viel Wasser zu sich. Der Hautdefekt zeigte an den folgenden 4 Tagen kaum eine Veränderung, die Ränder erschienen wie zu Anfang. Am 5. Tage begann sich an den Rändern eine dünne blaßrote Granulationszone zu melden, die nur langsam breiter wurde, so daß der Durchmesser der Wunde am 6. Tage immer noch 2,3 cm betrug. Der Epithelwall entwickelte sich rascher als das darunterliegende Granulationsgewebe, die Wundränder hoben sich nicht übers Niveau, die Umgebung der Wunde war nicht härter als die umgebenden Gewebe. Die Farbe des neugebildeten Gewebes war nicht lebhaft rot, sondern blaß, etwas ins Livide spielend. Am 10. Tage betrug der Durchmesser der Wundfläche 1,7 cm, am 12. Tage 1,3 cm, die Granulationen waren von heller Farbe, blaß, etwas livid. Am 16. Tage maß die Wunde 0,5 cm im Durchmesser, sie erhob sich nicht übers Niveau, war nicht härter als die umgebenden Gewebe. Wir nahmen nun das Kaninchen aus dem kohlenensäurehaltigen Luftgemisch heraus; Blut- $p_H$  unmittelbar nach der Herausnahme 7,34. Das Tier hatte 400 g an Gewicht verloren.

2. Silbergraues männliches Kaninchen, 1870 g. Beginn des Versuches am 31. Jan. 1928. Nach Enthaarung mit Baryumsulfid schnitten wir an der linken Seite des Kaninchens unterm Rippenbogen ein Hautstück von 1,8 cm Durchmesser

mit der Schere heraus; der Defekt reicht bis zur Fascie der Muskulatur. Nach der Verwundung setzten wir das Kaninchen in Luft von 10% Kohlensäuregehalt. An den folgenden Tagen war keine Schorfbildung zu sehen, die Ränder hoben sich nicht übers Niveau, eine Wallbildung blieb aus, so daß die Wunde wie eine frische aussah, nur etwas livid verfärbt. 2, 5 und 8 Tage nach der Verwundung entnahmen wir Stückchen zur histologischen Untersuchung, weswegen sich die Verkleinerung des Defektes im Laufe der Heilung nicht gut beurteilen ließ, doch war unzweifelhaft zu erkennen, daß die Verkleinerung der Lücke nur sehr langsam fortschritt und der Unterschied gegen die Wundheilung in reiner Luft erst in der 3. Woche zu verschwinden begann. Das Kaninchen wurde am 27. Tage aus dem Kohlensäure-Luft-System entfernt; es hatte 300 g verloren.  $p_H$  seines Blutes unmittelbar nach der Herausnahme 7,37.

3. Kontrollversuch. Silbergraues Kaninchen, männlich, 1930 g. Nach Enthaarung mit Baryumsulfid schnitten wir an der rechten Seite des Tieres hinter dem Rippenbogen ein kreisförmiges Hautstück von etwa  $2\frac{1}{2}$  cm Durchmesser heraus; der Boden des Defektes wurde von der Fascie der Muskulatur gebildet. Nach der Verwundung kommt das Kaninchen in den geschlossenen Kasten des Apparates, der jedoch mit Zimmerluft gefüllt wurde. Es wurden stündlich etwa 30 Liter Luft durch den Kasten gesogen; das Kaninchen bekam wie Kaninchen Nr. 1 und 2 Hafer und Grünfutter. Schon am folgenden Tage war die Bildung eines Schorfes festzustellen, der an den folgenden immer härter wurde, und am Wundrand entstand ein roter Wall von immer dickerem Granulationsgewebe. Diese Granulationsbildung war viel intensiver als bei den mit Kohlensäure gesäuerten Tieren. 2, 5 und 8 Tage nach der Verwundung entnahmen wir dem Rande des Substanzdefektes (dem Granulationswalle) Stücke zur histologischen Untersuchung; in der hierauf folgenden Zeit schritt die Bildung des Granulationsgewebes rasch fort und die Lücke verkleinerte sich viel schneller als bei den Tieren in der Kohlensäure.

Die histologische Untersuchung der excidierten Hautstücke ergab folgendes:

*I. In kohlenstoffhaltiger Luft gehaltenes Kaninchen.*

*Am 2. Tag:* Die Wunde ist von einem dünnen Schorf aus geronnenem Fibrin und Bruchstücken von Zellkernen bedeckt; unter dem Schorf sieht man im subcutanen Bindegewebe weite, blutgefüllte Gefäße und hochgradiges Ödem. Zellige Reaktion fehlt. Das Ödem dringt auch in die Muskulatur ein.

*Am 5. Tag:* Die Wunde bedeckt ein dicker Schorf, unter dem das Epithel schon vorwärtszukriechen beginnt. Unter dem Schorf ist ein sehr ausgedehntes Ödem zu sehen, das auch in die Muskulatur eindringt. Im ödematösen Bindegewebe sind gegen das intakte Bindegewebe hin außerordentlich viele polynucleäre Leukocyten zu finden. Auch der Boden der Wunde zeigt ausgebreitete Infiltration. Ödem und zellige Infiltration dringen in die Muskulatur ein, wo sich weite Capillaren finden, zum größten Teil von roten und von abnorm zahlreichen weißen Blutkörperchen erfüllt.

*Am 8. Tag:* Die Wunde ist noch von einem dicken Schorf bedeckt, unter diesem sieht man in schmaler Schicht einen Wall von Leukocyten. Unter dem Schorf ist das Epithel schon in großer Ausdehnung vorgekrochen und hat sich regeneriert. Die Wunde ist ganz und gar von Granulationsgewebe erfüllt. Zwischen dem Granulationsgewebe und dem Leukocytenwall, sowie zwischen dem Granulationsgewebe und der Muskulatur zieht sich eine Schicht von geronnenem Fibrin hin. Im Granulationsgewebe sind zahlreiche weite Capillaren mit schmaler Intima zu sehen, die hauptsächlich von eosinophilen Leukocyten erfüllt sind. Das Granulationsgewebe selbst ist ziemlich locker, es besteht aus Zellen, teils rund, teils mit Fortsätzen, aus Leukocyten und wenigen Lymphocyten.

*II. In Zimmerluft gehaltenes Kaninchen.*

*Am 2. Tag:* Die Wunde bedeckt ein ziemlich dicker, doch einigermaßen zellarmer Schorf, unter dem das Bindegewebe nur in einem ganz schmalen Strich ödematös ist. Am äußersten Rand der Wunde ausgesprochene Leukocytenreaktion.

*Am 5. Tag:* Die Wunde von einem dicken, zellarmen Schorf bedeckt. Unter dem Schorf ausgedehntes Ödem, das an den Rändern von ausgesprochener Leukocyteninfiltration begrenzt wird. In der Tiefe der Wunde und an ihren Rändern beginnt sich Granulationsgewebe zu bilden. Es besteht hauptsächlich aus weiten Capillaren von ganz schmalen Endothelbelag und aus runden Zellen mit großem kugeligem Kerne. In der äußersten Tiefe des Wundbodens beginnen diese Zellen um einzelne Gefäße herum Spindelform anzunehmen und ordnen sich zu Bündeln.

*Am 8. Tag:* Die Wunde ist immer noch von einem dicken Schorf bedeckt, worunter sich ein breiter Leukocytenwall befindet. Von den Rändern her kriecht das Epithel vor, in Regeneration begriffen. Unter dem Epithel eine schmale Schicht von geronnenem Fibrin. Die ganze Wundhöhle ist von Granulationsgewebe ausgefüllt, das nach der Muskulatur hin ebenfalls von Fibrin abgegrenzt wird. Im Granulationsgewebe sehr zahlreiche lange, schmale, wohlentwickelte Capillaren, mit Endothelbelag versehen und teils von Leukocyten, teils von roten Blutkörperchen erfüllt. Die Zellen des Granulationsgewebes haben sämtlich Fortsätze, ihre Kerne verjüngen sich spindelförmig. Der Teil der Muskulatur, der sich in das Granulationsgewebe erstreckt, färbt sich blasser; hier sind einige Muskelknospen zu sehen, mit vermehrten, hellen Kernen.

*Epikrise:* Makroskopisch läßt sich vor allen Dingen nachweisen, daß die Heilung der Substanzdefekte bei den Tieren, die in kohlenensäurehaltiger Atmosphäre gehalten wurden, in gewissem Grade hinter der bei den Tieren in Zimmerluft zurückblieb. Selbst Tage nach der Verletzung stellten sich die Wundränder gänzlich reaktionslos dar, zu einer Zeit, als die Wundränder der in Zimmerluft gehaltenen Tiere schon einen dicken Proliferationswall trugen. Die Lücke verkleinerte sich dementsprechend viel langsamer als beim Kontrolltier. Die Unterschiede sprangen in den ersten Tagen am meisten in die Augen, später waren sie nicht mehr so bedeutend. Diesem Befund entsprach auch das histologische Bild. Das am 2. Tag excidierte Hautstück zeigte bei dem in Zimmerluft gehaltenen Tier schon ausgesprochene zellige Reaktion am Wundrande, wovon beim gesäuerten Tiere noch nichts zu sehen war; bei diesem war der exsudative Vorgang, das Ödem, stärker und ging weiter in die Tiefe. Am 5. Tage nach der Verwundung war die Bildung von Granulationsgewebe beim normalen Tiere bereits ausgesprochen, die Zellen begannen schon Spindelform anzunehmen und ordneten sich zu Bündeln; im gleichaltrigen Schnitt von dem gesäuerten Tiere war das Ödem immer noch sehr stark und nur polynucleäre Leukocyten waren in großer Zahl zu finden. Am achten Tage nach der Verwundung enthält das mikroskopische Bild des normalen Tieres schon junges Bindegewebe, während bei dem gesäuerten Tiere das Granulationsgewebe größtenteils noch aus runden Zellen, Leukocyten und Lymphocyten bestand. Die Bildung der Fibroblasten, die bindegewebige Reaktion kam also beim gesäuerten Tiere viel langsamer in Gang als beim normalen; stattdessen stand der exsudative Prozeß im Vordergrund.

Unsere übrigen Versuche mit Steigerung des Kohlensäuregehaltes der Luft haben wir an Meerschweinchen vorgenommen. In Gruppen zu je drei haben wir die Wundheilung von neun gesäuerten und neun normalen Meerschweinchen untersucht; die Wunden brachten wir teils an der Haut, teils in den Muskeln an. Anfangs arbeiteten wir mit einer Kohlensäurekonzentration von 8 $\frac{0}{0}$ , die jedoch die Meerschweinchen nicht ertrugen, so daß eines nach 24, ein anderes nach 48 Stunden zugrunde ging. Wir haben deshalb die Säurekonzentration auf 6 $\frac{0}{0}$  vermindert, die von den Tieren sehr gut vertragen wurde. Von den normalen Meerschweinchen verendete eines aus unbekanntem Gründen, und so konnten wir die Wundheilung von neun normalen und sieben gesäuerten Meerschweinchen miteinander vergleichen.

Die Hautwunde setzten wir auf die gleiche Art wie bei den Kaninchen; nach Enthaarung mit Schwefelbaryum hoben wir die Haut mit einer Pinzette empor und brachten mit einem Scherenschlag eine Wunde von etwa 2 cm Durchmesser an, die bis zur Muskelfascie reichte. Die Wunden wurden möglichst gleich groß gemacht. Dem Defektrande wurden 2, 4 und 8 Tage nach der Verwundung Partien zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Zur Herstellung der Muskelwunden enthaarten wir die Seitenfläche des Oberschenkels, legten dann die Muskulatur aseptisch bloß, schnitten aus dieser, etwa 6 mm tief eindringend, ein keilförmiges Stück heraus, zogen hernach mit zwei Seidennähten die Muskulatur zusammen und nähten darüber die Fascie und die Haut. 8 Tage darauf excidierten wir das Stück zwischen den beiden Seidennähten und unterwarfen es der histologischen Untersuchung. Sowohl die normalen wie die gesäuerten Tiere bekamen Hafer und Wasser nach Belieben.

Die *makroskopische* Beobachtung kam selbstverständlich nur bei den Hautwunden in Frage, aber auch hier wurde sie durch die Excisionen zum Zwecke der histologischen Untersuchung gestört, die die Verkleinerung des Substanzdefektes beeinträchtigten. So viel konnte jedoch festgestellt werden, daß sich die entstehende Zone von Granulationsgewebe bei den gesäuerten Tieren viel später bemerkbar machte, schmaler war und weniger vorgewölbt als bei den normalen Tieren. Auffallend war auch, daß bei Gelegenheit der Excisionen die Wundränder der gesäuerten Tiere weniger stark bluteten als die der normalen, ein Hinweis auf schwächere Entwicklung des neugebildeten Gefäßnetzes.

## Mikroskopische Untersuchung.

### 1. Hautwunden.

#### a) Gesäuerte Tiere.

*Meerschweinchen Nr. 5. 2 Tage nach der Verwundung:* Die bis zur Muskulatur reichende Wunde erscheint als klaffende Lücke. An ihrer Oberfläche hat sich schon ein wenig Schorf gebildet, in dem Kernfragmente kaum enthalten sind; er besteht nur aus geronnenem Fibrin. Darunter, sowie in der Tiefe der Wunde, ist

in schmäler Schicht eine zellige Infiltration zu sehen, die sich nicht bis in die Muskulatur erstreckt und aus Kernfragmenten und weißen Blutkörperchen besteht. Die ganze Reaktion ist verhältnismäßig gering.

*4 Tage nach der Verwundung:* Die ausgeschnittene Wunde ist schon kleiner. Von den Rändern her beginnt das Epithel heranzukriechen, die Wunde selbst bedeckt ein verhältnismäßig zellarmer Schorf. In der Tiefe der Wunde fängt sich Granulationsgewebe zu bilden an. Es ist ungemein locker und ödematös, besteht aus Zellen, die sich im übriggebliebenen Bindegewebsnetz anhäufen und zum größten Teil große runde blasenförmige Kerne enthalten. Zwischen diesen sind auch die alten, fixen Bindegewebszellen mit Fortsätzen gut zu sehen. Im Granulationsgewebe finden sich außerdem klaffende neugebildete Capillaren von dünnem Belag und verhältnismäßig spärliche Lymphocyten. In den Lücken des bindegewebigen Netzes sieht man aus dem Plasma ausgeschiedenen Faserstoff. Unter dem Granulationsgewebe folgt unmittelbar die Muskelschicht. Die Muskelbündel sind gleichfalls ödematös, stellenweise blasig entartet. An solchen Stellen ist die Querstreifung nicht zu sehen.

*8 Tage nach der Verwundung:* Das Epithel hat sich fast vollkommen über der Wunde geschlossen. Die Wundhöhle ist fast ganz von Granulationsgewebe ausgefüllt. Die Zellen des Granulationsgewebes sind in den lockeren Partien zum größeren Teil rund, sie enthalten einen blasenförmigen, großen, hellen Kern. Die Capillaren sind ebenda ziemlich weit, mit schmalen Belag; hie und da sind die Zellen schon mehr oval, stellenweise mit Fortsätzen versehen, ebenda sind auch dünne und feine Bindegewebsbündel zu sehen. Die Färbung der Muskulatur mit Eosin ist blaß, Regeneration fehlt, die kleineren Lücken füllt Granulationsgewebe aus, die Querstreifung ist überall intakt.

*Meerschweinchen Nr. 10. 2 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde ist von einem zellarmen Schorf bedeckt. Das Bindegewebe unter dem Schorf ist geschwollen, ödematös; die zellige Reaktion gering.

*4 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde ist von einem Schorf bedeckt. Dieser besteht zuoberst hauptsächlich aus geronnenem Fibrin, das wenige Zellen einschließt. Geringe Entzündungsreaktion; die Wunde zum großen Teil von sehr wäßrigem Granulationsgewebe angefüllt. In den Lücken des Bindegewebes geronnener Faserstoff. Die Polyblasten, die das Granulationsgewebe bilden, haben einen großen, runden, blasenförmigen Kern. Im Granulationsgewebe sind außerdem auch klaffende neugebildete Capillaren zu sehen. Lymphocyten sind verhältnismäßig selten. Die dem Granulationsgewebe benachbarten Muskelbündel sind aufgequollen, ödematös; stellenweise sieht man Vakuolen. An den aufgequollenen Muskelfasern ist die Querstreifung nicht zu sehen.

*8 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde bedeckt ein zellreicher Schorf, unter dem das Epithel schon weit vorgedrungen ist. Sie ist von Granulationsgewebe ausgefüllt, in dessen Umgebung das Unterhautbindegewebe ödematös ist. In der Nähe der intakten Gebiete sind auch spärliche Leukocyten zu sehen. Im Granulationsgewebe liegen Zellen mit Fortsätzen, außerdem aber immer noch viele runde, wenig differenzierte Polyblasten.

### b) Normale Tiere.

*Meerschweinchen Nr. 1. 2 Tage nach der Verwundung:* Ein Teil der Wunde ist von einem dicken, zellreichen Schorf bedeckt, sonst liegt ihr geronnenes Fibrin auf. Entzündungsreaktion und minimales Ödem ist nur im obersten Teil der Wunde nachzuweisen.

*4 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde bedeckt ein sehr dicker Schorf, unter dem eine ziemlich ausgedehnte entzündliche Infiltration, hauptsächlich aus eosinophilen Leukocyten, und viel geronnener Faserstoff zu sehen ist.

*8 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde ist von Granulationsgewebe ausgefüllt. Dieses ist stellenweise ziemlich locker, an solchen Stellen sieht man geronnenes Fibrin und Zellen mit rundem Kerne. An anderen Stellen sind jedoch die Zellen länglich, sie haben Fortsätze und ordnen sich zu Bündeln. Die Capillaren sind stellenweise weit, an anderen Stellen dagegen schmaler, und haben dickeres Endothel.

*Meerschweinchen Nr. 3. 2 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde bedeckt ein dicker, stellenweise sehr zellreicher Schorf, der von dem unterliegenden ödematösen Bindegewebe durch ziemlich viele Leukocyten getrennt ist.

*4 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde bedeckt ein dicker Schorf, unter dem das Epithel an den Rändern schon vorwärts zu kriechen beginnt. Unter dem Schorf zeigt sich ödematöses Bindegewebe. In der Tiefe der Wunde, über der Muskelschicht, Granulationsgewebe mit klaffenden Capillaren. In den oberen Schichten, im Netze des Granulationsgewebes sieht man ziemlich viel geronnenes Fibrin und namentlich runde Zellen; ganz in der Tiefe beginnen sich die Zellen schon zu Bündeln zu ordnen und auch ihre Kerne nehmen Spindelform an.

*8 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde bedeckt ein ungemein dicker Schorf, unter dem ein ziemlich breiter Leukocytenwall, und noch tiefer eine Schicht von geronnenem Fibrin folgt. Die Höhlung ist durchaus von Granulationsgewebe ausgefüllt, dessen Zellen im Boden der Wunde überall ausgesprochene Fortsätze tragen und zu Längsbündeln angeordnet sind. Ebenda viele schmale Capillaren mit wohlentwickelter Endothelwand, hauptsächlich mit Leukocyten angefüllt. Nach der Oberfläche der Wunde sind in einzelnen Gruppen auch noch jüngere Zellen mit rundlicheren Kernen zu beobachten.

*Meerschweinchen Nr. 7. 2 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde bedeckt in schmäler Schicht ein zellreicher Schorf, unter dem schwach ödematöses Bindegewebe liegt. Am Wundrande zellige Infiltration.

*4 Tage nach der Verwundung:* Unter dem Schorf sieht man ziemlich ödematöses Bindegewebe. An den Rändern zellige Reaktion. In der äußersten Tiefe der Wunde beginnende Bildung von Granulationsgewebe; es besteht aus Zellen mit großen, hellen, runden Kernen.

*8 Tage nach der Verwundung:* Die Wunde unter dem Schorf fast völlig zugeheilt. Das Epithel ist in schmäler Schicht durchgehends regeneriert; darunter liegt Granulationsgewebe aus gut entwickelten und differenzierten, mit Fortsätzen versehenen Zellen, die sich zu Bündeln geordnet haben, sowie langen, schmalen neugebildeten Capillaren.

*Epikrise:* Die Beobachtungen, die wir an den Hautdefekten von Meerschweinchen gemacht haben, die teils in Luft von höherem Kohlendioxidgehalt, teils in normaler Zimmerluft gehalten wurden, haben zu demselben Ergebnis geführt wie unsere Untersuchungen an Kaninchen. Der proliferative Prozeß der in kohlendioxidhaltiger Luft gehaltenen, also gesäuerten Tiere steht hinter dem der normalen wesentlich zurück, hingegen scheint der exsudative Vorgang gesteigert zu sein.

Über den Heilungsvorgang der in den Muskeln erzeugten Substanzdefekte geben die folgenden histologischen Untersuchungen Aufschluß.

Diese sind, wie wir oben erwähnt haben, sämtlich 8 Tage nach der Verwundung vorgenommen worden.

## Muskelwunden.

### 1. Gesäuerte Tiere.

*Meerschweinchen Nr. 11.* Die Grenze des Muskelgewebes nach der Wunde ist ziemlich scharf. Die Wunde ist von Granulationsgewebe ausgefüllt, das Ende



der Muskelfasern ist an vielen Stellen aufgebläht. Im Granulationsgewebe sieht man neben der Muskulatur zwei bis drei kümmerliche Muskelknospen mit 4—5 Kernen. Die Kerne sind nicht geschwollen und blasenförmig wie die normalen, sondern klein, dunkel, pyknotisch. Entartete Muskelfasern sind nicht zu sehen, im Granulationsgewebe liegen zwei kleine Seidenfäden, um diese herum reichliche rundzellige Infiltration. Das Granulationsgewebe ist ziemlich locker, die Polyblasten des der Muskulatur nahe liegenden Teiles sind zum größeren Teil rund, mit blasenförmigem, hellen Kern, während man weiter entfernt schon ziemlich gut ausgesprochene Fibroblasten mit Fortsätzen erkennt. Mit Eosin färben sich die Muskelknospen ähnlich wie die normalen, mit van Gieson etwas mehr grünlich. Das Granulationsgewebe enthält ziemlich viel Bindegewebsfasern.

*Meerschweinchen Nr. 12.* Die Muskulatur ist gegen das Granulationsgewebe zu weniger scharf abgegrenzt; indem neugebildete Muskelfasern bis in dieses vordringen. Diese Muskelknospen färben sich mit Eosin etwas dunkler und hören an den meisten Stellen mit verjüngtem Ende auf. Von aufgeblähten Muskelknospen sind nicht mehr als zwei zu sehen. Die Kerne der Muskelknospen sind kaum vermehrt (4—5 Kerne), sie sind dunkel, klein und pyknotisch. In der Fortsetzung der Wunde ist die Grenze zwischen Bindegewebe und Muskulatur ganz scharf. Die Muskelbündel sind etwas zerfasert. Regeneration ist nicht zu beobachten. Das Granulationsgewebe ist ziemlich gut entwickelt, locker, ödematös; an den meisten Stellen zeigt sich ausgesprochene Fibroblastenbildung. Gegen die Tiefe der Wunde zu ist die Granulation mehr zurückgeblieben, ebenda sind geschwollene, blasenförmige Zellen zu sehen. Mit van Gieson färben sich die Muskelknospen stärker grün als die übrige Muskulatur. Die Bindegewebsbildung ist ausgesprochen.

*Meerschweinchen Nr. 16.* Die Wunde füllt zum Teil Granulationsgewebe aus, ihren untersten Winkel füllen außer diesem auch regenerierte Muskelfasern. Diese sind schmal. Mit van Gieson färben sie sich grünlich; die Kerne des Sarkolemmis sind dunkel, pyknotisch. Ebenda sieht man an den Rändern zahlreiche aufgeschwollene, degenerierte, blaßgelb gefärbte Muskelfasern mit Vakuolen. Etwas entfernter melden sich Muskelknospen, diese enden jedoch nicht in einem runden Kopf, sondern verjüngen sich an den meisten Stellen und laufen spitz zu. Ihre Kerne sind zahlreich, nicht pyknotisch, sondern rund, hell. Das Granulationsgewebe ist stellenweise ziemlich gut entwickelt, es enthält viele Bindegewebsbündel, die mit Fibroblasten angefüllt sind. An anderen Stellen sieht man in dem verhältnismäßig jungen Granulationsgewebe im wesentlichen nur runde Zellen mit feinen Bindegewebsfasern. Die entarteten Muskelfasern färben sich mit Eosin lebhaft rot.

*Meerschweinchen Nr. 17.* Die Grenze zwischen Muskel- und Granulationsgewebe ist scharf. Von seiten der Muskulatur zeigt sich kein Regenerationsbestreben. Die am Wundrande sichtbaren Muskelbündeln verjüngen sich und fasern sich auf. Weder Kernvermehrung ist zu sehen, noch Knospenbildung. Das Granulationsgewebe ist wenig differenziert und enthält nur ganz dünne Bindegewebsfasern.

*Meerschweinchen Nr. 18.* Muskel- und Granulationsgewebe sind überall scharf abgegrenzt. Die Muskelfasern enden an den meisten Stellen verjüngt und zerfasert, hie und da aufgequollen, und färben sich an solchen Stellen lebhafter mit Eosin. Ab und zu ist einiges Regenerationsbestreben nachzuweisen, ausgesprochene Muskelknospenbildung jedoch nirgends; man findet nur Muskelbündel, die sich verdünnen und die dunkle, pyknotische Kerne in etwas größerer Anzahl als normalerweise enthalten. Das Granulationsgewebe ist locker, sehr blutreich. Man sieht hauptsächlich große, runde Kerne und sehr wenige feine Bindegewebsbündel, außerdem einige neugebildete Capillaren. Die Muskelfasern, die Regenerationsbestreben zeigen, färben sich ebenso wie die übrigen.

## 2. Kontrolltiere, in Zimmerluft gehalten.

*Meerschweinchen Nr. 8.* Die Muskelwunde ist von Granulationsgewebe ausgefüllt. Die Muskelfasern enden in dem nach der Wunde zu gelegenen Gebiete teils verjüngt, zerfasert, teils aufgequollen und blasig entartet. Die aufgequollenen Muskelfasern färben sich mit Eosin etwas lebhafter rot. Am Muskelgewebe ist kräftige Wiederherstellungstendenz nachzuweisen, an vielen Orten sind ausgesprochene schwellende, rundliche Muskelknospen zu sehen. Diese neugebildeten Muskelfasern nehmen mit Eosin eine stärkere Lilafärbung als normal an, van Gieson färbt sie grünlich; sie enthalten zahlreiche, hauptsächlich an den Randteilen angeordnete helle Kerne, die manchmal die ganze Knosphe ausfüllen. Zwischen den Muskelknospen ist überall Granulationsgewebe zu sehen. Dieses besteht aus gut differenzierten Fibroblasten, neugebildeten Gefäßen, Lymphocyten, und enthält dicke Bindegewebsbündel, die sich mit van Gieson lebhaft rot färben.

*Meerschweinchen Nr. 9.* Die Muskelwunde ist von gut differenziertem Granulationsgewebe ausgefüllt, denn es sind Fibroblasten mit ovalem Kern und mehr oder minder geschwollenem Plasma zu sehen, die Fortsätze an den Polen haben. Außerdem sind neugebildete Gefäße, Lymphocyten und dicke Bindegewebsbündel nachzuweisen, die sich mit van Gieson lebhaft rot färben. Die Zahl der Muskelknospen ist ziemlich groß, sie färben sich mit Eosin stärker lila als normal, mit van Gieson grünlichgelb. In den einzelnen Knospen liegen zahlreiche runde, helle Kerne mit gut sichtbarem Nucleolus. Diese Kerne werden, wenn man den Lauf der Muskelfaser nach dem intakten Gewebe zu verfolgt, immer schmaler.

*Meerschweinchen Nr. 13.* An den Muskelfasern ist ausgesprochene Regeneration zu erkennen. Die Muskelknospen dringen tief in das Granulationsgewebe ein, haben zahlreiche Kerne, sind rundlich, abgerundet. Man sieht auch einige blasig degenerierte Muskelfasern. Das Granulationsgewebe hat sich gut differenziert, es enthält zahlreiche Bindegewebsbündel und Fibroblasten mit vielen Zellen.

*Meerschweinchen Nr. 14.* Ziemlich entfernt von der Wunde in der Muskulatur zwischen den Bündeln rundzellige Infiltration, die jedoch auch polynucleäre Leukocyten enthält. Auch das Granulationsgewebe selbst ist sehr zellreich, enthält sehr viele Leukocyten, die stellenweise zu kleinen Gruppen geballt auch Verflüssigung hervorgerufen haben. Das Granulationsgewebe besteht neben den Leukocyten aus wenig differenzierten Fibroblasten und enthält verhältnismäßig wenig Bindegewebsbündel. Die Muskelfasern in der Nähe der Eiterung sind geschwollen, blasig degeneriert. Die Kernfärbung des Sarkolemmis ist kaum zu sehen. An den Muskelfasern zeigt sich keine Degeneration.

*Meerschweinchen Nr. 15.* Die Muskulatur bildet Knospen, die in das Granulationsgewebe eindringen. Sie enthalten zahlreiche Kerne. Im Granulationsgewebe fassern sich die Muskelfasern stellenweise auf und verjüngen sich. Das Granulationsgewebe ist gut differenziert, enthält reichlich Bindegewebsbündel, zahlreiche neugebildete Capillaren und größere Gefäße.

Fassen wir den histologischen Befund dieser fünf normalen und fünf gesäuerten Tiere zusammen, so können wir folgendes sagen: Bei den normalen Tieren wird der Ort des herausgeschnittenen Muskelteiles von einer gewaltigen Masse von Granulationsgewebe ausgefüllt. Dieses besteht aus Fibroblasten, Plasmazellen, Lymphocyten und neugebildeten Gefäßen; außer diesen zelligen Elementen finden sich gut differenzierte, dicke Bindegewebsbündel. Von seiten des Muskelgewebes sieht man lebhaft Regeneration. Die Muskelfasern gehen in feine, in das Granulationsgewebe vordringende Knospen mit sehr zahlreichen Kernen über, die sich lebhaft färben; diese Kerne sind dicht nebenein-

ander gelagert, sie füllen fast die ganze Muskelknospe aus. Die Muskelknospen unterscheiden sich auch in der Färbbarkeit von der übrigen

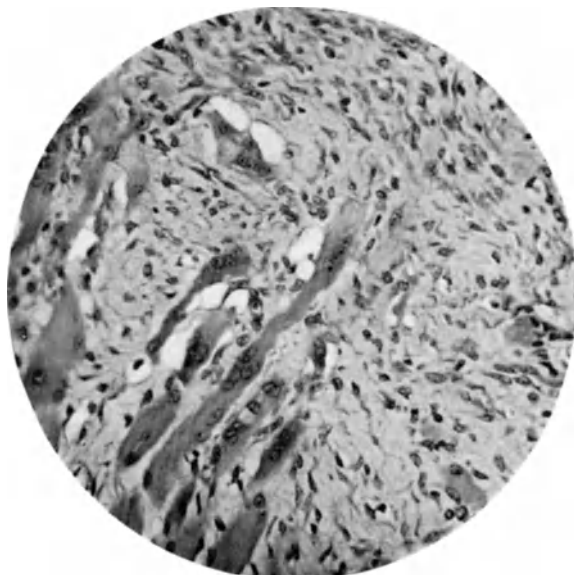


Abb. 19. Regeneration der Muskelfasern beim gesäuerten Meerschweinchen.



Abb. 20. Regeneration der Muskelfasern beim normalen Meerschweinchen.

Muskulatur, indem sie sich mit Eosin nicht rosenrot, sondern eher lebhaft lila färben, nach van Gieson aber eine grünliche Färbung statt der gelben annehmen. Zwischen den Muskelknospen sind auch einige blasig entartete, geschwollene Muskelbündel zu sehen.

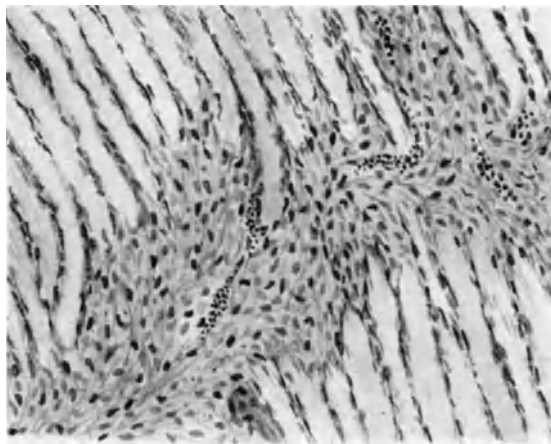


Abb. 21. Regeneration des Bindegewebes beim gesäuerten Meerschweinchen.

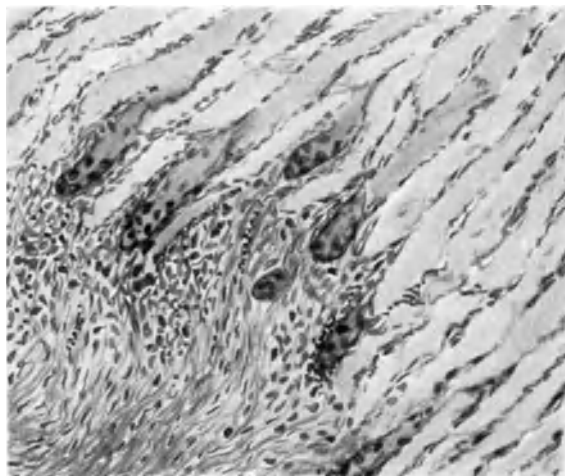


Abb. 22. Regeneration des Bindegewebes beim normalen Meerschweinchen.

Die Wunde der kohlenstoffreichen, gesäuerten Tiere ist ebenfalls von Granulationsgewebe ausgefüllt, in dem jedoch erst verhältnismäßig wenige Fibroblasten auftreten. Die Zellen sind nicht spindelförmig, ihre Fortsätze nicht gehörig entwickelt, sie sind eher rundlich oder oval,

mit beginnender Fortsatzbildung. Das stellenweise auftretende neu gebildete Bindegewebe besteht nur aus feinen Fasern. Die Muskulatur setzt sich vom Granulationsgewebe größtenteils mit scharfer Grenze ab: es sind viel mehr entartete, gequollene, vakuolenhaltige Muskelbündel zu sehen als bei den normalen Tieren. Stellenweise dringen die Muskelbündel zwar ins Granulationsgewebe ein, sie bilden aber keine Knospen wie beim normalen Tiere, sondern endigen mehr zugespitzt, verjüngt. Die Kerne vermehren sich an diesen Stellen nur ganz wenig, färben sich jedoch fast normal, ebenso wie die in Regeneration begriffenen Muskelbündel. Das ganze Regenerationsbestreben der Muskelfasern erscheint träger, weniger kräftig als normal. Alle diese Unterschiede sind deutlich erkennbar in den beigefügten Zeichnungen, die mehr die Regenerationsverhältnisse des Bindegewebes, und in den Photographien, die mehr die des Muskels wiedergeben (Abb. 19 u. 21 sauer, 20 u. 22 normal).

Den in diesem Kapitel beschriebenen Versuchen möchten wir noch eine Gruppe von Versuchen anreihen, die wir ebenfalls zu dem Zwecke vorgenommen haben, die Heilungsbedingungen künstlich erzeugter Substanzdefekte zu studieren. Die bis jetzt aufgezählten Versuche haben nämlich das Heilungsbestreben der saureren Tiere prüfen sollen in Vergleich mit dem der normalen. Wir wollten uns jedoch auch darüber unterrichten, ob eine Verschiebung der Reaktion des Organismus nach der alkalischen Seite die proliferativen Vorgänge beeinflusst in Vergleich mit dem normalen Zustand des Säurebasengleichgewichtes. Solche Untersuchungen haben wir eigentlich selbst schon ausgeführt, sowohl an 12 Tieren, wie auch am Menschen, wobei wir fanden, daß sowohl Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der alkalischen Seite, als auch örtliche Anwendung alkalischer Lösungen die proliferativen Prozesse günstig beeinflusst. Diese Resultate hat der eine von uns (BÁLINT) in seiner Arbeit *Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht* schon publiziert, und dasselbe wird durch die oben angeführten Untersuchungen von KUBÁNYI bestätigt, der im Verlaufe der Callusbildung wesentliche Unterschiede zugunsten der alkalisierten Tiere sah. In all diesen Versuchen geschah die Alkalisierung mit  $\text{NaHCO}_3$ , und wir warfen nun, ebenso wie bei den Säuerungsversuchen, die Frage auf, ob der so hervorgerufene Effekt einer vom  $\text{NaHCO}_3$  ausgeübten besonderen Ionenwirkung [Na] zuzuschreiben oder allgemein eine Folge der alkalischen Reaktion sei. Zu diesem Zwecke verglichen wir das Heilungsbestreben von Substanzdefekten normaler Tiere mit dem von Tieren, deren Säurebasengleichgewicht nicht durch  $\text{NaHCO}_3$ , sondern auf andere Weise nach der alkalischen Seite verschoben wurde. Dies gelingt z. B. durch parenterale Zuführung fremder Eiweißstoffe, die nach den Untersuchungen von VOLLMER, sowie von SZIRMAI, PAJOR u. a. das innere Milieu des Organismus derart umstimmen, daß sein Säurebasengleichgewicht nach der alkalischen Seite verschoben wird

Hiervon ausgehend haben wir also untersucht, ob sich die Heilung von Substanzdefekten normaler Tiere von der solcher unterscheidet, die schon zuvor mit Heteroproteineinspritzungen behandelt worden waren und weiter während der ganzen Dauer der Wundheilung so be-



Abb. 23. Heilung der Hautwunde beim mit Novoprotin behandelten Meerschweinchen.



Abb. 24. Heilung der Hautwunde beim Kontrollmeerschweinchen.

handelt wurden. Zu diesem Zweck stellten wir je 4 Meerschweinchen in den Versuch ein. An der Haut eines jeden brachten wir einen Substanzdefekt hervor, der bis zur Muskelfascie reichte, alle vier möglichst gleich groß, etwa von 1,2 cm Durchmesser. 4 Meerschweinchen hatten schon 8 Tage zuvor 1 ccm Novoprotin unter die Haut bekommen und

erhielten diese Gabe täglich weiter während des ganzen Versuches, die anderen 4 dienten als Kontrolle. Die Tiere wurden nur makroskopisch

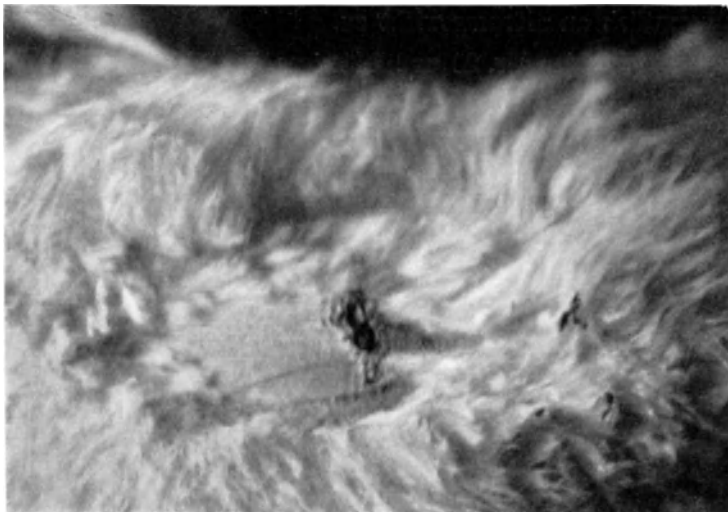


Abb. 25. Hautwunde beim mit Novoprotin behandelten Kaninchen.

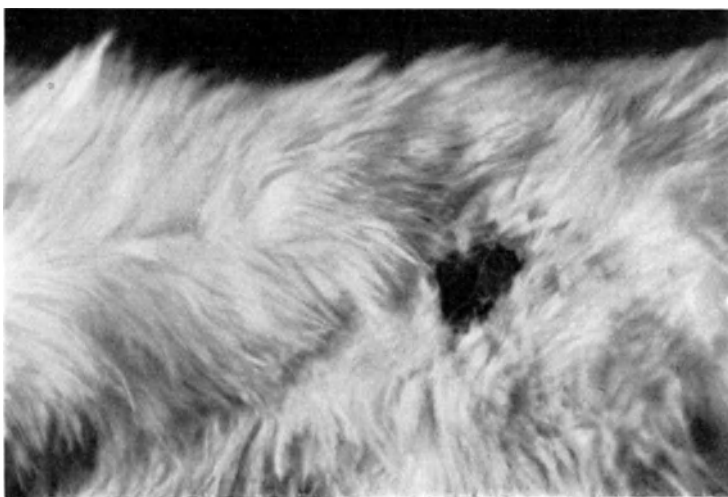


Abb. 26. Hautwunde beim Kaninchen ohne Novoprotin.

beobachtet, wobei wir unser Augenmerk hauptsächlich auf den Zeitpunkt der Heilung der Substanzdefekte richteten. Von den Wunden der Novoprotintiere heilten zwei 10 Tage nach der Verwundung, zwei

schon 9 Tage danach zu. Von den normalen Tieren dagegen heilten zwei in 16, eins in 17 und eins in 18 Tagen. Sowohl die normalen als auch die mit Novoprotin behandelten Tiere nahmen während der Versuche wesentlich an Körpergewicht zu.

Die Photographien Nr. 23 und 24 zeigen den Substanzdefekt eines alkalisierten und eines normalen Tieres 7 Tage nach der Verwundung (oben die mit novoprotinbehandelten).

Auch an 2 Kaninchen haben wir Versuche unter ähnlichen Bedingungen vorgenommen, und zwar zu dem Zweck, auch die H-Ionenkonzentration des Blutes zu untersuchen, was bei Meerschweinchen schwer durchführbar ist. An der Haut beider Kaninchen erzeugten wir einen bis zur Muskelfascie reichenden Defekt von etwa 3 cm Durchmesser und verfolgten seine Heilung. Das eine Kaninchen bekam 5 Tage vor der Verwundung, sowie während der ganzen Beobachtung täglich 1 ccm Novoprotin in die Vene. Das andere diente als Kontrolle. 14 Tage nach der Verwundung betrug der  $p_H$ -Wert des Blutes beim normalen Tiere 7,59, beim novoprotinbehandelten 7,67. Die Wunde des novoprotinbehandelten, also alkalischeren Tieres heilte in 18 Tagen, die des normalen in 24, also 6 Tage später. Beide Kaninchen hatten während des Versuches etwa 25% an Gewicht zugenommen. Die Wunde des Novoprotintieres zeigt Abb. 25, die des normalen Abb. 26.

Diese Versuche deuteten also darauf hin, daß die Heilung von Substanzdefekten, d. h. die Bildung neuen Bindegewebes, durch parenterale Zuführung von fremdem Eiweiß wesentlich beschleunigt wird. Daß die Behandlung mit parenteral eingeführtem Eiweiß in der Therapie der Ulcera eine Rolle zu spielen hat, kann heute schon als feststehend gelten. Seit PRIBRAMS' ersten Versuchen haben die Untersuchungen von HAMPEL, GROTE, KURTEN, VOLHARDT, ELKAN, MAHLER, PERUTZ, BAAKE und manchen anderen die Beobachtung PRIBRAMS bestätigt, daß torpide Geschwüre auf diesen Eingriff sehr günstig reagieren, und daß nicht nur die subjektiven Beschwerden aufhören, wie von einzelnen vermutet wurde, sondern das Geschwür auch tatsächlich heilt. Unsere eigenen Beobachtungen fielen ähnlich aus. Auch WEICHARDT hebt im allgemeinen hervor, daß das fremde Eiweiß die proliferativen Prozesse des Organismus steigert. Welcher Mechanismus dieser Wirkung zugrunde liegt, ist nicht ganz geklärt. Der Begriff einer Aktivierung des Protoplasmas verrät nicht, was dahinter steckt, und auch die übrigen Theorien, mit denen man die Wirkung des fremden Eiweißes zu erklären versucht hat, besagen nicht mehr. Ob man von der Wirkung der Zerfallsprodukte auf die autonomen Nerven spricht (FREUND und GOTTLIEB) oder von einer Änderung des physikalischen Zustandes der Blutkolloide (SACHS und WIDAL) oder von Fermentmobilisierung (PETERSEN), keine dieser Erklärungen gibt einen näheren Einblick in den Vorgang, der sich unter der Wirkung des fremden Eiweißes abspielt. Unzweifel-



haft ist jedoch, daß die Heteroproteintherapie zu alkalischer Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes führt, wie das von VOLLMER, sowie an unserer Klinik von SZIRMAI nachgewiesen worden ist. Neuerdings haben KOLOS und PAJOR dargetan, daß die Adrenalinempfindlichkeit von Ulcuskranken mit der Besserung ihres Zustandes nach Heteroproteinwirkung anstieg, ebenfalls ein Hinweis auf Alkalose. Da, wie unsere Versuche übereinstimmend gelehrt haben, das Hydroxylion auf die proliferativen Vorgänge anregend, das Wasserstoffion hemmend wirkt, müssen wir es für mehr als wahrscheinlich halten, daß die proliferationssteigernde Fähigkeit des Heteroproteins ebenfalls seiner alkalisierenden Wirkung zu danken ist. Andererseits beweisen unsere Versuche, daß Alkalose stets unabhängig von ihrer Entstehung zur Steigerung der proliferativen Prozesse führt.

## V. Wirkung der H- und OH-Ionen auf die Gewebszüchtung.

Die Untersuchungen, über die bis jetzt berichtet worden ist, haben den Einfluß der Reaktion des Milieus auf die proliferativen Prozesse im Körper deutlich genug gezeigt. Das Säurebasengleichgewicht des Organismus ist jedoch das Resultat eines außerordentlich komplexen Vorganges. Zahlreiche Funktionen greifen ineinander, um dieses Gleichgewicht herzustellen, so daß mannigfache äußere und innere Faktoren darauf Einfluß haben und nicht nur das H- und OH-Ion sind an seinem Zustandekommen beteiligt, sondern, wie wir wissen, auch andere Ionen. Eine Erscheinung, die unterm Einfluß eines so komplexen Vorganges zustande kommt, ist nicht leicht zu beurteilen, und so eindeutig auch unsere Versuche die Wirkung des H- und OH-Ions auf den proliferativen Prozeß erkennen ließen, so können doch, da sich der Vorgang in einem lebenden Organismus abspielt, Zweifel darüber entstehen, ob die beobachteten Wirkungen tatsächlich nur Folgen der erzeugten Acidose resp. Alkalose waren, oder ob nicht andere biologische Faktoren die Resultate mit beeinflußt haben können, etwa Veränderungen, mit denen der Organismus auf das Einführen der sauren und alkalischen Substanzen reagiert.

Um diese Zweifel zu heben, mußten wir unsere Versuche soweit als möglich vereinfachen, damit möglichst wenige biologische Faktoren mitspielen. Für eine erfolgreiche Untersuchung schienen uns Gewebszüchtungsversuche die einfachsten Bedingungen zu liefern, und wir durften uns auf diesem Gebiet um so mehr Erfolg versprechen, als ähnliche Untersuchungen mit Gewebszüchtung schon ausgeführt worden sind. Ihre Ergebnisse konnten wir jedoch nicht verwerten, und zwar aus zwei Gründen: Erstens, weil sie sich in sehr weiten Grenzen der H-Ionenkonzentration bewegt haben, die nicht mehr als physiologisch gelten können und sogar auch unter pathologischen Verhältnissen des

tierischen Organismus nicht anzutreffen sind. Zweitens sind diese Untersuchungen an embryonalen Geweben ausgeführt worden, deren biologische Verhältnisse mit denen der Gewebe des Erwachsenen nicht übereinstimmen.

Die erste Untersuchung, bei welcher der Autor die Reaktion des Mediums mit dem darin vegetierenden Gewebe in Verbindung bringt, rührt von Rous her (1913). Er setzte dem Blutplasma Lackmuslösung zu. Die Züchtungen geschahen also im normalen Medium; er züchtete Hühnersarkom darin, sowie Fibroblasten, die aus dem Herzen und den Gefäßen hervorwuchsen. Es wurde beobachtet, daß da, wo sich rote Stellen im Plasma zeigen, binnen kurzem die Vermehrung der Zellen beginnt. Je rascher das Gewebe wächst, desto stärker ist die rote Verfärbung, also die Säurebildung; sie ist gut zu beobachten an den schnell wachsenden Tumorzellen, wenn man sie mit den langsamer wachsenden Bindegewebszellen vergleicht. Nach dem Autor ist die Bildung von Säure charakteristisch für Zellen in Vermehrung, für das Wachstum der Gewebe. Die Zellen widerstehen eine Zeitlang der im Medium sich anhäufenden Säure, denn es ist trotz der Säurebildung lebhaftes Wachstum zu beobachten. Schnell wachsende Gewebe gehen wegen der starken Säureanhäufung bald zugrunde; deswegen ist es nach dem Autor schwer, Geschwulstgewebe längere Zeit zu züchten.

Ähnlich sind die Versuche von KRONTOWSKI und RADSIMOWSKA, die in Milz- und Leukocytenkulturen vom Kaninchen die Wirkung verschiedener Zuckerlösungen in Verbindung mit der Säuerung des Mediums untersucht haben. Nach 48stündiger Züchtung beträgt der  $p_H$ -Wert des Mediums, dem kein Zucker beigemischt worden ist, 7,1—7,0. Enthält das Plasma 1% Glucose, so ist der  $p_H$ -Wert nach 48stündiger Züchtung 6,1—6,0, in einem Medium von 1% Maltosegehalt nach 48stündiger Züchtung 5,3—6,4. Setzt man dem Medium Lackmuslösung zu, so röten sich die glucose- und maltosehaltigen Kulturen mehr oder weniger.

Der erste Untersucher, der die H-Ionenkonzentration des Mediums der gezüchteten Gewebe künstlich veränderte, war B. FISCHER (1921). Er untersuchte die Wirkung einer Reaktionsänderung des Mediums an Fibroblastenstämmen aus Hühnerembryonen. Die H-Ionenkonzentration des Nährbodens schwankte zwischen 5,5 und 8,5. Das Wachstum war in einem Medium von  $p_H = 7,4—7,8$  maximal. Die Wachstumskurve fiel steil und fast gleichmäßig nach der sauren und alkalischen Seite, vielleicht nach der alkalischen noch steiler. Die Untersuchungen bewegten sich zwischen  $p_H = 5,5$  und 8,5; eine größere Abweichung im Medium hindert die Gerinnung des Plasmas. FISCHER transplantierte die Kulturen 48stündlich in ein Medium von demselben  $p_H$  und fand, daß im stark sauren oder alkalischen Medium die Zone der neu auswachsenden Zellen immer kleiner wurde. Im sauersten Medium ( $p_H = 5,5$ ), konnten 4—6 Transplantationen ausgeführt werden, dann

wuchs das Gewebe nicht mehr weiter. In den stark alkalischen Medien war die Resistenz größer: in einem Medium von  $p_H = 8,5$  ertrug das Gewebe 8—10 Passagen, ehe es zugrunde ging. Hier fand FISCHER das Optimum zwischen  $p_H = 7,0$  und  $7,8$ . Veränderung des  $p_H$  zog also ausgesprochene Veränderung des Wachstums der Fibroblasten nach sich. Morphologisch fand FISCHER im Protoplasma der Zellen mehr Vakuolen in saurem Medium als in alkalischem.

LEWIS und FELTON haben ebenfalls embryonales Gewebe gezüchtet und variierten die Reaktion des Mediums zwischen noch weiteren Grenzen. Setzt man ein Gewebe vom Hühnerembryo in ein Medium vom  $p_H$ -Wert  $4,0—5,5$ , so wächst es meistens nicht. Von  $p_H = 6,0—9,0$  wuchert die Kultur in der Regel üppig. Das Optimum liegt etwa bei  $p_H = 7,0$ . (Meist wurde in LOCKE-LEWISScher Lösung gezüchtet, die nicht über  $\frac{1}{2}\%$  Dextrose enthält.) In den Kulturen, die normal und üppig wucherten, wurde das Medium, ohne Rücksicht auf seine anfängliche Reaktion, in der Regel neutral. Wo sich kein Wachstum zeigte, wurde die Reaktion meist schwach sauer. Da, wo die Kulturen üppig wucherten, aber die Zellen hernach degenerierten, trat am häufigsten schwach alkalische Reaktion des Mediums ein. Je nach der Menge der Dextrose erhielt man am Ende der Züchtung verschiedene  $p_H$ -Werte. Enthielt das Medium  $1\%$  Dextrose oder mehr, so wurden die Kulturen beim Absterben der Zellen oft sauer.

J. LOEB mit seinen Mitarbeitern untersuchte die Kultur der Blutkörperchen des Limulus in isotonischer NaCl-Lösung. Der Kochsalzlösung setzte er Salzsäure von der Stärke  $n/1000$  bis  $n/10$  im Verhältnis  $10:1$  zu. Die Salzsäure wirkte günstig auf die Kultur. In diesen sauren Lösungen sah er ausgezeichnetes Wachstum, die Auswanderung der Zellen ging viel lebhafter vor sich als im neutralen Medium. Nach dem Autor treten die Degenerationsprozesse in saurer Lösung später ein. In alkalischem Medium (physiologische Kochsalzlösung +  $n/10$  bis  $n/100$  Natronlauge im Verhältnis  $20:1$ ) ist das Wachstum der Zellen nicht so ausgesprochen wie im sauren Medium von der günstigsten Konzentration. Stärker alkalische Medien wirken lösend auf das Gewebe; ist die Lösung verdünnter als  $n/20$  NaOH, so hat sie keine Wirkung. Das morphologische Bild ist im alkalischen und im sauren Medium das gleiche. Im alkalischen ist die Zone der auswandernden Zellen dünn, im sauren stehen die auswandernden Zellen dichter, im alkalischen werden viele Zellen aufgelöst. Das alkalische Medium erweicht die Zelle, Säure härtet sie.

MENDELÉEFF züchtete die Haut von Meerschweinchenembryonen und fand, daß das stärkste Wachstum in einem Nährboden von  $p_H = 5,8$  stattfindet. Dem Meerschweinchen, aus dessen Blut der Nährboden hergestellt wurde, spritzte er erst verschiedene Eiweißstoffe ein, um den  $p_H$ -Wert des Blutes zu vermindern (z. B. Embryoauszug oder Placentauszug). Die für das Wachstum besten  $p_H$ -Werte reichten von  $5,2$  bis  $6,6$ .

Stieg der  $p_H$ -Wert des Blutes bis 7,6, so fehlte die Proliferation in den Kulturen, ja in einzelnen Fällen trat Autolyse ein. Aus diesen Untersuchungen geht nach des Autors Ausführungen hervor, daß Zunahme der H-Ionenkonzentration die Proliferation der Zellen in vitro günstig beeinflusst.

RADSIMOWSKA hat geprüft, welchen Einfluß kurz dauernde Säurewirkung auf die Lebensfähigkeit der Gewebestückchen hat. Sie setzte Stückchen von Kaninchenmilz eine halbe Stunde lang in Säuren verschiedener Stärke und prüfte, ob Zellen auswanderten, wenn man aus den Milzstückchen nach dieser Behandlung eine Gewebeskultur in normalem Medium herstellte. Gegen organische Säuren erwies sich das untersuchte Organ viel empfindlicher als gegen anorganische, weil die Zellmembranen für die anorganischen, stark dissoziierenden Säuren weniger durchlässig sind als für die schwach dissoziierenden organischen. Die Säurewirkung vermindert die Lebensfähigkeit der Zellen.

Welchen Einfluß Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration des Mediums auf das Gewebsbild ausüben, namentlich auf die Mitochondrien, ist von mehreren Autoren untersucht worden.

SCOTT, der Leberstückchen vom neugeborenen Kaninchen  $\frac{1}{2}$  Stunde bis 24 Stunden in physiologischen Salzlösungen hielt, die auf  $p_H = 4,4$ — $9,0$  bei  $37^\circ$  im sterilen Reagensglas eingestellt worden waren, stellte fest, daß sich die Mitochondrien von  $p_H = 7,5$ — $7,9$  gut entwickelten. Bei  $p_H = 8,4$  und  $p_H = 5,4$  trat Autolyse ein. LEWIS fand die für die Entwicklung der Mitochondrien günstigste Reaktion von  $p_H = 6,4$  bis  $p_H = 7,2$ .

RUMJANTZEW fand das Optimum der Reaktion des Mediums in bezug auf die Gewebsstruktur von  $p_H = 6,0$  bis  $p_H = 8,0$ .

Die eben aufgezählten Untersuchungen können in drei Gruppen geteilt werden. In die erste gehören die, bei denen die Autoren die Wirkung der H-Ionenkonzentration des Mediums auf lebende Zellen nach der Methode der Gewebszüchtung längere Zeit hindurch untersucht haben (FISCHER, LEWIS, LOEB, MENDELÉEFF, RADSIMOWSKA). Die letztgenannte Forscherin hat die vorher kurze Zeit in saurem Medium gehaltenen Zellen in normalem Medium untersucht. In die zweite Gruppe können wir die Versuche einreihen, bei denen die spontane Veränderung der Reaktion des normalen Mediums beim Wachsen des darin gezüchteten Gewebes geprüft wurde (ROUS, KRONTOWSKI und RADSIMOWSKA). In der dritten Gruppe endlich haben die Autoren nicht lebende, sondern nur sogenannte überlebende Zellen untersucht, nachdem sie die Gewebe kurze Zeit in saurer und alkalischer Flüssigkeit gehalten hatten (RUMJANTZEW, SCOTT).

Wir sind nur an den Untersuchungen der ersten Gruppe näher interessiert. Die wichtigste Arbeit ist die von FISCHER, der embryonale Fibroblasten und in seinen neuesten Forschungen Krebszellen gezüchtet hat. In der Kultur sind die Zellen des embryonalen Gewebes viel wider-

standsfähiger als die des fertig entwickelten Tieres, deren Kultur eben darum eine Änderung des Mediums weniger gut erträgt. LEWIS hat ebenfalls embryonale Gewebe untersucht, und zwar in LOCKEScher Lösung von 1% Dextrosegehalt, in der erwachsenes Gewebe überhaupt nicht fortkommt und auch das embryonale nur einige Tage lang am Leben zu erhalten ist. Die dritte Untersuchung, von L. LOEB, bezieht sich auf den Limulus; der Autor variierte die Reaktion des Mediums, das aus physiologischer NaCl-Lösung bestand, durch Zusetzung von Säure oder Lauge, untersuchte also eigentlich überlebendes Gewebe, und außerdem widersprechen seine Angaben sämtlichen mitgeteilten Daten der Literatur. Möglich, daß das Deckgläschen Alkali abgab und das entgegengesetzte Resultat hieraus zu erklären ist. Die Untersuchung von MENDELÉEFF bezieht sich wieder auf embryonales Gewebe, und ihr Ergebnis widerspricht den sehr gründlichen und zuverlässigen Angaben von FISCHER.

Wie die H-Ionenkonzentration des Mediums auf Kulturen normaler Gewebe des entwickelten Säugetieres wirkt, ist noch von keinem der Autoren untersucht worden. In unseren eigenen Untersuchungen haben wir ein Gewebe des fertig entwickelten Tieres, Kaninchenmilz, zu den Gewebeskulturen verwendet, um uns den in vivo beobachteten biologischen Vorgängen anzunähern. Die H-Ionenkonzentration des Mediums variierten wir etwa in den physiologischen Grenzen und stellten die Unterschiede fest, die im Wachstum der Kulturen zutage traten. In weiteren Versuchen ermittelten wir, bei welchem Werte der Reaktion das Wachstum aufhört, wenn der  $p_H$ -Wert des Mediums extrem nach der sauren resp. alkalischen Richtung verschoben wird. Diese Versuche hat unter Mitwirkung zweier Ärzte der Klinik, Dr. PELLATHY und Dr. MARTON, Herr Dr. ÖDÖN BARTA, Adjunkt am anatomischen Institut Nr. II, freundlichst ausgeführt, wofür wir ihm auch an dieser Stelle danken.

Die Methodik der Versuche war folgende. Als Nährboden für die Gewebeskulturen diente in jedem Falle geronnenes Blutplasma, das wir in der Regel aus dem Blute desselben Tieres gewannen, von dem das zu züchtende Organ, die Milz, herstammte. Das Blut entnahmen wir steril aus der A. carotis communis und setzten ihm, um die Gerinnung zu verhindern, 1%ige Heparinlösung im Verhältnis 20:1 zu. Nach 10 Minuten langem Zentrifugieren wurde das über den Blutkörperchen stehende Plasma abgesogen. Vor der Züchtung verdünnten wir es mit physiologischer NaCl-Lösung und destilliertem Wasser (4:2:1). Die Züchtung geschah auf Glimmerblättchen in Petrischalen. Es ist sehr wichtig, daß kein Alkali aus der Umgebung an das Medium der Kulturen abgegeben wird. Deshalb haben wir unsere Versuche auf Glimmerplättchen vorgenommen. Zwischen dem Plättchen und dem Boden der Petrischale befand sich ein Tropfen NaCl-Lösung, um das Plättchen festzuhalten. Auf das Glimmerplättchen tropften wir das Blutplasma

und brachten in diesem die Milzstückchen unter. Meist gerann der Nährboden einige Minuten nachdem das Organ hineingelegt worden war. Die Kulturen bedeckten wir in jeder Petrischale mit einem Uhrglas und schlossen dieses mit Paraffin ringsherum luftdicht ab. Die Kulturen wurden bei 37° C im Thermostaten gehalten. So stellten wir die zur Kontrolle dienenden normalen Kulturen her, die weiteren in einem Mittel, dessen Reaktion wir nach der alkalischen resp. sauren Richtung verschoben hatten. Zu diesem Zweck setzten wir dem Plasma entsprechende Mengen von n/10 NaOH resp. n/10 HCl zu. Den  $p_H$ -Wert des Mediums bestimmten wir nach Abschluß des Versuches teils mit der HOLLÓ-WEISSSchen Methode, teils elektrometrisch. Ein Drittel der Milzkulturen wurde auf normalem Nährboden hergestellt ( $p_H = 7,56$  bis  $7,60$ ), ein Drittel auf saurem ( $p_H$  um  $7,40$ ), ein Drittel auf alkalischem ( $p_H$  um  $7,80$ — $7,90$ ). Die Kulturen beobachteten wir täglich unterm Mikroskop, besonders um die Zone der auswandernden und auswachsenden Zellen in den verschiedenen Kulturen zu vergleichen. Auf diese Weise haben wir 16 Versuche ausgeführt, in deren Verlauf mehrere tausend Kulturen hergestellt wurden. Diese Versuche waren jedoch nicht sämtlich erfolgreich, zum Teil aus Gründen, die bei allen möglichen Gewebszüchtungsversuchen vorkommen, wie Aufhören der Lebensfähigkeit der Gewebe und Infektion, zum Teil waren aber auch noch besondere Umstände schuld. Wir bemühten uns, Versuche anzustellen, bei denen die Reaktion des zur Züchtung verwendeten Plasmas schon im Körper verändert wurde, durch Alkalisierung resp. Säuerung des Tieres oder Menschen. Da wir jeden störenden Umstand ausschließen und ganz allein die Wirkung der Reaktionsunterschiede auf die Kulturen beobachten wollten, waren wir bestrebt, selbst die individuelle Verschiedenheit der einzelnen Tierindividuen auszuschalten. Wir richteten deshalb den Versuch so ein, daß wir dem unbeeinflussten Tiere Blut entnahmen und dieses steril auf Eis aufbewahrten; dann säuerten wir das Kaninchen, entnahmen abermals Blut und konservierten es wieder auf Eis; endlich wurde das Tier alkalisiert, und nachdem dann zum drittenmal Blut entnommen worden war, hätten die Kulturen eingestellt werden sollen. Die bei den einzelnen Blutentnahmen gemessenen  $p_H$ -Werte zeigten wesentliche Differenzen, so betrug z. B. in einem der Versuche der  $p_H$ -Wert des Blutes vom unbeeinflussten Tiere  $7,56$ , nach Säuerung  $7,37$ , nach Alkalisierung  $7,81$ . Nach der Einstellung der Kulturen, die 1—2 Tage nach der letzten Blutentnahme geschah, bestanden die  $p_H$ -Differenzen nicht mehr, die drei zu verschiedener Zeit entnommenen Blutportionen zeigten fast dieselbe alkalische Reaktion,  $p_H$  bewegte sich um  $7,90$ . Der Grund ist ohne Zweifel darin zu suchen, daß das Glas der Eprouvetten Alkali abgegeben hatte, auch darin, daß an der Oberfläche des Blutes während der verhältnismäßig langen Zeit Kohlensäure entwichen war. Wir versuchten deshalb, von mehreren Individuen zugleich Blut zu nehmen, deren Organismus wir zuvor

alkalisiert resp. gesäuert hatten, und das Plasma von diesen als bald nach der Blutentnahme als Medium der Züchtung zu verwenden. Das Blut der verschiedenen Individuen zeigte wesentlich verschiedene  $p_{\text{H}}$ -Werte, die Kulturen jedoch ließen keine Unterschiede erkennen. Den Grund suchten wir darin, daß an der verhältnismäßig großen Oberfläche der geringen Menge des als Züchtungsmittel verwendeten Plasmas viel Kohlensäure entwich, was sämtliche Plasmen wieder alkalisch machte. Infolgedessen konnten wir unsere Versuche nur so ausführen, daß wir das Plasma demselben Tier entnehmen und die einzelnen Portionen mit  $n/10$  HCl säuerten resp. mit  $n/10$  NaOH alkalisieren. Diese Plasmen konnten, nachdem sie sich mit der Luft schon ins Kohlensäuregleichgewicht gesetzt hatten, nicht mehr durch Kohlensäureverlust ihre Reaktion verändern. Auch bei diesem Verfahren gaben jedoch die ersten Versuche einander widersprechende Resultate, oder sie zeigten keine der Reaktion entsprechenden Unterschiede. Den Grund glaubten wir darin zu entdecken, daß wir gläserne Deckplättchen zu den Kulturen verwendet hatten, die ebenfalls Alkali abgaben und so zur Alkalisierung des Mediums führten. Deshalb verwendeten wir in den weiteren Versuchen Glimmerlamellen als Deckplättchen, die bekanntlich kein Alkali abgeben. Unter diesen Vorsichtsmaßregeln glückten die Versuche.

21. 4. 1928. Versuch Nr. 6. Aus der Carotis eines graubraunen Kaninchens entnehmen wir in Äthernarkose 30 ccm Blut. Blut-Heparinverhältnis 9 : 1. Das Plasma wird nach Zentrifugieren auf Eis konserviert.

Am 25. 4. nehmen wir einem schwarzen Kaninchen die Milz heraus. Das obige Plasma wird mit  $\frac{1}{2}$  Volum 0,85%iger NaCl-Lösung ( $p_{\text{H}} = 7,62$ ) und  $\frac{1}{4}$  Volum destillierten Wassers verdünnt. Zu je 7 ccm des verdünnten Plasmas kommen 0,35 ccm  $n/10$  HCl, 0,40 ccm  $n/10$  NaOH resp. 0,40 ccm destilliertes Wasser. Der  $p_{\text{H}}$ -Wert des neutralen Plasmas (dem destilliertes Wasser zugesetzt wurde) beträgt 7,62, der der sauren Verdünnung 7,39, der der alkalischen 7,88 (Meth. HOLLÓ-WEISS). Wir stellen 30 saure, 30 alkalische und 24 normale Milzkulturen in Petrischalen auf Glimmerblättchen her.

26. 4. Das Plasma ist nicht geronnen.

27. 4. ist das Plasma in  $\frac{3}{4}$  der alkalischen,  $\frac{1}{3}$  der sauren und  $\frac{1}{4}$  der normalen Milzkulturen geronnen.

28. 4. Die Milzkulturen werden in ZENKERSCHEM Formol fixiert, dann, nach Entwässerung und regelrechter Behandlung, mit Alaun-Hämatoxylin gefärbt. Ergebnis: Zwischen den sauren, normalen und alkalischen Kulturen besteht am dritten Tag ein entschiedener Unterschied in der proliferierenden Zone um das ursprüngliche Organstückchen. Um die Milzstückchen im sauren Medium ist geringe Leukocytenauswanderung zu beobachten, im normalen Medium sind die weißen Blutkörperchen als breiter Gürtel zu sehen. Im alkalischen Mittel sind die weißen Blutkörperchen in sehr breiter Zone um die Milzstückchen ausgewandert und außerdem hat eine starke Entwicklung von Fibroblasten begonnen. Tägliches Durchmusterung der Kulturen lehrt, daß die Fibroblastenbildung um die Milzstückchen im alkalischen Mittel nicht nur viel stärker ist als im normalen, sondern auch früher in Gang kommt (Abb. 27 sauer, Abb. 28 normal, Abb. 29 alkalisch, schwache Vergrößerung; Abb. 30 sauer, Abb. 31 normal, Abb. 32 alkalisch, starke Vergrößerung).

4. 5. 1928. Versuch Nr. 7. Dunkelgrauem männlichen Kaninchen werden in Äthernarkose 30 ccm Blut aus der A. carotis entnommen. Blut-Heparinverhältnis

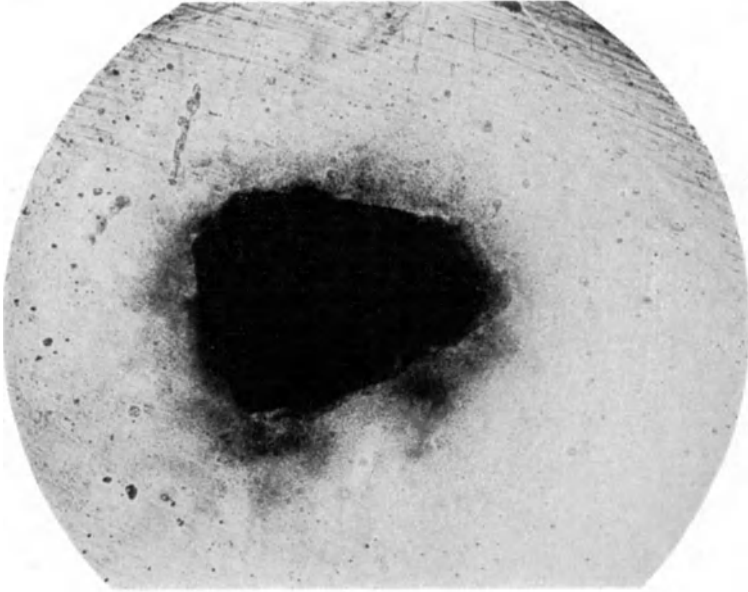


Abb. 27. Milzkultur in „sauren“ Milieu (schwache Vergrößerung).



Abb. 28. Milzkultur in „normalem“ Milieu (schwache Vergrößerung).



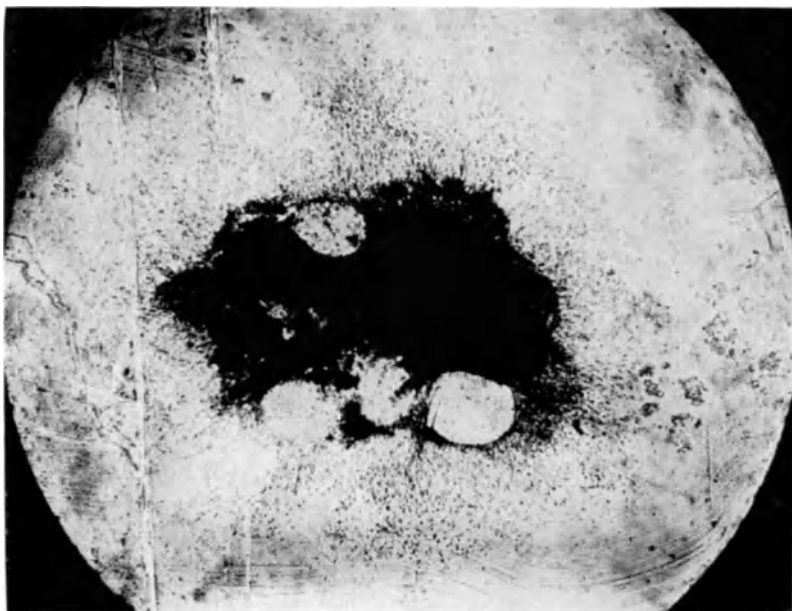


Abb. 29. Milzkultur in „alkalischem“ Milieu (schwache Vergrößerung).

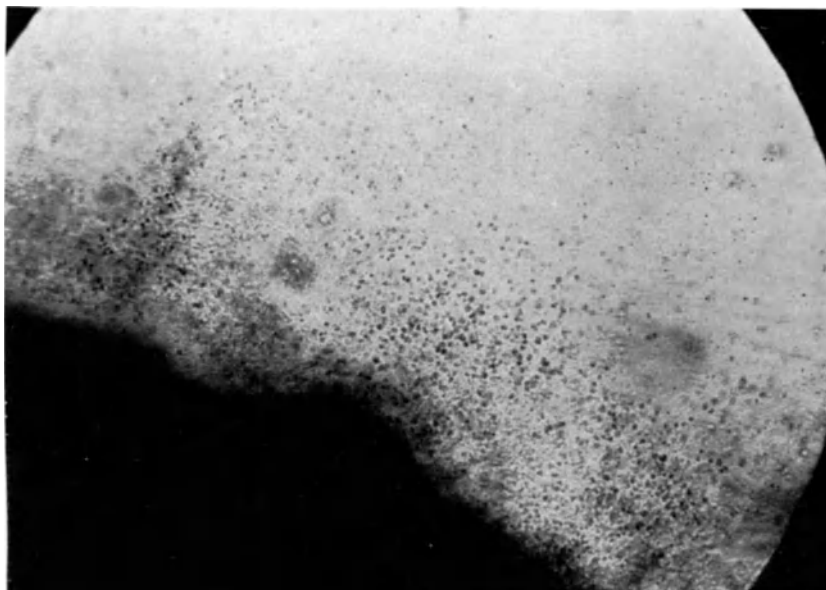


Abb. 30. Milzkultur in „saurem“ Milieu (starke Vergrößerung).

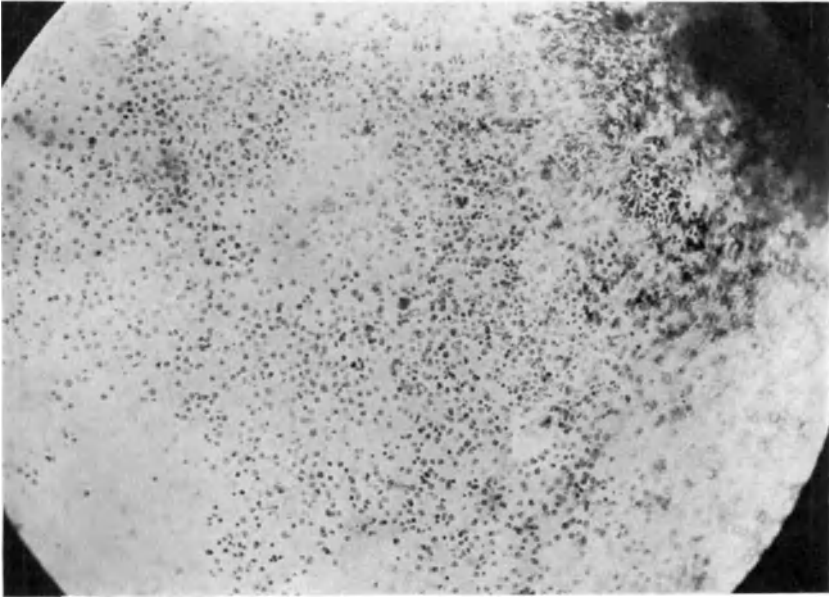


Abb. 31. Milzkultur in „normalem“ Milieu (starke Vergrößerung).

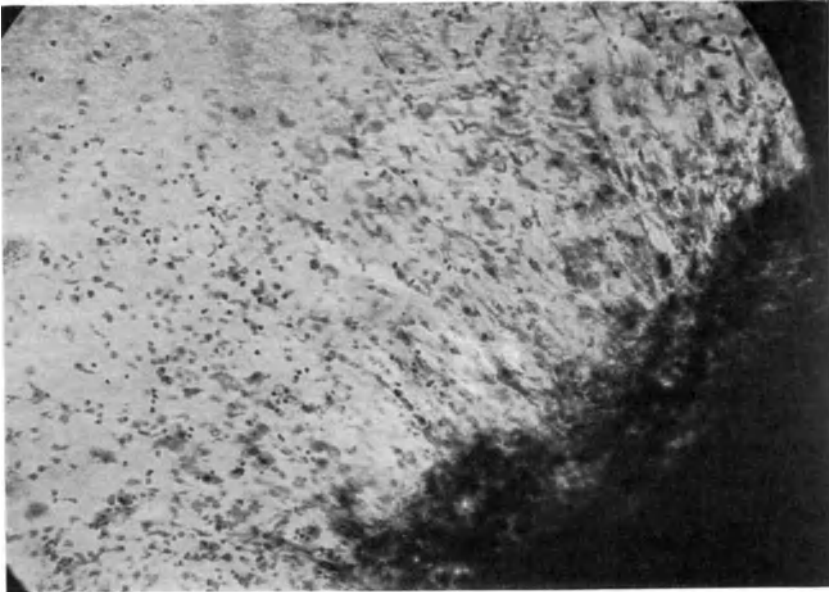


Abb. 32. Milzkultur in „alkalischem“ Milieu (starke Vergrößerung).

10 : 0,5. Das durch Zentrifugieren gewonnene Plasma wird mit 0,85% NaCl-Lösung und destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 0,5 : 0,25 verdünnt. Zu 4,6 ccm der Plasmaverdünnung setzen wir 0,3 ccm n/10 HCl, 0,3 ccm n/10 NaOH und 0,3 ccm destilliertes Wasser.  $p_H$  der gesäuerten Plasmamischung 7,40, der alkalisierten 7,76, der neutralen 7,60. Aus der Milz und dem Ureter desselben Tieres stellen wir mit je 48 sauren, alkalischen und neutralen Plasmagemischen Kulturen her.

7. 5. Die Untersuchung der Kulturen zeigt in einzelnen Kulturarten 100% Infektion; in  $\frac{4}{5}$  wächst Fettgewebe statt Epithel aus;

8. 5. Die normalen Milzkulturen zeigen kein Wachstum. Zwischen denen in alkalischem und denen in saurem Mittel tritt ein Unterschied hervor, indem die Fibroblastenbildung in den alkalischen Kulturen viel ausgesprochener ist. Der Versuch ist wegen der oben beschriebenen Umstände nicht wohl zu verwerten.

12. 5. 1928. Versuch Nr. 9. Grauem männlichen Kaninchen entnehmen wir 30 ccm Blut und nehmen zu derselben Zeit die Milz heraus. Blut-Heparinverhältnis 10 : 0,5. Verdünnung des Plasmas mit physiologischer NaCl-Lösung und destilliertem Wasser im Verhältnis 1 :  $\frac{1}{6}$ . Zu je 6 ccm der Plasmaverdünnung kommen 0,3 ccm n/10 HCl (saures Medium,  $p_H = 7,43$ ), 0,4 ccm n/10 NaOH (alkalisches Medium,  $p_H = 7,83$ ), resp. 0,35 ccm destilliertes Wasser (neutrales Medium,  $p_H = 7,62$ ). Wir stellen in Petrischalen auf Glimmerblättchen je 48 Kulturen her.

13. 5., 14. 5. Fixierung in ZENKERSchem Formol, Färbung mit Hämatoxylin. Die Kulturen haben wir unterm Mikroskop in der 24. sowie 48. Stunde der Züchtung durchmustert. Wir fanden, daß in der 24. Stunde die Leukocytenauswanderung in den normalen und alkalischen Kulturen in sehr breitem Gürtel zu beobachten war, in den alkalischen hatte auch die Bildung der Fibroblasten begonnen, in den normalen dagegen noch nicht. In den sauren Kulturen war keine Auswanderung von Zellen zu sehen. Nach 48 Stunden war ausgesprochen starke Fibroblastenbildung nur in den alkalischen Kulturen vorhanden, in den normalen hatte sie nur eben angefangen, in den sauren aber sah man geringe Auswanderung, die Fibroblastenbildung war hier nicht in Gang gekommen.

17. 5. 1928. Versuch Nr. 10. Grauem männlichen Kaninchen entnehmen wir 30 ccm Blut. Zugleich wird die Milz herausgenommen. Blut-Heparinverhältnis 10 : 0,5. Verdünnung des Plasmas und Bereitung der Medien wie im 9. Versuch;  $p_H$  des sauren Plasmagemisches 7,39, des alkalischen 7,70, des neutralen 7,56. Es werden je 30 Kulturen in Petrischalen auf Glimmerplättchen hergestellt.

21. 5. Transplantation nach CARREL in die obigen sauren, alkalischen und neutralen Plasmagemische.

21. 5. Fixierung und Färbung der Explantate.

23. 5. Fixierung der Transplantate und Färbung mit Hämatoxylin.

Resultat: Am 4. Tage der Züchtung besteht ein ausgesprochener Unterschied zwischen den Explantaten in den sauren, normalen und alkalischen Kulturen: während in den sauren Kulturen die Leukocytenauswanderung geringer ist, zeigen sie die normalen in hohem Grade, außerdem hat hier auch die Fibroblastenbildung gerade begonnen. Die alkalischen Kulturen zeigen in sehr breitem Leukocytenauswanderungsgürtel kräftige Fibroblastenbildung. Untersuchung nach der Transplantation (am 6. Tage nach der Explantation): In der Mikrophotographie sieht man den scharfen Schnitttrand der Kulturen (CARRELsche Transplantation), sowie die von dort ausgewachsenen Zellen. In bezug auf die Fibroblastenbildung besteht ein gut erkennbarer Unterschied zwischen den normalen und alkalischen Kulturen, in demselben Sinne wie oben bei den Explantaten. Im sauren Mittel ist noch nicht



Abb. 33. Transplantat in „saurem“ Milieu.

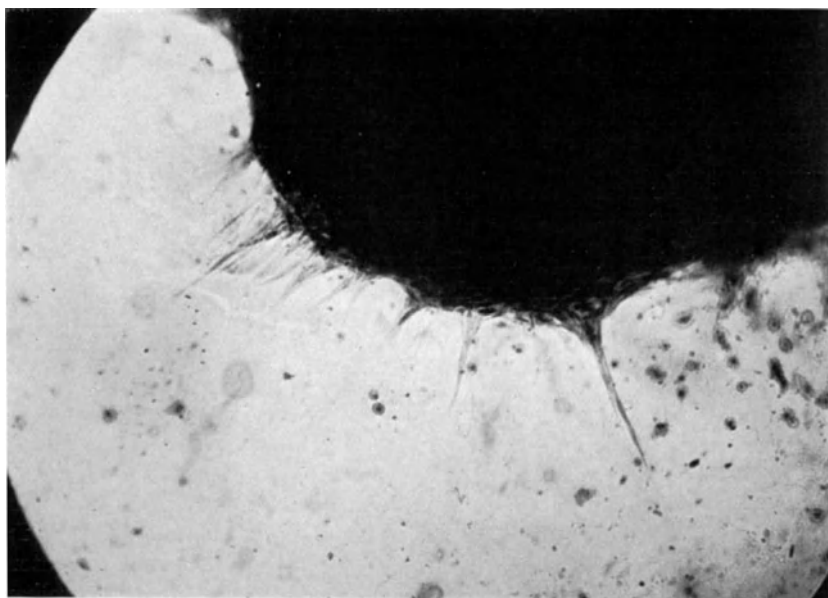


Abb. 34. Transplantat in „normalem“ Milieu.



Abb. 35. Transplantat in „alkalischem“ Milieu.



Abb. 36. Explantat in „saurem“ Milieu.



Abb. 37. Explantat in „normalem“ Milieu.

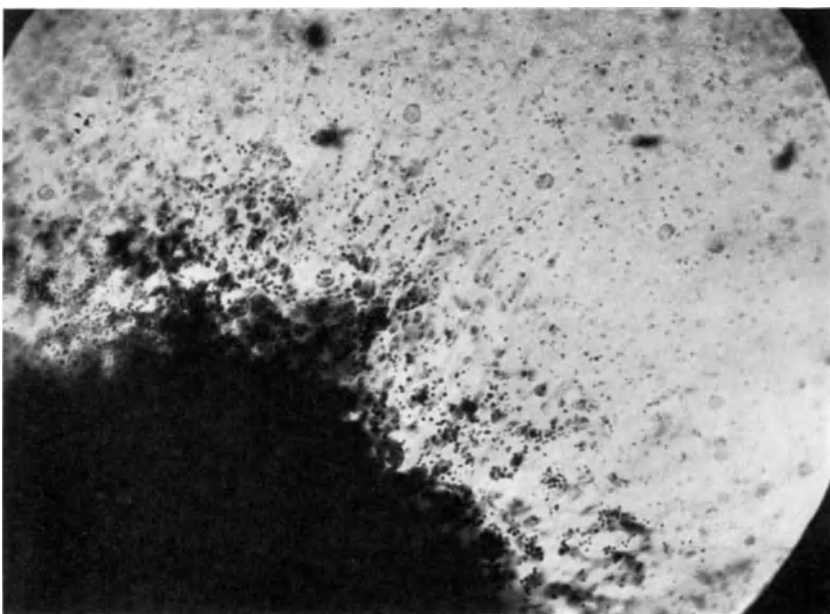


Abb. 38. Explantat in „alkalischem“ Milieu.

einmal Auswanderung von Leukocyten zu sehen, man sieht nur einige zerstreute weiße Blutkörperchen, die sich kaum gefärbt haben. (Die saure, normale alkalische Transplantate zeigen Abb. 33—35. Die saure, normale alkalische Explantate zeigen Abb. 36—38).

Um endlich zu ermitteln, bis zu welchen Grenzen die Reaktion verändert werden kann, ohne die Lebensfähigkeit der Kultur zu beeinflussen, haben wir folgende Versuche gemacht. Sie waren um so wichtiger, als bis jetzt keine ähnliche Untersuchung an Geweben eines erwachsenen Tieres vorgenommen worden ist.

19. 6. Versuch Nr. 15. Grauem weiblichen Kaninchen entnehmen wir 35 ccm Blut und nehmen zugleich die Milz heraus. Blut-Heparinverhältnis 9,5 : 0,5. Verdünnung des Plasmas mit physiologischer NaCl-Lösung und destilliertem Wasser im Verhältnis 1 : 0,44 : 0,22. Zu je 5 ccm der Plasmaverdünnung setzen wir

0,60 ccm	n/10 HCl	$p_H = 5,6$	} elektrometrisch bestimmt.
0,40 „	n/10 „	$p_H = 6,6$	
0,20 „	n/10 „	$p_H = 7,3$	
0,30 „	destilliertes Wasser	$p_H = 7,5$	
0,20 „	n/10 NaOH	$p_H = 8,1$	
0,40 „	n/10 „	$p_H = 8,9$	
0,60 „	n/10 „	$p_H = 9,1$	

Je 24 Kulturen in Petrischalen auf Glimmerblättchen.

22. 6. Transplantation nach CARREL in die obigen Medien.

Resultat: Unter den Medien verschiedener H-Ionenkonzentration nach 48stündiger Züchtung fanden wir im Medium vom  $p_H$ -Wert 8,1 den breitesten Proliferationsgürtel. In den Medien mit  $p_H$ -Werten unter 3,7 fand sich weder Auswanderung von Zellen, noch Proliferation. Nach 48stündiger Züchtung hatte im Medium  $p_H = 8,1$  die Fibroblastenbildung bereits begonnen; sehr wenige Fibroblasten fanden wir auch im Medium  $p_H = 7,5$ . Am Ende des dritten Tages fanden wir, in geringerem Grade, auch in den Medien  $p_H = 8,9$  und  $9,1$  Fibroblasten. Auffallend war die Gestalt der Fibroblasten im Proliferationsgürtel der in den stark alkalischen Mitteln gezüchteten Gewebe: während die normalen Fibroblasten längliche, gestreckt-spindelförmige Zellen sind, sind sie in den Medien  $p_H = 8,9$  und  $9,1$  breite, glatte Zellen und schon auf den ersten Anblick mit schwacher Vergrößerung leicht von denen zu unterscheiden, die im normalen oder schwach alkalischen Medium hervorgewuchert sind. Ergebnis der Transplantation: nach dreitägiger Züchtung pflanzen wir einen Teil der Kulturen über und finden, daß das Wachstum im Mittel  $p_H = 8,1$  am stärksten ist. Im Medium unter  $p_H 7,3$  finden wir auch nach Transplantation kein Wachstum.

26. 6. 1928. Versuch Nr. 16. Grauem männlichen Kaninchen entnehmen wir 35 ccm Blut. Die Milz wird herausgenommen. Blut-Heparinverhältnis 9,5 : 0,5. Zur Verdünnung gießen wir die 0,85%ige NaCl-Lösung und das destillierte Wasser schon voraus im Verhältnis 1 :  $\frac{1}{2}$  zusammen. Die Verdünnung und Plasmabereitung geschah wie folgt:

3 ccm Plasma	+ 1,75 ccm	Verdünnungsflüss.	+ 0,25 n/10	HCl	p <sub>H</sub> = 7,36
3 „ „	+ 2,0 „	„	„	„	p <sub>H</sub> = 8,02
3 „ „	+ 1,3 „	„	„	+ 0,70 n/10 NaOH	p <sub>H</sub> = 9,12
3 „ „	+ 1,1 „	„	„	+ 0,90 n/10 „	p <sub>H</sub> = 9,5
3 „ „	+ 0,9 „	„	„	+ 1,1 n/10 „	p <sub>H</sub> = 9,72
3 „ „	+ 0,5 „	„	„	+ 1,5 n/10 „	p <sub>H</sub> = 10,08

Die p<sub>H</sub>-Messung geschah, wie auch im vorhergehenden Versuch, auf elektrometrischem Wege.

Resultat: Der vorhergehende Versuch war hauptsächlich darauf ausgegangen, die unterste saure Grenze des Wachstums zu bestimmen; in diesem galt es, die oberste alkalische zu ermitteln, da jener gezeigt hatte, daß selbst bei p<sub>H</sub> = 9,1 noch Fibroblastenbildung in der Kultur zu sehen ist. Wir fanden die obere Grenze des Wachstums in einem Medium von p<sub>H</sub> = 9,5; in stärker alkalischen Medien haben wir weder am zweiten noch am dritten Tage Fibroblastenbildung um die Kulturen gesehen. Das stärkste Wachstum fanden wir im Medium p<sub>H</sub> = 8,02. In den alkalischen Mitteln zeigten sich auch hier die abnorm breiten, flachen Fibroblasten.

Unsere Versuche haben also zu dem Ergebnis geführt, daß nach 48stündiger Züchtung ein ausgesprochener Unterschied zwischen dem Wachstum der Gewebstückchen in den verschiedenen Medien festgestellt werden kann. Im Proliferationsgürtel der Milzkulturen des erwachsenen Tieres sieht man in saurem Züchtungsmittel geringe Auswanderung von Leukocyten um die Milzstückchen. In normalen Medium erscheinen die weißen Blutkörperchen in breiterer Zone. Um die Milzstückchen, die in alkalischem Medium (p<sub>H</sub> um 7,8–8,1) gezüchtet wurden, wanderten die Leukocyten in sehr breitem Gürtel aus und auch die Bildung von Fibroblasten kam in Gang. Durchmustert man die Kulturen am dritten Tage, so ergibt sich, daß die Fibroblastenbildung um die Milzstückchen im alkalischen Mittel am stärksten ist; im sauren ist selbst am Ende des dritten Tages noch keine zu sehen. Zwischen dem alkalischen und dem unbeeinflussten Medium besteht ein Unterschied nicht nur in der üppigeren Fibroblastenbildung zugunsten des alkalischen, sondern auch insofern, als die Fibroblastenbildung im alkalischen früher beginnt. Einen Teil dieser Kulturen pflanzten wir nach drei Tagen in dieselben unbeeinflussten sauren und alkalischen Medien über. Die tägliche Untersuchung der Transplantate führte zu demselben Ergebnis wie die der Explantate. Im gesäuerten Mittel kommt die Fibroblastenbildung selbst am dritten Tage nicht in Gang, desgleichen ist auch zwischen den Gewebstückchen in alkalischem und denen in normalem Züchtungsmittel der Unterschied des Wachstums zu beobachten.

Unsere letzten beiden Versuche bezogen sich darauf, welches die sauersten und die alkalischsten Werte der Reaktion des Mediums sind, innerhalb deren es noch Zellvermehrung gibt, außerhalb deren sie jedoch aufhört. Die Untersuchungen geschahen zwischen p<sub>H</sub> = 5,6 und 10,08



als Grenzwerten der Reaktion. Es stellte sich heraus, daß unterhalb  $p_H = 7,3$  aus der Milz des erwachsenen Tieres weder nach Explantation, noch nach Transplantation Zellen auswandern; in einem Mittel, das alkalischer als  $p_H = 9,5$  ist, kommt es auch zu keiner Fibroblastenbildung; die Grenzwerte der Reaktion für diesen Vorgang betragen also 7,3 und 9,5. Das Optimum aber fanden wir bei  $p_H = 8,1$ . Hieraus ersieht man also, daß die Grenzen, innerhalb deren es noch Fibroblastenbildung gibt, außerhalb deren sie schon fehlt, vom Optimum etwa gleich weit entfernt sind; nehmen wir jedoch das normale Säurebasengleichgewicht des Tieres zum Ausgangspunkt, das um 7,5 liegt (also nicht der optimale Wert ist), so sehen wir, daß die Resistenz der Gewebe gegen eine Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite geringer ist als gegen eine solche nach der alkalischen.

Vergleichen wir aber unsere Ergebnisse mit denen der in der Literatur bisher mitgeteilten Untersuchungen, die sich auf embryonale Gewebe beziehen, so stellt sich heraus, daß die Gewebe des erwachsenen Tieres einer Reaktionsverschiebung nach der sauren Seite viel weniger widerstehen als die embryonalen. FISCHER hat bei  $p_H = 5,5$  noch Wachstum festgestellt, während wir unterhalb  $p_H = 7,3$  keines mehr sahen. In der alkalischen Richtung jedoch zeigt sich ein Unterschied eher zugunsten der Gewebe des erwachsenen Tieres: wir haben bei  $p_H = 9,5$  noch Wachstum beobachtet, während für embryonale Gewebe die Grenze bei  $p_H = 8,5$  (FISCHER) resp. 9,2 (LEWIS) gelegen ist.

Fassen wir die Resultate unserer Versuche zusammen, so sehen wir also, daß eine Verschiebung der Reaktion des Mittels in saurer Richtung in Milzkulturen vom erwachsenen Tiere die Proliferation und Differenzierung der Zellen hindert; Verschiebung in alkalischer Richtung steigert bis zu einem gewissen Grade diese Proliferation und Differenzierung, jenseits eines gewissen Grades äußert sie jedoch ebenfalls einen schädigenden Einfluß darauf.

Als besonders wichtig und für uns sehr bedeutungsvoll finden wir die Tatsache, daß sowohl die hemmende Wirkung der sauren als die fördernde der alkalischen Verschiebung schon bei solchen Werten der Reaktion zutage tritt, die in der menschlichen Pathologie vorkommen.

Andererseits werden durch diese Resultate jene früheren ergänzt und bestätigt, zu denen wir in bezug auf die bindegewebige Reaktion in der sog. assimilativen Phase der Entzündung gekommen sind. Wir haben gefunden, daß die proliferativen Prozesse der Entzündung, namentlich die Fibroblastenbildung, von einer Verschiebung der Reaktion in saurer Richtung gehindert werden, schon zwischen Grenzen, die mit dem Leben vereinbar sind, ja unter pathologischen Verhältnissen auch wirklich vorkommen, von alkalischer Verschiebung dagegen gefördert werden. Diese Ergebnisse zu bekräftigen sind die Gewebszüchtungsversuche um so geeigneter, als sie sich unter äußerst einfachen Bedingungen

abspielen, die von jedem komplizierenden Einflusse frei und daher in ihrer Wirkung leicht zu beurteilen sind.

Die Resultate unserer bisherigen Untersuchungen (Kap. 3—5) über die herrschende Reaktion in den verschiedenen Phasen der Entzündung lassen sich also wie folgt zusammenfassen:

1. Untersuchungen der Cutanreaktion an Menschen, desgleichen Beobachtungen sog. steriler Entzündungen, die an Tieren mit Terpeninöl erzeugt wurden, haben gezeigt, daß Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der sauren Seite die Exsudation steigert, Verschiebung nach der alkalischen sie vermindert.

2. Erzeugt man an Tieren Substanzdefekte, so geht die Wiederherstellung langsamer vor sich, wenn das Säurebasengleichgewicht des Tieres nach der sauren Seite verschoben wird, schneller, wenn es nach der alkalischen Seite geschieht. Der Unterschied wurzelt in der verschiedenen Intensität und Geschwindigkeit der Bildung des neuen Bindegewebes. Wir haben dasselbe Verhalten gesehen, mochten wir den Defekt an der Oberfläche des Körpers erzeugt haben, oder tief in der Muskulatur, oder an der Schleimhaut des Magens.

3. Es zeigt sich dasselbe Verhalten, ob wir die Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes durch Einführung saurer resp. alkalischer Substanzen in der Körper hervorrufen, oder durch Einatmung kohlenstoffreicher Luft die saure, durch Heteroproteineinspritzungen, die alkalische erzeugen.

4. Gewebszüchtungsversuche haben gelehrt, daß die Bildung der Fibroblasten von saurerer Reaktion negativ, von alkalischerer positiv beeinflußt wird, schon bei solchen Werten, die beim Menschen unter pathologischen Verhältnissen vorkommen können und die hier gesteckten Grenzen nicht überschreiten.

Wir gelangen zu der Schlußfolgerung, daß die dissimilative Phase der Entzündung, bei der Acidose herrscht, von saurer, die proliferative oder assimilative Phase hingegen von alkalischer Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes gesteigert wird; eine Tatsache, die es unzweifelhaft macht, daß die herrschende Reaktion der Proliferation die alkalische ist.

Dies alles bestätigt andererseits die Resultate, von denen im zweiten Kapitel dieser Arbeit die Rede war und die der eine von uns in seiner Monographie (BÁLINT: Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht) mitgeteilt hat, wonach für die mangelnde Heilungstendenz des *Ulcus pepticum ventriculi* neben anderen Faktoren jene Verschiebung der Reaktion nach der sauren Seite verantwortlich gemacht werden muß, die im Blute und in den Geweben der Ulcuskranken nachgewiesen werden kann, und deren Umkehrung in alkalischer Richtung zur Heilung des Magengeschwürs führt.

Ogleich wir durch die bisher mitgeteilten Versuche diesen Satz für bewiesen halten, von dem wir bei der Erforschung der Pathogenese des Ulcus ausgegangen sind, so haben wir doch nicht in dieser Phase der Untersuchungen Halt machen wollen. Die festgestellten Tatsachen ließen nämlich zahlreiche neue Fragen auftauchen, auf die wir Antwort suchten. Vor allem die, ob diese Milieuverhältnisse nur bei der sog. banalen Entzündung eine Rolle spielen oder auch auf den Ablauf spezifischer Entzündungen von Einfluß sind.

## **VI. Einfluß des Säurebasengleichgewichtes auf die spezifische Entzündung (Tuberkulose).**

Unter den spezifischen Entzündungen haben wir die Tuberkulose zum Gegenstand der Untersuchung gewählt. Wie von HUEBSCHMANN u. a. ausgeführt worden ist, unterscheidet sich das Wesen der tuberkulösen Entzündung nicht von dem der banalen Entzündungen. In welcher Form, unter welchen Umständen sich die Tuberkulose auch äußern mag, stets wird man bei sorgfältiger Prüfung die beiden Phasen der Entzündung auffinden können, die dissimilative und die assimilative, es findet sich also die primäre Gewebsschädigung mit den begleitenden exsudativen Prozessen, der dann der proliferative Prozeß auf dem Fuße folgt. Diese pathologischen Tatsachen berechtigten uns zu gewissen Erwartungen, zu der Hoffnung, daß wir durch Veränderung des Körpermilieus auch den Ablauf dieser Entzündungen beeinflussen könnten, obschon diese Untersuchungen gleich von vornherein keine so reinen Ergebnisse versprachen, wie die bis jetzt dargestellten, da hier auf die Resultate nicht nur die Exsudations- resp. Proliferationsbereitschaft der Gewebe Einfluß hat, sondern auch ein fremder Faktor, der Tuberkelbacillus, dessen Virulenz, wie wir wissen, wesentlich von der Reaktion des Milieus abhängt, in dem die Entzündung verläuft.

Unsere Untersuchungen haben wir in Gemeinschaft mit Herrn Dr. STEFAN SÜMEGI, Assistenten der Klinik, an 130 Meerschweinchen durch Erzeugung experimenteller Tuberkulose vorgenommen, wobei die bis jetzt ermittelten Versuchskautelen streng eingehalten wurden. Ehe wir die Ergebnisse mitteilen, wollen wir die allgemein methodischen Verhältnisse dieser Versuche kurz zusammenfassen, wobei wir uns vorbehalten, die für die einzelnen Versuchsreihen geltenden methodischen Einzelheiten später auszuführen. Da RÖMER und später KARZAG nachgewiesen haben, daß sich in der klinischen Entwicklung der Tuberkulose, in der Ausbildung des anatomischen Bildes sowie im Zustandekommen der Allergie gewisse Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren zeigen, und zwar nach dem Pigmentgehalt ihrer Haut, haben wir unsere Versuchstiere so ausgewählt, daß es nach Möglichkeit lauter Albinos waren; hiervon wichen wir höchstens so weit ab, daß wir eine minimale Pigmentation der Haut des einen und anderen Tieres nicht als Hindernis

ansahen; doch haben wir auch diese Tiere so verteilt, daß sie an den einzelnen Versuchsreihen in gleicher Zahl beteiligt waren. Ein weiterer Gesichtspunkt der Auswahl war das Lebensalter der Tiere. Mit Rücksicht darauf, daß sich die Empfänglichkeit des Meerschweinchens gegen Tuberkulose mit dem Lebensalter ändert, verwendeten wir weder zu kleine, noch zu große Tiere, sondern wählten sie so, daß ihr Körpergewicht zwischen 150 und 300 g lag. KARCZAG hat ferner darauf hingewiesen, wie wesentlich die Entwicklung des Krankheitsbildes der experimentellen Tuberkulose von der Beleuchtung der Tiere mitbestimmt wird. Wir haben deshalb unsere Versuche so ausgeführt, daß wir nur 5 Tiere in jedem Käfig hielten, wodurch erreicht wurde, daß die Tiere nicht unter einander krochen, wie es die Meerschweinchen gewöhnlich zu tun pflegen, wenn sie auf einen kleinen Raum zusammengepfercht sind. Die Käfige wurden so aufgestellt, daß sie vom Sonnenlicht in gleichem Maße getroffen wurden. Streng haben wir auf die bei solchen Experimenten höchst wichtige Reinlichkeit geachtet, sowie darauf, daß die Tiere gleiches und reichliches Futter bekamen. Wir fütterten sie täglich zweimal, teils mit Hafer, teils mit Grünfutter.

Die Impfung der Tiere mit Tuberkelbacillen geschah mit der Emulsion einer Kartoffelkultur aus tuberkulösem Auswurf. Da wir mittelschwere Tuberkulose erzeugen wollten, gaben wir die von GRÜNER und HAMBURGER empfohlene Bacillenmenge, eine Quantität Emulsion, die 0,02 mg Trockensubstanz entsprach. Da es sich um vergleichende Versuche handelte, war es höchst wichtig, daß die Tiere gleiche Mengen der Bacillenemulsion erhielten. Besondere Sorgfalt haben wir deshalb der Bereitung der Emulsion zugewandt, die folgendermaßen geschah:

Die vom Kartoffelnährboden abgeschabte trockene Bacillenmasse wurde in sterilem Gefäß auf der analytischen Wage gewogen. Hierauf stellten wir in einer sterilen Reibschale mit steriler physiologischer Kochsalzlösung eine Emulsion her. Da es sehr wichtig ist, die Bacillen gleichmäßig zu verteilen, weil man nur so erreichen kann, daß die Tiere gleiche Mengen von Bacillensuspension erhalten, rieben wir die Bacillen mit der Kochsalzlösung etwa eine halbe Stunde lang in der Schale zusammen, wobei wir die Flüssigkeit anfangs nur tropfenweise zusetzten. Die Menge der Kochsalzlösung wurde so gewählt, daß die gewünschte Bacillenmenge in 0,2 ccm emulgiert wurde. Dies war natürlich nur dadurch zu erreichen, daß wir die ursprüngliche Suspension mit Hilfe einer Rekordspritze weiter mit steriler Kochsalzlösung verdünnten; die Vermischung geschah dann außer durch Zerreiben auch noch mit Hilfe von Glasperlen. Die fertige Suspension injizierten wir mit einer Tuberkulinspritze an der äußeren Seite des rechten Oberschenkels der Tiere unter die Haut.

Vor jeder Versuchsreihe teilten wir die Tiere in drei Gruppen, von denen die erste als Kontrolle diente, die zweite die der gesäuerten, die dritte die der alkalisierten Tiere war. Das Säuern und Alkalisieren geschah

durch den Magendarmtrakt. Die zu säuernden Tiere bekamen täglich 5—6 ccm n/10 Salzsäure, die zu alkalisierenden täglich 5—6 ccm 8%ige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Diese Lösungen spritzten wir durch eine Sonde in den Magen der Tiere; als Sonde verwendeten wir eine dickere Art von Ureterkatheter. Mit dieser Methodik ist die Säuerung und Alkalisierung der Tiere leicht durchzuführen, und daß sie tatsächlich zum Ziele geführt hat, davon haben wir uns durch Bestimmung der H-Ionenkonzentration des Blutes überzeugt. Zu diesem Zwecke nahmen wir von einigen Tieren durch den Herzstich, der bei Meerschweinchen verhältnismäßig leicht auszuführen ist, 2—3 ccm Blut, und bestimmten die H-Ionenkonzentration im Plasma nach der Methode von HOLLÓ und WEISS. In allen untersuchten Fällen erwies sich das Blut der gesäuerten Tiere bedeutend saurer, das der alkalisierten bedeutend alkalischer als normal. Die gefundenen Werte betragen im Mittel:

sauer	normal	alkalisch
$\text{pH}$ 7,48	$\text{pH}$ 7,57	$\text{pH}$ 7,69

Die  $\text{pH}$ -Bestimmungen nahmen wir nach mindestens dreitägiger Säuerung resp. Alkalisierung vor; zum eigentlichen Versuch schickten wir uns erst an, als von sämtlichen Tieren angenommen werden konnte, daß sich die Reaktion ihres Blutes in dem gewünschten Sinne verändert hatte. So nahmen wir die Impfung mit den Tuberkelbacillen immer erst nach mindestens einwöchiger Behandlung vor. Erwähnt sei noch, daß die Tiere diese Art der Säuerung resp. Alkalisierung gut vertrugen, und wir kein einziges Tier daran verloren haben. Bei den sehr wenigen Tieren, die zu Anfang unseres Versuches zugrunde gingen, war falsche Sondierungstechnik hieran schuld. Die Technik der Sondierung eignet man sich jedoch leicht an, und später verloren wir kein Tier mehr infolge der Sondierung. Sie unterscheidet sich nur wenig von der bei Kaninchen gebräuchlichen. Am besten führt man sie zu zweit aus, obwohl nach gehöriger Übung auch der einzelne damit fertig wird. Der Laborant ergreift das Meerschweinchen so mit der Linken, daß das Tier rücklings auf seine geöffnete Hohlhand zu liegen kommt, während er mit dem Daumen die Vorderbeine niederdrückt und festhält; hierauf sperrt er mit einer in der Rechten gehaltenen anatomischen Pinzette das Maul des Tieres auf, indem er mit der unteren Branche der Pinzette die Zunge hinunterdrückt; gleichzeitig beugt er den Kopf des Tieres etwas nach hinten, so daß die Speiseröhre in eine Linie mit der Mundhöhle kommt. Nun führt der Experimentator einen Ureterkatheter Nr. 5 oder 6 etwa 15 cm tief in den Magen ein; dies muß bei richtiger Haltung ohne Hindernis vonstatten gehen. Mit einer Rekordspritze wird die Flüssigkeit in den Magen gespritzt. Bei entsprechender Übung nimmt das Ganze 20 Sekunden in Anspruch, so daß die Behandlung in kurzer Zeit an einer größeren Menge von Tieren ausgeführt werden kann.

Nachdem wir die Tiere mit Tuberkelbacillen infiziert hatten, beobachteten wir sie genau. Da die Änderung des Körpergewichtes einer

der wichtigsten Gradmesser der Entwicklung der Krankheit und ihres Verlaufes ist, nahmen wir bei sämtlichen Tieren genaue Gewichtsmessungen vor. Wir begannen damit am Tage der Infektion und wiederholten die Messung wöchentlich bis zum Tode des Tieres. Gewogen wurde morgens vor der Fütterung. Während der Krankheit achteten wir ferner auf das ganze Benehmen der Tiere, vor allem auf ihren Appetit, ihre Munterkeit usw.

Die erste Äußerung der Infektion besteht in einer Vergrößerung der regionalen Drüsen, in unserem Falle denen der Leistenbeuge. Das Verhalten der Drüsen ist auch im weiteren Verlauf der Krankheit charakteristisch, und wir haben deshalb auf ihre Untersuchung großes Gewicht gelegt. Wir achteten darauf, wann sie erschienen, wie groß und wie zahlreich sie waren, wie sie sich anfühlten, welche Tendenz zur Vergrößerung sie zeigten, und wann sie miteinander und mit der Haut verwachsen. Das Verhalten der Drüsen kann verhältnismäßig leicht kontrolliert werden, da sie sich durch Palpation gut prüfen lassen. Wir begannen das Verhalten der Drüsen am Ende der zweiten Woche nach der Infektion zu untersuchen und kontrollierten ihre Größenzunahme alle Wochen. Die Untersuchung geschah durch Betasten in der Weise, daß wir das Meerschweinchen auf den Rücken legten und sein rechtes Bein ausstreckten; wenn sich das Tier nach einigen Sekunden beruhigt hatte, war die Palpation gut auszuführen, die Leistenbeuge konnte mit Daumen und Zeigefinger der rechten Hand gut durchgetastet werden. Die Größe und die übrigen Eigenschaften der Drüsen kann man so nach geringer Übung sehr fein und sicher feststellen. Bei der Bestimmung der Größe bedienten wir uns des von BEHRING empfohlenen Schemas.

Die Allergie haben wir derart geprüft, daß wir den Tieren intracutan Tuberkulin einspritzten und beobachteten, wie sie hierauf reagierten. Bei diesen Versuchen hielten wir uns an die Vorschrift von RÖMER. Der Ort der Injektion wurde 24 Stunden zuvor enthaart; um die durch chemische Mittel erzeugten Hautläsionen zu vermeiden, bedienten wir uns dazu wie auch KARZAG des Rasiermessers. In 24 Stunden heilten auch die hierbei eventuell entstandenen Hautverletzungen, die das Bild der Tuberkulinreaktion hätten beeinflussen können, vollständig zu. Nun spritzten wir das Tuberkulin ein, wobei wir darauf achteten, daß es genau in die Haut eindrang. Dies war an der Quaddel zu erkennen, die nach der intracutanen Injektion entsteht. Zur Injektion verwendeten wir Alttuberkulin in den entsprechenden Verdünnungen. Die Ablesung der Reaktion geschah 24 und 48 Stunden nach der Impfung. Wir beobachteten die Größe, die Stärke, die Farbe der Veränderung, sowie eventuelle Blutungen.

Je nach dem Zwecke der einzelnen Versuchsreihen haben wir die Tiere teils getötet, teils spontan zugrunde gehen lassen. Das letzte geschah hauptsächlich zur Feststellung der Lebensdauer, um zu erfahren,

ob Veränderung des Säurebasengleichgewichtes in der einen oder andern Richtung auf die Dauer der Krankheit Einfluß hat.

Die Tiere wurden regelrecht seziert. Nach Aufnahme eines ausführlichen Protokolles der anatomischen Veränderungen fixierten wir die Organe in Formalin. An gleichzeitig getöteten oder verendeten Tieren nahmen wir auch histologische Untersuchungen vor, weil die Vergleichung nur auf den histologischen Bildern der Organe zugleich getöteter Tiere beruhen konnte. Es wurden etwa 600 Schnitte mit Einbettung in Paraffin auf die gewohnte Weise hergestellt. Die Resultate möchten wir der leichteren Übersicht halber in mehreren Gruppen behandeln.

### 1. Lebensdauer.

Da die Lebensdauer eines mit Tuberkelbacillen infizierten Meerschweinchens vor allem von der Massigkeit der Infektion und selbstverständlich von der Virulenz des verwendeten Stammes abhängt, ist es verständlich, daß sich hierüber zahlreiche voneinander abweichende Angaben in der Literatur vorfinden. Aber auch andere Umstände beeinflussen die Dauer der Krankheit. So ist vor allem die Rolle der hygienischen Verhältnisse, ferner der Beleuchtung der Tiere, ihrer Farbe usw. untersucht worden. Auf die vielen Untersuchungen über den Einfluß der verschiedensten Arzneimittel soll hier nicht näher eingegangen werden. Die Rolle der Konstitution jedoch, des vegetativen Nervensystems, des inneren Milieus — Faktoren, die unzweifelhaft miteinander zusammenhängen — ist nicht aufgeklärt. Es unterliegt keinem Zweifel, daß auf den Verlauf und Ausgang der chronischen Infektionskrankheiten außer dem infizierenden Agens die konstitutionellen Faktoren von großem Einfluß sind, wie das bei allen Infektionen der Fall ist. Die Tiere sterben auch bei gleich massiver Infektion zu verschiedener Zeit, da der Tod nicht nur von der Neigung des Tieres zur Infektion abhängt, sondern auch davon, was sein Organismus ertragen kann usw., Eigenschaften, die, wenigstens zum großen Teil, durch konstitutionelle Faktoren bestimmt werden. Auf die Dauer der Krankheit der mit Tuberkelbacillen infizierten Tiere ist ohne Zweifel auch das Alter resp. die Größe der Tiere von Einfluß. So ist also die Krankheitsdauer der Tiere verschiedenen Gewichtes nicht vergleichbar. Eine größere Anzahl vollkommen gleichaltriger und gleich großer Tiere zu beschaffen ist sehr schwer. Wir halfen uns durch eine Verteilung der Tiere, wobei die gleich schweren Exemplare in den drei Versuchsgruppen (der normalen, sauren und alkalischen) gleich stark vertreten waren. So stimmte also zu Beginn des Versuches das Gesamtkörpergewicht der Tiere in den drei Gruppen ungefähr überein. Die Infektionsdosis war so gewählt, daß die Krankheit unter normalen Verhältnissen etwa 3—4 Monate dauern sollte.

Im ganzen haben wir an 60 Tieren gearbeitet. Von diesen dienten 20 als Kontrolle, 20 wurden gesäuert und 20 alkalisiert. 4 saure Tiere,

ein alkalisches und ein normales gingen jedoch gleich zu Anfang des Versuches an interkurrenten Krankheiten zugrunde, so daß diese bei der Verwertung unserer Resultate nicht mit in Rechnung kamen. Schließlich konnten wir also die Lebensdauer von 16 sauren, 19 alkalischen und 19 normalen Tieren miteinander vergleichen. Wir teilen die Lebensdauer der einzelnen Tiere in Tabelle 20 mit:

Tabelle 20.

Sauer		Alkalisch		Normal	
Nummer	Tag	Nummer	Tag	Nummer	Tag
1	21	21	45	11	117
2	33	22	58	12	154
4	24	23	144	13	71
5	130	24	94	14	81
7	42	25	58	15	45
10	16	26	26	16	112
40	65	27	45	17	98
41	86	28	104	19	30
42	133	30	43	20	104
43	40	51	127	61	100
45	97	52	66	62	98
46	124	53	82	63	107
47	40	54	60	64	99
48	102	55	132	65	95
49	56	56	84	66	111
50	86	57	66	67	117
		58	82	68	76
		59	98	69	82
		60	137	70	76

Zunächst läßt sich feststellen, daß die summierte Lebensdauer der sauren Tiere 1095 Tage, die der alkalischen 1551 Tage, die der normalen 1773 Tage beträgt. Diese Zahlen sind nicht vergleichbar, da die einzelnen Gruppen nicht genau gleich viel Tiere enthalten. Berechnen wir jedoch Mittelwerte, so ergibt sich als durchschnittliche Lebensdauer:

sauer	normal	alkalisch
68 Tage	93 Tage	81 Tage

Untersuchen wir die Mortalität der Tiere in den einzelnen Abschnitten der Versuchszeit, so sehen wir folgendes. In den ersten 6 Wochen nach der Infektion sind von den 16 sauren Tieren 6, d. h. 37% zugrunde gegangen. Von den 19 alkalischen und 19 normalen dagegen nur je eines, d. h. je 5%.

In den zweiten 6 Wochen verhielt sich die Sterblichkeit wie folgt: Von den gesäuerten Tieren verendeten 3, also ungefähr 19%, von den alkalisierten 10, also etwa 52%, von den normalen 6, d. h. ungefähr 32%.

Es leben also:

	saure	alkalische	normale Tiere
nach 6 Wochen . . . . .	63%	95%	95%
nach 12 Wochen . . . . .	44%	43%	64%



Aus diesen Zahlen sehen wir also: Unzweifelhaft leben die normalen Tiere am längsten, die sauren am kürzesten. Die Sterblichkeit der sauren Gruppe unterscheidet sich in den ersten 6 Wochen am schärfsten von der der beiden anderen, 37% gegen je 5%. In den folgenden 6 Wochen geht jedoch die Sterblichkeit der alkalischen Tiere bedeutend in die Höhe, so daß nach 12 Wochen etwa ebensoviel saure Tiere am Leben sind wie alkalische.

Suchen wir nun eine Erklärung dafür, daß die Lebensdauer der gesäuerten so sehr verkürzt wird, und die der alkalisierten, wenn auch in geringerem Grade, doch ebenfalls kleiner wird als die der normalen, so können wir sie vielleicht in Folgendem finden.

Die später mitzuteilenden Einzelheiten dieser Untersuchungen werden zeigen, daß sich bei den sauren Tieren im allgemeinen nur selten so schwere anatomische Veränderungen der inneren Organe entwickelt haben wie bei den alkalischen und den normalen. Wahrscheinlich ist also die Ursache der hohen Mortalität der sauren Tiere nicht in der Schwere der Organveränderungen zu suchen. Dafür spricht auch der Umstand, daß der größte Sterblichkeitsquotient der sauren Tiere auf die ersten 6 Wochen fällt, in denen die anatomischen Veränderungen auch bei den anderen beiden Tiergruppen noch nicht besonders schwer sind. Den Grund der hohen Mortalität müssen wir also in anderen Faktoren suchen, die allem Anschein nach von der sauren Verschiebung der Reaktion verstärkt werden. Ein solcher Faktor ist ohne Zweifel die bekannte Tatsache, daß das Entwicklungsoptimum des Tuberkelbacillus bei saureren Werten liegt als die normale Reaktion des Organismus, so daß Säuerung des Tieres die Lebensbedingungen des Bacillus verbessert, seine Virulenz erhöht. Doch leidet außerdem, wie unsere späteren Erörterungen zeigen werden, auch die Abwehrkraft des Körpers, wenn die Reaktion nach der sauren Seite verschoben wird. Durch diese beiden Faktoren erklärt sich also die höhere Mortalität der sauren Tiere unabhängig von der Schwere der anatomischen Veränderungen.

Über das Verhalten der alkalischen Tiere müssen wir ebenfalls einiges vorausnehmen. Wir werden sehen, daß die anatomischen Veränderungen der verschiedenen Tiergruppen bei den alkalischen Tieren am schwersten von allen sind, und, was noch wichtiger ist, sich früher ausbilden als bei den normalen. Dies mag der Grund sein, weshalb von den alkalisierten Tieren eine größere Zahl früher zugrunde geht als von den normalen.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Lebensdauer der mit Tuberkulose infizierten Meerschweinchen sowohl von saurer als von alkalischer Verschiebung der Reaktion ihres Körpers verkürzt wird, und zwar stärker von der sauren, in schwächerem Grade von der alkalischen Verschiebung. Die saure Reaktion entfaltet diese Wirkung teils durch Steigerung der Virulenz des Tuberkelbacillus, teils durch Schwächung der Abwehrfähigkeit des Organismus; bei der alkalischen

hingegen ist die Ursache in der stärkeren Entwicklung der spezifischen Veränderung zu suchen.

## 2. RÖMERSche Reaktion.

Wie im vorhergehenden gesagt, stimmte die Lebensdauer der Tiere verschiedener Reaktion nicht mit dem Grade der anatomischen Veränderungen überein. Insbesondere haben wir gesehen, daß von den sauren Tieren ein ziemlich großer Teil zu einer Zeit zugrunde ging, wo die Ausdehnung der anatomischen Veränderungen dies noch nicht erklärte. Als Grund haben wir angeführt, daß die saure Reaktion zum Teil die Entwicklung der Bakterien begünstigt. Es fragt sich aber, ob daneben nicht auch eine Verminderung der Abwehrkraft des Organismus eine Rolle spielt. Daran mußten wir um so mehr denken, als früher veröffentlichte Untersuchungen des einen von uns bewiesen haben, daß der Komplementgehalt und die Antikörperbildung im Organismus bei Veränderung der Reaktion modifiziert werden (WEISS, SÜMEGI und BENKOVITS).

Die Selbstverteidigung des tuberkuloseinfizierten Organismus äußert sich in der Entwicklung der Allergie; um diesen Zustand unter verschiedenen Umständen und zu verschiedenen Zeiten zu registrieren, haben wir uns der RÖMERSchen Reaktion bedient.

Wir haben insgesamt 100 Reaktionen vorgenommen. Die allgemeine Technik ist schon oben mitgeteilt. Nach der ursprünglichen Vorschrift soll diese Reaktion mit 0,02 ccm Tuberkulin ausgeführt werden. Bei dieser Tuberkulindosis erscheint am 20.—21. Tage nach der Infektion das von RÖMER beschriebene charakteristische Bild an der Stelle der Einspritzung. Um den Einstich herum schwillt die Haut nach 24 Stunden in einem Bereich von etwa Zweimarkstückgröße an. In der Mitte verfärbt sie sich rot, diese Rötung ist von einem weißen Ring umgeben, dieser wiederum von einer geröteten Zone. In der Mitte der Veränderung sieht man zuweilen Blutungen. Diese wohlumschriebene Reaktion verliert mit abnehmender Tuberkulindosis an Intensität, und bei einer Gabe von 0,000002 ccm sind, wie RÖMERs Untersuchungen gezeigt haben, unabhängig vom Grade der Erkrankung keine Veränderungen am Orte der Injektion zu bemerken.

Auch wir haben die Prüfung zuerst in orientierenden Versuchen mit 0,02 ccm Tuberkulin vorgenommen. Bei dieser Gabe konnten wir jedoch keinerlei Differenz zwischen den sauren, alkalischen und normalen Tieren nachweisen. Den Grund glaubten wir darin zu finden, daß bei dieser Dosis die Reaktion maximal ist, so daß geringere Einflüsse, wie sie die Säuerung resp. Alkalisierung allenfalls ausüben mag, nicht sinnfällig werden. Später haben wir die Reaktion mit einer Tuberkulinmenge ausgeführt, die zwischen die von RÖMER angegebene maximale und minimale Dosis fiel, weil vorausgesetzt werden konnte, daß bei

dieser Dosis die von der Reaktionsveränderung bewirkten Unterschiede zur Geltung kommen würden.

Der erste Versuch wurde drei Wochen nach der Impfung mit Tuberkelbacillen vorgenommen. Wir stellten 5 gesäuerte, 5 alkalisierte und 5 normale Tiere ein, ferner ein nicht infiziertes. Jedem Tiere spritzten wir 0,002 ccm Alttuberkulin in die Haut. Nach 24 Stunden war am Kontrolltier keine Reaktion zu beobachten. Bei allen fünf sauren Tieren war die Haut in einem linsengroßen Bereiche rot gefärbt und infiltriert. Bei zwei von den alkalischen ließ sich keine Reaktion nachweisen, während sie bei den andern drei der sauren Tiere ähnlich war. Von den normalen blieben drei Tiere reaktionslos, bei zwei von ihnen sahen wir ebenfalls eine linsengroße Reaktion.

Als wir die Untersuchung vier Wochen nach der Infektion gleichfalls an 16 Tieren mit einer ähnlichen Tuberkulindosis wie oben ausführten, sahen wir die typischen Veränderungen bei drei von den sauren Tieren in einem 22 mm großen Bereich, bei zwei von ihnen in einem etwas kleineren. In der Mitte der drei größeren Reaktionen zeigten sich kleine Hämorrhagien. Von den alkalischen Tieren war nur bei einem eine 22 mm große hämorrhagische Reaktion zu beobachten, während wir bei zwei Tieren eine 15 mm und bei zwei anderen nur eine erbsengroße Infiltration nachweisen konnten. Bei zwei von den normalen Tieren fanden wir eine 15 mm große, bei zwei Tieren eine erbsengroße und bei einem nur eine stecknadelkopfgroße Veränderung; Blutungen waren nicht zu sehen. Eine Woche später hatte die Reaktion bei allen sauren Tieren nur noch Stecknadelkopfgroße. In derselben Zeit hatten sämtliche Reaktionen bei den alkalischen Tieren ebenso wie bei den normalen etwa den Umfang eines Zwanzighellerstückes erreicht.

Fünf Wochen nach der Infektion führten wir, nachdem wir mit einer kleineren Tuberkulindosis ausgesprochene Unterschiede hatten nachweisen können, die Prüfung wieder mit einer größeren aus und injizierten 0,02 ccm Tuberkulin; nach 24 Stunden war jedoch die Haut bei allen 5 sauren, allen 5 alkalischen und allen 5 normalen Tieren im Bereich eines Zwanzighellerstückes in gleichem Grade geschwollen und verfärbt. Wir wiederholten deshalb die Reaktion gleichzeitig an je zwei Tieren mit der früheren Tuberkulindosis (0,002 ccm). Bei den sauren Tieren entstand eine 20 mm große Reaktion mit einer etwa linsengroßen Blutung in der Mitte. Bei den alkalischen Tieren war ein bohnengroßes Infiltrat ohne Hämorrhagie zu sehen, während von den normalen das eine eine erbsengroße, das andere eine minimale, kaum stecknadelkopfgroße Reaktion erkennen ließ.

Als der Versuch sechs Wochen nach der Infektion mit der gleichen Tuberkulindosis (0,002 ccm) wiederholt wurde, entwickelten sich bei allen 15 Tieren gleich große Infiltrate von etwa 22 mm Durchmesser, sämtlich mit einer kleinen Blutung in der Mitte.

Zur leichteren Übersicht haben wir unsere Versuchsergebnisse in der Tabelle 21 zusammengefaßt, worin die Größe der Reaktion mit den Zahlen 0, 1, 2, 3 und 4 bezeichnet worden ist.

Tabelle 21.

I. Versuch				II. Versuch				III. Versuch				IV. Versuch				V. Versuch			
3 Wochen 0,002 A.T.				4 Wochen 0,002 A.T.				5 Wochen 0,02 A.T.				5 Wochen 0,002 A.T.				6 Wochen 0,002 A.T.			
Nummer	Sauer	Alkalisch	Normal	Nummer	Sauer	Alkalisch	Normal	Nummer	Sauer	Alkalisch	Normal	Nummer	Sauer	Alkalisch	Normal	Nummer	Sauer	Alkalisch	Normal
1	2	0	0	1	4	4	3	1	3	3	3	1	3	2	1	1	4	4	4
2	2	0	0	2	4	3	3	2	3	3	3	2	3	2	2	2	4	4	4
3	2	2	0	3	4	3	2	3	3	3	2					3	4	4	4
4	2	2	2	4	3	2	2	4	3	3	3					4	4	4	4
5	2	2	2	5	3	2	1	5	3	3	3					5	4	4	4

Überblicken wir unsere Ergebnisse, so sehen wir zwar keine großen Differenzen, können aber dennoch sagen, daß die Allergie der Tiere verschiedener Reaktion namentlich in den ersten Wochen nach der Infektion gewisse Unterschiede zeigt. So ist die Reaktion drei Wochen nach der Infektion unzweifelhaft bei den sauren Tieren am stärksten, verhältnismäßig schwächer schon bei den alkalischen und bei den normalen am schwächsten. Berechnen wir aus den Zahlen der Tabelle Mittelwerte, so erhalten wir für die sauren Tiere 2, für die alkalischen 1,2, für die normalen 0,8. Unterschiede solchen Grades sehen wir auch nach vier Wochen, wo dieser Mittelwert für die sauren Tiere 3,6, für die alkalischen 2,8, für die normalen 2,2 beträgt. Beim Fünfwochenversuch wollten wir stärkere Reaktionen hervorrufen und verwendeten deshalb mehr als die gewohnte Dosis A.T., und zwar 0,02 cm, zur intracutanen Injektion. Wir fanden jedoch, daß saure, alkalische und normale Tiere vollkommen gleich reagierten. Als wir nun den Versuch zu gleicher Zeit mit der kleineren Dosis, 0,002 cm, wiederholten, fanden wir abermals die schon zuvor beobachteten Differenzen, und zwar erhielten wir als Mittelwert für die sauren 3, für die alkalischen 2 und für die normalen 1,5. Nach sechs Wochen hatten sich die Unterschiede ausgeglichen, und wir fanden auch bei der kleineren Menge A.T. vollkommen gleiche, sehr starke hämorrhagische Reaktionen. Die Unterschiede der allergischen Reaktion, die an Meerschweinchen in den ersten Wochen nach der Infektion durch Säuerung und Alkalisierung hervorgerufen werden, gleichen sich also später aus, und von der sechsten Woche an sind keine Differenzen mehr zu sehen.

Diese Resultate zu deuten ist nicht ganz leicht. Unter gewöhnlichen Umständen müßten wir aus der Stärke der Reaktion auf den

Grad der Allergie schließen. In unseren Versuchen spielt jedoch auch die Änderung der Reaktion des Versuchstieres mit, ein Umstand, der die RÖMERSche Reaktion außer durch eventuelle Wirkung auf die Allergie auch noch anders beeinflussen kann. Wie im Kapitel 3 dieser Arbeit ausführlich erörtert worden ist, wird durch Veränderung der Reaktion die nichtspezifische Entzündungsbereitschaft der Gewebe wesentlich beeinflußt; diesen Einfluß haben zahlreiche Autoren und auch wir selbst unzweifelhaft nachgewiesen, und zwar in *dem* Sinne, daß Verschiebung der Reaktion nach der sauren Richtung diese Entzündungsbereitschaft der Gewebe steigert, Verschiebung nach der alkalischen sie vermindert. Wenn wir also aus dem Grade der Reaktion auf die Allergie schließen wollen, so müssen wir diesen Einfluß der Reaktionsveränderung berücksichtigen. Sehr einfach ist dies, wenn wir die Reaktion der alkalischen Tiere zu beurteilen haben. Da Verschiebung der Reaktion nach der alkalischen Richtung die Entzündungsbereitschaft der Haut vermindert, können wir aus dem Umstand, daß bei den alkalischen Tieren, also bei verminderter Entzündungsbereitschaft, gesteigerte Reaktion in Vergleich mit den normalen erhalten wurde, unzweifelhaft entnehmen, daß diese Steigerung der Reaktion mit einer Steigerung des allergischen Zustandes zusammenhing. Nicht so einfach ist die stärkere Reaktion der sauren Tiere zu erklären. Saure Reaktion erhöht die Entzündungsbereitschaft der Haut, und so läßt die Steigerung der RÖMERSchen Reaktion verschiedene Möglichkeiten zu. Erstens kann die nichtspezifische Entzündungsbereitschaft der Haut gesteigert sein, die Allergie aber die gleiche wie bei normaler Reaktion; zweitens kann die Entzündungsbereitschaft der Haut *und* die Allergie gesteigert sein; und drittens kann die Entzündungsbereitschaft der Haut gesteigert sein, die Allergie aber im Vergleich zu den tuberkuloseinfizierten Tieren normaler Reaktion vermindert. Welche von diesen drei Möglichkeiten vorliegt, ist nicht sicher zu entscheiden. Ein Versuch scheint jedoch dafür zu sprechen, daß es die dritte Möglichkeit ist, mit der wir zu rechnen haben, und zwar der Versuch, in dem wir die Reaktion vier Wochen nach der Infizierung der Tiere vornahmen und den Grad der Reaktion nach einer Woche abermals feststellten. In diesem Falle sahen wir nämlich, daß sich 24 Stunden nach der Tuberkuloseimpfung an den sauren Tieren sehr schwere, an den alkalischen minder schwere, an den normalen Tieren die mildeste Reaktion zeigte, daß dagegen eine Woche später die Reaktion der sauren Tiere fast verschwunden war, während die der alkalischen und der normalen noch in großem Umfange fortbestand. Da die Reaktion bei gesteigerter Allergie länger besteht als bei schwächerer, spricht die anhaltendere Reaktion der alkalischen und der normalen Tiere für eine Steigerung des allergischen Zustandes, zumal da in diesem Falle die Hautempfindlichkeit sicher nicht erhöht, ja im alkalischen Zustand eher herabgesetzt war. Berücksichtigen wir dies, so müssen wir sagen, daß die Allergie der sauren Tiere im Vergleich zu der der

normalen und der alkalischen vermindert war und die gesteigerte RÖMERSche Reaktion in diesen Fällen nur davon herrührte, daß sich die Entzündungsbereitschaft der Haut infolge der sauren Reaktion erhöht hatte.

Fassen wir nun unsere Untersuchungen in bezug auf die RÖMERSche Reaktion zusammen, so kommen wir zu folgendem Schluß: Als unzweifelhaft kann es gelten, daß der allergische Zustand der Tiere, deren Reaktion wir nach der alkalischen Richtung verschoben hatten, mit dem der normalen verglichen gesteigert war; mit großer Wahrscheinlichkeit läßt sich auch sagen, daß die Allergie der Tiere, deren Reaktion nach der sauren Seite verschoben worden war, hinter der der alkalischen sowohl als der normalen Tiere zurückblieb. Alkalische Verschiebung steigert also den allergischen Zustand der Tiere, während saure ihn vermindert.

### 3. Lymphdrüsen.

Ob die Infektion mit dem Tuberkelbacillus tatsächlich eingetreten ist, läßt sich am lebenden Tiere auf zweierlei Art kontrollieren. Die eine Methode besteht in der Prüfung der Allergie, wovon eben die Rede war, die andere in der Beobachtung des Verhaltens der regionären Lymphdrüsen. Auf die Erscheinung und Weiterentwicklung der Lymphdrüsenanschwellung, als des ersten anatomischen Anzeichens der Infektion, haben zwei Umstände Einfluß, und zwar die Schwere der Infektion und die Widerstandskraft des Organismus. Die Verschiebung der Reaktion des Organismus nach der sauren oder alkalischen Seite kann in beiden Richtungen wirken: sie kann die Lebensbedingungen der Bakterien verändern, aber auch das Verhalten des Körpers gegen die Bakterien. Es war also zu erwarten, daß das klinische Bild des Verhaltens der Lymphdrüsen durch Veränderung der Reaktion eine Veränderung erleiden werde, wenn wir vielleicht auch nicht sicher angeben können, wieweit dies einer Wirkung auf die Bakterien zuzurechnen ist, wieweit einem Einfluß auf den Organismus. Wir haben also das Verhalten der regionären Lymphdrüsen bei normaler und bei veränderter Reaktion des Körpers beobachtet, und zwar nach Infektion verschiedener Virulenz.

Wie die Größe, die Zahl, die Qualität der Drüsen, die Zeit ihrer Erscheinung usw. bestimmt wurde, ist oben gesagt. Ergänzend sei nur noch bemerkt, daß die Größe der Drüsen im folgenden mit den Zahlen des von BEHRING empfohlenen Schemas angegeben ist, wo die verschieden großen Drüsen bekanntlich mit 1--12 bezeichnet werden. 1 bedeutet eine etwa hanfkorngroße Drüse, 12 eine Drüse von der ungefähren Größe einer kleinen Nuß.

Wie erwähnt, hängt die Erscheinung der regionären Drüsen, als erstes Zeichen der Infektion, sehr von der Virulenz des infizierenden Agens ab. In unseren drei Versuchsreihen haben wir deshalb die Tuberkelbacillenstämme so gewählt, daß ihre Infektionsfähigkeit verschieden war.

Der Stamm von geringster Infektionskraft wurde in der 3. Versuchsreihe verwendet. Dieser Versuch diente jedoch nur dazu, festzustellen, welche anatomischen und histologischen Veränderungen die Tiere verschiedener Reaktion zu verschiedenen Zeiten nach der Infektion darbieten. Daher töteten wir diese Tiere zum großen Teil schon verhältnismäßig früh und konnten in dieser Serie den Entwicklungsvorgang der Drüsen nicht bis zum Ende verfolgen, sondern mußten uns mit der Feststellung begnügen, wann die Drüsen bei den Tieren verschiedener Reaktion erschienen.

Wie sich die regionären Drüsen nach ihrem Erscheinen bei den Tieren verschiedener Reaktion verhalten, wie sie wachsen usw., das sollte uns eine andere (2.) Serie zeigen, in der das stärkste Virus verwendet wurde. Zwischen diesen beiden Versuchen steht ein dritter (1. Serie), bei dem die Virulenz der Bakterien in der Mitte lag.

Im Gegensatz zu der Reihenfolge unserer Versuche erörtern wir den dritten zuerst. Wir tun dies darum, weil die theoretische Erwägung lehrt, daß sich Zeitunterschiede im Auftreten der Drüsen bei den sauren, alkalischen und normalen Tieren, wenn überhaupt, vor allem in dieser Serie offenbaren müssen, denn Änderungen in der Abwehrfähigkeit des Körpers kommen einem schwächeren Virus gegenüber leichter zur Geltung.

Die erste Beobachtung haben wir am achten Tage nach der Infektion vorgenommen. Ungefähr zu dieser Zeit werden die Drüsen beim Versuchstier unter normalen Verhältnissen tastbar; nach weiteren acht Tagen haben wir diese Untersuchung wiederholt. Das Ergebnis teilen wir in Gestalt der Zahlen für die Drüsengröße in Tabelle 22 mit.

Tabelle 22.

Sauer		Alkalisch		Normal	
8 Tage	16 Tage	8 Tage	16 Tage	8 Tage	16 Tage
3	5	0	0	0	3
1	3	0	2	0	1
0	6	0	3	1	3
2	5	0	0	2	3
0	3	0	0	0	2
1	3	0	0	0	5
0	2	0	1	0	2
1	7	0	1	0	4
5	6	0	4	0	0
0	3	0	3	0	3
0	4	0	1	1	3
6	8	0	1	1	3
2	6	0	2	3	4
2	3	0	4	0	1
0	3	3	5	0	1
0	2	0	1	0	2
1	2	2	5	0	2
2	3	0	4	0	6
0	1	0	2	0	1

Aus diesen Daten geht hervor, daß die Drüsen je nach der Reaktion des Organismus zu wesentlich verschiedener Zeit erschienen sind. Von den 19 Tieren normaler Reaktion hatten am 8. Tage nach der Infektion 14, also 73%, noch keine fühlbaren regionären Drüsen. Von ebensovielen alkalisierten Tieren waren bei 17 die Drüsen noch nicht erschienen, also bei 89%. Dagegen fanden sich unter den 19 gesäuerten nur 8, deren Drüsen noch nicht angeschwollen waren, also 42%. Nach 16 Tagen waren bei sämtlichen gesäuerten Tieren vergrößerte Drüsen zu tasten. Auch unter den normalen fand sich nur eins (5%) ohne regionäre Reaktion, während von den alkalisierten 4, also 22%, ohne Drüsenveränderung waren. Nach diesem Versuch beeinflußt die Säuerung den Zustand nach der Infektion derart, daß die regionären Drüsenveränderungen im allgemeinen früher zustande kommen als beim normalen Tier. Nicht so ausgesprochen, aber anscheinend entgegengesetzt ist die Wirkung der Alkalisierung, da von unseren alkalischen Tieren sowohl am 8. als am 16. Tage eine etwas größere Zahl ohne lokale Erscheinungen war.

In unserer ersten Serie haben wir einen virulenteren Stamm zur Infektion verwendet. Die Resultate teilen wir in Tabelle 23 mit, wo die Größe der Drüsen abermals mit den entsprechenden Zahlen bezeichnet ist.

Tabelle 23.

Sauer		Alkalisch		Normal	
10 Tage	15 Tage	10 Tage	15 Tage	10 Tage	15 Tage
0	1	1	4	0	6
1	3	0	2	0	6
1	2	0	1	1	7
2	6	0	6	1	4
1	7	1	6	1	7
2	11	1	6	0	4
		0	7	0	7
		0	6	1	7
		1	6	1	6
		2	7	1	7

Auch in dieser Versuchsreihe waren 10 Tage nach der Infektion bei 50% der alkalischen Tiere keine Drüsenvergrößerungen zu beobachten. Bei den normalen war in 40% keine Drüse zu fühlen, bei den sauren dagegen konnten wir die Drüsenschwellung nur in 17% der Fälle nicht nachweisen. Nach 15 Tagen fanden sich die Schwellungen an allen Tieren vor, also an den normalen ebensowohl wie an den sauren und alkalischen.

Hier also, wo wir die Tiere mit einem Tuberkelbacillenstamm von größerer Virulenz infiziert hatten, konnten wir die Unterschiede, die nach Alkalisierung und Säuerung eintreten, ebenfalls beobachten: daß sich nämlich die örtlichen Drüsenschwellungen bei den sauren Tieren



häufig früher bemerkbar machen als bei den normalen, bei den alkalischen dagegen später. Ein Unterschied gegen die vorhin mitgeteilte 3. Reihe ist höchstens insofern zu bemerken, als in dem vorliegenden Versuch die relative (prozentische) Häufigkeit des negativen Drüsenbefundes, also der anatomischen Latenz, 10 Tage nach der Infektion in allen Gruppen kleiner war, ferner daß nach 15 Tagen die vergrößerten Drüsen an sämtlichen Tieren nachzuweisen waren. Diese Untersuchungen bestätigen also die in der 3. Serie gefundenen Resultate, und so kann das bisherige Ergebnis dahin zusammengefaßt werden, daß infolge der Säuerung die regionären Veränderungen früher eintreten als normal, nach der Alkalisierung dagegen die anatomische Latenz, wenn auch nicht so ausgesprochen verändert, doch etwas länger gefunden wird.

In der 2. Serie endlich haben wir, wie schon erwähnt, 30 Meerschweinchen (10 saure, 10 alkalische und 10 normale) mit einem Stamm infiziert, der virulenter war als die beiden anderen, und die Größenzunahme der Drüsen 6 Wochen lang beobachtet, indem wir sie fünfmal während dieser Zeit untersuchten. Schon hier sei bemerkt, daß wir keine Qualitätsunterschiede zwischen den Drüsen der normalen, sauren und alkalischen Tiere beobachten konnten. Sichere Zeitdifferenzen in der Verschmelzung, Erweichung und im Durchbruch nach außen konnten wir auch nicht nachweisen.

Die Zahlen für die Drüsengrößen sind in Tabelle 24 enthalten:

Tabelle 24.

Sauer					Alkalisch					Normal				
6	16	25	33	40	6	16	25	33	40	6	16	25	33	40
Tage					Tage					Tage				
1	4	5	6	7	4	5	5	5	6	2	5	5	5	5
5	5	5	6	7	6	6	7	7	8	3	5	6	6	6
1	1	5	5	6	0	4	4	4	4	1	2	3	4	4
3	5	6	7	—	2	4	4	5	6	1	1	1	4	4
4	5	5	7	8	0	4	5	5	5	2	2	3	4	5
4	4	6	6	8	3	4	5	5	5	2	4	6	8	10
1	3	—	—	—	4	5	7	10	10	1	1	4	6	7
1	5	6	6	9	4	4	4	4	5	1	3	3	5	5
4	4	5	5	6	3	5	5	5	6	1	3	5	7	9
4	6	6	6	8	4	7	7	7	9	1	2	3	8	9

Die Mittelwerte dieser Zahlen ergeben die Kurve (Abb. 39) S. 108.

Diese Zahlen sowohl als die daraus konstruierte Kurve zeigen, daß sich die Unterschiede, die vor allem zwischen den Daten der ersten Tabelle (3. Reihe), etwas weniger ausgesprochen, jedoch immer noch unzweifelhaft zwischen denen der zweiten (1. Reihe) nachzuweisen waren, zwischen denen der vorliegenden nicht mehr finden. Wenn auch Unterschiede vorhanden sind, so sind sie doch so minimal, daß sie keine

Schlußfolgerung erlauben. Während also nach Infektion mit einem Stamme geringerer Virulenz die regionären Drüenschwellungen an den sauren Tieren unzweifelhaft früher zum Vorschein kommen als an den normalen, und diese Differenz gegenüber den alkalischen noch größer wird, verliert sich der Unterschied, wenn die Virulenz des Bakterienstammes einen gewissen höheren Grad erreicht. Am deutlichsten war er bei den Tieren ausgesprochen, die wir mit dem schwächsten Stamme geimpft hatten. Hier zeigten sich nämlich zwischen den Tieren verschiedener Reaktion sowohl nach 8 als nach 16 Tagen wesentliche Unterschiede in der Erscheinung und Größe der Drüsen; nach der Infektion

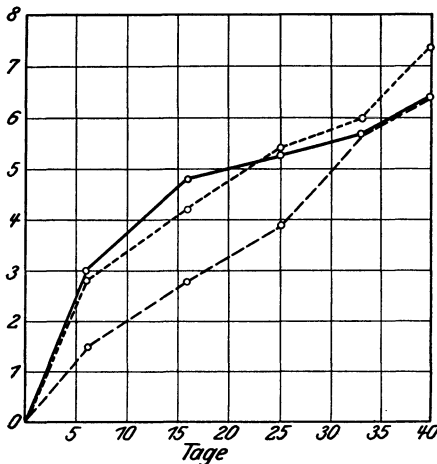


Abb. 39. Drüsengrößen bei ----- saueren  
normalen ————— alkalischen tuberkulösen  
Meerschweinchen.

mit dem virulenteren Stamme sprangen die Differenzen nur noch bei der ersten Untersuchung hervor, bei der zweiten verloren sie sich schon; noch mehr schwanden sie nach der Infektion mit dem virulentesten Stamme, wo sie schon bei der ersten Untersuchung fehlten.

Diese Versuche klären nicht auf, wie die Reaktionsveränderung ihre Wirkungen entfaltet, doch läßt der eben erörterte Zusammenhang der Erscheinungszeit der Drüsen mit der Virulenz des infizierenden Stammes vielleicht die Folgerung zu, daß auch

die Differenzen in den ersten beiden Gruppen aus einer Verbesserung der Lebensbedingungen der Bakterien durch die saure Reaktion zu erklären sind. Allerdings können wir uns der Annahme nicht verschließen, daß die Reaktionsveränderung auch durch ihren Einfluß auf den Organismus wirkte, zumal da saure Reaktion die allergische Reaktion des Organismus vermindert, während alkalische sie zu steigern scheint.

#### 4. Pathologisch-anatomische Veränderungen.

Von den Veränderungen, die der Tuberkelbacillus hervorruft, haben wir bisher *die* betrachtet, die noch am lebenden Tiere zu beobachten sind. Wir haben festgestellt, daß eine Veränderung des Säurebasengleichgewichtes auf diese Erscheinungen Einfluß hat, und so war zu erwarten, daß sich auch in den pathologisch-anatomischen Veränderungen Unterschiede finden würden, die durch die Veränderung der Reaktion des Organismus zustande kommen. Unsere Untersuchungen hierüber teilen sich in zwei Gruppen. Die erste gilt den makroskopisch sichtbaren Veränderungen, die der Tuberkelbacillus an den einzelnen

Organen erzeugt; die zweite sucht die Unterschiede in der histologischen Struktur dieser Veränderungen ins klare zu bringen.

### A. Makroskopische Veränderungen.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, die der Tuberkelbacillus bei experimenteller Infektion verursacht, sind so allgemein bekannt, daß wir von ihrer Beschreibung absehen wollen. Da die bis jetzt beschriebenen Unterschiede zwischen den einzelnen Tiergruppen zu beweisen scheinen, daß das veränderte Milieu sowohl die Lebensdauer als auch die Allergie des Organismus verändert, mußten wir daran denken, daß die Milieuveränderung auch auf das pathologisch-anatomische Bild Einfluß haben kann. Wir gingen nämlich von der Annahme aus, daß die Einflüsse, die sich in der Lebensdauer und in der Allergie der Tiere äußern, auch darin zum Ausdruck kommen können, daß die reparativen, produktiven Prozesse in dem einen Falle deutlicher erscheinen als in dem anderen. Wir hatten um so mehr Grund hieran zu denken, als eine Veränderung der Reaktion des Organismus, wie in den vorhergehenden Kapiteln dieser Arbeit ausgeführt worden ist, die nichtspezifischen exsudativen und proliferativen Vorgänge beeinflußt.

Zwei Hauptgesichtspunkte haben unsere Untersuchungen geleitet. Zunächst untersuchten wir, wie sich der anatomische Befund verhält, wenn die Tiere durch die Infektion von selbst verenden, d. h. wir forschten nach, ob zwischen den gesäuerten Tieren und den alkalischen und denen normaler Reaktion im Endstadium der Krankheit Differenzen des pathologisch-anatomischen Bildes zu finden sind. Da jedoch die so gewonnenen Resultate nur über das letzte Stadium des pathologisch-anatomischen Bildes der Tuberkulose Aufschluß geben, sind wir, teils um die Anfangsveränderungen der Krankheit, teils um die Zwischenstadien vergleichend studieren zu können, in einer weiteren Gruppe unserer Untersuchungen der Frage nachgegangen, ob sich die pathologisch-anatomischen Veränderungen verschieden erweisen bei solchen Tieren verschiedener Reaktion, die in bestimmten Zeitabschnitten nach der Infektion gleichzeitig getötet werden.

Im folgenden berichten wir zuerst über die Befunde bei den Tieren, die infolge der Krankheit spontan zugrunde gegangen sind. Wir haben insgesamt 55 Tiere verarbeitet. Von diesen hatten wir 20 alkalisiert, 16 gesäuert und 19 dienten als Kontrolle. Sämtliche Tiere ließen wir, wie gesagt, von selbst verenden und seziierten sie womöglich sofort nach dem Tode. Das ausführliche Sektionsprotokoll unserer Versuchstiere teilen wir an dieser Stelle wegen Raummangel nicht mit.

Fassen wir die hierhergehörigen Daten der Protokolle zusammen, so können wir folgendes sagen. Die einzelnen Organe der Tiere, die wir mit Tuberkulosestämmen mittlerer und starker Virulenz infiziert hatten, also derer der 1. und 2. Reihe, zeigten keine wesentlichen makroskopischen Differenzen. Sowohl in den Lymphdrüsen als in den parenchymatösen

Organen fanden wir die für den Tuberkelbacillus charakteristischen Veränderungen, ohne daß zwischen den Tieren verschiedener Reaktion entschiedene Differenzen hervorgetreten wären, charakteristisch für die oben angenommene proliferative oder exsudative Form. Sowohl bei den sauren als bei den alkalischen Tieren hatte der Bacillus die Erkrankung der regionären, in diesem Falle der inguinalen Lymphdrüsen als erste Veränderung hervorgebracht. Wenigstens läßt hierauf der Umstand schließen, daß wir diese Veränderungen bei allen, auch bei den zuerst verendeten Tieren vorfanden. So fanden wir sie bei einem  $2\frac{1}{2}$  Wochen nach der Infektion verendeten sauren Tiere, wo es nirgend sonst im Körper makroskopisch einen Tuberkel zu finden gelang. Die Lymphdrüsen schwellen sowohl bei den sauren als auch bei den alkalischen Tieren ähnlich wie bei den normalen zuerst an, bald darauf werden verkäsende und zusammenfließende Tuberkeln darin sichtbar, dann verschmilzt die ganze Drüse zu einer käsigen Masse und erreicht dabei meist schon Erbsen- bis Bohnengröße. Bald erweicht die Mitte der Drüsen und wird anfangs von einer dichteren, bröckeligen, später von einer dünneren, eitrigen Masse erfüllt, in der der Kochsche Bacillus meistens nachweisbar ist. Die einzelnen Drüsen verwachsen miteinander und mit der umgebenden Haut; häufig brechen sie durch, so daß eiternde Fistelgänge entstehen. Bald nach den Leisten- drüsen kommt die Reihe auch an die poplitealen, dann folgen die inguinalen der andern Seite, hernach die im kleinen Becken, später die retroperitonealen und mesenterialen, mit diesen zugleich auch die periportalen; alle diese schwellen an und verkäsen nach einiger Zeit. Wenn der Lungenprozeß erscheint, ja noch früher, schwellen die substernale Drüse und die Hilusdrüsen an. Die Drüsen der einzelnen Regionen können miteinander verkleben und auch vereitern. So konnten wir ein der menschlichen *Tabes mesaraica* entsprechendes Krankheitsbild beobachten, sahen weiterende Hilusdrüsen in den einen Lungenlappen einbrechen und ebenda ein Empyem resp. einen Lungenabsceß entstehen.

Nach den Drüsen erkrankte in der Regel die Milz zuerst. Bei den Tieren veränderter Reaktion war, ebenso wie bei den normalen, im Anfang nur Vergrößerung der Milz zu finden; statt des normalen Gewichtes von 0,20—0,50 g fanden wir sie 0,80—0,90 g schwer. Alsbald werden miliare Körnchen nachweisbar, die in einigen Wochen schon käsig sind, dann zusammenfließen; die Milz wird immer größer, zu der Zeit, wo die submiliaren Körnchen erscheinen, kann sie schon 3—4 g wiegen. Die konfluierenden käsigen Massen erreichen in einigen Wochen Linsen- bis Bohnengröße; zu dieser Zeit finden sich meistens auch schon Blutungen und hämorrhagische Infarkte in der Milz. Die fortschreitende Tuberkulose hat in einem Fall tödliche Verblutung in die Milz durch Arrosion eines großen Gefäßes verursacht. Nach zwei bis drei Monaten kann die Milz, deren Erkrankung parallel der Lebertuberkulose, namentlich deren cirrhotischer Form, fortschreitet, extreme Größe erreichen,

so daß sie die ganze Bauchhöhle fast vollständig ausfüllt. So haben wir sie oft genug 10—12 g schwer gefunden; bei einem Tiere normaler Reaktion, das 22 Wochen am Leben blieb, erreichte sie 20 g. Wo die Milz groß war, fanden wir auch mehr oder minder ausgesprochene Perisplenitis.

In der Leber erscheinen die ersten miliaren Körner etwa gleichzeitig mit denen in der Milz als grauliche durchscheinende Herde. Diese ersten Körnchen enthalten, worauf wir in der histologischen Beschreibung noch zurückkommen werden, keinerlei spezifisches Formelement; sie weisen nur die Anzeichen der banalen Entzündung auf. Bald beginnen die Körnchen zu verkäsen; dazu aber, daß sie konfluieren, gehört wegen der anatomischen Lage etwas mehr Zeit als in der Milz. Oft begegnen wir schon in diesem Anfangsstadium mehr oder minder ausgesprochener Verfettung. Die submiliaren, zerstreuten käsigen Herde erreichen in einigen Wochen Linsen- bis Bohnengröße und fließen allmählich miteinander zusammen. Die konfluierenden Tuberkel wachsen in der Leber bis zu Hellergröße an; oft ist, besonders an ihrer Oberfläche, gallige Imbibition nachzuweisen. Wiederholt kam es vor, daß ein solcher oberflächlicher Herd durchbrach und entweder starke perihepatitische Verklebung oder diffuse serofibrinöse Peritonitis entstand. Von den größten Herden erweichte öfters die Mitte, sie zerfiel und es entstanden hier Kavernen. Mehrmals haben wir mehr oder minder ausgedehnte infarktartige Blutungen in der Leber beobachtet. Bei der Impfung mit dem starken und mittelstarken Stamme konnten wir oft schon nach 6 bis 8 Wochen sehen, daß sich unabhängig von der Verbreitung der Tuberkulose ausgesprochene cirrhotische Veränderungen an der Leber bemerkbar machten, die im Laufe der Zeit immer deutlicher wurden; die Lebersubstanz wurde kompakt, zäh, Regenerationsknoten erschienen, anfangs namentlich an der unteren Fläche der Leber, später auch anderwärts; die Milz schwoll an und wiederholt trat auch Ascites auf. Das eben skizzierte Bild sowie die Cirrhose erschien sozusagen in jeder Gruppe, so daß wir durch Veränderung der Reaktion keine wesentlichen Unterschiede in der Erscheinungsform der Lebertuberkulose, dem makroskopischen Befunde nach, hervorrufen konnten.

Außer an den Organen der Bauchhöhle erschien die Tuberkulose nach einiger Zeit auch oberhalb des Zwerchfells. Zuerst erkrankten in der Regel die retrosternalen Drüsen, dann die mediastinalen resp. Hilusdrüsen; hernach kamen graulich durchscheinende miliare Körnchen im Lungenparenchym; sie fielen alsbald der Verkäsung anheim und gingen in eine zuweilen äußerst schwere und ausgebreitete Form über, die aus dichtgesäten, käsigen, linsengroßen Herden bestand. Die Entwicklung dieses schweren Krankheitsbildes war meistens schon aus der starken Dyspnoe des Tieres zu vermuten. In anderen Fällen entwickelte sich das Bild viel langsamer, so daß der Lungenprozeß trotz der schweren Bauchhöhlentuberkulose oft selbst bei ziemlich lang am Leben gebliebenen

Tieren verhältnismäßig gering war und nur die submiliare Form erreichte. In dieser Beziehung fanden wir ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Tieren saurer, alkalischer und normaler Reaktion. In der Mitte der sehr großen Herde kam es, wie bei der Leber, häufig zum Zerfall, zur Erweichung und Kavernenbildung. Größere Herde perforierten einige Male und es entstand eitrigte Pleuritis. Selbst um die kleinsten Tuberkel herum haben wir oft Blutungen gesehen. Das Bild der Tuberkulose erschien oft durch bronchopneumonische Infiltrate verändert.

Endlich traten als Komplikation auch in anderen Organen tuberkulöse Veränderungen auf. So fanden wir in mehreren Fällen tuberkulöse Bauchfellentzündung, wobei am Peritoneum und am Netz miliare Tuberkel zu sehen waren, mit fibrinösem Exsudat zwischen den Gedärmen oder seröser resp. sanguinolenter freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Sehr selten fanden wir Tuberkeln auch im Pankreas, in den Nieren und isoliert auch im Netz. Ebenso fanden wir in einigen Fällen auch tuberkulöse Pleuritis. Auch diese Veränderungen kamen bei den Tieren saurer, alkalischer und normaler Reaktion etwa gleichartig vor.

Fassen wir also die aus den Protokollen abzuleitenden Resultate zusammen, so können wir sagen, daß wir in bezug auf Erscheinungsart und Qualität des makroskopischen Bildes keine namhaften Unterschiede zwischen den Tieren verschiedener Reaktion gefunden haben.

Eine weitere Frage ist nun, ob die tuberkulösen Veränderungen in den einzelnen Gruppen beim Tod der einzelnen Tiere quantitative Differenzen aufwiesen. Um dies zu entscheiden, haben wir unsere Ergebnisse zur leichteren Übersicht in eine Tabelle zusammengefaßt. Hierin sind die Veränderungen der einzelnen Organe ihrer Schwere nach mit den Zahlen 1—5 bezeichnet worden. Bei den Drüsen bedeutet 1, daß sie höchstens linsengroß waren, 2 steht für Erbsen-, 3 für Bohnen-, 4 für Haselnußgröße, 5 für noch größere resp. vereiterte Drüsen. Bei den übrigen Organen bedeutet 1 miliare Körnchen, 2 submiliare verkäsende Tuberkel, 3 etwa linsengroße zusammenfließende Herde, 4 noch größere, endlich 5 sehr große kavernöse Veränderung resp. schwere Komplikation.

Tabelle 25.

Nummer	Lebensdauer in Wochen	Drüsen	Milz	Leber	Lunge
Saure Tiere.					
10	2,5	4	0	0	0
1	3	5	1	1	0
4	3,5	2	3	1	1
2	5	2	3	2	0
7	6	2	3	3	3
43	6	2	2	0	0
47	6	2	1	0	0
49	8	5	3	3	0
40	10	4	3	3	1

Nummer	Lebensdauer in Wochen	Drüsen	Milz	Leber	Lunge
Saure Tiere.					
50	12	5	3	3	1
41	12	4	3	5	2
45	14	4	4	5	3
48	15	3	3	5	2
46	18	1	3	5	1
42	19	4	4	4	5
5	19	4	4	5	4
Alkalische Tiere.					
29	3,5	2	2	1	0
26	3,5	2	2	2	0
30	6	3	3	2	1
27	6,5	2	5	1	4
21	6,5	2	4	4	4
22	8,5	5	4	5	1
54	8,5	4	3	1	1
25	9	2	4	5	4
52	9,5	2	4	2	1
57	9,5	4	3	0	1
58	12	2	3	2	1
53	12	5	4	5	2
56	12	5	4	3	4
24	13,5	2	4	5	3
59	14	5	4	5	5
28	15	5	3	3	3
51	18	5	1	1	2
55	19	5	3	5	2
60	20	5	2	3	3
23	20	3	5	5	1
Normale Tiere.					
18	3,5	2	2	1	0
19	4	2	1	2	3
15	6,5	2	2	2	1
13	10	4	4	3	1
68	11	5	3	4	1
70	11	4	3	3	1
69	12	4	4	5	2
14	12,5	2	4	5	1
65	13,5	4	4	5	1
62	14	5	5	5	3
64	14	5	5	4	3
61	14	5	3	5	3
17	14	3	5	5	2
63	15	3	4	5	2
20	15	3	3	3	3
66	16	5	3	3	3
16	17	2	5	5	4
11	17	5	4	5	3
67	17	4	1	3	5
12	20	4	5	4	4

Berechnen wir aus den hier mitgeteilten Zahlen Mittelwerte, so erhalten wir:

	Lebensdauer	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge
Normal . .	12,8	3,65	3,50	3,8	2,3
Sauer . . .	9,9	3,31	2,68	2,81	1,43
Alkalisch . .	11,3	3,5	3,35	3,0	2,15

Wir sehen also, daß die größten pathologisch-anatomischen Veränderungen bei den Tieren normaler Reaktion nachzuweisen waren, die kleinsten bei den säurebehandelten. Diese Differenzen sind groß genug und finden sich bei den Veränderungen sämtlicher Organe vor. Viel geringer dagegen, ja ganz unwesentlich sind die Unterschiede zwischen den Veränderungen der normalen und der alkalischen Tiere. Diese Daten erwecken also bei oberflächlicher Betrachtung den Anschein, als ob sich die schwersten Veränderungen bei den Tieren normaler Reaktion entwickelten; daß aber dies nur ein Schein ist, wird klar, wenn wir berücksichtigen, daß andererseits die normalen Tiere am längsten lebten, mithin zur Entwicklung dieses schweren Zustandes die meiste Zeit hatten. Daß sich dies so verhält, kann durch eine einfache Rechnung sehr anschaulich gemacht werden; setzen wir nämlich in den einzelnen Gruppen die Summe der für sämtliche Veränderungen berechneten Zahlen mit der durchschnittlichen Lebensdauer der betreffenden Gruppe in ein Verhältnis, so ergibt sich für alle Gruppen etwa dasselbe Endresultat:

$$\begin{aligned} \text{normal} & . . . . . 13,30/12,8 = 1,04, \\ \text{sauer} & . . . . . 10,23/ 9,9 = 1,03, \\ \text{alkalisch} & . . . . . 12,00/11,3 = 1,06, \end{aligned}$$

Aus diesen Daten kann also nichts anderes geschlossen werden, als daß die Veränderungen der Tiere normaler Reaktion deswegen am schwersten waren, weil diese die längste Lebensdauer hatten. Kehren wir andererseits die Frage um, so können wir aus diesen Daten auch folgern, daß die sauer reagierenden Tiere schon an Veränderungen kleineren Umfanges zugrunde gehen, was zeigt, daß die Widerstandskraft ihres Organismus gegen die Krankheit vermindert ist.

Wünschen wir nun zu erfahren, welche von den verhältnismäßig früh verendeten Tieren die ausgebreitetsten Veränderungen zeigten — d. h. welcher Reaktionsgruppe diese angehörten —, so kann uns folgende Berechnung dazu verhelfen. Wählen wir von den Tieren die aus, die in den ersten 10 Wochen zugrunde gegangen sind (die Zeit von zehn Wochen haben wir deshalb gewählt, weil diese der halben von uns beobachteten maximalen Lebensdauer entsprach), und stellen ihre Werte zusammen, so erhalten wir folgende Tabelle:



	Drüsen	Milz	Leber	Lunge
Normal . .	2,5	2,2	1,8	1,1
Sauer . . .	3,1	2,1	1,4	0,5
Alkalisch . .	2,8	3,3	2,3	1,7

Bei den Tieren, die in den ersten 10 Wochen verendeten, waren also die schwersten Veränderungen in der alkalischen Gruppe zu finden, die leichtesten in der sauren; die der normalen Tiere fielen zwischen diese beiden. Diese Unterschiede sind an den Veränderungen aller Organe zu erkennen, die der Drüsen ausgenommen. Bei den alkalischen Tieren entstehen also in den ersten 10 Wochen schwerere Veränderungen als bei denen normaler Reaktion, und dies ist allem Anschein nach der Grund, weshalb von den zwanzig alkalischen Tieren nur zehn, von den zwanzig normalen dagegen sechzehn die 10. Woche überlebten. Bei den Tieren jedoch, die die 10. Woche überlebt haben, gleichen sich die Unterschiede allmählich aus und die Schwere der Veränderungen läuft der Lebensdauer parallel.

Noch einer Versuchsgruppe soll hier gedacht werden, die wir eigentlich zur mikroskopischen Untersuchung des Verhaltens der Gewebe eingestellt haben. In dieser Gruppe haben wir einen Stamm von schwacher Virulenz zur Infektion verwendet, damit die Lebensdauer der Tiere nicht allzu kurz würde und wir so, indem wir in bestimmten Zeitabschnitten eine gleiche Anzahl von Tieren aus jeder Gruppe töteten, die anatomischen Befunde vergleichen konnten.

Im ganzen haben wir 58 Tiere eingestellt, wovon 19 gesäuert, 19 alkalisiert wurden und 20 als Kontrolle dienten. Von der Mitte der zweiten Woche bis zur zehnten haben wir wöchentlich je zwei Tiere, von der zehnten bis zur vierzehnten wöchentlich je ein Tier getötet. Die Absicht, die wir mit der Anwendung eines wenig virulenten Stammes verfolgten, haben wir in vollem Maße erreicht, denn bei den 2 und 3 Wochen nach der Infektion getöteten Tieren haben wir sozusagen noch gar keine Veränderungen gefunden. Sie wurden erst bei denen beobachtet, die nach  $4\frac{1}{2}$  Wochen getötet wurden, im Gegensatz zu den Tieren der vorhergehenden Gruppe, in der nach ebensolanger Zeit, ja schon bei den früher verendeten Tieren, schwere Veränderungen hervorgetreten waren. Auch hier teilen wir die Resultate nur zusammenfassend mit.

Wir haben diese Daten in eine Tabelle vereinigt, indem wir die Größe der Veränderungen mit Zahlen bezeichneten, wie es mit den Daten der spontan verschiedenen Tiere geschehen war. Hier die Tabelle:

Tabelle 26.

Woche	Sauer				Normal				Alkalisch			
	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge
2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	3	2	1	1	2	0	1	0	3	1	1	0
	2	2	0	0	3	0	1	0	3	2	1	0
6	2	1	0	0	1	2	0	0	1	2	0	0
	3	1	0	0	3	1	0	0	2	2	1	1
7	2	1	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0
	3	3	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0
8	4	2	1	0	1	2	3	1	3	2	2	1
	0	0	0	0	3	2	0	0	3	3	2	0
9	3	3	2	1	2	3	3	1	2	2	2	1
	3	1	1	0	2	2	1	1	3	3	2	3
10	4	2	2	1	3	2	1	1	2	2	1	1
11	3	3	2	1	4	2	1	2	4	2	1	1
12	3	3	3	2	3	2	3	2	3	1	1	1
13	4	3	3	1	4	5	4	3	3	3	3	3
14	2	3	1	1	4	3	2	2	5	3	1	4
					4	3	2	2				
Mittelwert	2,1	1,5	0,9	0,4	2,2	1,6	1,1	0,7	2,1	1,5	1,0	0,8

Gehen wir die Zahlen der Tabelle durch, so können wir zunächst feststellen, daß der pathologisch-anatomische Befund der zugleich getöteten Tiere quantitativ im großen und ganzen gleich ist; Unterschiede solchen Grades, daß Schlüsse daraus gezogen werden könnten, sind nicht vorhanden. Noch deutlicher tritt dies hervor, wenn wir die Mittelwerte aus den Daten sämtlicher Tiere betrachten, wobei sich herausstellt, daß in den Veränderungen der Lymphdrüsen, der Milz und der Leber keine wesentlichen Differenzen zwischen den Gruppen der sauren, normalen und alkalischen Tiere auftreten. Eine Ausnahme bilden nur die Lungenbefunde, wo sich ein Unterschied bemerkbar macht. Die Veränderungen der sauren Tiere sind etwas geringer als die der alkalischen und der normalen; doch sind auch diese Differenzen nicht so groß, daß sie zu weitgehenden Schlüssen berechtigen.

*Zusammenfassend* können wir also sagen: Verschiebung der Reaktion des Organismus nach der sauren und nach der alkalischen Richtung scheint die vom Tuberkelbacillus verursachten pathologisch-anatomischen Veränderungen, wie sie sich dem freien Auge zeigen, in qualitativer Hinsicht nicht zu beeinflussen. Auch ein quantitativer Unterschied ist nur bei Tieren nachzuweisen, die mit einem virulenteren Stamme geimpft worden sind und auch nur dann, wenn man die früh (in den ersten 10 Wochen) von selbst verendeten Tiere untersucht. Hierbei finden

sich die kleinsten Veränderungen bei den sauren, die größten bei den alkalischen Tieren. Später gleichen sich diese Differenzen aus, die Schwere der Veränderungen geht der Lebensdauer der Tiere parallel, so daß am Schlusse des Versuches die schwersten Veränderungen an den normalen Tieren zu beobachten sind, weil diese am längsten leben. All diese Unterschiede beziehen sich nur auf den Grad der Veränderungen. Im qualitativen Bilde sind bei der makroskopischen Untersuchung keine Differenzen zwischen den Tieren verschiedener Reaktion zu finden, so daß wir uns aus diesen Daten nicht überzeugen konnten, ob die spezifische Entzündung je nach der Reaktion verschiedenen Charakter hat. Das makroskopische Bild allein kann jedoch in dieser Hinsicht nicht entscheiden. Zur sicheren Beurteilung der Vorgänge bedarf es unbedingt der ergänzenden mikroskopischen Untersuchungen, die wir im folgenden mitteilen.

### B. Mikroskopischer Befund.

Unsere Untersuchungen über die nichtspezifische Entzündung haben gelehrt, welch großen Einfluß eine Veränderung des Säurebasengleichgewichtes auf den Verlauf der Entzündung ausübt. Die nichtspezifische Entzündung verläuft anders, wenn sich die Reaktion des Tierkörpers nach der sauren, anders wenn sie sich nach der alkalischen Seite verschoben hat. Wenn die H-Ionen das Übergewicht erlangen, so führt dies eher zur Steigerung der Exsudation, während eine Erhöhung der Konzentration der OH-Ionen mehr die Zellproliferation resp. die reparative Bindegewebsbildung fördert. Die Frage war also die, ob ein solcher Einfluß der Reaktion auch bei den chronischen Granulationen spezifischen Charakters, wie der Tuberkulose, zur Geltung kommt. Aus den makroskopischen Untersuchungen haben wir keine Antwort auf diese Frage bekommen. Wir wollen also zusehen, was die Resultate der histologischen Untersuchungen sagen.

Im ganzen haben wir 79 Tiere in zwei Serien untersucht. Die Tiere der ersten Serie, 24 Stück, waren spontan verendet, die der zweiten, 55 Stück, haben wir von der zweiten Woche an wöchentlich getötet. Die Tiere der ersten Reihe wurden mit einem stark virulenten Stamm infiziert, die der zweiten aus den bei anderer Gelegenheit schon erörterten Gründen mit einem von schwacher Virulenz. In beiden Reihen säuerten und alkalisierten wir etwa je ein Drittel der Tiere, während ein Drittel zur Kontrolle diente. Histologische Schnitte stellten wir in der Regel aus den regionären Lymphdrüsen her (selten, wenn diese sehr verkäst waren, aus den periportalen oder Hilusdrüsen), ferner aus der Milz, der Leber und der Lunge. Über die histologische Technik ist im allgemeinen Teil berichtet worden. Außer den dort erwähnten Färbungsmethoden wurden nach Bedarf auch noch spezielle Verfahren angewendet, wie Fibrinfärbung, Färbung der elastischen Fasern und Bakterienfärbung. So haben wir etwa 600 Präparate durchgesehen. Von

einem Teil sind auch Mikrophotogramme hergestellt worden. Die Ergebnisse der mikroskopischen Befunde besprechen wir auch hier, wie bei den Sektionsprotokollen, nur zusammenfassend an Hand der tabellarischen Zusammenstellung.

Das Wesen der vom Tuberkelbacillus hervorgerufenen histologischen Veränderung ist dem Endresultate nach bei allen Tieren und in allen Organen das gleiche, der typische Riesenzellentuberkel. Die Mitte des Knötchens verkäst, eventuell erweicht sie, im Käse lagert sich nach einiger Zeit Kalk ab, während in der unmittelbaren Umgebung Bindegewebe entsteht. Dieses Bindegewebe fängt an allmählich narbig zu werden, zuweilen wird es hyalin und der Tuberkel grenzt sich vom umgebenden gesunden Gewebe mehr oder weniger ab.

Bis zu dieser Endausbildung macht der Tuberkel viele Veränderungen durch. Es war ein Hauptzweck der histologischen Untersuchungen, zu beobachten, ob und inwiefern Veränderungen des Milieus auf die Entwicklung des tuberkulösen Granulationsgewebes Einfluß haben.

Wir fassen die histologischen Veränderungen, aus denen wir unsere Schlüsse ziehen wollen, nach den einzelnen Organen zusammen, um dann hiervon ausgehend das Verhalten der einzelnen Gewebelemente überblicken zu können. Die einzelnen Organe sollen deswegen jedes für sich betrachtet werden, weil ihre anatomische Struktur die Erscheinungsform der Tuberkulose wesentlich beeinflusst.

**1. Lymphdrüsen.** Meistens kamen die Leistendrüsen zur Untersuchung, wenn aber diese ganz und gar verkäst waren — wie das hauptsächlich bei den Tieren vorkam, die lange gelebt hatten — so verarbeiteten wir eine portale, wohl auch eine Hilusdrüse. Bei den Lymphdrüsen fiel uns am meisten auf, daß es im allgemeinen nicht gelang, die anfänglichsten Stadien der Veränderungen zu beobachten, denn in der 1. Serie konnten wir schon nach 2 $\frac{1}{2}$  Wochen in sämtlichen Drüsen schwere und ausgedehnte Nekrosen wahrnehmen, in der 3. aber waren zwar nach 2 und 3 Wochen noch gar keine Veränderungen nachzuweisen, bei den Tieren jedoch, die in der folgenden Woche getötet wurden, fanden sich gleichfalls schon ausgebreitete Nekrosen. Das gewohnte Bild war sowohl bei den sauren als bei den alkalischen und normalen Tieren, daß die Mitte der Drüse von einem ausgedehnten verkästen Gebiet eingenommen wurde, oder die Nekrose in zwei bis drei Teile gegliedert erschien. Das abgestorbene Gebiet bestand anfangs verhältnismäßig seltener aus dem homogenen nekrotischen Gewebe ohne Kernfärbung, das von den verkästen Drüsen der menschlichen Tuberkulose her bekannt ist; meist fanden wir ausgeschiedenes Fibrin, zahlreiche Kernfragmente und Leukocyten darin. Später stellte sich eine homogenere, hyaline Substanz ein, die sich mit Eosin lebhaft färbte und worin die Formelemente des Granulationsgewebes, z. B. die Konturen von Riesenzellen, manchmal noch gut zu sehen waren. Wenn die Drüse erweicht war, so lagen in den käsigen Teilen unzählige Kernbruchstücke und Leukocyten. In den

käsigen Teilen fanden wir in der 1. Serie bei den sauren Tieren von der 6. Woche, bei den alkalischen von der 8. Woche an häufig Kalkablagerung. Die Nekrose war namentlich bei den älteren Tieren ohne Rücksicht auf ihre Reaktion mitunter solchen Grades, daß sie sozusagen die ganze Drüse einnahm und spezifische Formelemente um den Käse herum nur in schmaler Schichte oder gar nicht mehr zu erkennen waren.

Um die käsigen Teile herum breitet sich das tuberkulöse Granulationsgewebe aus. Dieses stellt sich allgemein in zwei verschiedenen Formen dar. Entweder sahen wir gesonderte, jedoch miteinander zusammenfließende oder sich eng berührende und höchstens durch eine schmale Bindegewebsschicht abgegrenzte miliare Tuberkel, oder es war der nekrotische Teil von zusammenhängendem tuberkulösem Granulationsgewebe umfaßt, ohne daß man gesonderte Tuberkel hätte unterscheiden können. Im Granulationsgewebe ist das Sinusendothel überall gereizt, das Plasma ist geschwollen, der Kern groß, hell, blasenförmig, das Endothel in ausgesprochener Wucherung. Der Sinuskatarrh ist selbst in den Teilen deutlich, die nicht mehr in das Gebiet der tuberkulösen Veränderungen fallen. Das Granulationsgewebe besteht aus wuchernden epitheloiden Zellen, im Anfang größtenteils mit runden Kernen und angeschwollenem Plasma; um nekrotische Teile ordnen sie sich manchmal strahlenförmig an. Mit dem Fortschreiten der Veränderungen nimmt der Kern der epitheloiden Zellen, in der Regel vom Rande des Granulationsgewebes ausgehend, manchmal auch zuerst um den abgestorbenen Teil, also zentral, mehr ovale Gestalt an, dann spitzen sich die beiden Enden der Zellen ein wenig zu und der Kern flacht sich ab und wird zugleich dunkler. Auffällig ist, worauf wir später noch zurückkommen, daß sich diese Veränderung bei den alkalischen und normalen Tieren früher einstellt, als bei den sauren, wiewohl dieser Unterschied in den übrigen Organen ausgesprochener ist. Die Struktur des Plasmas macht ebenfalls Veränderungen durch; am meisten sticht hervor, daß die Zelle an ihren beiden Enden Fortsätze entwickelt und daß lange bindegewebige Bündel neben diesen erscheinen. In diesem Stadium lagern sich die Zellen einander parallel den neugebildeten Bindegewebsbündeln entlang und entsprechen morphologisch den jungen Bindegewebszellen, den Fibroblasten. Der Anordnung dieser Zellen entsprechend beginnt auch das im Granulationsgewebe wuchernde neue Bindegewebe entweder um die käsigen resp. abgestorbenen Teile herum, oder noch häufiger gegen den Rand der Tuberkeln hin sich zu entwickeln. Schon in diesem Stadium, namentlich aber während der weiteren Entwicklung wird das Bindegewebe bei den alkalischen und normalen Tieren immer reichlicher, es trennt die einzelnen Tuberkeln voneinander, fließt an der Peripherie mit der Kapsel der Drüse zusammen, wird immer zellärmer und immer narbiger, eventuell hyalin. Die übriggebliebenen Zellen unterscheiden sich zu dieser Zeit in nichts mehr von den normalen Bindegewebszellen. Bei den sauren Tieren bilden sich dieselben

Veränderungen 2—3 Wochen später aus. Mit der Differenzierung des Granulationsgewebes, resp. als ihr Ausdruck, erscheinen bald auch die Riesenzellen. Anfangs sehen wir, daß 2-, 3- bis 4kernige atypische Riesenzellen entstehen, die in den Tuberkeln manchmal in großer Zahl zwischen den epitheloiden Zellen zu finden sind. In diesem Zustand bleiben sie bei den sauren Tieren am längsten. Bei den alkalischen werden nämlich alsbald, bei den sauren wesentlich später, die typischen LANGHANSschen Riesenzellen sichtbar. Die Entwicklung dieser unterscheidet sich jedoch in den Tieren verschiedener Reaktion nicht nur der Zeit, sondern auch der Menge nach; während man in alkalischen Tieren stellenweise sehr viele solche Zellen sieht — 6 bis 8 in einzelnen Tuberkeln —, finden sich in den sauren viel weniger, öfters fallen nur 1—2 davon auf das Präparat. Die Zahl der Riesenzellen läßt im allgemeinen einen gewissen Parallelismus mit der Gestaltung der Kerne der epitheloiden Zellen und mit der Bildung des Bindegewebes erkennen, ein Verhalten, von dessen Bedeutung noch zu sprechen sein wird.

Im Granulationsgewebe finden wir meist zahlreiche Lymphocyten, die namentlich die Ränder der Tuberkel in Gestalt eines mehr oder minder breiten sog. Lymphocytenringes umgeben, wobei sie dann mit dem eigenen Gewebe der Lymphdrüse verschmelzen. Außerdem sind im Granulationsgewebe mehr oder weniger zahlreiche weiße Blutkörperchen, Plasmazellen und häufig auch neugebildete Capillaren zu sehen. In dieser Beziehung finden sich keine Unterschiede zwischen den Tieren verschiedener Reaktion.

**2. Milz.** Die anfänglichen Veränderungen in der Milz sind denen in der Lymphdrüse ziemlich ähnlich. Die ersten histologischen Befunde bestehen unabhängig von der Reaktion der Tiere in miliaren Tuberkeln, die von wuchernden epitheloiden Zellen mit rundem, hellem, chromatinarmem Kern und verwaschenrandigem, geschwollenem Protoplasma gebildet werden. Innerhalb dieser Zellgruppen sind spärliche Lymphocyten, allenfalls einige Leukocyten, sowie ein mehr oder minder ausgesprochenes Capillarnetz zu sehen. An den Rändern der kleinen Tuberkel befindet sich ein breiter Hof von Lymphocyten. Die Capillaren sind bluterfüllt, oder sie enthalten — was ebenfalls häufig ist — geronnenes Fibrin. Schon die kleinsten Tuberkeln umgibt oft ein hämorrhagischer Hof, wobei dann zugleich ausgesprochene Hämosiderose bemerkbar ist. Schon bei dem dreiwöchigen Tuberkelknötchen sieht man beginnende Verkäsung in der Mitte. Diese Nekrosen schreiten bei allen Tieren rasch fort, und bald entstehen ausgedehnte verkäste Gebiete, worin sich die Kerne nicht färben. Bald lagert sich hier Kalk ab, und zwar bei den sauren Tieren früher als bei den übrigen. So ist in der 1. Reihe in der Milz des dreiwöchigen sauren Tieres schon Kalk nachzuweisen, während sich in der alkalischen Gruppe derselben Reihe der Kalk erst nach 6 Wochen in der Milz abzulagern beginnt. Kern und

Plasma der epitheloiden Zellen machen dieselben Gestaltveränderungen durch, die wir bei den Lymphdrüsen beschrieben haben, d. h. der Kern flacht sich ab, wird erst oval, dann spindelförmig, auch das Plasma wird schmaler und treibt Fortsätze. Diese Veränderungen treten meist am Rande der Tuberkel und um den käsigen Teil herum zuerst auf. Dementsprechend finden wir auch das neugebildete Bindegewebe vor allem um die käsigen Teile und später am Rande der Tuberkel. In diesem Zeitabschnitt trennt das Bindegewebe gleichsam die einzelnen kleinen Tuberkel voneinander resp. von der gesunden Milzsubstanz. Die beschriebene Differenzierung von Kern und Plasma geht, was wir schon bei der allgemeinen Beschreibung der Lymphdrüse angemerkt haben, bei den normalen und mehr noch bei den alkalischen Tieren rascher und ausgesprochener vor sich als bei den sauren. Diese Unterschiede wollen wir später in einem besonderen Abschnitt ausführlich erörtern. Die Riesenzellen erscheinen in der Milz, ebenso wie in der Lymphdrüse, recht bald, und zwar finden wir häufig 3- bis 4kernige atypische, später auch typische LANGHANSsche Riesenzellen. Die Zahl der Riesenzellen in den einzelnen Tuberkeln ist manchmal ungemein groß, so daß wir, namentlich in den alkalischen und normalen Tieren, mitunter 6—8 Riesenzellen in einem Tuberkel zu Gesicht bekommen; dagegen stellen sie sich bei den sauren Tieren, ebenso wie in den Lymphdrüsen, erst später ein und sind weniger zahlreich. Im weiteren Verlaufe können die konfluierenden Tuberkel der Milz bei Tieren jeder Reaktion außerordentlich groß werden; auch die abgestorbenen käsigen Gebiete konfluieren, die eventuellen Riesenzellenkonturen sind darin oft noch gut zu erkennen. Um die käsigen Teile herum fließen auch die miliaren Tuberkel zusammen, so daß intakte Milzsubstanz zu dieser Zeit sozusagen kaum mehr zu sehen ist. Die nekrotischen Gebiete stellen sich oft ganz keilförmig nach Art von Infarkten dar; um diese herum sind dann, sowie auch sonst in der Milz, Blutungen zu finden. Verschlussene Gefäßchen gelang es jedoch nicht in diesen Fällen nachzuweisen, obgleich es wahrscheinlich ist, daß solche vorhanden waren und daß sich Infarkte gebildet hatten. Die Leukocyten traten bei der Milztuberkulose im allgemeinen zurück und waren hauptsächlich nur um die käsigen Teile herum und in den ausgedehnten Blutungen zu sehen.

**3. Leber.** Wegen ihrer anatomischen Struktur war es die Leber, die sich zum Studium der Anfangsstadien der Tuberkulose am geeignetsten erwies. Die ersten Erscheinungen waren im allgemeinen schon nach  $2\frac{1}{2}$  Wochen zu sehen, als makroskopisch noch so gut wie gar nichts nachgewiesen werden konnte.

Die erste Wirkung des Tuberkelbacillus in der Leber äußerte sich unabhängig von der Reaktion der Tiere in Gestalt von Gewebszerstörung, von Nekrose. Diese kleinen nekrotischen Gebiete erinnerten ganz an jene aspezifischen Nekrosen, die man bei akuten Infektionskrankheiten, häufig z. B. bei Typhus, in der Leber zu finden pflegt. Als erstes

Anzeichen der Nekrose wird der Kern der Leberzellen pyknotisch und das Plasma färbt sich mit Eosin nicht so lebhaft rot, wie das der gesunden Zellen, sondern mehr rötlichlila. Die nächste Stufe ist die, daß der Kern der Karyorrhesis verfällt, und das Plasma sich viel lebhafter rot färbt als die Umgebung. Diese lebhaft rote Färbung sehen wir oft auch an Zellen mit nicht zerbröckeltem Kerne, dann erscheint jedoch der Zellkern blasser als normal. Mit fortschreitender Nekrobiose wird das Innere der Zelle ganz von der sich lebhaft rot färbenden Substanz eingenommen, die die Kernfärbung immer mehr verdeckt, so daß sich die Zelle schließlich, während sie ihren ursprünglichen Ort im Gefüge der Leberbalken behält, in eine mit Eosin lebhaft rot gefärbte Masse verwandelt, die keine Kernfärbung mehr zeigt. Noch später wird die Struktur des Läppchens dissoziiert, der ursprüngliche Zusammenhang der Leberzellen lockert sich, im Zellplasma kommen auch hydropische, degenerative Prozesse zum Vorschein, auch die lebhaft Färbung hört auf, die Zellen in der Mitte der abgestorbenen Gebiete zerfallen. In dieser Zeit erscheinen meist auch weiße Blutkörperchen um diese Zellen, mitunter kommen auch kleine Blutungen vor, ja auch Kalkablagerungen werden beobachtet.

Über das Wesen dieser Nekrose haben Untersuchungen der Leber von Kranken Aufschluß gegeben, die am sogenannten späten Chloroformtod gestorben waren (GULECKE, MUSKENS, HILDEBRANDT, SÜMEGI usw.). Diese Patienten waren unter den Erscheinungen akuter Leberinsuffizienz zugrunde gegangen, die sich in wenigen Tagen entwickelt hatte und die pathologisch-anatomische resp. -histologische Untersuchung ergab in der Leber das Bild der sog. zentralen Läppchennekrose, die schließlich fast zum vollständigen Untergang des Leberparenchyms geführt hatte. Die Leberzellen, die der zentralen Läppchennekrose zum Opfer gefallen waren, entsprachen morphologisch vollkommen den Leberzellennekrosen, die in den Anfangsstadien der Entwicklung des Tuberkels beobachtet werden, so daß es wahrscheinlich schien, daß ähnlich wie dort die Giftwirkung des narkotischen Mittels, hier die der Toxine des Tuberkelbacillus diese Veränderungen hervorruft. Um dies zu entscheiden, haben wir zahlreiche Färbungen und sonstige histochemische Reaktionen angestellt. Dabei stellte sich heraus, daß sich die abgestorbenen Leberzellen mit Eosin, wie erwähnt, lebhaft rot, mit van Gieson stärker gelb als die intakten, und bei der WEIGERTSchen Fibrinfärbung lila tingieren. Nach Beizung mit Eisenalaun färbt sich das Plasma der betroffenen Zellen mit HEIDENHAIN'schem Hämatoxylin kohlschwarz, das der gesunden nimmt kaum etwas grauliche Färbung an. Wird nach derselben Beizung mit DELAFIELD'schem Hämatoxylin 48 Stunden gefärbt und mit Borax-Ferrocyankalium differenziert (nach MILLER), so färben sich die abgestorbenen Zellen graulich-schwarz; bei der KOCKEL'schen Fibrinfärbung färben sich die nekrotischen Zellen ebenfalls kohlschwarz, während die gesunden Leberzellen sozusagen ungefärbt bleiben. Auch bei diesen Färbungsverfahren zeigt sich deutlich,



daß in den meisten abgestorbenen Zellen der blasse Kern noch vorhanden ist, von einer feinfaserigen Substanz verdeckt, die sich dunkel färbt. Diese müssen wir nach den Färbungsproben aller Wahrscheinlichkeit nach für Fibrin halten. In der Leber äußert sich also die Wirkung der Tuberkelbacillen zuerst darin, daß die Parenchymzellen der sog. fibrinoiden Nekrose verfallen. Die fibrinoiden Nekrosen werden in den verschiedenen Geweben im allgemeinen durch toxische Wirkungen hervorgerufen. Der Begriff der fibrinoiden Nekrose ist von NEUMANN zuerst genauer umgrenzt worden; seither haben sich viele damit beschäftigt. So gelang es SÜMEGI in Schnitten aus den Blasen bei Herpes zoster, Schafblättern und Variola vera, sowie LEHNER in einem bullösen leukämischen Hautinfiltrat unter den ödematösen Epithelzellen am Rande und im Grunde der Blase viele solche aufzufinden, die die vorhin beschriebenen Reaktionen geben. Dieselbe Art fibrinoider Nekrose ist häufig in den glatten Muskelzellen dysenterischer Därme nachzuweisen, desgleichen z. B. auch in Ganglienzellen von Kranken, die an Tollwut gestorben sind (PAUNZ). Mit der fibrinoiden Nekrose des Bindegewebes beschäftigt sich ASKANAZY in Verbindung mit dem chronischen Magengeschwür und kommt zu der Feststellung, daß von einfacher Fibrinausscheidung nicht die Rede sein könne, sondern ein Absterbevorgang der fibrinoiden Metamorphose der Gewebe resp. der Zellen vorausgehen müsse, infolgedessen die nekrotischen Gewebe das in den Gelzustand übergehende Fibrinogen adsorbieren. Mit der fibrinoiden Nekrose der Leber sind wir besonders seit den Untersuchungen FISCHLERS gründlicher bekannt. Seither ist es gelungen, diesen Vorgang auch experimentell hervorgerufen. So haben WHIPPLE und seine Mitarbeiter durch Chloroformnarkose, OPIE und ZALKA durch Einspritzung von Chloroform unter die Haut, SÜMEGI durch phosgenhaltiges Chloroform fibrinoide Nekrose in der Leber erzeugt.

Der erste kleine Herd also, den wir schon bei den 2 $\frac{1}{2}$ wöchigen sauren und alkalischen Tieren beobachten können, stellt sich so dar, daß in der Mitte des Herdes meist Leberzellen ohne Kernfärbung, eventuell mit vakuolisiertem Plasma, oder schon zerfallene Leberzellen zu sehen sind, um sie herum ein wenig Fibrin sowie Kernbruchstücke, mehr oder weniger Leukocyten (zuweilen eosinophile) und Lymphocyten. Weiter auswärts liegt eine schmale Schicht fibrinoid nekrotisierter Leberzellen, deren Plasma sich mit Eosin lebhaft rot färbt. Noch weiter nach außen ist der Kern in der Regel pyknotisch oder fragmentiert, und das Plasma nur stärker lilafarben als die Umgebung. In dieser Übergangszone finden sich meist viel mehr weiße Blutkörperchen als im mittleren Teil. In den gesunden Leberzellen, die den kleinen Herd unmittelbar begrenzen, sieht man oft Kernteilungsfiguren. Es erinnert also, wie wir sehen, das anfängliche Bild der Lebertuberkulose sehr an das der beginnenden aspezifischen Entzündungen, worauf z. B. auch HUEBSCHMANN hinweist. Da bei nichtspezifischen Entzündungsvorgängen Verschiebung der

Reaktion der Tiere nach der sauren Seite auf den exsudativen Prozeß belebend wirkt, mußten wir daran denken, daß Reaktionsveränderung des Organismus in diesem Stadium, wo der Prozeß dem unspezifischen so ähnlich ist, auch bei der spezifischen Entzündung ähnlich wirken werde. Es ist jedoch, wie aus unseren Protokollen hervorgeht, nicht gelungen, diese Unterschiede nachzuweisen. Weder in der Zeit wo die Nekrosen erschienen, noch im Grad und in der Art der Fibrinausscheidung, noch auch im Verhalten der Leukocyten fand sich eine Differenz zwischen den sauren, normalen und alkalischen Tieren.

Eine Woche später wird das Bild schon anders, indem wir bei den Tieren der 1. Reihe schon typische miliare Tuberkeln finden. Bei den sauren Tieren schließen sich den früher beschriebenen Zellarten wuchernde rundkernige epitheloide Zellen an. Bei den alkalischen Tieren ist die Differenzierung noch weiter fortgeschritten, indem außer den rundkernigen epitheloiden Zellen auch solche mit ovalem Kern erscheinen, ja auch etwa neugebildetes Bindegewebe, sowie einige Riesenzellen vom LANGHANSschen Typus zu sehen sind. Dieselben Veränderungen und Differenzen melden sich in der dritten Reihe, die mit dem schwächer virulenten Stamm geimpft worden ist, erst eine Woche später, d. h. nach  $4\frac{1}{2}$  Wochen, wo bei den sauren Tieren rundkernige epitheloide Zellen in den fibrinoid nekrotisierten Herdchen zu sehen sind, während bei den alkalischen bereits Verkäsung in der Mitte beginnt und auch Riesenzellen erscheinen. Im normalen Tier ist zu derselben Zeit nur einfache Nekrose vorhanden.

Weiterhin ist das Bild der Lebertuberkulose bei sämtlichen Tieren im großen und ganzen ähnlich. Die interstitiellen Tuberkel fließen zusammen, bilden Girlanden, umgeben die einzelnen Läppchen, reißen sie aus ihrem Zusammenhang. Die fibrinoid nekrotisierten Leberzellen umgeben die Tuberkel nicht mehr zirkulär, sondern sind nur hier und da an den Rändern zu sehen, können sich aber auch auf zwei bis drei Läppchen erstrecken. Diese Nekrosen sind, wie wir gesehen haben, meist in engem topographischem Zusammenhang mit den Tuberkeln, können jedoch im vorgeschritteneren Zustand auch unabhängig von ihnen in ziemlich großer Ausdehnung auftreten. Die aus ihrem Zusammenhang gerissenen Läppchen fallen meist der Nekrose zum Opfer, oft nehmen sie infarktartige Gestalt an, so daß es scheint, als hätte eine Zirkulationsstörung die Nekrose verursacht. Es kann freilich sein, daß die vorhandene Zirkulationsstörung zur Ausscheidung der Fibrins beiträgt, daß aber nicht diese Ursache allein im Spiel ist, wird z. B. durch das 12wöchige saure Tier aus der dritten Reihe bewiesen, bei dem die nekrotischen Gebiete bedeutend größer sind als das von den Tuberkeln eingenommene, so daß die Toxinwirkung hier ganz sicher ist.

Außer den epitheloiden Zellen erscheinen allmählich, erst bei den alkalischen und normalen, dann auch bei den sauren Tieren ovale resp. spindelförmige Zellen, die an den beiden Spitzen ihres Plasmas Fort-

sätze aussenden, so daß sie Fibroblasten ähnlich werden. Die Fortsätze färben sich nach van Gieson rosa. Später ordnen sie sich zu Bündeln. Diese jungen Bindegewebsbündel verlaufen um die käsigen Teile herum und im Innern des Granulationsgewebes in der Regel zirkulär, doch auch unregelmäßig, während sie am Rande der Granulation mit dem Bindegewebe des Interstitiums zusammenfließen.

Das Bindegewebe des Interstitiums verhält sich auch sonst ganz merkwürdig. Oft genug finden wir, daß noch vor der stärkeren Ausbildung des tuberkulösen Bindegewebes schon wuchernde junge Bindegewebszellen im Interstitium zu sehen sind und auch die interlobulären Bindegewebsfasern sich wesentlich vermehrt haben. Die Vermehrung des Bindegewebes wird immer stärker, die einzelnen Läppchen sind durch neugebildete Bündel voneinander getrennt. Bald erscheinen wuchernde Gallengänge zwischen den Bindegewebsbündeln und auch Anhäufungen von Lymphocyten werden sichtbar. So bildet sich allmählich ein der Lebercirrhose ähnliches Bild aus. Schließlich kann die Cirrhose im Verein mit dem tuberkulösen, käsigen Granulationsgewebe fast das ganze Parenchym der Leber zerstören, so daß intaktes Lebergewebe kaum zu finden ist. In der ersten Serie macht sich diese Bindegewebsvermehrung bei den alkalischen Tieren schon nach  $6\frac{1}{2}$  Wochen bemerkbar, und nach 8 Wochen sind auch schon wuchernde Gallengänge zu sehen. Bei den normalen Kontrolltieren sind die ersten cirrhoseartigen Erscheinungen erst nach 10 Wochen nachzuweisen, bei den sauren nach 19 Wochen (es muß jedoch bemerkt werden, daß die Reihe hier in bezug auf die Zeitdauer nicht vollständig ist). In der dritten Serie, wo die Reihe vollständig ist, kommt das cirrhoseartige Bild ebenfalls bei den alkalischen Tieren am frühesten zum Vorschein, nach 10 Wochen; bei den normalen nach 11 Wochen; bei den sauren ist am spätesten, erst nach 13 Wochen, einige Wucherung von Gallengängen zu bemerken.

Öfters findet man, daß die tuberkulösen Veränderungen neben den cirrhotischen Erscheinungen ganz zurücktreten. Diese Fälle sprechen dafür, daß die Entwicklung der Cirrhose nicht nur von der Ausdehnung und Schwere der örtlichen tuberkulösen Veränderungen abhängt, sondern daß auch die allgemeinen toxischen Wirkungen der tuberkulösen Infektion wesentlich daran beteiligt sind.

Kalk sieht man in derselben Reihenfolge erscheinen, wie bei den schon beschriebenen Organen, indem er sich in der ersten Reihe zuerst beim 5wöchigen sauren Tier, dann der Reihe nach beim  $8\frac{1}{2}$ wöchigen alkalischen und beim 10wöchigen normalen einfindet. In der mit schwächerem Virus geimpften dritten Reihe war die Kalkausscheidung nur in der cirrhotischen Leber eines 13wöchigen normalen Tieres zu beobachten. Der Kalk kann sowohl in tuberkulösem Käse als auch in den fibrinoid nekrotisierten Läppchen zur Beobachtung kommen.

**4. Lunge.** Das histologische Bild der Tuberkulose der Lunge zeigte im allgemeinen keine Abweichung vom gewohnten. Bei den sauren Tieren konnten wir schon nach 3—4 Wochen, bei den alkalischen und Kontrolltieren nach 6—8 Wochen miliare Tuberkel beobachten, die sich entweder um Gefäße oder um kleine Bronchien lagerten. Um die Tuberkel ist an den Rändern meist sehr reichliche zellige Exsudation zu sehen. An dieser nehmen außer den Lymphocyten sehr viele polynucleäre Leukocyten teil, ja nicht selten werden einzelne zerstreute Tuberkel von ganzen bronchopneumonischen Gebieten umgeben, mit zelligem Exsudat und geronnenem Fibrin in den Alveolen und kleineren Thromben in den Gefäßen. In der Häufigkeit und Ausdehnung des bronchopneumonischen Prozesses haben wir keine Unterschiede zwischen den Tieren verschiedener Reaktion gesehen. Die Riesenzellen treten anfangs oft in atypischer Form auf und haben nur 3—6 Kerne, erst später zeigen sich die typischen Riesenzellen, und zwar in der 3. Serie (Bacillen schwächerer Virulenz) nach 6 Wochen in den alkalischen, nach 8 in den normalen, nach 12 in den sauren Tieren. Die Entwicklung des Bindegewebes nahm niemals übermäßigen Umfang an. Nur in der Lunge der Tiere, die sehr lange gelebt hatten, konnte man Bilder wahrnehmen, die sich der karnifizierenden Pneumonie näherten. Die Tuberkel waren in der Lunge ziemlich gut mit Gefäßen versehen, so daß sich die Verkäsung verhältnismäßig spät einstellte; später nahm sie jedoch relativ große Ausdehnung an. Die Ausdehnung des Bindegewebes erreichte bei den normalen und namentlich bei den alkalischen Tieren einen höheren Grad als bei den sauren, worauf wir noch zurückkommen.

Das Verhalten der Verkalkung konnte in den Lungen nicht studiert werden, da ein großer Teil unserer Tiere nicht so lange lebte, daß es dazu hätte kommen können; besonders gilt dies für die sauren Tiere, die verhältnismäßig am frühesten zugrunde gingen.

Wie aus diesen Angaben hervorgeht, zeigen sich im histologischen Bilde der durch experimentelle Infektion mit Tuberkulose hervorgerufenen Veränderungen gewisse Unterschiede, je nachdem in welcher Richtung wir die Körperreaktion bei der betreffenden Tiergruppe verschoben haben. Diese Unterschiede äußern sich in der Erscheinungszeit und Verbreitung der einzelnen Gewebelemente und werfen so in gewissem Grade Licht auf die Art der Reaktionsfähigkeit der Gewebe. Um die verschiedenen Abarten dieser Reaktionsfähigkeit leichter beurteilen zu können, haben wir die Unterschiede, die in der Entwicklung der einzelnen Gewebelemente durch die verschiedene Reaktion der Versuchstiere zustande kommen, auf Grund der hier beschriebenen histologischen Bilder nach diesen Gewebelementen zu gruppieren gesucht.

Wir wollen also unsere Beobachtungen besonders gruppieren in Beziehung:

a) auf die Struktur der epitheloiden Zellen und auf die Erscheinung der Fibroblasten,

- b) auf die Gestalt und Zahl der Riesenzellen,
- c) auf die Menge des produzierten Bindegewebes,
- d) auf die Kalkausscheidung,
- e) auf die Rolle der Leukocyten,
- f) auf die primären Nekrosen.

a) **Epitheloide Zellen.** Die epitheloiden Zellen machen parallel mit der Entwicklung der Tuberkel eine gewisse Umgestaltung durch, deren verschiedene Stadien wir auch in unseren Präparaten verfolgen konnten. Diese Umwandlung besteht darin, daß die Zelle spindelförmig wird, Fortsätze erscheinen, diese sich verlängern usw., so daß die Zellen den Fibroblasten ähnlich werden. Später nimmt mit der Vermehrung der paraplastischen Substanzen die Zahl der Zellen ab und das junge Bindegewebe kann narbige oder hyaline Umwandlung zeigen.

Wir haben also unsere vorhin mitgeteilten Ergebnisse unter dem Gesichtspunkte durchgesehen, welche Unterschiede in bezug auf diese Erscheinungen an den epitheloiden Zellen zwischen den Tiergruppen verschiedener Reaktion zu finden sind. Um die so gefundenen Unterschiede einigermaßen auch quantitativ darstellen zu können, haben wir die verschiedenen Entwicklungsgrade der epitheloiden Zellen mit Zahlen bezeichnet und die so gewonnenen Zahlen in Tabellen vereinigt. Nummer 1 bedeutet die fast ausschließlich chromatinarmen rundkernigen epitheloiden Zellen, die in den Tuberkeln im ersten Anfang ihrer Entwicklung zu finden sind. Mit der Nummer 2 haben wir das Bild bezeichnet, wo außer diesen Zellen in geringerer Zahl auch die ovalkernigen bereits erschienen sind. Nummer 3 besagt, daß diese schon das Übergewicht haben, und Nummer 4 drückt das Bild aus, wo wir schon fast ausschließlich mehr oder minder narbiges Bindegewebe resp. Cirrhose finden, so daß die rundkernigen epitheloiden Zellen gänzlich zurückgetreten sind. Wir haben zwei solche Tabellen aufgestellt, aus zwei Gruppen der Versuchstiere; die eine stellt die hierhergehörigen Verhältnisse

Tabelle 27.

Versuchsdauer in Wochen	Sauer				Alkalisch				Normal					
	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge
2½	1	—	0	—	3½	2	2	1	—	3½	2	2	2	—
3	1	1	—	—	6	3	3	—	1	4	2	2	2	2
3½	2	1	1	1	6½	3	2	2	2	6½	3	2	3	2
5	2	2	1	2	6½	2	2	—	—	10	3	3	3	2
6	2	2	1	1	8½	3	3	3	2	12½	2	2	2	2
19	—	2	3	2	9	4	4	4	2	14	2	3	4	2
					13½	3	4	4	2	15	4	4	2	3
					20	3	3	3	3	17	—	4	3	—
										17	4	3	3	2
										22	—	4	4	3

Tabelle 28.

Sauer					Alkalisches					Normal				
Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge
2 1/2	—	—	—	—	2 1/2	—	—	—	—	2 1/2	—	—	—	—
2 1/2	—	—	—	—	2 1/2	—	—	—	—	2 1/2	—	—	—	—
3 1/2	—	—	—	—	3 1/2	—	—	—	—	3 1/2	—	—	—	—
4 1/2	2	2	—	1	4 1/2	—	—	—	—	4 1/2	2	—	—	—
4 1/2	2	2	1	—	4 1/2	2	—	—	—	4 1/2	2	—	—	—
6	3	1	—	—	4 1/2	3	2	2	—	6	2	2	1	—
6	2	2	—	—	6	4	—	—	—	6	2	2	1	—
7	2	2	—	—	6	—	2	1	2	7	3	2	—	—
7	2	—	—	—	7	3	3	1	—	7	3	2	2	—
8	2	1	1	—	7	—	—	—	—	8	2	2	2	2
9	3	2	1	1	8	3	3	2	3	8	4	3	—	—
9	2	1	1	—	8	2	2	1	—	9	3	3	3	2
10	3	2	2	1	9	4	3	3	1	9	3	3	1	2
11	4	2	1	—	9	4	4	2	1	10	2	2	—	—
12	4	2	1	2	10	4	4	2	3	11	3	3	3	2
13	3	2	2	2	11	4	2	1	2	12	4	4	—	4
14	2	2	1	1	12	3	3	—	2	13	4	3	3	3
					13	3	2	3	3	14	—	2	3	3
					14	4	3	4	3	14	—	3	3	2

der mit dem virulenteren Stamm geimpften, spontan verendeten Tiere, die andere die Gruppe der mit dem weniger virulenten geimpften, zu verschiedenen Zeiten getöteten Tiere dar.

Überblicken wir die Tabellen, so sehen wir, daß das Verhalten der epitheloiden Zellen bei den sauren, alkalischen und normalen Tieren gewisse Unterschiede zeigt. Betrachten wir zunächst die spontan verendeten Tiere der ersten Reihe. Berechnen wir aus den Daten der für diese geltenden Tabelle Mittelwerte, indem wir die Summe der Zahlen, die das Verhalten der epitheloiden Zellen bedeuten, durch die Anzahl der Tiere dividieren, so erhalten wir folgende Werte:

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	1,6	2,8	2,7
Milz . . . . .	1,6	2,8	2,9
Leber . . . . .	1,2	2,8	2,8
Lunge . . . . .	1,5	2,0	2,2

Eine ähnliche Berechnung für die Serie der wöchentlich getöteten Tiere ergibt:

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	2,5	3,3	2,7
Milz . . . . .	1,7	2,7	2,6
Leber . . . . .	1,2	2,0	2,2
Lunge . . . . .	1,3	2,2	2,5

Man sieht also, daß sich die epitheloiden Zellen der sauren Tiere in beiden Reihen auch arithmetisch ausgedrückt weniger resp. langsamer

differenzieren als die der alkalischen und der Kontrolltiere. Zwischen den letztgenannten finden sich in keiner Gruppe wesentliche Differenzen.

Da mit diesen Werten nur ausgedrückt wird, welchen Grad die Differenzierung der epitheloiden Zellen auf eine gewisse Zahl von Tieren bezogen erreicht hat, mußten wir die Frage aufwerfen, wie sich dieser Mittelwert verhält, wenn wir ihn auf die mittlere Lebensdauer der Tiere beziehen. Hierzu haben wir die Summe der in den Tabellen 27 u. 28 befindlichen Werte durch die Summe der in Wochen ausgedrückten Lebenszeiten der Tiere der einzelnen Gruppen dividiert. Besonders wichtig war dies bei der ersten Reihe, wo die Tiere von selbst und zu sehr verschiedenen Zeiten zugrunde gegangen waren; denn die Lebensdauer ist für die Entwicklung der epitheloiden Zellen von Bedeutung. Wir erhielten folgende Werte:

Organ	1. Reihe.		
	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	0,40	0,31	0,26
Milz . . . . .	0,22	0,31	0,24
Leber . . . . .	0,16	0,26	0,23
Lunge . . . . .	0,18	0,20	0,18

Organ	3. Reihe.		
	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	0,30	0,37	0,33
Milz . . . . .	0,19	0,30	0,27
Leber . . . . .	0,12	0,22	0,22
Lunge . . . . .	0,12	0,22	0,22

Wie wir sehen, sind mit Ausnahme der Lymphdrüsen der Tiere der ersten Reihe die Faktoren der sauren Tiere durchgehends am niedrigsten. Im Gegensatz zu den vorhergehenden Tabellen bestehen hier auch zwischen den alkalischen und normalen Tieren Unterschiede, indem die Werte der alkalischen Tiere in der ersten Reihe ausnahmslos, in der dritten für die Drüsen und die Milz höher sind als die der normalen.

Es ergibt sich also, daß Änderung der Reaktion auf die Differenzierung der epitheloiden Zellen unzweifelhaft von Einfluß ist. Säuerung hat die Differenzierung gehindert, während Alkalisierung sie im Vergleich zu den Kontrolltieren entweder in geringem Grade steigerte, oder ohne Einfluß darauf blieb.

b) **Riesenzellen.** Über den Ursprung und die Rolle der Riesenzellen hat es eine lange Diskussion gegeben, auf deren Einzelheiten wir an dieser Stelle nicht eingehen können. Was die Bedeutung der Riesenzellen angeht, so ist sie zwar noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt, doch steht so viel fest, daß ihre Gegenwart eng mit dem proliferativen Charakter des Vorganges zusammenhängt, während sie bei der akuten exsudativen Tuberkulose in weit geringerer Menge nachzuweisen sind.

Unser Interesse galt also zweitens der Frage, ob in bezug auf die Zahl der Riesenzellen Unterschiede zwischen den gesäuerten, alkalierten und normalen Tieren zu finden sind.

Auch hier stellten wir zur leichteren Übersicht Tabellen zusammen. Hatten wir keine Riesenzellen im Präparat gefunden, so wurde dies mit 0 bezeichnet. (Die Organe, in denen keine Tuberkel waren, blieben natürlich unberücksichtigt.) Präparate, in denen nur 1—2 LANGHANSsche, oder nur atypische Riesenzellen zu sehen waren, erhielten die Nummer 1. Die Bezeichnung 2 bekamen die Präparate, wo nicht in

Tabelle 29.

Sauer					Alkalisch					Normal				
Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge
2½	0	—	0	—	3½	3	1	3	—	3½	1	1	0	—
3	1	0	0	—	6	1	3	0	0	4	1	1	3	1
3½	0	1	0	0	6½	1	4	3	2	6½	1	2	2	2
5	0	1	0	0	6½	—	1	1	1	10	0	4	4	2
6	1	4	0	3	8½	1	4	4	0	12½	1	2	4	0
19	—	1	1	0	9	1	4	3	0	14	1	2	2	1
					13½	0	4	4	4	15	4	3	2	3
					20	2	4	3	2	17	—	4	3	—
										17	0	1	1	1
										22	—	4	3	4

Tabelle 30.

Sauer					Alkalisch					Normal				
Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge
2½	—	—	0	—	2½	—	—	—	—	2½	—	—	—	—
2½	—	—	—	—	2½	—	—	0	—	2½	—	—	—	—
3½	—	—	—	—	3½	—	—	—	—	3½	—	—	—	—
4½	0	0	0	0	3½	—	—	—	—	4½	1	—	0	—
4½	0	—	—	0	4½	1	—	0	—	4½	1	—	—	—
6	1	0	—	—	4½	1	0	2	—	6	2	0	0	—
6	0	0	—	—	6	2	—	—	—	6	1	0	0	—
7	0	0	—	—	6	—	1	0	1	7	2	1	—	—
7	0	—	—	—	7	1	0	1	—	7	2	0	0	—
8	1	1	0	—	7	—	—	—	—	8	1	0	2	1
9	2	4	1	0	8	1	1	2	1	8	1	0	—	—
9	2	1	0	0	8	2	2	0	—	9	1	1	4	3
10	2	1	1	1	9	1	4	3	0	9	1	2	0	0
11	1	2	0	—	9	2	2	1	0	10	—	2	0	1
12	1	2	0	1	10	4	4	4	1	11	2	4	4	2
13	2	2	3	1	11	4	4	2	1	12	4	4	—	3
14	1	1	0	2	12	4	1	—	4	13	2	4	1	1
					13	4	4	4	3	14	—	2	1	2
					14	3	4	2	4	14	—	4	4	2



allen, aber in einigen Tuberkeln 1—2 Riesenzellen vom LANGHANSschen Typus nachzuweisen waren. Nummer 3 bedeutet, daß fast in jedem Tuberkel 2—4 Riesenzellen, und Nummer 4, daß 3—6 und noch mehr in jedem Tuberkel vorkamen.

Die Resultate haben wir abermals in zwei Tabellen zusammengefaßt, wovon die erste die Daten der spontan verendeten Tiere, die zweite die der wöchentlich getöteten enthält.

Um die Werte übersichtlicher zu machen, haben wir auch aus diesen Zahlen Mittelwerte berechnet, und zwar, wie bei den epitheloiden Zellen, in der Weise, daß wir zuerst berechneten, wie sich die Kennzahl der Riesenzellen zur Zahl der Tiere verhält (A), und dann, wie sie sich zur Lebensdauer stellt (B).

Die folgende Tabelle zeigt die mittleren Riesenzellenzahlen der Tiere der beiden Reihen, das Mittel auf die Anzahl der Tiere bezogen.

A.

*I. Reihe* (spontan verendete Tiere).

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	0,4	1,3	1,1
Milz . . . . .	1,4	3,1	2,4
Leber . . . . .	0,1	2,9	2,4
Lunge . . . . .	1,0	1,3	1,6

*III. Reihe* (getötete Tiere).

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	0,9	2,3	1,6
Milz . . . . .	1,1	2,2	1,7
Leber . . . . .	0,5	1,6	1,3
Lunge . . . . .	0,6	1,6	1,6

B.

*I. Reihe* (spontan verendete Tiere).

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	0,10	0,13	0,11
Milz . . . . .	0,19	0,34	0,19
Leber . . . . .	0,03	0,31	0,19
Lunge . . . . .	0,10	0,13	0,13

*III. Reihe* (getötete Tiere).

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	0,10	0,26	0,20
Milz . . . . .	0,12	0,24	0,18
Leber . . . . .	0,05	0,20	0,14
Lunge . . . . .	0,05	0,16	0,15

Wir sehen also, daß Veränderung der Reaktion auf die Bildung resp. Menge der Riesenzellen von wesentlichem Einfluß war. Verschiebung der Reaktion der Tiere nach der sauren Richtung hat die Bildung der Riesenzellen wesentlich gehemmt, was schon bei der Vergleichung



Abb. 40. Tuberkel eines alkalisierten Meerschweinchens 3½ Wochen nach der Infektion.

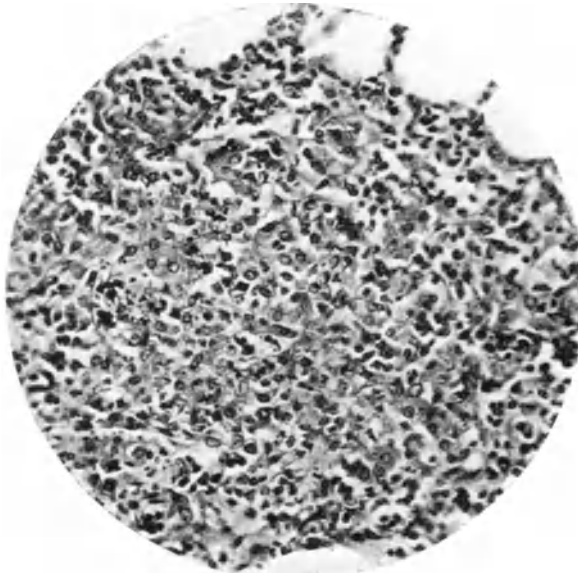


Abb. 41. Tuberkel eines gesäuerten Meerschweinchens 3½ Wochen nach der Infektion.

mit den normalen Tieren hervortritt, ganz besonders aber wenn die gesäuerten mit den alkalisierten verglichen werden. Dagegen hat die alkalische Reaktion in den meisten Fällen sowohl die Bildung der Riesenzellen gefördert als ihre Zahl erhöht.

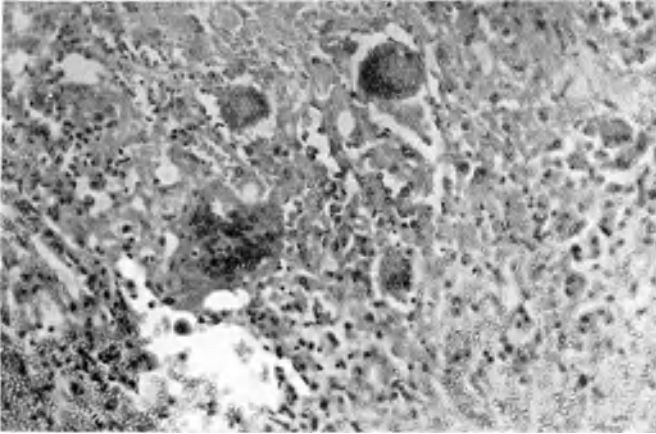


Abb. 42. Tuberkel eines alkalisierten Meerschweinchens 20 Wochen nach der Infektion.

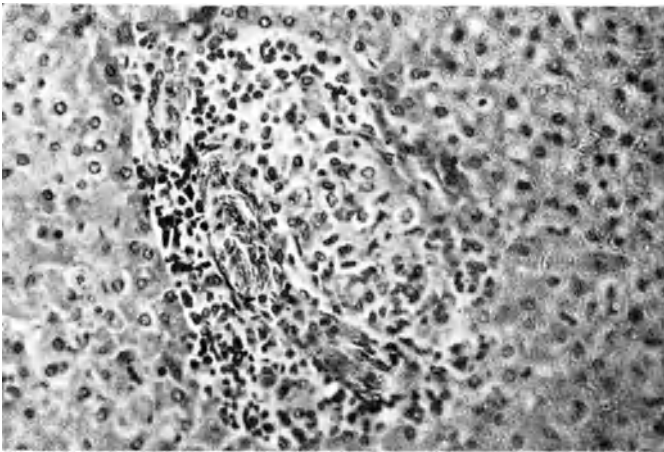


Abb. 43. Tuberkel eines gesäuerten Meerschweinchens 20 Wochen nach der Infektion.

Die hier folgenden Abb. 40 und 41 zeigen das Präparat eines Tuberkels von je einem alkalisierten resp. gesäuerten Tiere mit  $3\frac{1}{2}$  Wochen alter Tuberkulose. Abb. 42—43 dasselbe von zwei 20wöchigen Tieren (40 u. 42 alkalisch, 41 u. 43 sauer). Im gesäuerten Tiere sind auch nach 20 Wochen keine Riesenzellen zu sehen, im alkalisierten schon nach  $3\frac{1}{2}$  Wochen.

c) **Bindegewebe.** Beim tuberkulösen Granulationsgewebe sehen wir, daß sich das Bindegewebe teils um die Tuberkel herum zu bilden beginnt, als Reaktion des Organismus, teils in dem Tuberkel selbst sich bildet. In diesem wiederum fängt es entweder am Rande des Knötchens zu entstehen an, oder um die zentrale Nekrose resp. Verkäsung. Im letztgenannten Fall ordnen sich die ovalkernigen epitheloiden Zellen resp. Fibroblasten meist strahlig, in Sternform, um den verkästen Teil herum an.

Die Funktion des Bindegewebes ist jedenfalls die, daß es an den Wiederherstellungsvorgängen teilnimmt, die Verkapselung der abgestorbenen Gewebe fördert. Die cirrhoseartigen Vorgänge haben gleichfalls reparativen Charakter.

Außer der Differenzierung der epitheloiden und der Bildung der Riesenzellen ist es also vor allem die Entwicklung und Menge des Bindegewebes, die die produktiven Vorgänge kennzeichnet und den Verlauf der Tuberkulose bestimmt. Nachdem wir festgestellt hatten, daß Veränderung der Reaktion die zuerst genannten beiden Faktoren ohne Zweifel beeinflusst, ergab sich von selbst die Veranlassung, auch das Verhalten des Bindegewebes zu untersuchen. Hier achteten wir vor allem darauf, in welcher Menge das Bindegewebe zu finden ist.

Um die Resultate leichter beurteilen zu können, haben wir sie gleichfalls in Tabellen vereinigt, derart, daß wir die verschiedene Menge des Bindegewebes mit den Zahlen 0—4 bezeichneten. 0 bedeutet das Bild, wo in dem Tuberkel und um ihn herum keinerlei Bindegewebe zu finden ist. 1 bedeutet sehr wenig oder minimales Bindegewebe. 2 steht, wo die Menge des Bindegewebes in den Protokollen mit „ziemlich viel“, 3 wo sie mit „mittelstark“ oder „lebhaft“ angedeutet ist, während die Zahl 4 dem sehr lebhaft wuchernden, reichlichen, eventuell narbigen Bindegewebe zugeteilt wurde.

Tabelle 31.

Sauer					Alkalisch					Normal				
Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge
2½	1	—	0	—	3½	2	4	2	—	3½	0	0	1	—
3	1	0	0	—	6	4	3	3	—	4	2	3	1	1
3½	1	1	0	0	6½	2	2	2	2	6½	1	1	3	1
5	2	0	0	0	6½	—	2	3	4	10	4	2	3	1
6	1	0	1	0	8½	3	2	4	0	12½	3	1	1	3
19	—	1	4	1	9	4	1	2	1	14	1	1	4	1
					13½	3	1	4	1	15	3	0	0	4
					20	4	4	4	3	17	—	2	4	—
										17	4	1	4	1
										22	—	3	3	1

Tabelle 32.

Sauer					Alkalisch					Normal				
Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge	Versuchsdauer in Wochen	Lymphdrüsen	Milz	Leber	Lunge
2½	—	—	0	—	2½	—	—	—	—	2½	—	—	—	—
2½	—	—	—	—	2½	—	—	0	—	2½	—	—	—	—
3½	—	—	—	—	3½	—	—	—	—	3½	—	—	—	—
4½	1	0	0	0	3½	—	—	—	—	4½	1	—	0	—
4½	1	—	0	—	4½	2	—	0	—	4½	1	—	—	—
6	2	1	—	—	4½	3	2	1	—	6	1	1	0	—
6	1	0	—	—	6	4	—	—	—	6	2	0	0	—
7	1	0	—	—	6	—	1	0	0	7	2	1	—	—
7	1	—	—	—	7	1	0	0	—	7	3	2	0	—
8	2	0	0	—	7	—	—	—	—	8	1	1	1	0
9	1	1	1	0	8	2	2	1	1	8	4	1	—	—
9	2	0	0	0	8	3	1	0	—	9	3	3	2	2
10	1	0	0	0	9	1	2	2	0	9	2	1	0	0
11	2	2	0	0	9	3	2	0	0	10	—	1	0	0
12	3	1	0	1	10	3	2	1	3	11	4	1	3	1
13	2	1	1	1	11	4	4	0	4	12	4	2	—	3
14	3	2	0	0	12	3	1	—	0	13	4	4	4	3
					13	4	4	4	1	14	—	2	1	3
					14	4	2	3	2	14	—	2	3	2

Aus diesen Daten haben wir abermals zweierlei Mittelwerte berechnet. Die ersten Zusammenstellungen zeigen, wieviel Bindegewebe sich in den einzelnen Serien durchschnittlich gebildet hat, die zweiten, wie sich die Menge des Bindegewebes zur Lebensdauer der Tiere verhält. Dieses Verhältnis erhielten wir, indem wir die Summe der Zahlen für die Menge des Bindegewebes durch die Summe der in Wochen ausgedrückten Lebenszeiten der Tiere der betreffenden Serie dividierten.

I. Reihe (spontan verendete Tiere).

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse	1,2	3,1	2,2
Milz	0,4	2,3	1,4
Leber	0,8	3,0	2,4
Lunge	0,3	1,6	1,6

III. Reihe (getötete Tiere).

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse	1,6	2,8	2,4
Milz	0,6	1,9	1,5
Leber	0,2	0,9	1,1
Lunge	0,2	1,2	1,5

Die auf die Lebensdauer bezogenen Mittelwerte sind die folgenden:

I. Reihe.

Organ	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse	0,30	0,32	0,22
Milz	0,05	0,26	0,11
Leber	0,13	0,33	0,20
Lunge	0,03	0,17	0,13

Organ	III. Reihe.		
	sauer	alkalisch	normal
Lymphdrüse . . . . .	0,19	0,32	0,30
Milz . . . . .	0,07	0,20	0,16
Leber . . . . .	0,02	0,11	0,12
Lunge . . . . .	0,02	0,12	0,14

Diese Daten zeigen also, daß die Bindegewebsbildung bei den säurebehandelten Tieren in dem Tuberkel und um ihn herum gehemmt war, was der Vergleich mit den normalen, noch viel mehr aber der mit den

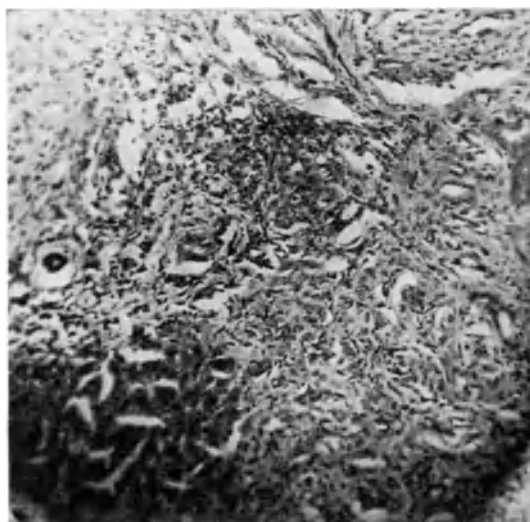


Abb. 44. Bindegewebe in einem Lebertuberkel eines alkalisierten Meerschweinchens 20 Wochen nach der Infektion.

alkalibehandelten deutlich erkennen läßt. Die größte Bindegewebsmenge haben wir bei den alkalischen Tieren gefunden. Auch diese Resultate beweisen also, daß die Bildung des tuberkulösen Granulationsgewebes durch Säuerung und Alkalisierung beeinflußt werden kann.

Folgende Abbildungen (44 u. 45) von je einem alkalisierten resp. gesäuerten Tiere 20 Wochen nach der Infizierung aus einem Lebertuberkel verfertigt (44 alkalisch, 45 sauer) zeigen beim alkalisierten starke cirrhotische Bindegewebswucherung, beim gesäuerten ist Bindegewebe kaum zu sehen.

Die Cirrhosen sind in kleinster Zahl und am spätesten bei den sauren Tieren erschienen, während sie sich bei den alkalischen resp. Kontrolltieren in größerer Zahl und früher entwickelt haben.

d) Verkalkung. Daß das Ausscheiden von Kalk in Fällen tuberkulöser Infektion mit den Heilungsvorgängen in Verbindung steht, ist längst bekannt. Wie jedoch dieser Prozeß mit dem Verlauf der Tuberkulose

zusammenhängt, wie er sich zu den exsudativen und proliferativen Prozessen verhält und worin überhaupt seine pathologische Bedeutung besteht, ist bei weitem noch nicht klar. Auch unsere eigenen Untersuchungen hierüber können nicht als abgeschlossen gelten; wir teilen das Beobachtete mehr deswegen mit, weil vielleicht weitere Untersuchungen davon ausgehen mögen. Sichere Schlüsse können wir jedoch schon aus dem Grunde nicht ziehen, weil die Zahl der Tiere, bei denen wir Kalkausscheidung beobachtet haben, ziemlich gering war und eigentlich nur die Tiere der ersten Reihe in Rechnung kommen können;

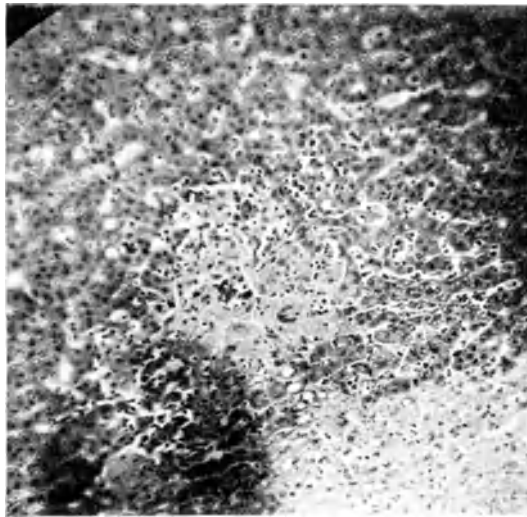


Abb. 45. Bindegewebe in einem Lebertuberkel eines gesäuerten Meerschweinchens 20 Wochen nach der Infektion.

zudem ist bekannt, daß Veränderung des Säurebasengleichgewichtes den Mineralstoffwechsel verändert. Diese Veränderung betrifft namentlich den Kalkumsatz, und so ist es fraglich, ob unsere Beobachtungen nicht hauptsächlich hiermit zusammenhängen.

Jedenfalls scheint es, daß die Kalkablagerung in der ersten Reihe bei den sauren Tieren am frühesten eintritt. So scheidet sich der Kalk in den Drüsen bei den sauren Tieren nach 6, bei den alkalischen nach 8 Wochen aus, in der Milz bei den sauren nach 3, bei den alkalischen nach 6 Wochen, in der Leber bei den sauren nach 5, bei den alkalischen nach  $8\frac{1}{2}$  Wochen; die Resultate an den Lungen können wegen der zu geringen Zahl der Tiere nicht verwertet werden.

Dafür, daß dieses Verhalten — früheste Kalkausscheidung in den sauren Tieren — wahrscheinlich auf einer Veränderung des Mineralstoffwechsels beruht und nicht damit zusammenhängt, daß sich etwa die Reparationsvorgänge früher entwickelten, scheint zu sprechen, daß

diese, wie wir schon gesehen haben, bei den sauren Tieren sonst erst später und in geringerem Grade auftraten.

e) **Leukocyten und primäre Nekrosen.** Die bisher behandelten Faktoren (Riesenzellen, Bindegewebe usw.), beziehen sich alle schon auf ein bestimmtes Entwicklungsstadium der Tuberkel. Wir hielten es jedoch für wichtig, auch zu entscheiden, ob im allernächstliegenden Zustand in der ersten Entwicklung des Tuberkels ein Unterschied ist zwischen den sauren, alkalischen und normalen Tieren. Wie schon erwähnt, ist die allererste Wirkung des Tuberkelbacillus eine Gewebnekrose, die, ähnlich der banalen Entzündung, Leukocytenauswanderung anregt. Wir haben also untersucht, ob in der Entwicklung der Nekrose, oder in der Erscheinung und Zahl der Leukocyten Unterschiede zwischen den verschiedenen behandelten Tieren zutage treten. Als wir unsere Schnitte daraufhin durchsahen, konnten wir, wie auch die Protokolle nachweisen, keine Differenzen beobachten. Die Gewebnekrosen, die in der Leber besonders gut zu studieren sind, erschienen etwa in gleicher Zahl und zu derselben Zeit, bei ungefähr gleich vielen Tieren, und auch in der darauffolgenden Leukocytose war kein Unterschied zu erkennen.

#### **Zusammenfassung.**

Überblicken wir nun die hier erörterten Untersuchungen über den Einfluß der Reaktionsänderung des Organismus auf den Verlauf der experimentellen Tuberkulose, so können wir, um Wiederholungen zu vermeiden, ganz kurz folgendes sagen:

Unsere Versuche haben gezeigt, daß Änderung der Reaktion die Lebensdauer der Tiere beeinflusst, und zwar fanden wir, daß die sauren Tiere am kürzesten lebten; sie beeinflusste die allergische Reaktion der Tiere, die bei den sauren am schwächsten war, beeinflusste die Zeit, wo als erstes sichtbares Zeichen der Infektion die Lymphdrüsen erscheinen, indem dies bei den sauren Tieren am frühesten eintrat, und sie beeinflusste die histologische Struktur der anatomischen Veränderungen. Der Einfluß der verschiedenen Reaktionen auf das histologische Bild läßt sich dahin zusammenfassen, daß die epitheloiden Zellen, sowie die Fibroblasten bei den alkalischen Tieren in größter, bei den sauren in kleinster Zahl zugegen waren; dasselbe gilt vom fertigen Bindegewebe und von den Riesenzellen. Die Diskussion über Herkunft resp. Entstehung ist weder für die epitheloiden noch für die Riesenzellen abgeschlossen. Die Erörterung dieses Themas gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit, unzweifelhaft ist jedoch, daß all diese Gewebsfaktoren dem proliferativen Vorgang der Tuberkulose dienen, und daß, wo sie in größerer Zahl erscheinen, dies eine Steigerung des proliferativen Vorganges in dem betreffenden Falle bedeutet.

Wie schon mehrmals ausgeführt, gibt die Deutung dieser Versuche über die experimentelle Tuberkulose nicht in jeder Beziehung eine einheitliche Antwort auf die Frage, zu deren Entscheidung wir sie vor-



genommen haben, wie nämlich die Reaktionsänderungen des Organismus auf die Entzündung wirken. Und zwar deswegen nicht, weil in diese Versuche natürlich auch ein dritter Faktor hineinspielt: das Bacterium, dessen Virulenz von den Reaktionsveränderungen des Organismus ebenfalls beeinflußt wird. Eben darum kann, wie früher auseinandergesetzt, bei der Beurteilung den Differenzen in der Lebensdauer der Tiere, der allergischen Reaktion, der Erscheinungszeit der ersten Drüsen, die Wirkung der Reaktionsveränderungen nur mit großer Vorsicht abgewogen werden. Klarer ist die Beurteilung der histologischen Differenzen. In den früheren Kapiteln dieser Arbeit sind viele Tatsachen aufgezählt worden, die dafür sprachen, daß die Reaktionsveränderungen des Organismus auf den Verlauf der banalen Entzündungen eine unzweifelhafte und eindeutige Wirkung ausüben. Sie besteht darin, daß saure Reaktion die Gewebsproliferation hemmt, alkalische sie fördert. Haben nun unsere Versuche gezeigt, daß Änderung der Reaktion auf die Bildung des tuberkulösen Gewebes denselben Einfluß hat, indem die Entwicklung der Gewebs-elemente, die für die Proliferation am wichtigsten sind, von der alkalischen Reaktion begünstigt, von der sauren dagegen gehindert wird, so können wir es für mehr als wahrscheinlich erklären, daß diese Wirkung nicht in einer Änderung der Virulenz der Bakterien wurzelt, sondern in einer Beeinflussung der biologischen Reaktionsfähigkeit der Gewebe.

Wir haben noch einige Worte zu sagen über die Kalkausscheidung, obgleich wir auf diesen Gegenstand in einem späteren Kapitel noch zurückkommen. Auf die Kalkablagerung wirkt die Reaktion des Organismus nach unseren eben dargestellten Untersuchungen gerade umgekehrt wie auf die Proliferation. Saure Reaktion beschleunigt, alkalische verzögert nämlich die Kalkablagerung. Einem ähnlichen Verhalten sind wir schon bei den oben angeführten Untersuchungen KUBÁNYIS begegnet. Seine Versuche hatten gezeigt, daß solange sich das *Bindegewebsgerüst* des Callus aufbaut, die alkalischen Tiere voraus sind. Wenn die Kalkablagerung anfängt, sind es die sauren, bei denen sich die fortgeschritteneren Verhältnisse finden. Dasselbe zeigt sich also auch bei der experimentellen Tuberkulose, nämlich daß die proliferativen Prozesse der Gewebe von der *alkalischen* Reaktion gefördert werden, während saure Reaktion im Mineralstoffwechsel eine Veränderung zu bewirken scheint, infolge deren sich die Kalksalze früher niederschlagen. Wir behalten uns eine genauere Erörterung dieser Frage für später vor.

## VII. Säurebasengleichgewicht und nicht entzündliche physiologische Gewebsproliferation (Wachstum und Knochenbildung).

In den bisher mitgeteilten Versuchen haben wir uns besonders mit der Wirkung des Säurebasengleichgewichtes auf die einzelnen Phasen

der Entzündung beschäftigt. Im 5. Kapitel forschten wir zwar nur der Wirkung der verschiedenen Reaktionen auf bestimmte Gewebs-elemente nach, dafür waren aber jene Gewebs-elemente gerade die, die in der proliferativen Phase der Entzündung die größte Rolle spielen: die Fibroblasten.

Wir wollten aber den Kreis unserer Untersuchungen weiter ziehen, indem wir zu ermitteln suchten, ob Veränderung des Säurebasengleichgewichtes auch auf gewisse andere — nicht entzündliche — Vorgänge Einfluß hat, an denen die Zellproliferation wesentlich beteiligt ist. Die erste Frage, die wir aufwarfen, war die, wie eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der alkalischen oder sauren Richtung auf jene physiologische Gewebswucherung wirkt, die dem Wachstum des Körpers dient. Daß eine Veränderung der Reaktion das Wachstum beeinflussen kann, war aus theoretischen Gründen zu erwarten. Unzweifelhaft übt nämlich die Reaktion einen Einfluß auf den Stoffwechsel aus, und so ist es wahrscheinlich, daß sie auch das Wachstum modifiziert, da dieses mit lebhaften Stoffwechselvorgängen einhergeht. DOUGAL war es, der in Versuchen an Pflanzen nachgewiesen hat, daß die erste Phase des Wachstumsvorganges in der Quellung der Kolloide besteht. Die Quellung des Eiweißes, als des Hauptkolloides, ist bei seinem isoelektrischen Punkte am geringsten, und nimmt sowohl bei alkalischer als bei saurer Verschiebung der Reaktion zu. Der isoelektrische Punkt der meisten Eiweißstoffe liegt weit im sauren Gebiet, zwischen  $p_H = 4$  und  $p_H = 5$ ; im Organismus herrscht jederzeit alkalischere Reaktion, folglich nimmt der Quellungs-zustand der Eiweißstoffe im Körper bei alkalischer Verschiebung der Reaktion noch mehr zu, bei saurer hingegen, die sie ihrem isoelektrischen Punkte näher bringt, nimmt er ab. Schon diese Wirkung der Wasserstoffionenkonzentration auf die Quellung des Eiweißes kann also auf das Wachstum Einfluß haben. Diese Wirkung ist jedoch nicht die einzige; unzweifelhaft hat die Reaktion auch für die assimilativen, dissimilativen, fermentativen Prozesse in der Zelle, für die Teilungsvorgänge usw. Bedeutung. Grundlegend sind in dieser Beziehung die Forschungen von J. LOEB, worin er nachgewiesen hat, daß durch die OH-Ionen Zellen zur Teilung angeregt werden. WARBURG hat die Wirkung der OH-Ionen auf die Oxydation bewiesen; nach seinen Untersuchungen werden die oxydativen Prozesse im befruchteten Ei durch alkalische Verschiebung der Reaktion bedeutend gesteigert, wobei die Teilung des Eies eine Beschleunigung erfährt. LOEWI hat gezeigt, daß Alkalisierung den Gaswechsel von Tieren steigert, während Säuerung ihn nach den Untersuchungen von CHVOSTEK, sowie LOEWI und MÜNZER durch Beschränkung des Sauerstoffverbrauches der Gewebe vermindert. Daß die Reaktion auch auf den Kohlenhydratstoffwechsel, namentlich auf die Mobilisation des Glykogens und auf den Zuckerverbrauch Einfluß hat, wissen wir aus den Untersuchungen von ELIAS, BIRCHER, BERTRAM, BARRENSCHEEN

usw. Praktisch hat sich u. A. SCHER mit dem Einfluß der Reaktion auf das Wachstum beschäftigt. Er beobachtete das Wachstum von Kaulquappen in Lösungen verschiedener H-Ionenkonzentration und fand, daß die Tiere bei verminderter H-Ionenkonzentration, also erhöhter Alkalität, wesentlich schneller wuchsen.

Dieser Frage wollten wir also bei höheren Tieren nachgehen und wählten dazu junge Ratten als Versuchsobjekt.

Zu den Versuchen (unter Mitarbeit von Herrn Dr. ERNST und Dr. ZILZER) gebrauchten wir stets Tiere aus demselben Wurf, um die familiären Unterschiede im Wachstum junger Tiere von verschiedenen Müttern auszuschließen. Wir haben deswegen nur die Familien verwendet, die mindestens sechs Junge zählten; drei von diesen erhielten saure, drei alkalische Kost. Wir begannen mit den Versuchen, als die Tiere 3—4 Wochen alt waren, und das angebotene künstliche Futter schon willig nahmen. Ihr durchschnittliches Körpergewicht betrug zu dieser Zeit 30 g. Die Grundsubstanz der Nahrung bestand aus salzfreien Nährstoffen und neutralen Salzen in folgender Zusammensetzung (nach der Vorschrift von ABDERHALDEN): 32% Weizenmehl Nr. 6, 8% Kleie, 9% Casein, 25% Kartoffelstärke, 17% Fett, 4% Lebertran, 1% Hefe, 0,4% Salzgemisch (Ferrum citricum, Magnesium citricum, Calcium lacticum  $\bar{a}\bar{a}$  0,5 g, NaCl ad g 10). Dieser Nahrung setzten wir in der sauren Gruppe 3,6% Ammoniumdihydrophosphat, in der alkalischen 3,6% Natriumhydrocarbonat zu. Diese Stoffe bekamen die Tiere in Wasser zusammengeknetet in Gestalt von Kügelchen; sowohl die alkalischen wie die sauren nahmen sie schon am zweiten Tag sehr gerne an. Für hinreichendes Trinkwasser wurde ständig gesorgt.

Die Beeinflussung des Säurebasengleichgewichtes haben wir in diesen Versuchen deswegen durch Veränderung der Reaktion der Nahrung bewirkt, abweichend von unseren bisherigen Versuchen, weil die jungen Ratten so klein waren, daß man sie nicht hätte sondieren können. Daß es aber auch so gelang, die Reaktion zu verändern, haben Stichproben gezeigt, in denen wir die H-Ionenkonzentration des Blutes der Tiere bestimmten. Auch dies ist keine leichte Aufgabe, teils weil Rattenblut schnell gerinnt, teils wegen der geringen Menge des Blutes, weswegen wir zu der Art der Blutentnahme unsere Zuflucht nahmen, daß wir die Ratte rasch dekapitierten, das Blut in einem Spitzglas mit Paraffinöl auffingen und das am Boden angesammelte Blut mit der Spritze aufzogen. Die so erhaltenen Resultate bewegten sich um  $p_H = 7,68$  resp. 7,54 herum. Das Körpergewicht der Tiere wurde wöchentlich bestimmt und der Zuwachs, in Prozenten des Anfangsgewichtes ausgedrückt, in Tabellen und Kurven registriert. Im ganzen haben wir 9 Versuchsreihen ausgeführt, in denen jeder die Entwicklung von drei gesäuerten und drei alkalisierten Tieren verfolgt wurde. Die Prozentzahlen, die das Wachstum der Tiere anzeigen, sind in der Tabelle 33 enthalten:

Tabelle 33 a.

Gruppe	Vor dem Versuch	1.		2.		3.		4.		5.	
		Woche									
	g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	40	38	- 5	50,1	25,2	64,3	60,7	87,6	119	95,7	139
	40	35,5	-11,3	50,6	26,5	71,7	79,3	95,4	138,5	95,5	138,7
	35,5	32,8	- 7,6	48,3	36,1	65,9	85,7	84	136,5	104,3	194
Alkalisch	38,5	40,1	4,2	53,3	38,4	78	102,5	102,6	166,2	113,4	194,1
	41	41,2	0,5	58,8	43,4	85,8	109,2	113,5	177	124	202
	31,5	23,2	-26,8	28,1	-10,8	44,5	41,5	56,5	79,4	66,5	111

Tabelle 33 b.

Gruppe	Vor dem Versuch	1.		2.		3.		4.	
		Woche							
	g	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	54,8	57,2	4,4	71,1	29,8	88,6	61,7	102	86
	54	56,9	5,4	71,1	31,7	88,8	64,5	103,8	92,2
	48,8	49,5	1,4	63,2	29,5	74,3	52,2	88,2	80,7
Alkalisch	52,3	56,6	8,2	57,2	9,4	69,3	32,5	77,8	48,7
	52,8	56,7	7,4	59,3	12,3	77,6	47	74,8	41,7
	53,8	61	13,4	61	13,4	89,2	65,7	97,1	80,5

Tabelle 33 e.

Gruppe	Vor dem Versuch	1.		2.		3.		4.		5.		6.	
		Woche											
	g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	23,6	29,8	25,4	42,2	78,8	52,2	121,3	59	150	61,5	161	72,2	203
	26,6	30	12,8	51	91,8	64,5	142,5	72	171	77	189	97,2	263
	27,8	34,9	25,3	49,5	78	59	112,3	68,3	146	71	155	89,5	222
Alkalisch	26,9	31,8	18,2	47,2	85,5	63,7	136,8	80,5	199	80,5	199	93	246
	23,3	30,5	30,9	48,8	109,5	63,6	184,5	78,5	236,5	79,5	241	98	320
	28,8	41,9	45,5	59,5	106,5	79	180,5	98	240	101	250	119,5	313

Tabelle 33 f.

Gruppe	Vor dem Versuch	1.		2.		3.		4.	
		Woche							
	g	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	32,3	42,7	32,2	52,2	61,6	66,5	106	50	54,8
	32,8	44,3	35,1	50,8	59,7	63,5	93,5	49,5	50,9
	31,8	46	44,7	52	63,5	65	104	52	63,5
Alkalisch	32,3	43	33,1	57,5	78	70	116,7	72,5	124,5
	32,2	45,2	40,3	64,4	100	72,6	125,2	67,4	109,2
	35,1	48,5	38,2	68,3	94,7	76,3	117,2	70	99,5

Tabelle 33c.

Gruppe	Vor dem Versuch	Woche															
		1.		2.		3.		4.		5.		6.		7.		8.	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	38,3	40,3	5,22	52,1	36	59	54,1	70	82,5	79,5	107	81,3	112,3	92	140	92	141
	35,6	38	6,7	45,7	28,4	54	51,7	63	77	74	107,8	72	102,3	90	152,7	98	175
	34,5	37,5	8,7	47,2	36,8	52,5	52,2	60,3	74,8	69	100	73	115,5	90	159,4	93,5	171
Alkalisches	32,2	36,3	12,7	45,9	42,5	56,3	74,7	60	86,3	67,5	109,5	76,5	137,5	88	173,3	91,5	184
	37,1	46,1	24,2	62,7	69	71,5	92,7	75	102	80,4	116,7	91	145,2	97	161,5	102	175
	37,5	42,5	13,3	56,9	51,2	76,4	108	85	126,7	84	124	100	166,7	114	204	128,5	242,3

Tabelle 33d.

Gruppe	Vor dem Versuch	Woche															
		1.		2.		3.		4.		5.		6.		7.		8.	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	24,7	29,7	20,2	39,8	61,2	51,6	109	73	195,5	84	240	95	285	116	370	126	410
	28,7	33,3	16	43,3	50,8	52	81,2	68,5	138,8	78	171,7	87,6	202,5	114	308	114	308
Alkalisches	30,2	37,6	24,5	41,5	37,4	59	95,3	87	188	95,2	275	100,5	231,2	112	270,5	107	252
	30	38,2	22,3	43,9	46,4	67,5	125	97,5	222,5	104	246,2	114,5	280,4	126	320	128	326

Tabelle 33g.

Gruppe	Vor dem Versuch	1.		2.		3.		4.		5.		6.	
		Woche											
	g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	19,7	18,7	-5,1	29	47,2	26,5	34,5	37,3	89,4	52,3	165,5	65	230
	21,7	20,7	-4,6	31,5	45,2	29,4	35,5	40,3	85,7	52,3	141	61,4	183
	19	18,5	-2,6	26	36,4	22,2	16,8	32	68,5	45	137	48	153
Alkalisch	19,5	21,2	8,7	30,5	56,5	31,6	62	43,7	124	54	177	64	224
	21,5	23,5	9,3	29,4	36,7	31,8	48	40	86	54,4	153	61,5	186
	21	23,4	11,4	36,7	74,7	36,7	74,7	40,5	93	53,3	154	57,5	174

Tabelle 33h.

Gruppe	Vor dem Versuch	1.		2.		3.		4.		5.	
		Woche									
	g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	30	32	6,7	37	23,3	43	43,3	48	60	53	76,7
	30	34	13,3	43	43,3	47	56,6	55	83,3	58	93,4
	32	34	6,3	40	25	46	43,7	55	71,8	56	75
Alkalisch	31	38	22,3	47	51,6	54	74,2	59	90	63	103,2
	31	43	38,8	57	84	55	77,4	59	90	64	106,2
	29	37	27,6	45	55,2	51	75,8	56	93	63	117

Tabelle 33i.

Gruppe	Vor dem Versuch	1.		2.		3.		4.		5.	
		Woche									
	g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Sauer	31	31	0	34	9,7	42	35,5	47	51,6	51	64,5
	32	33	3,6	40	25	49	53,2	55	71,8	62	93,7
	33	34	3	40	21,2	47	42,5	54	63,7	60	82
Alkalisch	33	41	24,2	45	36,4	59	78,8	62	88	73	121
	32	36	12,5	36	12,5	42	31,2	45	40,7	47	46,9
	31	35	12,9	38	22,6	50	61,3	56	80,7	59	89,8

Überblicken wir das Ergebnis dieser Messungen, so sehen wir, daß die Zunahme des Körpergewichtes der alkalisch ernährten Tiere im allgemeinen größer ist als die der sauer ernährten. Nur in zwei Versuchsreihen, in der zweiten und vierten, nahmen die sauer gehaltenen Tiere rascher zu, und auch von diesen zeigen die der vierten Reihe erst von der zehnten Woche an dieses abweichende Verhalten; in der achten ist noch das Wachstum der alkalischen stärker. Berechnen wir nun

die Mittelwerte aus den Wachstumswerten sämtlicher sauer und alkalisch ernährten Tiere, so verhalten sich diese mittleren Wachstumswerte wie 155 zu 167. *Die alkalisierten Tiere sind also um 8% stärker gewachsen als die gesäuerten.*

Wir mußten die Frage aufwerfen, ob die stärkere Gewichtszunahme der alkalisierten Tiere nicht auf Zurückhaltung von Wasser beruht. Um dies zu entscheiden, gaben wir je 5 sauer und alkalisch ernährten Ratten nach 12stündigem Hungern 1—2 mg Euphyllin unter die Haut. Vor der Einspritzung, sowie 6 Stunden danach wurden die Tiere gewogen: der Gewichtsverlust betrug, in Prozenten des ursprünglichen Körpergewichtes ausgedrückt, 7,7% bei der sauren, 7,8 bei der alkalischen Gruppe. Hiernach scheint es unzweifelhaft, daß die alkalischen Tiere kein Wasser in wesentlicher Menge zurückgehalten hatten und ihre Mehrzunahme nicht von Wasserretention hergerührt hat. Hierfür sprechen übrigens auch die unten mitzuteilenden Verhältnisse ihrer Knochen, die dafür zeugen, daß das Knochensystem der alkalischen Tiere besser entwickelt ist.

Es entsteht nun die Frage, auf welche Einflüsse dieses stärkere Wachstum der alkalischen Tiere zurückzuführen ist. Schon oben ist bemerkt worden, daß die Reaktion des Milieus unstreitig Einfluß hat auf die biologischen Vorgänge in den Zellen, was allein schon hinreichte, das raschere Wachstum und die raschere Vermehrung der Zellen der alkalischen Tiere zu erklären. Denkbar ist es jedoch, da das Wachstum unter hormonalen Einflüssen vor sich geht, daß die Reaktionsveränderung des Milieus die Wirkung der Hormone modifiziert. Selbst daran konnte gedacht werden, daß die Alkalisierung und Säuerung die Entwicklung der endokrinen Drüsen und dadurch auch die Menge der Wachstumshormone beeinflusst. Daß die Wirkung der Hormone von Konzentrationsveränderungen der H-Ionen nicht unabhängig ist, wird durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt. Ob eine verschiedene Entwicklung der innersekretorischen Drüsen hier im Spiele ist, suchte einer der Ärzte der Klinik, Dr. PILAU, in Erfahrung zu bringen, indem er die Entwicklung der endokrinen Organe von Tieren beobachtete, die Nahrung verschiedener Reaktion erhielten. Diese Untersuchungen sind jedoch ohne wesentliches Ergebnis geblieben — was freilich nicht ausschließt, daß in der Größe dieser Organe bei sauren und alkalischen Tieren gewisse Unterschiede bestehen könnten. Diese innersekretorischen Organe der an sich schon kleinen Tiere sind ungemein winzig, sie lassen sich von dem umgebenden Binde- und Fettgewebe schwer ganz exakt säubern, so daß diese Gewebe das ohnehin kleine Gewicht wesentlich beeinflussen können.

Schon oben ist erwähnt worden, daß wir bei der Beurteilung des Wachstums der Tiere das Verhalten des Knochensystems sehr wesentlich mit beachtet haben. Welche Unterschiede in dieser Beziehung zwischen den einzelnen Tiergruppen hervortraten, konnte durch Röntgenphotographien je eines Paares von Tieren am besten vor Augen geführt werden.

Eines von diesen reproduzieren wir hier (Abb. 46); das linke Tier ist das alkalisierte, das rechte das gesäuerte. Sie waren gleichen Alters und hatten gleich lange saure und alkalische Nahrung erhalten. Schon der bloße Anblick lehrt, um wieviel größer, stärker, besser entwickelt das Knochensystem der bei alkalischer Nahrung aufgewachsenen Tiere war als das der sauer gefütterten. Wegen der Jugend und des geringen Kalkgehaltes der Knochen sind Strukturveränderungen an den Bildern nicht recht zu sehen. Von diesen geben jedoch die histologischen Untersuchungen ein deutliches Bild.

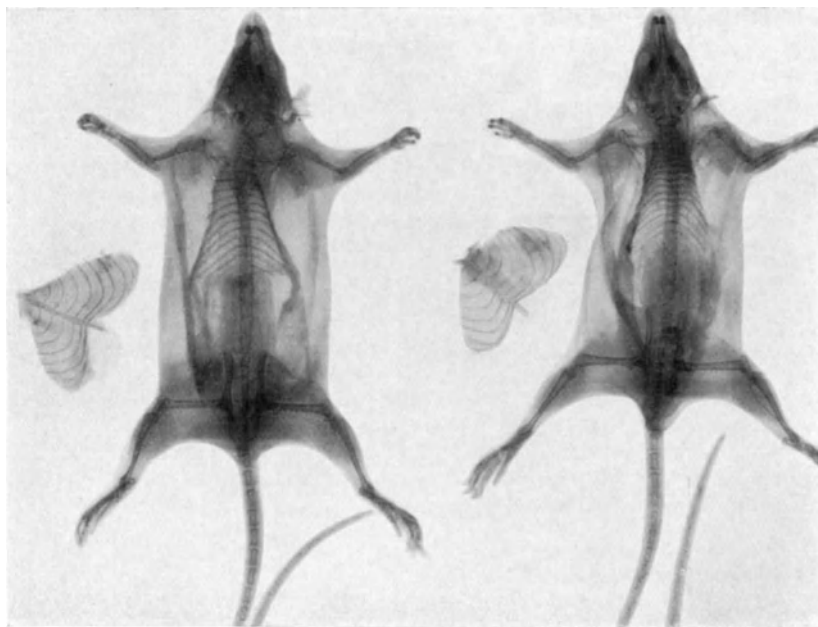


Abb. 46. Knochensystem einer alkalischen (links) und einer gesäuerten (rechts) Ratte.

Diese haben wir, gleichfalls unter Herrn Dr. PILAUS Mitwirkung, an 14 Tieren ausgeführt, wovon 7 bei saurer, 7 bei alkalischer Nahrung aufgewachsen waren. Die Nahrung der Tiere hatte aus den gleichen Stoffen bestanden wie oben. Die zur histologischen Untersuchung bestimmten Tiere haben wir in verschiedenem Alter getötet, 2, 3, 4, spätestens 6 Wochen nach dem Beginn der Ernährung mit dem Salzgemisch (am Anfang dieser Ernährung waren die Tiere 23—25 Tage alt). Die Knochen wurden nach der Tötung der Tiere sofort in Formalin fixiert und in Gelatine eingebettet, worauf Gefrierschnitte daraus hergestellt wurden; so gelang es, Präparate von 10—15 Mikren Dicke zu gewinnen, die wir zum einen Teil mit Hämatoxylineosin färbten, zum andern nach KOSSA mit Silbernitrat imprägnierten. Die histo-



logische Untersuchung der Knochen dieser 14 Tiere ergab folgende Resultate.

1. Tier, 42 g schwer, 39 Tage alt, gesäuert. Breite Wachstumszone. Der Kalk findet sich zum größeren Teil nicht unmittelbar an der Wachstumszone, sondern eher in etwas größerer Entfernung, im Markraume. An einer gewissen Grenze hört er jedoch nach dem Markraume zu auf, und jenseits davon wird dieser nicht mehr von Balken durchzogen. Die Knochensubstanz der Diaphyse ist dünn, außer der Corticalis kaum einige Balken. In beiden Kondylen schwammartig angeordnete dünne Balken. In der Verknöcherungslinie unregelmäßig stehende kleine Knorpelzellen mit hellem Kerne und schmale Protoplasmasaum. Der Kalk erstreckt sich von den Rändern nur einige Knorpelzellen weit nach innen.

2. Tier, 51 g schwer, 39 Tage alt, alkalisiert. Breite, ziemlich unregelmäßig verlaufende Verknöcherungslinie. Weiter entfernt von dieser größere Kalkbalken, die sich auch tiefer nach dem Zentrum der Diaphyse zu finden. Die Corticalis ist schmal, daneben jedoch Balken in dickerer Schicht. In der Verknöcherungslinie größtenteils längs angeordnete Knorpelzellen, mit dunklem Kerne und schmale Protoplasmasaum. Von den Rändern 3—4 Knorpelzellen weit nach innen reichende Kalkablagerung.

3. Tier, 63 g schwer, 43 Tage alt, gesäuert. Mittelbreite Verknöcherungslinie. Dieser entlang ein schmaler Streifen dünner Kalkbalken, die zum größeren Teil an den Randpartien sitzen. Die Rindensubstanz der Diaphyse ist breiter und schwammig. Im Zentrum der Diaphyse sind keine Balken vorhanden. In der Epiphyse der Wachstumszone entlang, sowie auch nach dem Zentrum hin nur wenige, schmale Kalkbalken. Die Knorpelzellen sind rundlich, ihre Kerne sind nicht scharf begrenzt, ihr Plasma ist dunkel. Der Wachstumszone entlang 3—4 Zellen hoch reichende Kalkausscheidung, dazwischen zugrunde gehende Knorpelzellen.

4. Tier, 69 g schwer, 43 Tage alt, alkalisiert. Mittelbreite Verknöcherungslinie. In der Diaphyse sind in breiter Schicht nach unten reichend größere, dünne Knochenbalken gelagert. Auch an der Peripherie sowie in der Mitte der Epiphyse dünne Knochenbalken. Die Corticalis der Diaphyse ist deutlich. In der Verknöcherungslinie große Knorpelzellen mit hellem Plasma, die sich zu Reihen geordnet haben. Ihre Kerngrenzen sind ziemlich scharf, am Rande 4—5 Zellen weit nach innen reichende Kalkablagerung.

5. Tier, 68 g schwer, 53 Tage alt, alkalisiert. Mittelbreite Verknöcherungslinie, die sich stellenweise zu einer ganz schmalen Schicht zusammenzieht. Der Kalk lagert sich zum größeren Teil der Verknöcherungslinie entlang, hauptsächlich an den Teilen nach der Rindensubstanz der Diaphyse zu. Die Rindensubstanz ist kompakt, daneben liegen schwammartige dünne Balken, die stellenweise auch die Marksubstanz durchwuchern. Die Knorpelzellen sind in der Verknöcherungslinie ziemlich regelmäßig angeordnet, mittelgroß, ihr Plasma ist blaß, den Farbstoff nehmen sie nicht kräftig auf, ihre Kerngrenze ist stellenweise nicht deutlich. An den Randpartien ist die Kalkausscheidung 3—4 Zellen hoch zu finden.

6. Tier, 57 g schwer, 53 Tage alt, gesäuert. Breite Wachstumszone, neben der sich nach der Diaphyse zu dünne Kalkbalken in schmaler Schicht lagern und gegen die Mitte der Diaphyse hin aufhören. Die Rindensubstanz der Diaphyse ist schmal, nach der Marksubstanz hin um einige Balken verbreitert. Im Zentrum der Diaphyse enthält die Marksubstanz keine Balken. In der Epiphyse nur wenig Kalk, der gegen die Ränder zu Platz nimmt. Die Knorpelzellen sind in der Wachstumszone reihenweis angeordnet. In den Reihen aber bilden sie noch Gruppen. Ihr Plasma ist dunkel, ihre Kerne sind mittelgroß, am Rande reicht der Kalk, der sich mit Hämatoxylin blau färbt, einige Zellen weit hinauf.

7. Tier, 34 g schwer, 54 Tage alt, gesäuert. Das Knochensystem des Tieres ist sehr in der Entwicklung zurück. Sein Körpergewicht sehr gering für sein Alter. Kalk findet sich kaum in seinen Knochen. Die Wachstumszone bildet keine

regelmäßige Linie, ist ungleichmäßig, stellenweise sehr breit. Kalk in der Corticalis der Diaphyse und unmittelbar neben der Wachstumszone. Knochenbalken sind in der Diaphyse nur am peripherischen Teile zu finden. Auch die Epiphyse ist sehr knochenarm. In den Knorpelzellen der Wachstumszone ist das Plasma zum größeren Teile dunkel, die Anordnung der Zellen ist nur stellenweise maiskornartig, es gibt auch Stellen, wo sie völlig zerstreut liegen. Die Kerne sind klein, geschrumpft, am Rande Kalkausscheidung, einige Zellen weit nach innen reichend.

8. Tier, 68 g schwer, 54 Tage alt, alkalisiert. (Bei der Sektion fanden wir an den beiden Seiten des Halses je eine eitrige Tasche.) Die Wachstumszone ist breit, größtenteils gleichmäßig, Kalkbalken lagern sich besonders der Wachstumszone entlang, hier und da parallele Reihen bildend. Die Rindensubstanz der Diaphyse ist größtenteils kompakt, mit einigen übergreifenden Balken. An der Peripherie der Epiphyse, sowie auch in ihrem Zentrum mittelstarke Kalkbalken. In der Wachstumslinie bilden die Knorpelzellen Längsreihen, ihr Plasma ist hell, enthält einen scharf begrenzten Kern. Am Rande Kalkablagerung, die einige Zellen weit nach innen reicht.

9. Tier, 56 g schwer, 56 Tage alt, gesäuert. Schmale, im ganzen gleichmäßige Wachstumszone, der entlang, sowie auch ein wenig nach dem Zentrum der Diaphyse zu, dünne Knochenbalken liegen, die im Zentrum selbst weniger zahlreich zu finden sind. Die Rindensubstanz der Diaphyse ist schwammig. In der Epiphyse, der Wachstumszone entlang, ein wenig Kalk, in der Substanz selbst etliche dickere Balken. Die Knorpelzellen der Wachstumszone sind zu Längsreihen geordnet, ihr Plasma färbt sich stark; verschwommene Kerngrenzen, am Rande findet sich Kalkablagerung kaum zwischen einigen Zellen.

10. Tier, 77 g schwer, 56 Tage alt, alkalisiert. Gleichmäßige, lineare Wachstumszone, der entlang sich viel Kalk abgelagert hat. Dieser reicht in die Substanz der Diaphyse hinein. Die Corticales sind breit, durch Knochenbalken miteinander verbunden. In der Epiphyse der Wachstumszone entlang starke Kalkablagerung, in ihrer Substanz dicke Balken. Die Knorpelzellen der Wachstumszone sind groß, in Reihen geordnet, mit dunklem, den Farbstoff gut aufnehmendem Plasma und scharfen Kerngrenzen. Von der Diaphyse her dringt der Kalk tief zwischen die Knorpelzellen hinauf.

11. Tier, 95 g schwer, 68 Tage alt, gesäuert. Mittelbreite Wachstumszone, von der nach der Diaphyse zu in schmalen Streifen sehr dünne Kalkbalken zu finden sind, die sich stellenweise verdicken. Diese Balken lagern besonders an den Randpartien, nach dem Zentrum der Diaphyse brechen sie nicht durch. Die Rindensubstanz der Diaphyse ist zum größeren Teil spongios. Von der Epiphyse her der Wachstumszone entlang, sowie auch weiter nach innen zu in der Substanz der Epiphyse wenige Kalkbalken. Die Knorpelzellen der Wachstumszone stehen größtenteils in Reihen, dicht aneinander gedrängt, mit zahlreichen Zellen in jeder Längsreihe; ihr Plasma ist klein, dunkel, ihr Kern klein, geschrumpft, die Zellen machen kaum den Eindruck von Knorpelzellen. An den Randpartien unregelmäßige, schwach gefärbte Kalkablagerung, die nur zwischen einigen Knorpelzellen zu finden ist.

12. Tier, 94 g schwer, 68 Tage alt, gesäuert. Breite, unregelmäßige Wachstumszone. In dem Teile der Diaphyse nah an der Wachstumszone ein schmaler Streifen dünner Kalkbalken, die sich größtenteils erst nach der Corticalis zu verdicken. Im mittleren Teil der Diaphyse dünne, spongiöse Corticalis; Kalkbalken quer durchs Mark finden sich nicht. In der Epiphyse ist in dem Teile nahe der Wachstumszone nur geringe Verkalkung zu beobachten, die nicht kontinuierlich ist; in der Substanz der Epiphyse selbst nur wenige Kalkbalken. Die Knorpelzellen der Wachstumszone ordnen sich nur stellenweise zu Längsreihen, zum großen Teile stehen sie regellos; die Zahl der Knorpelzellen in je einer Längsreihe ist bedeutend. Ihr Plasma ist klein, dunkel, ihr Kern geschrumpft, klein, ohne scharfen Rand. Die Kalkbalken brechen unregelmäßig zwischen die Knorpelzellen ein (s. Abb. 47 u. 48).

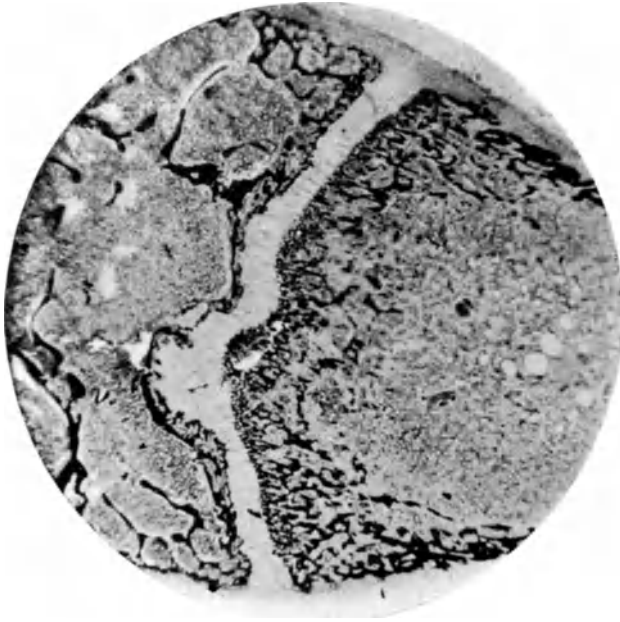


Abb. 47. Nach Kossa mit Silber imprägniertes Präparat aus der Femurepiphyse eines gesäuerten Tieres.

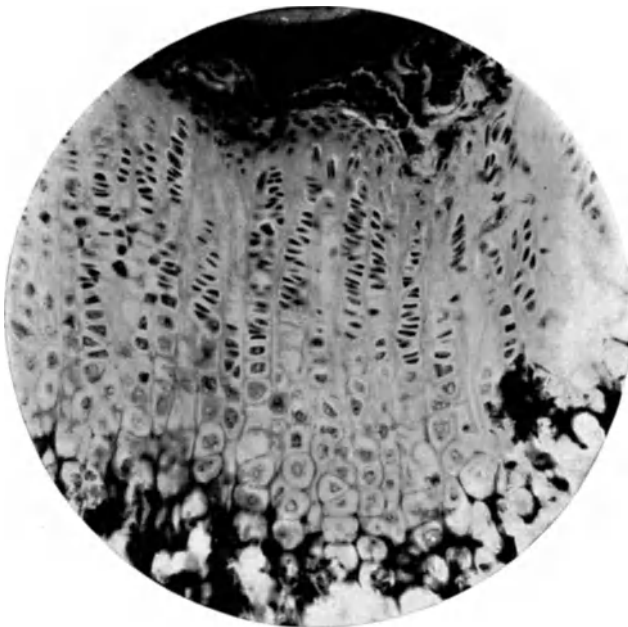


Abb. 48. Knorpelzellen beim gesäuerten Tier.

13. Tier, 115 g schwer, 68 Tage alt, alkalisiert. Die Wachstumszone ist gleichmäßig, schmal, regelmäßig, linear. Der Zone entlang sieht man in der Diaphyse eine breite Schicht ausgesprochener Kalkablagerung und dicker Knochenbalken, die stellenweise selbst nach dem Zentrum der Diaphyse zu das Mark überqueren. Die Rindensubstanz der Diaphyse besteht aus einem kompakten und einem spongiösen Teil. In der Epiphyse gleichmäßige Kalkablagerung der Wachstumszone entlang; in der Substanz selbst dicke Balken. In der Wachstumszone sind die Knorpelzellen längs gereiht, je eine Längsreihe enthält nur wenige Zellen, die groß sind, gequollen erscheinen, mit hellem Plasma und gut gefärbtem, scharfrandigem Kerne. An den Rändern, zwischen den zur Resorption sich anschickenden Knorpelzellen findet sich der Kalk tief und bis zu gleichmäßiger Höhe niedergeschlagen (s. Abb. 49 u. 50).

14. Tier, 89 g schwer, 68 Tage alt, alkalisiert. Schmale Wachstumszone, der entlang, sowie in der ganzen Substanz der Diaphyse gleichmäßig gelagerte Kalkbalken liegen, die nur den mittleren Teil frei lassen. Die Rindensubstanz ist kompakt, mit scharfem Rande. In der Epiphyse sind peripherisch in größerer, zentral in geringerer Zahl Kalkbalken zu finden. In der Wachstumszone wenige Knorpelzellen, zum größerer Teil reihenweise; ihr Plasma ist klein, die Kernkontur ziemlich scharf. Am Rande Kalkablagerung, 5—6 Knorpelzellen weit nach innen reichend.

Aus diesen Protokollen ist in bezug auf den Unterschied im Kalkgehalte der Knochen zu entnehmen, daß bei den alkalisierten Tieren die Resorption der Knorpelzellen und die Ablagerung der Kalksalze stärker ist, die Verkalkung weiter fortgeschritten, besonders in der Wachstumszone. Bei der Verknöcherung von der Markhöhle her kommt dies weniger zum Ausdruck. Der gebildete Kalk nimmt im peripheren Teile der Diaphyse, namentlich der Wachstumszone entlang, bei alkalisierten Tieren einen breiteren Streifen ein, geht viel mehr in die Breite. Die Kalkbalken sind bei gesäuerten Tieren graziler, bei alkalisierten erreichen sie größere Dicke. Der Kalk lagert sich bei alkalisierten Tieren der Wachstumszone entlang in regelmäßiger Kontinuität ab, bei gesäuerten ist die Kontinuität stellenweise unterbrochen, die Ablagerung findet nur in schmalerer Schicht statt. Die Rindensubstanz der Diaphyse ist bei alkalisierten Tieren dicker, nach dem Markraume zu wird sie stellenweise von Knochenbalken begleitet, die ihn hie und da auch quer durchziehen. Bei sauren Tieren finden wir meist nur eine einfache kompakte oder spongiöse Corticalis, ab und zu von Kalkbalken begleitet, die die Markhöhle nur im seltensten Falle durchqueren. Der Kalkgehalt der Epiphyse ist an der Wachstumszone dem der Diaphyse ähnlich; im Zentrum der Epiphyse haben wir keine größeren Unterschiede gefunden. Die angegebenen Differenzen werden von den Mikrographien Abb. 47 und 49 gut veranschaulicht.

Das Mikrophotogramm der Abb. 47 ist von der unteren Femurepiphyse des 12. Tieres aufgenommen worden, nachdem wir diese, gehörig vorbereitet, mit der Kossaschen Silberimprägnationsmethode gefärbt hatten. Abb. 49 zeigt das Mikrophotogramm von der unteren Femurepiphyse des 13. Tieres, ähnlich behandelt. Beide Bilder sind bereits bei der Darstellung der einzelnen Fälle ausführlich beschrieben worden; hier soll nur der Unterschied zwischen den beiden Knochen



Abb. 49. Nach Kossa mit Silber imprägniertes Präparat aus der Femurepiphyse eines alkalisierten Tieres.

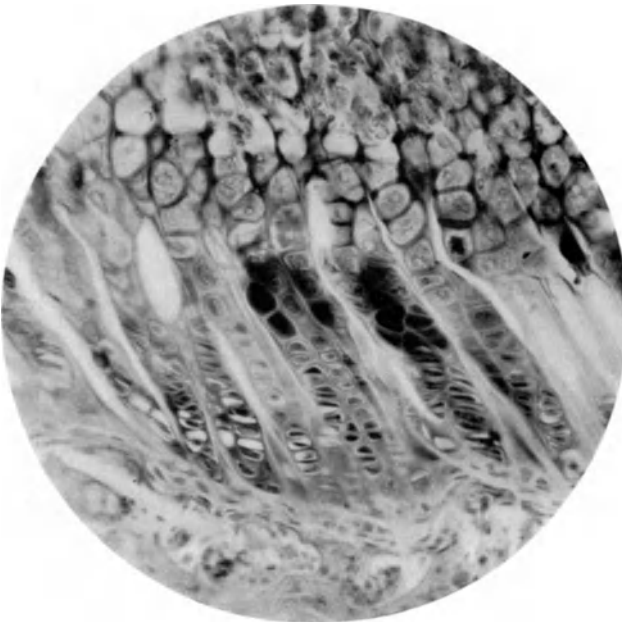


Abb. 50. Knorpelzellen beim alkalisierten Tier.

hervorgehoben werden. Die erste auffällige Differenz besteht in dem unordentlichen Verlauf der Wachstumszone beim gesäuerten Tier; während sie beim alkalisierten gleichmäßig, regelmäßig, schmal ist, zeigt sie sich beim gesäuerten als ungleichmäßige Linie, die sich an einer Stelle stark verbreitert. Der Kalkniederschlag an der Wachstumszone ist beim alkalisierten massenhafter, breiter, die Kalkbalken fließen mehr zusammen, sind nicht so lückenhaft und finden sich in einem größeren Gebiete der Diaphyse. Bei gesäuerten Tieren begegnen sie uns in der Hauptsache nur an der Wachstumszone und den Rindenschichten entlang.

Sehr ausgesprochen sind die Unterschiede an den Knorpelzellen. Diese zeigen bei alkalischen Tieren größtenteils geordnetere Reihen und sind viel weniger zahlreich vorhanden, allem Anscheine nach deswegen, weil sie zum größeren Teile schon resorbiert sind und sich zu Knochensubstanz umgewandelt haben. Bei sauren Tieren ist die Zahl der Knorpelzellen in der Wachstumszone groß. Nur ein Teil ist zu Reihen geordnet, andere erscheinen noch in Gruppen gelagert. Betrachten wir die einzelnen Zellen für sich, so bemerken wir ebenfalls große Unterschiede. Die alkalischen Zellen sind größer, rundlicher, ihr Plasma ist hell, nimmt einen größeren Teil der Zelle ein als in den sauren Zellen; ihr Kern färbt sich gut mit Hämatoxylin, ihre Begrenzung ist scharf. Die sauren Zellen sind klein, pyknotisch, ihr Plasma ist klein, färbt sich dunkel und fließt mit dem kleinen Kerne zusammen, dessen Kontur nicht gut zu sehen ist. Die Färbung des Kernes mit Hämatoxylin ist schwach. Die sauren Zellen zeigen einen wesentlich geringeren Grad der Entwicklung.

Diese Unterschiede kommen in den Mikrogrammen der Abb. 48 und 50 gut zum Ausdruck, die Aufnahmen von Hämatoxylin-Eosinpräparaten aus der unteren Femurepiphyse des 12. und 13. Tieres sind. Wir sehen hier die bedeutendere Größe der alkalischen Zellen, die Breite ihres Plasmas, die scharfen Kernkonturen, die geringere Zahl der Zellen in der Wachstumszone, und an den Randpartien die gleichmäßige Ausscheidung des Kalkes, die weiter zwischen den Zellen hinaufreicht. Die sauren Zellen sind klein, ihr Kern ist geschrumpft, ihre Begrenzung nicht scharf, die Wachstumszone führt solche Zellen in großer Zahl; die Kalkpräzipitation an den Randpartien ist ungleichmäßig und reicht viel weniger weit zwischen die Knorpelzellen hinauf. Die Zellen sind nur in geringerem Grade zur Resorption vorbereitet. Die Bereitschaft dazu ist nur an einigen Randzellen zu sehen.

Es entstand nun selbstverständlich die Frage, welche Rolle die Veränderungen der Körperreaktion bei dieser Verschiedenheit der Knochenbildung spielen. Diese Frage drängt sich um so mehr auf, als die Ergebnisse dieser Untersuchungen über die Knochenentwicklung in gewissem Gegensatz zu stehen scheinen zu einzelnen Resultaten, die wir im Rahmen dieser Arbeit schon mitgeteilt haben. So haben

wir durch eigene Untersuchungen gefunden, daß sich bei Tieren, die an experimenteller Tuberkulose verendeten, die tuberkulöse Verkalkung früher und stärker da fand, wo wir das Säurebasengleichgewicht in saurer Richtung verschoben hatten, als wo alkalisiert wurde. Im 4. Kapitel haben wir die Untersuchungen von KUBÁNYI angeführt, der die Callusbildung von Meerschweinchen bei verschiedener Veränderung der Körperreaktion studierte und fand, daß in der ersten Zeit der Callusbildung die Calli der alkalischen Tiere die größeren, später die der sauren die kalkreicheren sind. Ähnliches haben auch die Versuche von ABDERHALDEN ergeben, daß nämlich der Röntgenshatten der Calli von sauer ernährten Tieren intensiver, ihr Callus also kalkreicher ist, als der von alkalisch ernährten. Im Gegensatz zu diesen Resultaten haben unsere eigenen Wachstumsversuche gezeigt, daß die Knochenbildung der alkalischen Tiere — auch was die Kalkablagerung betrifft — günstiger ist als die der sauren. In ähnlichem Sinne sprechen auch die Untersuchungen von RABL, der gefunden hat, daß die Knochencalli der alkalischen Tiere früher kalkhaltig werden, in denen der sauren hingegen eine große Masse von Knorpelzellen bemerkbar ist. In einer gewissen Beziehung steht diese Frage auch zum Problem der Rachitis, in deren Theorie die Schlagwörter Acidose und Alkalose abwechseln. Sicher ist, daß die saure Reaktion der Bindung des Calciums keinen Vorschub leistet, und so lag der Gedanke nahe, daß jene acidotischen Erscheinungen, die FREUDENBERG und GYÖRGY sowie auch andere bei Rachitis festgestellt haben, irgendwie mit der mangelhaften Kalkablagerung ursächlich zusammenhängen. Gegen einen solchen Kausalzusammenhang sprechen jedoch zahlreiche Beobachtungen, abgesehen davon, daß sich nicht alle Untersucher von jener Acidose haben überzeugen können. So führt Säuerung von Tieren nicht zu Rachitis, sondern eher noch zu Osteoporose, einer Veränderung, deren Wesen nicht im Calciummangel besteht. Acidotische Zustände von Kindern führen nicht zu Rachitis, und mit Alkalien läßt sich die Rachitis nicht heilen. Übrigens vertreten auch FREUDENBERG und GYÖRGY selbst die Ansicht, daß die Acidose der Rachitiker nicht Ursache, sondern eher Folge ist, so daß ihre Knochenveränderungen nicht ausschließlich von ihr herrühren können.

Wir möchten hier bemerken, daß der Ausdruck Acidose in diesen Fällen nicht ganz glücklich gewählt ist. Den Schluß auf Acidose zieht die Mehrzahl der Autoren in diesen Fällen aus dem verminderten Bicarbonatgehalte des Blutes und dem gesteigerten Säuregehalte des Harnes. Sowohl die Alkalireserve als die Tätigkeit der Nieren wirken an der Regulation des Säurebasengleichgewichtes mit, und sie dienen gerade dem Zweck, eine Schädigung des Körpers durch die gesteigerte Säuremenge zu verhüten; solange also die Alkalireserve und die Ausscheidung durch die Nieren ausreichen, eine bestimmte konstante Reaktion des Blutes, der Gewebe und der Gewebssäfte aufrechtzuerhalten,

kann von Acidose eigentlich nicht die Rede sein, und man kann sich auch schwer vorstellen, daß dieser Zustand den Organismus durch Säurewirkung sollte schädigen können. Von Acidose können wir also eigentlich nur dann reden, wenn wir die aktuelle Reaktion des Blutes nach der sauren Seite verschoben finden. Solche Untersuchungen über den  $p_{\text{H}}$ -Wert des Blutes bei Rachitikern liegen verhältnismäßig wenig vor und auch die vorhandenen sprechen nicht für Acidose bei Rachitis (PFAUNDLER, GYÖRGY, KAPPES u. KRUSE), ja BOSSÁNYI hat in einem Falle sogar Alkalose gefunden.

So können wir also sagen, daß die Bedeutung der Körperreaktion für die Pathologie der Rachitis nicht geklärt ist.

Wie steht es nun mit der Rolle der Körperreaktion bei der Knochenbildung, und zwar bei der Entstehung der neuen Knochen einerseits, der des Callus andererseits, und wie steht es damit bei sonstigen Verkalkungen (Tuberkulose)? Die Angaben hierüber stimmen nicht ganz überein. Vielleicht lassen sich aber diese divergierenden Resultate auf einen gemeinsamen Nenner bringen, wenn wir die Vorgänge der Verknöcherung und den Einfluß der Körperreaktion näher ins Auge fassen. Lange Zeit suchte man den Grund der Anomalien des Verknöcherungsvorganges ausschließlich in Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels. Die ausgezeichneten Untersuchungen von FREUDENBERG und GYÖRGY waren es, die darauf hingewiesen haben, daß diese Frage nicht den Mineralstoffwechsel allein betrifft, sondern daß außerdem auch der Stoffwechsel der Gewebe und ihre Lebensfähigkeit bei der Verkalkung mitspielt. Die Autoren zeigten, daß es sowohl im Knochen als in anderen Geweben dann zur Kalkablagerung kommt, wenn die Lebensfähigkeit der Gewebe aufgehoben ist. Mittelbar war dies in der Embryologie und in der Pathologie schon bekannt. Aus der Histologie der Knochenentwicklung wissen wir, daß vor der Ablagerung des Kalkes die Knorpelzellen zugrunde gehen, und auch aus der Pathologie ist es bekannt, daß die Nekrobiose der Gewebe mit am meisten zur Verkalkung disponiert. Wollen wir also die Wirkung irgendeines Umstandes auf die Kalkablagerung erforschen, so haben wir nicht nur zu berücksichtigen, wie dieser auf den Calcium- und Phosphatstoffwechsel wirkt, sondern auch, wie er auf die Gewebe wirkt. Die Embryologie hat die Frage dahin entschieden, daß sich die Knorpelzellen nicht zu Knochenzellen umwandeln, sondern zugrunde gehen und die Knochenzellen anderen Ursprunges sind. Das Schicksal der Knorpelzellen ist also der Untergang, und zwischen diesen untergegangenen Knorpelzellen lagert sich der Kalk ab. Diesem Untergange der Knorpelzellen geht ein degenerativer Prozeß voraus, vor dessen Auftreten eine starke Wucherung der Knorpelzellen zu sehen ist. Die Degeneration wird von starker Aufquellung, also von Wasseraufnahme, eingeleitet, und erst später treten die Anzeichen des körnigen Zerfalles auf. Sowohl der Wucherung der Knorpelzellen, die bindegewebiger Herkunft sind,



ist die alkalische Reaktion förderlich, wie wir das vielfach nachgewiesen haben, als auch der kolloidalen Quellung. Das haben uns auch eigens angestellte Untersuchungen bestätigt. Die Knorpelzellen unserer alkalischen Tiere waren groß, gequollen, im Gegensatz zu den kleinen, geschrumpften Knorpelzellen der sauren Tiere. Wir müssen also sagen, daß bei alkalischer Reaktion des Tieres die Teilung der Knorpelzellen intensiver ist, daß sie rascher den Grad der Entwicklung erreichen, wo sie dem Entartungsvorgange zum Opfer fallen; auch die zu diesem Prozeß erforderliche Wasseraufnahme geschieht leichter und so kommt es schneller zum Zerfalle der Knorpelzellen, der die Kalkablagerung einleitet. Vom Grade der Alkalose resp. Acidose wird es abhängen, wie schnell dieser Vorgang eintritt oder wie lang er sich hinzieht, und daß RABL bei einzelnen Tieren so spät erst Kalkablagerung sah und dementsprechend so große Massen von Knorpelzellen fand, erklärt sich vielleicht aus der stark sauren Reaktion seiner Tiere. Wenn andererseits die Gewebe einmal den Zustand erreicht haben, wo die Kalkablagerung möglich wird, so läßt sich annehmen, daß sie in der ersten Phase der Verkalkung (Bindung von Calciumionen) um so mehr Calcium binden werden, je mehr in den zirkulierenden Säften zur Verfügung steht; da andererseits die Menge des ionisierten Calciums im Blute durch die saure Reaktion gesteigert wird, enthalten die zirkulierenden Säfte bei Acidose mehr Calciumionen und so können auch die betreffenden Gewebe mehr davon binden. Wenn also der Zustand der Gewebe dem Vorgang der Verkalkung entspricht, so wird sie bei den acidotischen Tieren stärker sein als bei den alkalischen. Die Untersuchungen von RABL und DREIFUSS über die Entstehung der Kalkmetastasen scheinen dieser Vorstellung günstig zu sein, obgleich die aus jenen Versuchen gezogenen Schlüsse den unseren gerade widersprechen. RABL fand, daß, wenn er Mäusen, die ungemein zur Kalkablagerung neigen, abwechselnd zwei Tage lang gesäuerte und zwei Tage lang alkalisierte Nahrung reichte und dabei reichlich Kalk zusetzte, das Bild der Kalkmetastasen in den Tieren zur Entwicklung kam. Dasselbe Resultat erreichte jedoch DREIFUSS auch dann, wenn er die Tiere nur sauer ernährte und der sauren Nahrung ebenfalls Kalk zufügte. Auch das zugesetzte Calcium selbst verschiebt das Säurebasengleichgewicht nach der sauren Seite, so daß angenommen werden kann, daß die Reaktion des Blutes und der Gewebe in diesen Fällen saurer als normal wurde. Da nun andererseits durch die saure Reaktion die Ionisierung des Ca gesteigert wird, kann das zur Verkalkung dienende Ca-Angebot als erhöht angesehen werden. Und so scheinen auch diese Versuche dafür zu sprechen, daß die saure Reaktion (vielleicht nur bis zu einem gewissen Grade) die Kalkablagerung begünstigt, wenn das Gewebe im übrigen dazu disponiert ist.

Mit dieser Annahme lassen sich die Unterschiede erklären, die die verschiedenen Reaktionen unter verschiedenen Umständen in der Verkalkung bewirkt haben. Im entstehenden Knochen ist es die Alkalose,

die die Vorgänge der Vermehrung und des Zerfalles der Knorpelzellen begünstigt, und darum verkalken die Knochen des alkalotischen Tieres eher. Die Callusbildung ist schon ein zeitlich mehr begrenzter Vorgang, im kurzen Zeitraum einiger Wochen wird er vor unseren Augen vollendet. In der ersten Zeit ist der Callus des alkalischen Tieres am größten, weil sein Stützgewebe in der Entwicklung vorseilt. Daher gehen seine Knorpelzellen eher zugrunde; später aber, wenn die Knorpelzellen auch bei den sauren Tieren das Stadium erreichen, wo sie zugrunde gehen, werden bei diesen die Calli die kalkreicheren (KUBÁNYI). Freilich hängen diese Wirkungen, wie schon erwähnt, auch vom Grade der Reaktionen ab, und wenn die saure Reaktion stark ist, kann es sehr lange dauern, bis die Verkalkung in Gang kommt. (Vielleicht war dies bei den Versuchen von RABL der Fall.) Wenn dagegen der Fortgang der Gewebserstörung von der Körperreaktion unabhängig ist, wie z. B. bei Tuberkulose, wo die Gewebe an der mangelnden Ernährung zugrunde gehen, so wird sich die Verkalkung dieser Gewebe bei den saureren Tieren schneller und stärker erweisen, bei denen das Calciumangebot größer ist.

Wir sind uns bewußt, daß die hier aufgestellte Theorie noch unbewiesen ist, sie scheint jedoch geeignet, die verschiedenen Versuchsergebnisse in Einklang zu bringen, und was uns bei ihrer Aufstellung geleitet hat, war hauptsächlich die Absicht, zu betonen, daß man bei Untersuchungen über den Einfluß der Veränderungen der Körperreaktion auf die Knochenbildungsvorgänge nicht nur berücksichtigen muß, wie die verschiedenen Reaktionen auf den Mineralstoffwechsel wirken, sondern auch ihre Wirkung auf die Gewebsvorgänge, die der Kalkablagerung vorausgehen.

### **VIII. Säurebasengleichgewicht und nicht entzündliche pathologische Gewebeproliferation (Carcinome).**

Die letzte Gruppe unserer Untersuchungen über die Proliferation bestand aus Versuchen, die sich auf das Wachstum der Geschwülste, genauer gesagt der Carcinome bezogen. Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen dem Wachstum des Krebses und dem Säurebasengleichgewicht finden wir schon in der älteren Literatur. Die ältesten Forschungen dieser Art stammen noch aus der Zeit, wo die genauen Methoden zur Messung der Reaktion und die Untersuchungen des Säurebasengleichgewichtes, wie z. B. die Bestimmung der alveolaren Kohlendioxidspannung, der Alkalireserve des Blutes usw., noch unbekannt waren. So diente den Untersuchern, die sich mit der Reaktion des Blutes befaßten, nicht dessen aktuelle Reaktion als Maß und als Charakteristikum des Säurebasengleichgewichtes, sondern die titrierbare (potentielle) Alkaleszenz. Da sich diese parallel der Alkalireserve ändert, so liefert die titrierbare Alkalinität einen zwar rohen, aber doch annähernd

richtigen Wert für die Alkalireserve, wenn die Titration bei der Kohlensäurespannung der Atmosphäre mit einer Säure vorgenommen wird, die nicht stärker als Phosphorsäure ist, und ein Indicator dabei zur Anwendung kommt, dessen Farbe ungefähr bei der Reaktion des kreisenden Blutes umschlägt. So wird es verständlich, daß die Ergebnisse der älteren und neueren Untersuchungen, wenn sie sich zahlenmäßig auch nicht vergleichen lassen, im allgemeinen gut übereinstimmen.

Der früheste Untersucher, JAKSCH, fand bei 3 an vorgeschrittenem Krebse leidenden Patienten die titrierbare Alkalinität des Blutserums niedriger, bei 2 Patienten mit Hirngeschwulst höher als normal. Mit demselben Verfahren fand PEIPER unter 17 Kranken normale Serumalkalinität bei denen, die sich relativ wohl befanden, bei den Kachektischen jedoch Acidose. Mit einer empfindlicheren Modifikation der Methode von JAKSCH fand alsdann MORACZEWSKA bei 10 Krebskranken unzweifelhaft alkalische Werte. Indem sie diesen Befund der Beobachtung gegenüberstellte, daß sonst jeder Zustand mit schwerer Kachexie oder mit schwererem Gewebszerfalle gerade umgekehrt von Acidose begleitet ist, machte MORACZEWSKA zuerst darauf aufmerksam, daß bei den Prozessen mit Gewebsvermehrung die Reaktion des Blutserums im allgemeinen alkalischer, bei denen mit Gewebszerfall eher saurer als normal ist.

Ähnlich wie MORACZEWSKA fand auch ROYLE das Blut der Krebskranken alkalischer. WATSON hält die Alkalose der Krebskranken für so charakteristisch, daß er die Titration des Blutes als diagnostisches Verfahren empfiehlt, obwohl er (PEIPER) feststellt, daß der Grad der Alkalose mit dem Fortschreiten des Prozesses abzunehmen pflegt.

Diese Beobachtung macht die Acidose einiger Fälle von JAKSCH und PEIPER verständlicher, und erklärt auch, warum KLEMPERER den Kohlensäuregehalt des Blutes von 4 Carcinomkranken einige Tage vor ihrem Tode vermindert fand. Weiteren Untersuchungen diente die Beobachtung von MOORE, ALEXANDER, KELLY und ROAF zum Ausgangspunkt, wonach Hypo- oder Achlorhydrie bei Krebskranken auch dann häufig ist, wenn der Krebs außerhalb des Magens sitzt; die Autoren nehmen deshalb eine konstitutionelle Alkalose bei Carcinom an, und MOORE und WILSON konnten die Richtigkeit dieser Anschauung durch Titration des Blutplasmas bestätigen.

Im Gegensatz zu den bisher angeführten Untersuchern haben die späteren statt der titrierbaren Alkalinität des Blutes seine aktuelle Reaktion bestimmt, und zwar vorwiegend nach elektrometrischem Verfahren. So MICHAELIS, der seine Messungen unter Wahrung des ursprünglichen Blutkohlensäuregehaltes ausgeführt hat; er fand jedoch keinen Unterschied zwischen der Blutreaktion der carcinomatösen und der nicht carcinomatösen Kranken. MENTEN, eine Schülerin von MICHAELIS, fand das Serum von Krebskranken, das sie durch Schütteln defibriniert und aus dem sie die Kohlensäure mit durchströmendem

Wasserstoff ausgetrieben hatte, alkalischer als normal, ihre Werte können jedoch, eben weil sie sich auf kohlenstoffsaurefreies Serum beziehen, kein Bild von der Reaktion des kreisenden Blutes geben. Derselbe Umstand verringert auch den Wert der Untersuchungen von WATERMAN; dieser Autor ist, mit dem Unterschiede, daß er statt defibrierten Serums Oxalatplasma benützte, ganz dem Verfahren MENTENS gefolgt, und fand den durchschnittlichen  $p_H$ -Wert des Blutes von 6 normalen Personen = 8,32, den von 27 Krebskranken = 9,04. Der Kohlenstoffgehalt betrug, nach der VAN SLYKESchen Methode bestimmt, bei den Krebskranken WATERMANS im Durchschnitt 71,5 Vol.-%, im Gegensatz zu dem normalen Wert von etwa 65 Vol.-%. Einen noch ausgesprochenen Unterschied ergab die ROHONYISCHE Methode der Alkalinitätsbestimmung, die im Wesen mit den Methoden der älteren Autoren JAKSCH, MORACZEWSKA, MOORE u. a. übereinstimmt; nach diesem Verfahren betrug der Titrationswert der Sera der Krebskranken im Mittel 1,80, im Gegensatz zu dem Wert 1,63 des normalen Serums. Die Reaktion des Harnes von Krebskranken wich nicht auffallend von der Harnreaktion Gesunder ab.

Die meisten elektrometrischen Reaktionsbestimmungen am Blute von Krebskranken sind bis jetzt von ROFFO und CORREA ausgeführt worden. Ihre an 160 Fällen gewonnenen Ergebnisse lauten:

Bei Haut- und Schleimhautkrebs, wenn keine Kachexie besteht und auch keine Metastasen da sind:  $p_H < 8$  in 84% der Fälle,  $p_H > 8$  in 16%; bei Krebs der inneren Organe, wenn der Patient kachektisch ist und Metastasen hat  $p_H > 8$  in 36,5%,  $p_H < 8$  in 63,5% der Fälle. Von den 30 nicht carcinomatösen Fällen hatten 68%  $p_H < 8$  und 32%  $p_H > 8$ . Im Anfange der Krankheit war die Blutalkalescenz nicht in dem Maße gesteigert wie später.

Auch PEYRE und SANNIÉ haben das Serum von Krebskranken etwas alkalischer als normal gefunden, sie heben jedoch hervor, daß die Werte noch zwischen den normalen Grenzen bleiben. Ihre Messungen haben sie elektrometrisch ausgeführt. Auch SCHNEIDER und ACHELIS bedienen sich dieses Verfahrens. Da jedoch ihre Arbeit auch die weiter unten mitzuteilenden Ergebnisse von WEISS, SÜMEGI und UDVARDY berücksichtigt, so wollen wir erst nach Erörterung der Resultate der letztgenannten drei Autoren darauf eingehen.

Anders als die aufgezählten Autoren hat BURROWS das Blut seiner Krebskranken bei Wahrung des ursprünglichen  $CO_2$ -Gehaltes unter Öl dialysiert und die Reaktion des Dialysates mit Hilfe eines Indicators colorimetrisch bestimmt. Für das Blut der Krebskranken erhielt er alkalischere Werte als sonst. Sein Verfahren leidet an der Schwäche, daß sich zwischen den gelösten Ionen, zu beiden Seiten der Dialysiermembran, ein DONNANSches Gleichgewicht herstellt, wodurch die Resultate unsicher werden, was auch von der autolytischen Säuerung während der lang dauernden Dialyse gilt.

Der Vorschrift von BURROWS ist auch CHAMBERS gefolgt, dessen Statistik wir im folgenden mitteilen:

Blutreaktion Normaler (23 Fälle) $p_H$ im Durchschnitt . . . . .	= 7,31
„ verschiedener nicht carcinomatöser, jedoch kranker Personen (24 Fälle) $p_H$ im Durchschnitt . . . . .	= 7,36
„ von Personen mit Hautkrebs (9 Fälle) $p_H$ im Durchschnitt =	7,42
„ von Personen mit Krebs der Bauchorgane (13 Fälle) $p_H$ im Durchschnitt . . . . .	= 7,44
„ von Personen mit Brustkrebs (14 Fälle) $p_H$ im Durchschnitt =	7,45
„ von Personen mit Krebs der Beckenorgane (6 Fälle) $p_H$ im Durchschnitt . . . . .	= 7,47
„ von Personen mit inoperablem Cervixcarcinom (4 Fälle) $p_H$ im Durchschnitt . . . . .	= 7,52

CHAMBERS hat die Reaktion des Blutes nach der HASSELBALCHSchen Formel auch aus dem Plasmabicarbonat und dem Gehalte des Blutes an freier  $CO_2$  berechnet. Normales Blut ergab  $p_H = 7,29$ , Blut von nicht carcinomatösen Kranken  $p_H = 7,33$ , das von Krebskranken  $p_H = 7,34$  als Durchschnittsresultat. Die Abweichung der gemessenen Werte von den berechneten erklärt der Autor durch Temperatureinflüsse und durch den Donnaneeffekt. CHAMBERS hat beobachtet, daß mit dem Fortschreiten der Krebskrankheit auch die Alkalose zunahm.

Unsere eigenen Untersuchungen, die wir in Gemeinschaft mit SÜMEGI und UDVARDY vorgenommen haben, beziehen sich auf 29 Krebskranke. Die Bestimmung der Blutreaktion geschah nach der Methode von HOLLÓ und WEISS. Die Diagnose Carcinom wurde durch den

histologischen, operativen oder Sektionsbefund in jedem Falle bestätigt. Das Blut entnahmen wir der Vene des hungernden Patienten, wobei wir darauf achteten, daß der Kranke während der Untersuchung keinerlei Medikament nahm, das sein Säurebasengleichgewicht hätte beeinflussen können. Unsere Resultate zeigt Tabelle 34.

Tabelle 34.

Nr.	Name	Diagnose	Blut $p_H$
1.	R. F.	Cc. buccae l. sin.	7,61
2.	M. J.	Cc. mammae recid.	7,56
3.	K. J.	Cc. ventriculi	7,65
4.	S. J.	Cc. ventriculi	7,64
5.	B. R.	Cc. ventriculi	7,61
6.	R. R.	Cc. ovarii	7,62
7.	T. J.	Cc. ventriculi	7,63
8.	T. M.	Cc. ventriculi	7,61
9.	B. M.	Cc. labii inf.	7,67
10.	H. P.	Cc. ventriculi	7,69
11.	P. S.	Cc. ventriculi	7,60
12.	W. F.	Cc. ventriculi	7,65
13.	B. G.	Cc. oesophagi	7,74
14.	B. J.	Cc. mammae	7,65
15.	T. G.	Cc. ventriculi	7,65
16.	G. J.	Cc. uteri	7,65
17.	J. R.	Cc. uteri	7,61
18.	E. L.	Cc. uteri	7,64
19.	Cz. J.	Cc. ventriculi	7,71
20.	K. J.	Cc. faciei l. d.	7,69
21.	Sch. J.	Cc. uteri	7,69
22.	L. A.	Cc. uteri	7,67
23.	K. J.	Cc. vulvae	7,67
24.	P. B.	Cc. colli	7,71
25.	V. J.	Cc. uteri	7,59
26.	U. J.	Cc. mammae	7,65
27.	Cs. K.	Cc. ventriculi	7,59
28.	K. J.	Cc. ventriculi	7,61
29.	K. A.	Cc. univers. metastat.	7,65

Von den 29 Fällen der Tabelle zeigen 16 (55%) eine Blutalkalinität, die noch über der oberen Grenze der normalen liegt, wenn wir  $p_{\text{H}}$ -Werte zwischen 7,54 und 7,64 als normal ansehen. In 3 Fällen überschritt die Blutreaktion sogar  $p_{\text{H}} = 7,70$ . In zwei Fällen lag die Reaktion an der obersten Grenze des normalen Wertes, und auch von den übrigen 11 Fällen waren 8 alkalischer als der normale Durchschnitt, 2 diesem entsprechend und nur einer saurer. Im Durchschnitt sämtlicher Werte beträgt  $p_{\text{H}} = 7,64$ , entspricht also der obersten Grenze des Normalen. Um einen näheren Einblick in die Entstehungsweise der Alkalose der Krebskranken zu gewinnen, haben wir verschiedene Untersuchungen vorgenommen, auf die wir jedoch an dieser Stelle nicht eingehen wollen, da sie der eine von uns (WEISS) in einem gemeinschaftlich mit SÜMEGI und UDVARDY veröffentlichten Artikel ausführlich dargestellt hat. Aus den Untersuchungen ging hervor, daß bei einem großen Teil der Kranken der Säurebasenregulationsapparat der Niere wenig oder gar nicht zur Geltung kam. Es fand sich nämlich, daß die Kranken nach Sodainjektion verhältnismäßig wenig alkalische Valenzen auschieden. Da sich jedoch in weiteren Untersuchungen herausgestellt hat, daß die Funktion der Nieren im übrigen gut war, müssen wir es für zweifelhaft halten, ob die relative Alkalose der Krebskranken nur durch schlechte Nierentätigkeit erklärt werden kann; sicherlich tragen daran auch von der Nierentätigkeit unabhängige Faktoren mit Schuld.

Diese Resultate sind, wie wir schon angedeutet haben, durch SCHNEIDER und ACHELIS nicht bestätigt worden.

Die genannten Autoren behaupten unter Berufung auf ihre eigenen Untersuchungen, daß die Alkalinität und der Kohlensäuregehalt des Blutes der Krebskranken nicht höher, sondern im Gegenteil niedriger sei als normal. Daß das Blut der Krebskranken saurer sei als das normale, suchen die Autoren mit den  $p_{\text{H}}$ -Werten des Blutes von 6 Krebskranken zu beweisen. Die Bestimmungen haben sie nach elektrometrischer Methode ausgeführt. Näheres über die Art der Bestimmung teilen sie jedoch nicht mit. Auch die von ihnen festgestellten normalen Werte vermissen wir. Die  $p_{\text{H}}$ -Werte der 6 Krebskranken betragen 7,31, 7,25, 7,42, 7,30, 7,44 und 7,28; wenn wir annehmen, daß die Messungen bei 37° vorgenommen worden sind, bei welcher Temperatur der  $p_{\text{H}}$ -Wert des Blutes nach den Angaben von STRAUB zwischen 7,28 und 7,40 schwankt, so haben die Autoren nach den angeführten Daten tatsächlich bei 2 Kranken saurere Werte gefunden, während in 2 von den 6 untersuchten Fällen die Blutreaktion selbst nach ihren Angaben alkalischer war als normal. Man versteht also nicht, warum die Autoren schreiben: „Auch die angeführten Blut- $p_{\text{H}}$ -Werte sprechen für eine Zunahme der H-Ionenkonzentration.“

SCHNEIDER und ACHELIS halten die aktuelle Reaktion des Blutes für ein minder gutes Maß des Säurebasengleichgewichtes als den Kohlensäuregehalt des Blutplasmas. Daß der Säurebasenstoffwechsel der

Krebskranken sauer gerichtet sei, versuchen sie eben deswegen hauptsächlich mit der Verminderung des Kohlensäuregehaltes im Blute zu beweisen. Sie teilen den Kohlensäuregehalt des Plasmas von 28 Krebsfällen tabellarisch mit; der Durchschnitt ihrer Werte beträgt 46,7 Vol.-%  $\text{CO}_2$  (der normale Wert ist auch hier nicht angegeben). Dieser Angabe stellen wir — da uns keine eigenen Untersuchungen hierüber zur Verfügung stehen, den oben zitierten Durchschnittswert der 49 Messungen WATERMANS gegenüber (71,5 Vol.-%), sowie die übereinstimmenden Beobachtungen von SCHREUS, und bemerken, daß während sich die Werte von SCHNEIDER und ACHELIS zwischen 30,9 und 68,6 Vol.-% bewegen, also in einem Spielraum von etwa 120%, der höchste der von WATERMAN in 49 Fällen beobachteten Werte 83 Vol.-% und der niedrigste 64 Vol.-% beträgt, ihre Differenz also nur 30% ausmacht. Dieser auffallende Unterschied zwischen der Variationsbreite der Werte von SCHNEIDER und ACHELIS und der der Werte von WATERMAN veranlaßt uns, von den widersprechenden Angaben die WATERMANSchen, da sie weniger schwanken, als richtig anzunehmen (der Durchschnitt der Normalwerte WATERMANS beträgt 65 Vol.-%). Hierzu sind wir um so mehr berechtigt, als WATERMAN — wie schon erwähnt worden — auch nach dem ROHONYISchen Verfahren gleichsinnige, sehr deutliche Unterschiede zwischen dem Blute normaler und carcinomatöser Personen gefunden hat.

Die Messungsergebnisse und Schlußfolgerungen von SCHNEIDER und ACHELIS widersprechen nicht nur den unseren und denen von WATERMAN, sondern sozusagen denen aller übrigen Untersucher. Wir glauben deshalb, auf die mittelbaren Argumente, die sie für die ihrer Meinung nach charakteristische saure Stoffwechselrichtung der Krebskranken vorbringen — wie die Veränderungen des Blutzuckerspiegels, des Gasstoffwechsels und des Albumin-Globulin-Quotienten — gar nicht näher eingehen zu müssen.

In jüngster Zeit stellt auch SCHREUS fest, daß das Blut carcinomatöser alkalischer ist, als das nicht krebskranker Personen: durchschnittlich  $\text{p}_H$  7,43 gegenüber  $\text{p}_H$  7,38 der Normalpersonen (die Differenz beträgt also genau so viel, wie in unseren eigenen Fällen, nämlich 0,05), daß ferner auch die Menge des Reservealkalis im Blute dieser Patienten etwas größer ist als normal. Wie und an wie vielen Fällen die Untersuchungen von SCHREUS vorgenommen worden sind, geht aus dem sonst ausführlichen Protokoll der Vortragsitzung nicht hervor.

Die Darstellung der Untersuchungen über das Säurebasengleichgewicht der Krebskranken haben wir hiermit abgeschlossen. Die beiden ältesten Untersucher, JAKSCH und PEIPER, die noch nicht die aktuelle Blutreaktion, sondern die titrierbare Alkalinität des Blutes maßen, fanden in kachektischen Fällen eine Abnahme dieses Wertes, und ihre Beobachtung scheint dadurch bestätigt zu werden, daß gegen das Ende der Krankheit WATSON mit ähnlicher Methodik ebenfalls eine Abnahme

der Alkaleszenz, KLEMPERER aber eine Abnahme des Kohlensäuregehaltes des Blutes festgestellt hat.

Dagegen hat PEIPER nach demselben Verfahren, im allgemeinen jedoch an nicht kachektischen Kranken, normale Blutalkaleszenz, und haben MORACZEWSKA, WATSON und ROYLE, sowie auch die Autoren, die die aktuelle Reaktion des Blutes untersuchten, mit Ausnahme von MICHAELIS sowie SCHNEIDER und ACHELIS, eine Zunahme der Blutalkalinität gefunden, die zwar meistens zwischen den physiologischen Grenzen blieb, aber doch unzweifelhaft vorhanden war.

Die Gegensätzlichkeit der Resultate ist unserer Meinung nach durch die Annahme am befriedigendsten zu erklären, daß das Säurebasengleichgewicht der Krebskranken verschieden ist, je nachdem, in welchem Zustande sich der Kranke befindet und welches seiner Organe an Krebs erkrankt ist, und daß keiner der zitierten Untersucher diese beiden Umstände beachtet hat. Vergleichen wir nämlich die aufgezählten Resultate, so scheint es, als ob im Anfang des Carcinoms die durchschnittliche Blutreaktion nur sehr wenig alkalischer wäre als normal; später wird diese Verschiebung ausgesprochenere, der Grad der Alkaleszenz überschreitet aber nur selten die alkalische Grenze der physiologischen Reaktionsschwankungen. Durch den schweren Eiweißzerfall, der im Zustande der vorgeschrittenen Kachexie, sowie der Inanition und ante mortem eintritt, kann es dann geschehen, daß die bis dahin alkalotische Stoffwechselrichtung sauerwärts verschoben wird; hierauf deutet auch der am Ende der Krankheit häufige komatöse Zustand, worin übrigens der Patient auch nach den Untersuchungen von KLEMPERER acidotisch ist. Hindert jedoch die Krankheit die Funktion der Nieren oder der Leber, so kann es natürlich schon geraume Zeit vor dem Tode des Patienten zu schweren Acidosen kommen — so haben z. B. KILLIAN und KAST bei azotämischen Krebskranken Acidose gefunden! Je nachdem also, in welchem Zustande sich die Kranken der einzelnen Untersucher überwiegend befanden, und welches ihrer Organe krebskrank war, mußte der betreffende Autor geringe oder ausgesprochenere Alkalose, normales Säurebasengleichgewicht oder leichte, eventuell auch schwere Acidose bei der Mehrzahl seiner Patienten finden, entsprechend dem Umstande, daß im Verlaufe der Krebskrankheit — anscheinend meist in der erwähnten Reihenfolge — verschiedene Lagen des Säurebasengleichgewichtes bei demselben Patienten aufeinander folgen. Unzweifelhaft ist jedoch, daß, abgesehen von der mehr oder minder starken Acidose, die ganz am Ende der Krankheit — vielleicht nicht einmal in allen Fällen — auftritt, bei Carcinomen ohne Störung der Leber- und Nierentätigkeit meistens die alkalotische Stoffwechselrichtung die vorherrschende ist.

Zur Erklärung dieser Tatsache bieten sich folgende Möglichkeiten:

a) Die alkalotische Stoffwechselrichtung ist eine Folge der Krebskrankheit.



b) Die alkalotische Stoffwechselrichtung ist eine Konstitutionseigenschaft, die denselben Grund haben kann, wie die Disposition zum Krebs, jedoch von der Geschwulst unabhängig ist und an ihrer Entstehung keinen Teil hat.

c) Alkalotische Stoffwechselrichtung und Krebskrankheit kommen deswegen häufig zusammen vor, weil die alkalotische Richtung des Stoffwechsels zu Krebs disponiert.

An die zuerst erwähnte Möglichkeit hat schon MORACZEWSKA gedacht, als sie die Alkalose der Krebskranken dem acidotischen Stoffwechsel der Krankheiten mit Eiweißzerfall und Kachexie gegenüberstellte. Zur Erklärung dieser Acidose nimmt MORACZEWSKA die Entstehung saurer Eiweißzerfallsprodukte an, die Alkalose bei Carcinom dagegen erklärt sie mit einer Assimilationstendenz des carcinomatösen Organismus und des Geschwulstgewebes; diese Tendenz hätte eine Verminderung der Menge der sauren Eiweißzerfallsprodukte im Blute zur Folge.

Daß die Geschwulst selbst tatsächlich Alkalose verursachen kann, geht aus einer Beobachtung von BURROWS unmittelbar hervor. Bei einem Kranken nämlich, der an Sarkom des Armes litt, war das Blut des erkrankten Armes alkalischer ( $p_H = 7,3$ ) als das des gesunden ( $p_H = 7,1$ ). Übrigens behauptet auch KULIKOV, daß die Geschwulst von alkalischem Gewebe umgeben sei, und für die Richtigkeit seiner Behauptung spricht vielleicht, daß WOGLOM die Reaktion wäßriger Auszüge von Carcinomgewebe, elektrometrisch gemessen, alkalischer fand als die von Auszügen aus Muskelgewebe und embryonalem Gewebe — obgleich gerade diese Gewebsarten zu solchem Vergleich wenig geeignet sind wegen der starken Glykolyse, die darin vor sich geht. Ein Argument für die alkalisierende Wirkung der Geschwulstkrankheit wäre endlich auch darin zu finden, daß — wie schon erwähnt — nach CHAMBERS, sowie ROFFO und CORREA die Alkaleszenz des Blutes mit dem Fortschreiten der Krankheit wenigstens eine Zeitlang zunimmt.

Die Natur der von der Geschwulst produzierten alkalischen Substanzen ist unbekannt. Daß es sich um Eiweißzerfallsprodukte handelt, wie ROFFO und CORREA annehmen, ist nicht bewiesen.

Der Umstand, daß die Alkalose des Blutes (nach WATSON), sowie die des Harnes (nach WATERMAN) selbst Wochen nach der Exstirpation des Krebses nicht schwindet, scheint die Auffassung derer zu bestätigen, die — wie MOORE und seine Mitarbeiter, ferner MENTEN sowie auch PERDUE — die alkalische Stoffwechselrichtung der Krebskranken für konstitutionell halten. Nach den letztgenannten drei Autoren ist die alkalische Stoffwechselrichtung eine Altersveränderung des Organismus. Wie bereits von PEPPER gezeigt worden ist, ist die titrierbare Alkalinität des Blutes älterer Menschen tatsächlich etwas höher als die von jüngeren, und bekannt ist es auch, daß die Hypo- und Achlorhydrie im Alter sehr häufig sind. Diese beiden Umstände machen es jedoch unmöglich, zu entscheiden, ob wir in der Alkalose der Krebskranken, wenn sie,

wie bei den operierten Patienten von WATSON und WATERMAN, tatsächlich von der Gegenwart der Geschwulst unabhängig und konstitutioneller Natur ist, wirklich eine andere, von dem tatsächlichen Eintritt der Krankheit unabhängige Äußerung der carcinomatösen Disposition vor uns haben, oder ob diese Erscheinung nur mit dem höheren Alter der Krebskranken zusammenhängt. SCHREUS erwähnt in seinem zitierten Vortrage, daß REDING in carcinombelasteten Familien auch bei den nicht krebskranken Mitgliedern alkalische Stoffwechselrichtung fand. Auch dann, wenn sich diese Beobachtung bestätigen sollte, würde sie keine Antwort auf die eben aufgeworfene Frage geben, denn sie läßt sich ebenso wie die Häufigkeit der alkalischen Stoffwechselrichtung bei Krebs dahin auslegen, daß alkalotische Lage des Säurebasengleichgewichtes zu Geschwulstwachstum disponiert, acidotische einen gewissen Schutz dagegen gewährt.

Im folgenden versuchen wir noch zu klären, wie weit diese letztere Annahme berechtigt ist.

Die ersten, die die höhere Alkalinität des Blutes der Krebskranken auf diese Art gedeutet haben, waren MOORE und WILSON; sie stützten sich darauf, daß MOORE, ROAF und WHITLEY schon in älteren Versuchen durch Ansäuern des Mediums die Teilung von Echinodermen-eiern hindern, durch Alkalisieren aber nicht nur die Teilung beschleunigen, sondern auch pluripolare und asymmetrische Mitosen und mehrkernige Blasteme erzeugen konnten. Wie erwähnt, halten MOORE und WILSON die Alkalose für keine spezifische Eigenschaft der Krebskranken, sondern — ebenso wie später MENTEN und auch PERDUE — für eine Veränderung des Organismus, die mit dem höheren Alter zusammenhängt, jedoch zu Krebs disponiert.

Sehr interessant sind die Resultate von GOLDZIEHER und ROSENTHAL: aus der statistischen Verarbeitung von 9000 Sektionsprotokollen hat sich nämlich ergeben, daß der Krebs sehr selten ist bei Kranken mit Herzfehler (dies hatte schon ROKITANSKY festgestellt) und bei solchen mit chronischem Nierenleiden. Bei der statistischen Berechnung haben die Autoren nur die Krebskranken unter 50 Jahren berücksichtigt, denn nach dem 50. Jahre sind die Klappenfehler wenig häufig. Da der Stoffwechsel des Herzkranken und des Nierenkranken sauer gerichtet ist, bringen GOLDZIEHER und ROSENTHAL das Ergebnis ihrer Statistik damit in Beziehung, daß LOEB die Regeneration von Hydroidpolypen durch Alkalisieren des Mediums beschleunigen konnte, und schließen, daß die Neigung zum Krebs durch saure Stoffwechselrichtung vermindert, durch alkalische gesteigert werde.

Durch kolloidchemische Studien ist auch PERDUE zu einer ähnlichen Annahme geführt worden. Auf Grund seiner zitierten Untersuchungen sowie älterer Arbeiten hat nun WATERMAN versucht, Menschen- und Mäusecarcinom durch Fütterung mit dem Acidose verur-

sachenden Salze  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  zur Rückbildung zu veranlassen, jedoch erfolglos.

Auch die Bemühungen WOGLOMS, durch Einführung von  $\text{NaHCO}_3$  oder durch HCl-Injektionen auf das Wachstum des Mäusekrebses zu wirken, haben zu keinem Resultat geführt.

Ohne Rücksicht auf die bisherigen Mißerfolge haben wir diese Experimente mit anderer Methodik wiederholt; die Versuche sind von den Herren Dr. MARTON, Dr. MAGASSY und Dr. LESZLER ausgeführt worden. Insgesamt wurde das Wachstum der Geschwülste von 144 Mäusen verglichen. (Ursprünglich hatten wir 162 Mäuse mit dem Tumor geimpft, im zweiten Versuche entwickelte sich jedoch bei 4 Mäusen keine Geschwulst, die übrigen 14 sind noch vor der ersten Feststellung der Tumorengroße eingegangen.) Die erste („saure“) Mäusegruppe bekam eine Nahrung, die  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  oder  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$  enthielt. In der zweiten („alkalischen“) Mäusegruppe suchten wir den Organismus durch Zumischung von  $\text{NaHCO}_3$  zur Nahrung alkalisch zu machen. Als Maßstab des Verhaltens der Geschwülste der „sauren“ und „alkalischen“ Mäusegruppe dienten endlich die Tumoren einer dritten; diese „neutrale“ Mäusegruppe fütterten wir mit einer Kost, aus welcher die auf das Säurebasengleichgewicht wirkenden Salze fehlten, der wir jedoch eine größere Dosis Kochsalz hinzufügten, der Menge der Salze entsprechend, die der „sauren“ und der „alkalischen“ Nahrung beigemischt wurden. Der Kochsalzzusatz schien deshalb zweckmäßig, weil sich bei salzarmer Diät die Osmoseregulierung und damit auch der Wasserstoffwechsel, der die Gewebsbildungsprozesse so nahe betrifft, bei den „neutralen“ Tieren anders gestaltet hätte als bei den „sauren“ und „alkalischen“ mit ihrer salzreichen Diät, was vermieden werden mußte.

Die genaue Zusammensetzung der teigartigen Nahrung, in die wir die erwähnten Salze, zugleich mit geringen Mengen anderer lebenswichtiger Salze, hineinkneteten, war dieselbe wie die, die wir zu unseren Wachstumsversuchen verwendet hatten.

Die Nahrung der „sauren“, „alkalischen“ und „neutralen“ Mäuse unterschied sich nur in der Art der beigemischten Salze; sonstige Nahrung erhielten die Tiere nicht, Wasser jedoch in reichlicher Menge.

In dem ersten und zweiten der unten zu beschreibenden 3 Versuche haben wir die „saure“ Nahrung mit  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  hergestellt; die Salzmischungen (auch die alkalische und die neutrale) machten anfangs 3, später 4, endlich 5% des Gewichtes des ganzen Teiges aus (das zum Kneten nötige Wasser nicht mitgerechnet). Im dritten Versuche verwendeten wir zur Säuerung das wirksamere  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ , und den Salzgehalt stellten wir in allen drei Arten der Nahrung anfangs auf 5%, um ihn alsdann auf Kosten des Fettgehaltes stufenweise auf 7% in der sauren und auf 9% in der alkalischen und der neutralen ansteigen zu lassen.

In dem ersten Versuche bestand jede Mäusegruppe nur aus 9 Tieren, die 5 Tage nach der Impfung mit dem EHRlich'schen Tumor (Adenocarcinom) auf Diät gesetzt wurden und bis zum Schlusse die fragliche Nahrung erhielten. Am 24. Tage nach der Impfung haben wir die von den ursprünglich inokulierten 27 Tieren noch lebenden 16 getötet und ihre herauspräparierten Geschwülste einzeln gewogen.

Das Durchschnittsgewicht der 6 „alkalischen“ Geschwülste betrug 3,6 g, das der 6 „sauren“ 2,5 g, und das der 4 „neutralen“ 2 g.

Im zweiten Versuche figurierten je 32 Mäuse in jeder Gruppe, im ganzen also 96; sie bekamen 18 Tage vor der Krebsimpfung zuerst Versuchskost. Aus der Tabelle 35, die das Resultat der Impfung veranschaulicht, geht mittelbar auch hervor, wieviel Mäuse vor der Impfung verendet sind.

Tabelle 35.

	Zahl der erfolgreichen Impfungen (in Klammern die später resorbierten Geschwülste)	Zahl der erfolglosen Impfungen
bei alkalisch ernährten Mäusen	30 (1)	1
„ neutral „ „	24 (3)	3
„ sauer „ „	26 (3)	—

Im dritten Versuche bestand jede Gruppe anfangs aus 16 Tieren. Da jedoch 4 Mäuse der „alkalischen“ Gruppe in den ersten 12 Tagen nach Beginn der Fütterung mit der Versuchsnahrung verendeten, haben wir am 12. Fütterungstage noch 7 Mäuse auf alkalische Diät gesetzt. Zwei Tage darauf, also 14 Tage nach dem Beginn der Fütterung impften wir 16 „saure“, 19 „alkalische“ und 16 „neutrale“ Mäuse mit der Emulsion eines Paltaufumors. Es gingen sämtliche Impfungen an und keine von den Geschwülsten bildete sich zurück.

Im zweiten und dritten Versuche haben wir die Größe der einzelnen Geschwülste von den ersten Tagen nach der Inokulation des Krebses an bis zum Tode der Tiere resp. bis ihre Zahl auf 5—6 in jeder Gruppe gesunken war, 2—4tägig geschätzt und notiert. Die Schätzung geschah auf KARZAGS Vorschlag mit Hilfe der BEHRING'schen Messungsschemata, die wir auch zur Messung der tuberkulösen Lymphdrüsen verwendet hatten. Am Schluß der Versuche haben wir, nach einer annähernden Berechnung der den einzelnen Messungsschemata entsprechenden Geschwulstvolume, aus den Resultaten der Geschwulstvolumenschätzungen der einzelnen Messungstage das durchschnittliche Volum der Geschwülste jeder einzelnen Mäusegruppe für den betreffenden Tag berechnet. Die für die einzelnen Messungstage und einzelnen Mäusegruppen geltenden durchschnittlichen Geschwulstvolumina haben wir dann als Funktion des Alters der Geschwülste dargestellt. Die folgenden beiden Kurven zeigen das Wachstum der Mäusegeschwülste des zweiten und dritten Versuches (Abb. 51 u. 52).

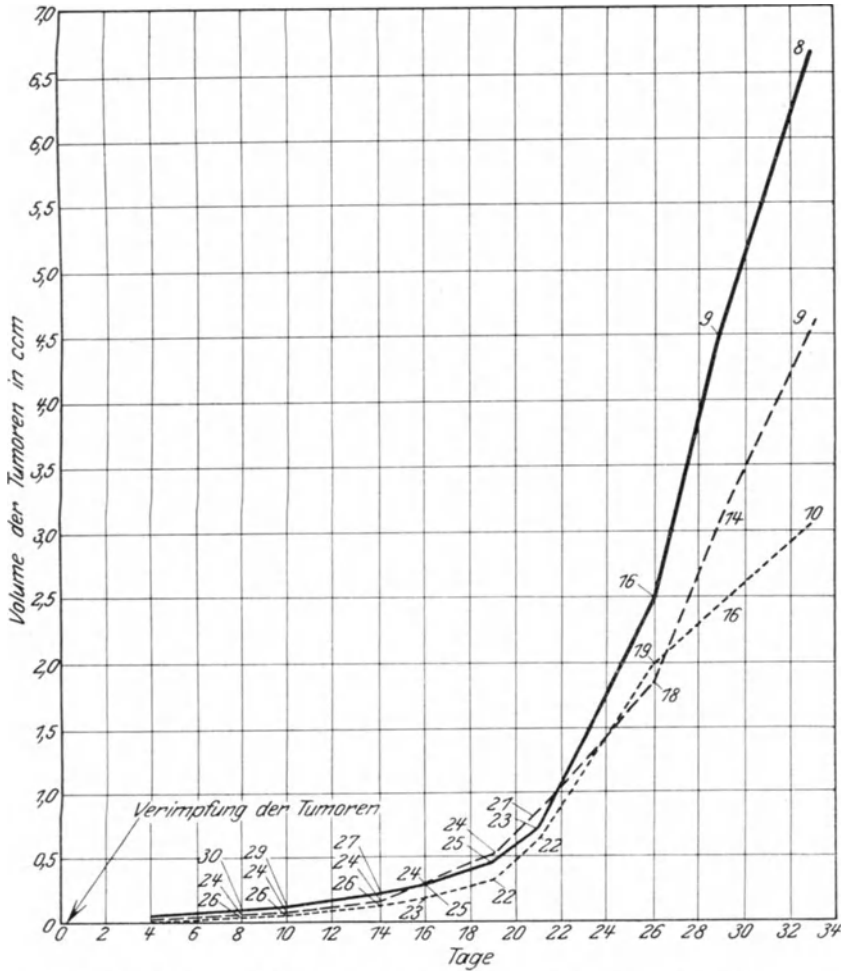


Abb. 51. Wachstum der Mäusegeschwülste ..... „sauer“ ----- „normal“ ——— „alkalisch“.

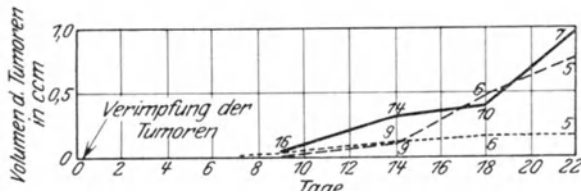


Abb. 52. Wachstum der Mäusegeschwülste ..... „sauer“ ----- „normal“ ——— „alkalisch“.

Die Zahlen neben den einzelnen Kurven nehmen mit zunehmendem Alter der Geschwulst ab; diese Abnahme ist ein Maß für die Sterblichkeit der Mäusegruppe, der die betreffende Kurve entspricht.

Diesen Versuchen läßt sich entnehmen, daß die Empfänglichkeit der Tiere für Krebsimpfung durch die Fütterung mit verschiedener Nahrung nicht auffallend beeinflußt worden ist, was wahrscheinlich daher rührt, daß bei der großen Virulenz des überimpfbaren Krebses die Reaktionsveränderungen des Organismus nur dann hätten zur Geltung kommen können, wenn die Impfung mit der geringsten Emulsionsmenge geschehen wäre, die in den neutral ernährten Tieren noch eine Geschwulst erzeugt. Auch in der Sterblichkeit der Tiere zeigt sich kein auffallender Unterschied.

Das Durchschnittsgewicht der Tumoren der „neutralen“ Mäuse ist am 24. Tage des ersten Versuches zwar kleiner als das der Tumoren der „sauen“ Mäuse, im zweiten und dritten Versuche bewegt sich jedoch das Durchschnittsvolum der Tumoren der „neutralen“ Mäuse, obwohl es im Vergleich zu den „alkalischen“ und „sauen“ Tumoren ziemlich unregelmäßig schwankt, gewöhnlich zwischen den durchschnittlichen Volumina der „alkalischen“ und der „sauen“ Geschwülste.

*Unzweifelhaft erkennt man aber aus diesen Versuchen, daß die Geschwülste der alkalisch ernährten Tiere jederzeit größer waren als die der sauer ernährten.*

Daß es sich bei diesen Versuchen nicht um eine durch das Alkali hervorgerufene Quellung der Gewebe handelt, beweisen die auf S. 145 angeführten Untersuchungen, nach denen die fördernde Wirkung der OH-Ionen auf das physiologische Wachstum der Gewebe nicht auf Wasserretention zurückzuführen ist.

Das Ergebnis dieser Versuche wird durch die Feststellung von FISCHER bestärkt, daß Gewebekulturen aus dem FLEXNER-JOBLINGschen Rattenkrebs gegen Alkalisierung des Mittels weniger empfindlich, gegen Säuerung desselben aber empfindlicher sind als Kulturen nicht geschwulstartiger Gewebe (Fibroblasten).

Unser Versuch spricht ebenso wie die Arbeit FISCHERS, sehr für die Annahme von MOORE und WILSON, sowie von MENTEN und PERDUE, wonach der Grund, weshalb Krebs und alkalische Stoffwechselrichtung häufig zusammen vorkommen, wenigstens zum Teil darin liegen soll, daß die Alkalose zu Krebs disponiert.

Es sei noch auf die Versuche von NÉGRE, TROISIER und WOLF, von HÄNDEL sowie GOLDZIEHER und ROSENTHAL an Mäusen, von ROFFO an Tumorzellen, von SUGIURA, MILLER und FALK an überlebendem Geschwulstgewebe hingewiesen, wonach hoher Ca-Gehalt des inneren oder äußeren Milieus die Vitalität der Tumorzellen vermindert, während hoher K-Gehalt sie steigert. Man weiß, daß das Säurebasengleichgewicht durch Ca-Salze in saurer, durch K-Salze in alkalischer Richtung verschoben wird, und so stimmen diese Versuche gut zu dem unsern, welcher lehrt, daß alkalische Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes der Wucherung der Tumorzellen förderlich ist.

An dieser Stelle möchten wir noch darauf hinweisen, daß wir sowohl in diesem Kapitel, wie auch bei der Erörterung unserer anderen Probleme lediglich den Zweck verfolgten, die Rolle des Säurebasengleichgewichtes, d. i. den Einfluß der H- und OH-Ionen auf die Gewebsproliferation zu beleuchten. Dabei vermieden wir absichtlich, die übrigen Ionen mitzubehandeln. Wir sind uns dessen bewußt, daß wir dadurch unsere Arbeit etwas einseitig gestaltet haben. Es ist dies um so mehr eine Lücke, als ja H- und OH-Ionen einerseits und die anderen Ionen andererseits sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen. Es hätte uns aber zu weit geführt, die Wirkungen sämtlicher Ionen zu erörtern, ja auch nur die diesbezügliche Literatur zu berücksichtigen und unsere Absicht war allein, die Rolle der H- und OH-Ionen darzustellen.

## IX. Über den Mechanismus der Reaktionsregulation der Gewebe.

Die in den vorhergehenden Kapiteln dieser Arbeit erörterten Untersuchungen waren auf verschiedenen Wegen und bei möglichster Verschärfung der Vorsichtsmaßregeln doch eigentlich zum größten Teil auf ein Ziel gerichtet: den Satz zu beweisen, daß das Hydroxyl-Ion eine anregende Wirkung auf die Proliferation der Zellen ausübt. Wie wir schon öfters erwähnt haben, ist dieser Satz für niedere Lebewesen bereits von J. LÖEB gefunden worden, bedurfte jedoch für höhere Tiere noch des Beweises.

Doch erhebt sich natürlich die Frage, ob solche Veränderungen der Körperreaktion, die die Zellproliferation auf diese Art anregen resp. ungünstig beeinflussen können, im menschlichen Organismus vorkommen, und wenn ja, was sie hervorruft und nach welchem Mechanismus sie entstehen. Diese Frage ist um so wichtiger, als wir wissen, daß die Körperreaktion (die Reaktion des Blutes und der Gewebe) zu den physiologischen Konstanten gehört, die der Organismus durch eine verwickelte Regulationseinrichtung zwischen bestimmten engen Grenzen zu halten strebt. Diese Konstanz der Reaktion ist von vielen Seiten Angriffen ausgesetzt. Schon der Kohlensäuretransport allein, zwischen Blut und Geweben, könnte zu wesentlichen Verschiebungen der Reaktion führen; diese werden jedoch durch die doppelte Pufferwirkung des Hämoglobins zum großen Teil ausgeglichen. Aber sowohl im physiologischen wie im pathologischen Leben droht der Konstanz der Körperreaktion von vielen anderen Seiten Gefahr; namentlich sind es die sauren Valenzen, die unter verschiedenen normalen und pathologischen Verhältnissen den Regulationsmechanismus eingreifen lassen. Die einzelnen Faktoren dieses Mechanismus sind: das Puffersystem des Blutes, das Atemzentrum, die Nierentätigkeit, vielleicht die Tätigkeit des Magens, ja der Leber; daneben fällt nach neueren Untersuchungen (DUZÁR, HOLLÓ und WEISS, HENDERSON und HAGGARD, VAN SLYKE

und CULLEN) anscheinend auch der Pufferfähigkeit der Gewebe bei der Sicherung der Konstanz der Reaktion eine Rolle zu. Trotz dieser mannigfach verzweigten Organisation der Regulationseinrichtung begegnen wir sowohl unter physiologischen als unter pathologischen Verhältnissen Reaktionsveränderungen im Blute und in den Geweben. Wir betonen wiederum, daß wir unter Reaktionsveränderung, also unter Acidose und Alkalose den Zustand verstehen wollen, wo sich die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes, also seine aktuelle Reaktion, tatsächlich verändert, d. h. nach der sauren oder alkalischen Seite verschiebt. Auf diesem Gebiete finden wir zahlreiche Widersprüche zwischen den Angaben der Literatur. Sehr viele Autoren verstehen z. B. unter Acidose einen Zustand, in dem eine größere Menge von sauren Valenzen im Körper entsteht, ohne daß dies, dank der guten Funktion des Regulationsmechanismus, zu einer tatsächlichen Veränderung der Körperreaktion führte. Eine Verminderung der Alkalireserve des Blutes, eine Vermehrung des Säuregehaltes des Harnes bedeutet also noch keine Acidose, es besagt nur, daß sich mehr Säure im Körper gebildet hat, die den Regulationsmechanismus in erhöhtem Maße in Anspruch nimmt; d. h. wir können, wie gesagt, nur dann von Acidose reden, wenn die Reaktion des Organismus wegen Insuffizienz, oder, wie wir sehen werden, wegen falscher Einstellung des Regulationsmechanismus, tatsächlich saurer wird. Dasselbe gilt — mutatis mutandis — auch von der Alkalose.

Der eine von uns (BÁLINT) hat sich 1927 auf der Tagung der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit den Bedingungen befaßt, unter denen sich die Reaktion des Organismus nach der einen oder anderen Seite verschieben kann, und hat diese Bedingungen in zwei große Gruppen eingeteilt.

In die erste Gruppe würden nach dieser Einteilung *die* Veränderungen der Reaktion gehören, die dann zustande kommen, wenn sich der Regulationsmechanismus aus irgendeinem Grunde ungenügend erweist. Diese Insuffizienz kann entstehen:

a) dadurch, daß an die intakten, fehlerlos funktionierenden Regulationseinrichtungen übermäßige Anforderungen gestellt werden, denen sie nicht gewachsen sind, so daß sie relativ insuffizient werden. (Von dieser Art ist die diabetische Acidose oder die Alkalose, die bei Pylorusstenose auftritt; in dem ersten Fall ist es die in übergroßer Menge gebildete Säure, in dem zweiten die übergroße Säureabgabe durch das Erbrechen, die zur Veränderung der Reaktion führt.)

b) Dadurch, daß normalen Anforderungen eine absolute Insuffizienz der regulatorischen Funktionen gegenübersteht. (Solcher Art sind *die* Veränderungen der Reaktion, die bei Lungen-, namentlich aber bei Nierenerkrankungen auftreten.)

In den Fällen dieser beiden Gruppen ist es also ein der Tendenz der Regulationseinrichtungen entgegengesetzter Vorgang, der zu



Insuffizienz des Regulationsmechanismus und dadurch zur Verschiebung der Reaktion führt. Diese Regulationsverschiebungen könnten wir *passive* nennen.

Sowohl die Untersuchungen physiologischer wie pathologischer Verhältnisse zeigen jedoch, daß es Reaktionsverschiebungen gibt, deren Mechanismus anders ist als der der oben aufgezählten, solche nämlich, die nicht durch eine Störung von entgegengesetzter Tendenz wie der Regulationsmechanismus verschuldet werden, sondern von einer veränderten Einstellung oder einem veränderten Ruhetonus dieser Einrichtung herzuleiten sind.

Dieses wären die Regulationsstörungen, die wir in die zweite Gruppe reihen und im Gegensatz zu den vorigen *aktive* Regulationsstörungen nennen könnten.

Obgleich auch die erste Gruppe von großer Bedeutung für unsere Fragestellung ist, verdienen doch die Möglichkeiten vielleicht noch größere Beachtung, die unter den Regulationsstörungen der zweiten Gruppe begriffen sind. Hat doch eben eine solche Regulationsstörung, worin wir einen der pathogenetischen Faktoren des *Ulcus ventriculi* erkannt haben, unseren Untersuchungen zum Ausgangspunkt gedient, und wenn es im Verhalten des Organismus verschiedener Personen gegen die proliferativen und exsudativen Prozesse Unterschiede gibt, die in einer Reaktionsveränderung der Betreffenden wurzeln, so können diese Reaktionsveränderungen zum großen Teile nur von einer solchen aktiven Regulationsstörung herrühren.

Diese aktiven Regulationsstörungen können, wie gesagt, sowohl unter physiologischen wie unter pathologischen Verhältnissen vorkommen, ja sie können, wie wir sehen werden, auch künstlich im Experiment hervorgerufen werden.

Einige solche Möglichkeiten sind die folgenden:

**1. Physiologische Zustände.** *Schlaf.* Es ist von ENDRES, sowie an unserer Klinik von KUNZE gezeigt worden, daß die Blutreaktion normaler Menschen im Schlaf etwa um 10% saurer ist als im wachen Zustand.

*Veränderungen mit der Jahreszeit.* STRAUB, MEYER, sowie SCHLAGINTWEIT haben zum erstenmal nachgewiesen, daß sich das Säurebasengleichgewicht normaler Personen mit den Jahreszeiten ändert; Ähnliches haben auch HEINELT u. a. gesehen.

*Schwangerschaft.* Mehrere Autoren haben darauf hingewiesen, daß während der Schwangerschaft die Menge der im Organismus entstehenden sauren Valenzen ansteigt (Schwangerschaftsacidose?). Dagegen haben SÜMEGI und LIEBMANN an unserer Klinik gezeigt, daß sich die Blutreaktion Schwangerer eher nach der alkalischen Seite verschiebt. Diese scheinbar abweichenden Ergebnisse werden durch einen Umstand verständlich, mit dem uns HASSELBALCH bekannt gemacht hat, daß

nämlich die Erregbarkeit des Atemzentrums der Schwangeren erhöht ist. Das durch die gesteigerte Säurebildung erregte Atemzentrum schießt wegen seiner gesteigerten Erregbarkeit übers Ziel hinaus und bringt durch übermäßige Kompensation alkalische Blutreaktion zustande.

**2. Pathologische Zustände. Fieber.** Zahlreiche Autoren (HALDANE, BAZETT, HENDERSON-HAGGARD, GYÖRGY, KAPPES und KRUSE u. a.) haben nachgewiesen, daß Fieber zu alkalischer Verschiebung der Blutreaktion führt. Auch für diese alkalische Verschiebung ist der Grund allem Anschein nach in einer erhöhten Tätigkeit des Atemzentrums zu suchen, die ihrerseits wieder von einer Übererregbarkeit des Zentrums infolge des Fiebers herrührt. Ähnlich wirkt übrigens, wie BENCZUR und BERGER gezeigt haben, auch jene physikalische Wärmestauung, die nach warmen Bädern zustande kommt.

*Einflüsse von seiten des Nervensystems.* ADLERSBERG und PORGES haben im Anschluß an zahlreiche Fälle darauf hingewiesen, daß bei Neurotikern von Zeit zu Zeit Anfälle von Hyperventilation zu beobachten sind, mit tetanieartigen Folgeerscheinungen. Nach Encephalitis sahen sie solche Anfälle mehrmals, desgleichen nach physischem Shock mit sonstigen Erregungserscheinungen zugleich, sowie bei Herzkranken, an denen auch neurotische Symptome zu beobachten waren. Die Ursache dieser Überventilation ist ohne Zweifel darin zu suchen, daß das Atemzentrum dieser Personen unter gewissen Nerveneinflüssen für die normalen Reize erregbarer wird, ihre Folge aber ist eine Verschiebung der Körperreaktion nach der alkalischen Richtung, die vielleicht durch Verminderung der Ca-Ionisation zu den tetanieartigen Erscheinungen führt.

*Innersekretorische Einflüsse.* HOLLÓ und WEISS haben an unserer Klinik gezeigt, daß die Blutreaktion von Basedowkranken ausgesprochen nach der alkalischen Seite verschoben ist. Der Grund ist ohne Zweifel in der Hyperpnoe der Basedowpatienten, also in der Übererregbarkeit ihres Atemzentrums zu suchen. Daß diese wiederum durch das Thyroxin erzeugt wird, haben CSÉPAI und KENTZLER experimentell bewiesen.

*Giftwirkungen.* Es ist bekannt, daß das Morphin Acidose, das Lobelin Alkalose hervorruft, Verschiebungen, deren Grund in einer Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums durch das betreffende Gift gesucht werden kann. An unserer Klinik hat PATAI gezeigt, daß das Atropin sowohl am Menschen als am Tiere Alkalose erzeugt.

*Wirkung fremden Eiweißes.* VOLLMER und an unserer Klinik SZIRMAY haben nachgewiesen, daß parenterale Einführung fremden Eiweißes alkalotische Reaktionsverschiebung bewirkt, selbst dann, wenn kein oder nur geringes Fieber zustande kommt.

*Strahlenwirkungen.* HASSELBALCH hat nach Bestrahlung mit ultravioletten Strahlen Steigerung der Erregbarkeit des Atemzentrums festgestellt. Allem Anschein nach kommen auch *die* Reaktionsver-

schiebungen auf ähnliche Art zustande, die HIRSCH und PETERSON, KROETZ, CLUSET und KOFFMANN, sowie an unserer Klinik KOLTA und FÖRSTER nach Röntgenbestrahlungen nachgewiesen haben. Über das Anfangsstadium dieser Verschiebung sind nicht alle Untersucher einig; der Grund hiervon ist wahrscheinlich in dem Umstande zu suchen, daß die verschiedenen Untersucher die Reaktionsverschiebung nicht zu derselben Zeit nach der Bestrahlung festgestellt haben. Darin aber stimmen alle Untersucher überein, daß sich nach einer gewissen Zeit — etwa 24 Stunden — eine länger anhaltende, sog. Daueralkalose bei den Bestrahlten entwickelt.

*Carcinom.* REMOND, KULIKOW, v. WENDT u. a., sowie an unserer Klinik WEISS, SÜMEGI und UDVARDY haben gezeigt, daß das Blut von Krebskranken im allgemeinen alkalischer als normal ist, wobei diese Alkalose von der Lokalisation des Krebses, sowie im großen und ganzen auch von seiner Größe unabhängig ist. Ihre Ursache ist nicht ganz aufgeklärt; nach den Untersuchungen von WEISS, SÜMEGI und UDVARDY spricht vieles dafür, daß die primäre Ursache in der mangelhaften Ausscheidung durch die Nieren zu suchen ist.

*Krankheiten mit gesteigertem Vagustonus.* Wir haben nachgewiesen, daß die Reaktion des Blutes von Gallensteinkranken sowie von Patienten, die an Bronchialasthma leiden, im aktiven Stadium der Krankheit eine Verschiebung nach der sauren Seite erleidet. Mit dem Aufhören der Symptome, also mit dem Beginn des latenten Stadiums der Krankheit nimmt diese Verschiebung ein Ende. Wie wir später noch sehen werden, spricht alles dafür, daß die Vaguserregung im aktiven Stadium der Krankheit der Faktor ist, der auch die Verschiebung der Reaktion hervorruft.

*Ulcus ventriculi.* Ebenfalls an unserer Klinik haben wir festgestellt, daß die Reaktion des Blutes und der Gewebe von Ulcuskranken nach der sauren Seite verschoben ist, wobei sich die Verschiebung von der Aktivität der Krankheit, ja sogar vom Bestehen des Geschwürs unabhängig erweist, da sie auch im beschwerdefreien Stadium, ja selbst dann nachweisbar bleibt, wenn das Geschwür operativ entfernt worden ist. Diese Reaktionsverschiebung haben wir eben deshalb als konstitutionell aufgefaßt und glauben, daß sie mit der Pathogenese und Klinik des Ulcus zusammenhängt.

*Künstliche Veränderung der Reaktion.* Am Tiere haben GOLLWITZER-MEYER, am Menschen GYÖRGY, GAMBLE, ROIS und TISDALL, HOLLÓ und WEISS, WEISS und DUNAY, HALDANE, PORGES und ADLERSBERG u. a. nachgewiesen, daß durch enterale oder parenterale Einführung gewisser Elektrolyte in den Körper der Gesunden die Reaktion des Organismus verändert werden kann, und zwar sowohl in saurer wie in alkalischer Richtung. Die Reaktion auf diese Weise zu verändern, gelingt nicht nur im akuten Versuch, sondern es läßt sich, wie das HOLLÓ und WEISS auf Grund von Versuchen an unserer Klinik auch neuerdings

ausgesprochen haben, der veränderte Zustand auch längere Zeit aufrechterhalten.

Die aufgezählten Zustände erschöpfen noch keineswegs alle Möglichkeiten, ja es ist höchst wahrscheinlich, daß Untersuchungen hierüber noch viele Zustände ans Licht bringen werden, in denen eine Reaktionsveränderung nach ähnlichem Mechanismus auftritt.

Für den Mechanismus dieser Reaktionsveränderung ist ein wichtiger Umstand charakteristisch, nämlich daß die Personen, an denen diese Verschiebungen nachweisbar sind, einen vollkommen gut funktionierenden Regulationsmechanismus haben. Das beweist der Ablauf der elementarsten physiologischen Prozesse, wie z. B. der Muskelarbeit, wozu eine fehlerlose Tätigkeit des Regulationsapparats erfordert wird, und wo sich die Reaktion tatsächlich nicht verschiebt. Worin ist also die Ursache dieser Regulationsstörungen zu suchen? Der am schnellsten reagierende, empfindlichste und bedeutungsvollste Faktor des Regulationsapparates ist das Atemzentrum. Solange dessen Tätigkeit völlig normal ist, können Verschiebungen der Reaktion nur schwer, nur bei großen Belastungen zustande kommen. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß wir die Ursache der Reaktionsveränderung in den oben bezeichneten Fällen in der Tätigkeit des Atemzentrums zu suchen haben. Bedenken wir andererseits, daß, wie gesagt, der Regulationsapparat und so vor allem das Atemzentrum in diesen Fällen vollkommen gut funktioniert, so können wir nur annehmen, daß der Grund der genannten Reaktionsverschiebungen in einer Veränderung des Ruhetonus und damit der Erregbarkeit des Atemzentrums zu suchen ist.

Was ist nun die Ursache dieser veränderten Erregbarkeit? Nach der Theorie von WINTERSTEIN — die sich, wie wir sehen werden, nicht völlig aufrechterhalten läßt —, besteht der Reiz des Atemzentrums in der sauren Reaktion des Blutes; die Erregbarkeit des Atemzentrums hinwieder hängt von der physikochemischen Struktur seiner Zellen und namentlich von Grenzflächenerscheinungen ab, die sich zwischen der Oberfläche der Zelle und der umgebenden Flüssigkeit abspielen. Unzweifelhaft ist es, daß die Adsorptionsvorgänge an den Grenzflächen der Zellen unter der Wirkung des Ionengehaltes der Zellen stehen und somit der Ionengehalt der Zellen auch auf ihre Erregbarkeit Einfluß hat. Daß sich dies so verhält, ist auch experimentell nachweisbar, und hierauf beruht eigentlich die Möglichkeit, die Reaktion des Organismus künstlich zu verändern. Nach den Untersuchungen von GOLLWITZER-MEYER ist die Erregbarkeit des Atemzentrums eine Funktion des Quotienten  $\frac{(\text{HPO}_4' + \text{H}_2\text{PO}_4'')(K)}{(\text{Ca}'') \times (\text{Mg}'')}$ ; dabei kommt es nicht darauf an, ob die Wirkung dieser Ionen unmittelbar oder mittelbar ist; so ist es z. B. wahrscheinlich, daß die Phosphate durch Ionisation des Calciums wirken.

Die Kenntnis dieser Tatsachen bringt uns dem Verständnis des Mechanismus näher, an den wir zu denken haben, wo es sich nicht um

künstlich hervorgerufene Reaktionsveränderungen handelt, sondern um die oben aufgezählten sonstigen Möglichkeiten aktiver Regulationsstörungen. Es unterliegt heute keinem Zweifel mehr, daß die quantitativen Verhältnisse gewisser Ionen im Organismus mit dem Tonus resp. der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems in Zusammenhang stehen. Dieser Zusammenhang scheint so eng zu sein, daß KRAUS und ZONDEK gar nicht mehr von vegetativem Nervensystem, sondern von vegetativem System sprechen, worin das Kolloid-Grenzflächensystem, die Elektrolyte, die vegetativen Nerven und die endogenen und exogenen Gifte Faktoren von gleichem Range wären.

Daß die Wasserstoff- resp. Hydroxyl-Ionen, die Veränderungen des Säurebasengleichgewichtes, auf die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems Einfluß haben, steht heute schon fast außer Zweifel, doch sind die Angaben der hierauf bezüglichen Literatur ziemlich widersprechend. Die Ursache hiervon ist allem Anscheine nach darin zu suchen, daß die verschiedenen Autoren durch Anwendung verschiedener Methoden zu ihren Resultaten gekommen sind, auch die Versuchspersonen nicht dieselben waren und vielleicht auch die Versuchsergebnisse verschieden gedeutet worden sind. Eine sehr große Schwierigkeit bereitet es, daß wir zur Messung der Reaktion der Gewebe heute noch über keine entsprechende Methodik verfügen und hierauf im allgemeinen nur aus dem Ergebnis der Blutuntersuchung schließen. Eine ausführliche Darstellung der hierhergehörigen Literatur würde zu weit führen. Unsere eigenen Untersuchungen (WEISS und BENKOVICS) haben gezeigt, daß auf intravenöse Gaben von Ca die Erregbarkeit des Vagusnervensystems steigt, wobei sich zugleich die Reaktion des Blutes nach der sauren Seite verschiebt (HOLLÓ und WEISS). Gibt man Kalium, so verschiebt sich die Blutreaktion in alkalischer Richtung (WEISS und DUNAY). Zugleich sieht man eine Steigerung der Empfindlichkeit des sympathischen Nervensystems. Aber auch die pathologischen Verhältnisse zeigen, daß bei Erkrankungen, die mit gesteigerter Erregbarkeit des Vagusnervensystems einhergehen (Ulcus, Cholelithiasis), die Reaktion des Organismus eher saurer ist. Es fragte sich also, ob auch Säuerung und Alkalisierung des Organismus die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems beeinflußt, und, wofern solches zu beobachten ist, wie es zustande kommt, und ob umgekehrt eine stärkere Erregung des vegetativen Nervensystems auf die Körperreaktion Einfluß hat.

Da zwischen gesteigertem Erregungszustand des Vagusnervensystems und saurer Körperreaktion ein Zusammenhang zu bestehen scheint, so galt es, diejenigen Fasern oder Endigungen des Vagus experimentell zu erregen, in deren Erregung jener „vagotonische“ Zustand besteht: d. h. seine zentrifugalen Eingeweidefasern oder deren Endigungen. Leider verfügen wir zur Zeit über keine Methode, die diesen Versuch rein auszuführen erlaubte. Der N. vagus ist ein gemischter Nervenstamm, und reizen wir ihn experimentell, so erregen wir alle möglichen

Fasern, die darin verlaufen, zugleich. Namentlich kommt hier in Betracht, daß bei dem zu solchen Versuchen geeignetsten Laboratoriumstier, dem Hunde, der N. vagus am Halse mit dem Grenzstrang des

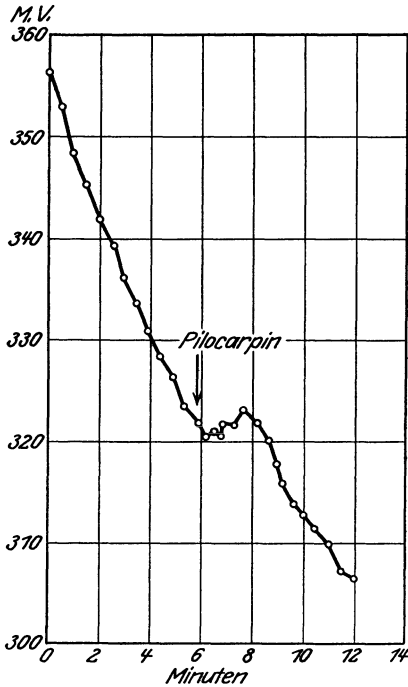


Abb. 53. Die Änderung des Blut-pH nach Pilocarpin intravenös.

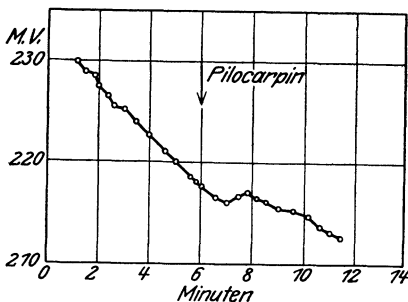


Abb. 54. Die Änderung des Blut-pH nach Pilocarpin intravenös.

Wir gaben 2 ccm 1%ige Pilocarpinlösung intravenös. Es trat ausgesprochene Säuerung ein, die in pH ausgedrückt ungefähr 0,20 entspricht (s. Abb. 53, Deutung der Abbildung s. S. 185).

Versuch Nr. 2. Hund von 18 kg. 0,20 g Morphin, 50 ccm 25%ige Urethanlösung. Atemvolum 300 ccm, Atmungsfrequenz 24. 7 ccm Curare. 2 ccm Pilo-

Sympathicus zu einem Stamm vereinigt ist. Wählen wir statt der Nervenfasern die Nervenendigungen zum Angriffspunkt des experimentellen Reizes, so besitzen wir im Pilocarpin und in verwandten Giften allerdings ein Mittel, wenn auch nicht ausschließlich die Endigungen des Vagus, so doch die parasymphathischen überhaupt elektiv zu erregen, was unserem Zwecke leidlich entspricht. Zwar erregt das Pilocarpin bekanntlich auch die Schweißdrüsen, deren Innervation sympathisch ist, diese sind jedoch gerade beim Hunde wenig entwickelt, so daß wir von dieser Seite keine Störung zu befürchten haben. Von seinen Wirkungen auf das Zentralnervensystem wären die Muskelkrämpfe und die Dyspnoe für unseren Zweck besonders störend; diesen war jedoch, sofern sie bei den von uns verwendeten Dosen überhaupt eingetreten wären, durch die angewandten Narkotika, durch Curaregabe und künstliche Atmung ein Riegel vorgeschoben. So durften wir uns also von Versuchen dieser Art, namentlich wenn ihre Resultate mit denen anderer, weiter unten mitzuteilender kombiniert werden, immerhin einige Aufklärung versprechen.

Versuch Nr. 1. Hund von 12,5 kg Gewicht, 0,14 g Morphin, 20 ccm 23%ige Urethanlösung, 4 ccm Curare. Atemvolum 208 ccm, Atmungsfrequenz 24. —

carpinlösung, worauf eine Säuerung von 0,08, in  $p_H$ -Maß, zustande kommt (s. Abb. 54).

Daß die Säuerung auf die Wirkung des Pilocarpins zurückzuführen ist und nicht durch das gegebene Morphin und Urethan verursacht wurde, wird durch die sofort nach der Pilocarpininjektion eintretende Säuerung, sowie deren langsames Abklingen in der Zeit nach der Injektion bewiesen. Ein indirekter, durch Vermittlung des Atemzentrums hervorgerufener Einfluß der Narkotica kommt bei diesen Versuchen um so weniger in Betracht, da wir hier, wie erwähnt, künstliche Atmung benutzten. Auch der Umweg über die bekannte Wirkung des Pilocarpins auf den Stoffwechsel kann außer Betracht gelassen werden, da die Verschiebung der Reaktion prompt eintrat.

Diese Resultate waren ermutigend genug, uns trotz der entgegenstehenden Bedenken doch auch mit der Reizung des N. vagus selbst zu versuchen. Als Versuchstier war das Kaninchen, dessen Vagus am Halse vom Sympathicus getrennt ist, wegen seiner Kleinheit, die häufige Blutentnahmen sehr erschwert, leider nicht zu brauchen. Wir führten also auch diese Versuche am Hunde aus, indem wir uns sagten, daß das Experiment, wenn es ähnlich ausfiele wie der Pilocarpinversuch, zwar nicht für sich allein, doch mit diesem zusammen von Wert sein würde.

Die Versuche haben wir in Gemeinschaft mit Herrn Dr. ERNST, Assistenten der Klinik, vorgenommen. Die Tiere (Hunde) wurden mit Chloreton narkotisiert. Wir gaben durch die Magensonde 150 mg Chloreton pro kg Körpergewicht in wäßriger Emulsion. Diese Menge brachte in jedem Falle tiefe Narkose hervor. Den ersten Versuch ausgenommen haben wir mit Hilfe eines in die Carotis eingebundenen Quecksilbermanometers auch den Blutdruck registriert. Dies war einerseits deshalb notwendig, um die Herzkraft beständig zu überwachen, anderseits auch um die Wirkung der Vagusreizung während des Versuches zu beurteilen. War das Tier eingeschlafen, so präparierten wir zur Entnahme der Blutproben die rechte V. jugularis heraus, dann die linke A. carotis, in die wir die mit dem Blutdruckmesser in Verbindung stehende Kanüle einbanden. Nun wurde der rechte N. vagus präpariert, wobei wir darauf achteten, daß er keiner stärkeren Zerrung oder Quetschung ausgesetzt werde.

Auch von seiner Durchschneidung haben wir abgesehen. Hierdurch sind freilich die Versuchsbedingungen insofern kompliziert worden, als auch die zentripetalen Fasern des Vagus der Reizung unterlagen, wodurch die bekannten Atmungsreflexe ins Spiel kamen, die die Blutreaktion leicht beeinflussen können. Die Tätigkeit des Atemzentrums läßt sich jedoch bei derartigen Versuchen nie ganz unverändert erhalten, denn auch die sensiblen Fasern des Vagus führen fortdauernd Erregungen zum Zentrum, und wie diese Impulse durch Reizung bei intaktem Nerven (wie bei Reizung des zentralen Stumpfes des durchschnittenen) gesteigert

werden, so werden sie umgekehrt durch Trennung oder reizlose Blockierung des Nerven dem Zentrum entzogen: seine Tätigkeit wird also in beiden Fällen modifiziert. Wir haben deshalb in weiteren Versuchen die natürliche Atmung ganz ausgeschaltet. — War der Vagus freipräpariert, so bestimmten wir die Reaktion des Blutes, im ersten Versuche nur einmal, in den übrigen 2—3mal in Zwischenräumen von 10—20 Minuten. Diese Bestimmungen führten wir nach der HOLLÓ-WEISSschen Methode aus und nahmen jederzeit das Mittel aus drei gemessenen Werten.

Hatten wir uns überzeugt, daß die Reaktion des Blutes konstant war, so reizten wir mit Hilfe von Platindrahtelektroden den Vagus mit dem faradischen Strome. Die Stromstärke wurde so reguliert, daß der Blutdruckschreiber während der ganzen Dauer der Reizung den charakteristischen Vagusreizungspuls zeigte (niedrigeren Blutdruck, verminderte Pulsfrequenz, großes Pulsvolum); die Reizung dauerte 15—30 Minuten, und wir entnahmen sowohl während ihrer Dauer als hernach wiederholt Blut aus der V. jugularis, um den  $p_{\text{H}}$ -Wert darin zu bestimmen.

Auf die beschriebene Weise haben wir 4 Versuche ausgeführt, deren Resultate in der Tabelle 36 enthalten sind. Anzumerken ist, daß im 4. Versuche die Narkose sehr tief und wahrscheinlich aus diesem Grunde auch der Blutdruck niedrig war. In diesem Versuche mag also vielleicht auch Schwächung der Herzkraft und damit vielleicht auch Verschlechterung des Kreislaufs zur Erzeugung der sauren Reaktion beigetragen haben. Dieser Fehler ist jedoch ausgeschlossen bei den übrigen Versuchen, wo der Blutdruck nichts zu wünschen übrig ließ. In diesen Versuchen haben wir aber auch beobachtet, daß die Atmungsfrequenz bedeutend steigt, im 2. Versuche z. B. auf 44: bekanntlich einer der typischen Effekte, die man von den sensiblen Lungenfasern des Vagus aus (durch Reizung des zentralen Stumpfes) erhält. Dies wäre nun, wie oben angemerkt, eine unerwünschte Komplikation gewesen, da hierdurch die Lungenventilation verändert werden konnte. Wirklich dürfte das der Fall gewesen sein, in einem Sinne jedoch, der unserem Versuche günstig war. Wir beobachteten nämlich, daß das Atemvolum — soweit sich dies ohne Messung beurteilen ließ — nicht in dem Maße abnahm, daß der Einfluß der gesteigerten Atmungsfrequenz dadurch kompensiert worden wäre. Die Tiere waren also wahrscheinlich überventiliert, auf keinen Fall aber unterventiliert. Die beobachtete Säuerung hat also um so größere Bedeutung, als die eventuelle Hyperventilation bekanntlich Alkalose hervorrufen müßte. In allen 4 Versuchen ergab sich unzweifelhaft, daß die Reaktion des Blutes im Vergleich zum Ausgangswerte saurer wurde. Die Säuerung rührt also aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von der veränderten Atmung her, sondern von der unmittelbaren Wirkung der Vagusreizung. Nach beendigter Reizung bleibt das Blut noch eine Zeitlang sauer und zeigt nur allmählich eine Tendenz, zum normalen Werte zurückzukehren.



Tabelle 36.

Versuchsnummer	I.		II.		III.		IV.	
	Zeitpunkt	P <sub>H</sub>	Zeitpunkt	P <sub>H</sub>	Zeitpunkt	P <sub>H</sub>	Zeitpunkt	P <sub>H</sub>
P <sub>H</sub> vor Vagusreizung		7,56	1h 20'	7,60	11h 28'	7,57	11h 43'	7,56
			1h 30'	7,60	11h 38'	7,57	11h 56'	7,55
			1h 37'	7,60	11h 58'	7,57		
Beginn der Reizung	10h 0'		1h 37'		11h 59'		11h 57'	
P <sub>H</sub> während der Reizung	10h 5'	7,51	1h 47'	7,58	12h 10'	7,57	12h 2'	7,49
	10h 10'	7,49	1h 57'	7,54	12h 19'	7,47	12h 7'	7,49
	10h 15'	7,49	2h 7'	7,51				
Ende der Reizung	10h 15'		2h 7'		12h 19'		12h 7'	
P <sub>H</sub> nach der Reizung	10h 25'	7,46	2h 15'	7,51	12h 34'	7,51	12h 17'	7,48
					12h 52'	7,55		

Es fragt sich nun, nach welchem Mechanismus diese saure Reaktion zustande kommt. Es kann sein, daß die Erregung des Vagus die Erregbarkeit des Atemzentrums vermindert (s. später), möglich ist es aber auch, daß das Vagusnervensystem durch physikalisch-chemische Veränderung der Zellen die saure Verschiebung hervorruft. Daß außer der Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums noch andere Umstände eine Rolle spielen, haben wir durch weitere Versuche zu zeigen versucht. In diesen haben wir, um den Einfluß des Atemzentrums auszuschließen, die Wirkung der Vagusreizung bei künstlicher Atmung der Tiere geprüft. Sie wurden wie die vorigen ausgeführt, mit dem Unterschied, daß wir nach Einführung der Carotiskanüle eine Kanüle in die Luftröhre banden und hierauf durch die V. jugularis Curare gaben, bis die Atembewegungen vollkommen aufhörten; hierauf ließen wir die Tiere mit der MAYERSCHEN Pumpe künstlich atmen. Bei den mit Chloreton narkotisierten Tieren war verhältnismäßig wenig Curare erforderlich. Wir verwendeten das „Curaryl Byk“ genannte Präparat, welches das Curarin in gelöstem Zustand enthält und von den blutdruckherabsetzenden Curinen ziemlich frei ist. Leider ist jedoch die Zusammensetzung dieses Präparates nicht ganz konstant, und es kam wiederholt vor, daß der Blutdruck unmittelbar nach Einführung des Curare so stark sank, daß wir den Versuch nicht ausführen konnten. Zur Lähmung der Atembewegungen genügten meist 3—5 ccm. Während des Versuches gaben wir noch ein- bis zweimal eine geringere Menge Curare, wenn kleinere Zuckungen in der Muskulatur darauf deuteten, daß die Curarewirkung zu schwach war. Diese Erscheinung beobachteten wir besonders als wir von der reinen Chloretonnarkose zur Chloreton-Urethannarkose übergingen. Hierzu wurden wir dadurch veranlaßt, daß das Chloreton, zumal bei tiefer Narkose,

den Blutdruck sinken ließ. In den Versuchen mit der kombinierten Narkose betäubten wir den Hund mit einer kleineren Gabe Chloreton und setzten die Narkotisierung mit einer 25%igen Lösung von Äthylurethan fort, indem wir von Zeit zu Zeit Dosen von je 10 ccm in die Vene einführten. In dem Maße wie die Nieren das Urethan ausschieden, wurde die Narkose oberflächlicher, und dann traten, wenn zugleich die Curarewirkung schwächer wurde, Zuckungen in der Muskulatur auf. Wir gaben dann eine kleinere Dosis Curare und 10 ccm Urethan. Diese Zuckungen sind keineswegs auf eine Pilocarpinwirkung zurückzuführen, da sie unabhängig von der Pilocarpindarreichung auch in Versuchen ohne Pilocarpin auftraten und bei Vertiefung der Narkose wieder aufhörten.

Wie schon erwähnt, haben wir die künstliche Atmung mit der MAYERschen Pumpe vorgenommen. Da eine Veränderung des Atemvolums auch den  $p_H$ -Wert des Blutes verändert, verwendeten wir große Sorgfalt darauf, daß erstens das Minutenvolum der Atmung entsprechend sei, zweitens während der ganzen Dauer des Versuches keine Schwankungen im Atemvolum eintreten. In der Regel arbeiteten wir bei einer Atmungsfrequenz von 17—24 in der Minute mit einem Atemvolum von 16,5 ccm auf das Kilogramm Körpergewicht. Grobe Fehler im Atemvolum konnten wir schon an den Schwankungen des Blutdrucks bemerken, denn Überventilation ist mit Blutdrucksenkung, mangelhafte Atmung mit Blutdrucksteigerung verbunden. Das richtige Maß der Ventilation haben wir jedoch in jedem Versuche durch serienweise ausgeführte  $p_H$ -Messungen ganz genau bestimmt. Ehe wir mit der Vagusreizung begannen, entnahmen wir in Zeiträumen von 5—10, manchmal von 20 Minuten Blut, bestimmten seinen  $p_H$ -Wert, und erst, wenn wir diesen normal und konstant fanden, fingen wir den eigentlichen Versuch an. Wich der erste Blut- $p_H$ -Wert vom normalen ab, so änderten wir dementsprechend das Atemvolum, eventuell die Atmungsfrequenz, bis die Reaktion des Blutes normal wurde. Auch sorgten wir dafür, daß nicht durch Schwankungen der Spannung des Stromes, der den Atmungsapparat betrieb, die Atmungsfrequenz schwanke. Um dies zu vermeiden, brachten wir an der Achse des Motors einen Tourenzähler an und regulierten den Strom beständig so, daß die Tourenzahl des treibenden Motors konstant blieb.

Da das Curare auch die Wärmeregulation ausschaltet, führten wir die Versuche auf einem heizbaren Tische aus und kontrollierten die Temperatur des Tieres fortwährend mit einem Mastdarmthermometer.

Ehe wir die eigentlichen Versuche begannen, überzeugten wir uns, ob bei der beschriebenen Versuchsanordnung die Blutreaktion des Tieres konstant genug ist.

In einem Versuche entnahmen wir halbstündlich Blut, ohne den Vagus zu reizen. Der  $p_H$ -Wert ergab sich zu 7,62, 7,63, 7,67, 7,68, 7,67. Dieser Versuch überzeugte uns also, daß unsere Anordnung richtig war.

Auf die beschriebene Art haben wir insgesamt 11 Versuche ausgeführt, wovon jedoch leider nur 6 vollkommen gelangen. In den übrigen 5 Versuchen wurde teils der Blutdruck nach Einführung des Curare plötzlich schlecht und erholte sich nicht mehr, teils gelang die Vagusreizung nicht, indem in zwei Versuchen blieb der charakteristische Vagus puls selbst bei Anwendung des stärksten faradischen Stromes aus. Der Grund lag aller Wahrscheinlichkeit nach darin, daß das Curare in diesen Versuchen nicotinartig gewirkt, d. h. die Leitung an den Synapsen zwischen den prä- und postganglionären Fasern des Herzvagus unterbrochen hatte. Eine derartige Wirkung des Curare ist schon vor langer Zeit beobachtet worden. F. B. HOFMANN schreibt: „Wenn man bei Kalt- und Warmblütern nach Vergiftung mit Nicotin, Curare oder auch mit sehr wenig Atropin den Vagusstamm am Halse reizt, erhält man statt der Hemmung eine Beschleunigung, weil die genannten Gifte die Hemmungsnerven zunächst an den intrakardialen Ganglien lähmen, und infolgedessen die Wirkung der beigemischten offenbar postganglionären Acceleransfasern allein zum Vorschein kommt<sup>1</sup>.“ Daß in den Protokollen unserer Versuche keine Beschleunigung des Pulses durch die Vagusreizung verzeichnet ist, ändert selbstverständlich nichts an der Anwendbarkeit dieser Erklärung. Da nun bekanntlich die Vagusfasern, wie alle Eingeweidefasern aus dem Zentralnervensystem, auch an den übrigen Eingeweiden nicht direkt angreifen, sondern mit Vermittlung zwischen geschalteter Ganglienzellen, so mußten wir schließen, daß das Curare auch anderwärts im Körper dieselbe synapsenlähmende Wirkung entfaltet und somit die Wirkung der Vagusreizung verhindert hatte. Diese Versuche konnten also nicht verwertet werden.

Das Ergebnis der 6 gelungenen Versuche zeigt die Tabelle 37, S. 182.

Die Resultate dieser 6 Versuche sind eindeutig. In jedem Versuch äußerte sich die Wirkung der Vagusreizung darin, daß die Reaktion des Blutes im Vergleich zum Ausgangswerte saurer wurde. In einigen Versuchen haben wir außer dem  $p_H$ -Wert des venösen Blutes auch seinen Bicarbonatgehalt bestimmt. Hierin konnten wir keine wesentlichen Änderungen feststellen. Nach beendeter Reizung kehrten die Reaktionswerte viel schneller zum Ausgangswert zurück, als in den Versuchen, wo der Einfluß des Atemzentrums nicht ausgeschaltet war.

In dieser Versuchsreihe konnten wir die Änderung der Blutreaktion unter dem Einflusse der Vagusreizung nur in Zwischenräumen von 5—10 Minuten prüfen, teils aus technischen Gründen, teils weil die ziemlich häufigen Blutentnahmen das Resultat beeinflußt hätten. (Wie bekannt, wird durch einen größeren Blutverlust auch die Reaktion des Blutes verändert.) Unsere weiteren Versuche haben wir deshalb nach einem anderen Messungsverfahren ausgeführt, wobei die  $p_H$ -Bestimmung in den Gefäßen des Tieres selbst mit Hilfe eines Apparates geschieht,

<sup>1</sup> NAGELS Handbuch der Physiologie. Bd. 1, S. 267.

Tabelle 37.

Versuchsnummer	I.		III.		VI.		VII.		X.		XI.	
	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH
Datum	3. 7. 1927		13. 7.	19. 7.	20. 7.		26. 7.		28. 7.		29. 7.	
Gewicht des Hundes kg			10,0	9,5	12,0		19,60		16,5		16,5	
Art der Narkose	Chloreton		3,6 g Chloreton	3,9 g Chloreton	4,85 g Chloreton		1,9 g Chloreton und 12,5 g Urethan (25%ige Lösung)		1,9 g Chloreton und 14 g Urethan (25%ige Lösung)			
Curare cem	5		5	4	4		8		5			
Atmungsvolumen cem			165	123	168		315		256			
Atmungszahl			17	24	24		22		21			
Beginn des Versuches			10h 0'	9h 30'	9h 15'		8h 30'		8h 0'			
	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH	Zeitpunkt	pH
Blut-pH und -bicarbonat vor der Vagusreizung	11h 42'	7,54	11h 15'	7,49	10h 40'	7,64	12h 1'	7,64	10h 50'	7,57	10h 20'	7,59
	11h 57'	7,54	11h 35'	7,48	11h 0'	7,64	12h 21'	7,76	11h 30'	7,57	10h 40'	7,58
	12h 12'	7,58	11h 55'	7,49	11h 15'	7,64			12h 0'	7,57	11h 0'	7,58
	12h 30'	7,58										
Beginn der Reizung	12h 46'		12h 21'		11h 35'		12h 43'		1h 16'		11h 50'	
	12h 51'	7,54	12h 26'	7,44	11h 43'	7,61	12h 48'	7,59	1h 21'	7,53	11h 58'	7,53
Blut-pH und -bicarbonat während der Reizung			12h 31'	7,46	11h 48'	7,61	12h 54'	7,55	1h 26'	7,57	12h 4'	7,58
							12h 59'	7,53	1h 31'	7,52	12h 9'	7,57
Ende der Reizung			12h 32'		11h 48'		12h 59'		1h 31'		12h 9'	
			12h 58'	7,48	11h 53'	7,58	1h 19'	7,60	1h 59'	7,59	12h 53'	7,64
Blut-pH und -bicarbonat nach der Reizung					12h 10'	7,61					1h 3'	7,51 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Wiederholte Reizung von 12h 55'—1h 3'.

der die Änderungen der Blutreaktion beständig anzeigt, und bei dessen Anwendung kein Blut verloren geht. Zu diesem Zweck ist die Manganelektrode geeignet, die von GESELL und HERTZMANN zuerst zur Registrierung des Blut- $p_{\text{H}}$  verwendet worden ist. Sie hat vor dem colorimetrischen Verfahren den Vorzug, daß sie zur Erkennung und Verfolgung rascher Änderungen der Reaktion sehr geeignet ist, ein Nachteil ist es jedoch, daß sie, wenigstens in ihrer heutigen Gestalt, keine absoluten Werte liefert.

Im wesentlichen ist die Manganelektrode eine mit Mangandioxyd überzogene Platin- oder Goldfläche. Das Potential dieser Elektrode hängt — da sie keine Gaselektrode ist — nur von der Wasserstoffionenkonzentration der sie umgebenden Flüssigkeit ab, während sie vom Gehalte der Lösung an freiem Wasserstoff und Sauerstoff gänzlich unabhängig ist. Darum ist es nicht nötig, die zu messende Flüssigkeit mit Wasserstoff zu sättigen, wie bei der  $p_{\text{H}}$ -Bestimmung mit der Gaselektrode, und auch eine Änderung im Sauerstoffgehalte der Lösung verursacht keine Störung.

Das Potential der Manganelektrode reagiert augenblicklich auf die Konzentrationsänderungen des Wasserstoffions, was sie für unsern Zweck besonders wertvoll macht.

Die Elektrode wird in das strömende Blut eingeführt; desgleichen muß auch die Kalomelektrode, die den andern Pol des Elementes bildet, mit dem strömenden Blute in Verbindung gebracht werden. Dies haben wir, mit einer kleinen Abänderung des GESELLSchen Verfahrens, auf folgende Art erreicht. Wir ließen eine Glaskanüle anfertigen (s. Abb. 55), deren passend geformtes Ende in den zentralen und peripherischen Stumpf der Carotis eingebunden wurde. Das vom zentralen Stumpf her in die Kanüle strömende Blut steht in unmittelbarem Kontakt mit der Manganelektrode, läuft dann an einem Agarpfropfen vorbei und kommt in den peripherischen Stumpf der Carotis. Der Agarpfropfen enthält 10% KCl und sichert hierdurch die leitende Verbindung nach der Kalomelektrode, auch sitzt er in dem gewellten Rohre gut fest und widersteht dadurch dem Blutdruck. Durch diese Anordnung haben wir erreicht, daß die Kalomelektrode nicht unter Druck gesetzt zu werden brauchte, wodurch die Ausführung des Versuches sehr erleichtert wurde. Selbstverständlich mußten wir auch dafür sorgen, daß das Blut des Versuchstieres in der Glaskanüle nicht gerinne. Da das von GESELL verwendete Heparin außerordentlich teuer ist, machten wir einen Versuch mit dem Novirudin, das von der SCHUCHARDT'schen Fabrik

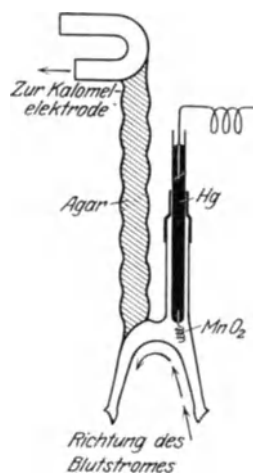


Abb. 55. Glaskanüle zur elektrischen Bestimmung des Blut- $p_{\text{H}}$  in vivo.

in Görlitz in den Handel gebracht wird. Dieses Präparat bewährte sich, wenn wir eine genügende Quantität davon — 120 mg auf das Kilogramm — verwendeten. Die einzuspritzende Menge lösten wir in 15—30 ccm lauwarmen Wassers und führten sie intravenös ein.

Die Manganelektrode wird von einem kleinen Gummiröhrchen in die Kanüle eingepreßt. Die Elektrode selbst ist ein Glasröhrchen von 6 cm Länge und 2,5 mm innerem, 3,5 mm äußerem Durchmesser, in dessen unteren Teil ein Platindraht eingeschmolzen ist. Das Glasrohr ist mit Quecksilber gefüllt; im oberen Ende des Quecksilbers steckt der Draht, der zum Potentiometer führt. Der aus dem Glasrohr herausragende Teil des Platindrahtes ist die eigentliche Elektrode, deren Gestalt wir etwas abgeändert haben. Die von GESELL verwendete Form (ein etwa 2 mm langer dickerer Platindraht mit abgerundetem Ende) hat nämlich eine verhältnismäßig kleine Oberfläche, weswegen der bei einer Änderung des  $p_{\text{H}}$  entstehende Strom schwach ist und nur einen kleinen Galvanometerausschlag gibt. Wir haben deshalb einen etwas dünneren, aber viel längeren, 2—3 cm langen Platindraht als Elektrode verwendet, den wir zu einer kleinen Spirale wanden. Diese Elektrode gab viel größere Galvanometerausschläge, wodurch die Messung sehr erleichtert wurde.

Das Vermanganieren der Platinelektrode geschieht elektrolytisch. Man bringt die Elektrode in eine mit Schwefelsäure schwach angesäuerte, etwa 3%ige Lösung von Mangansulfat, verbindet sie mit dem positiven Pol einer Batterie aus zwei Akkumulatorenzellen, während der negative Pol der Batterie mit einer zweiten, ähnlichen Elektrode verbunden wird. Zwischen die Batterie und die eine Elektrode schaltet man einen Widerstand von 500 Ohm. Mit diesem Strom wird die Elektrode etwa 1,5—2 Minuten lang vermanganiert. Der Überzug von Mangandioxyd bräunt den Platindraht, so daß sich das Fortschreiten der Vermanganierung gut beurteilen läßt. Nach beendeter Vermanganierung wuschen wir die Elektrode mit Wasser ab, und ließen sie dann 2—3 Stunden in einem Phosphatgemisch vom  $p_{\text{H}}$ -Wert 9,5 stehen, bis sie in Gebrauch genommen wurde. Das Verhalten der Elektrode hängt in hohem Grade von der Dauer der Vermanganierung sowie von der Intensität des verwendeten Stromes ab. Länger dauernder Strom läßt einen dickeren Überzug entstehen, eine solche Elektrode reagiert weniger schnell auf die Änderungen der Reaktion, ist jedoch haltbarer: kurz vermanganierte Elektroden reagieren prompter, ihre Mangandioxydschicht löst sich jedoch bald ab. Starker Strom läßt einen lockereren, schwacher einen kompakteren Überzug entstehen. Der kompaktere hat den Vorteil, daß die sog. alkalische Verschiebung der Elektrode dabei kleiner ist (s. später). Von der einmal gebrauchten Elektrode löst konzentrierte Salzsäure die Mangandioxydschicht in Augenblicken weg und die Elektrode ist nach erneuter Vermanganierung abermals zu brauchen.

Die Messung selbst geschieht so, daß die Potentialdifferenz zwischen der Mangan- und der Kalomelektrode mit einem MISLOWITZERSchen Potentiometer gemessen wird. Dieser Apparat gestattet, die Spannungsdifferenz in Millivolt unmittelbar und fortdauernd abzulesen, vorausgesetzt, daß man durch Änderung des Widerstandes die Galvanometernadel beständig auf dem Nullpunkt hält. In der Regel gingen wir so vor, daß der eine Beobachter die Hand beständig auf dem Widerstande ruhen ließ und diesen so regulierte, daß die Nadel des Galvanometers nach keiner Seite ausschlug. Der andere las mit der Uhr in der Hand alle 15, 20 oder 30 Sekunden die Millivoltwerte ab.

Aus den Millivoltwerten der Zeit wurde eine Kurve konstruiert und die Änderung des Potentials — mittelbar die des  $p_H$ -Wertes — aus der Kurve abgelesen.

Zur Beurteilung der Kurve muß man wissen, daß das mit Hilfe der Manganelektrode gemessene elektrische Potential nicht konstant ist, sondern, namentlich anfangs, sich schnell verändert, und zwar in *dem* Sinne, wie es geschehen müßte, wenn das untersuchte Medium alkalischer würde („alkaline drift“). Die Manganelektrode zeigt also eine scheinbare Zunahme der Alkaleszenz, denn die besagte Änderung tritt auch dann ein, wenn sich der  $p_H$ -Wert des Blutes nicht verändert. An der Kurve äußert sich diese scheinbare Zunahme der Alkalinität darin, daß die Kurve beständig sinkt. Dieses Sinken ist nicht gleichmäßig; anfangs ist es am stärksten, nach einigen Minuten fängt es an, abzunehmen und hört ungefähr nach einer Stunde fast gänzlich auf. Eine Änderung des  $p_H$  wird nun dadurch angezeigt, daß im Sinken der Kurve eine Änderung eintritt. Und zwar bedeutet es Säuerung, wenn das Gefälle der Kurve abnimmt, d. h. die Kurve flacher wird; ja bei sehr schneller Säuerung fängt sie zu steigen an. Zunehmende Alkalinität bedeutet es, wenn das Gefälle der Kurve zunimmt, d. h. wenn die Kurve steiler wird. Aus der Ablenkung der Kurve kann auch die Größe der  $p_H$ -Veränderung geschätzt werden, und zwar entspricht jede Abweichung um ein Millivolt von der ursprünglichen Richtung ungefähr 0,02 im  $p_H$ -Maß. Diese Zahl haben wir in einem Modellversuch mit Hilfe von Phosphatlösungen verschiedener Reaktion bestimmt.

Die „alkalische Verschiebung“ hört in Lösungen, die kein Eiweiß enthalten (z. B. in Phosphatgemischen) bald auf, während sie in eiweißhaltigen selbst stundenlang anhält.

Auch diese Versuche haben wir, wie die vorhergehenden, an Hunden ausgeführt, die mit Chloreton-Urethan narkotisiert waren; ihre spontane Atmung schalteten wir mit Curare aus und betätigten die Atmung künstlich mit Hilfe des Atmungsapparates.

Wenn die Elektrode in Tätigkeit gesetzt war, maßen wir eine Zeitlang die Mangandioxyd-Kalomel-Potentialdifferenz und wenn sich der Fall des Potentials konstant erwies, reizten wir den vorher freipräparierten Vagus (einen oder beide) einige Minuten lang mit dem faradischen Strom.

Diesen großen Eingriff ertrug ein Teil der Tiere nicht, und bis wir mit dem eigentlichen Versuch hätten beginnen können, war der Blutdruck des Tieres sehr tief gesunken, in der Elektrode hatte sich Fibrin gebildet, das die Messung unmöglich machte. So haben wir unter zahlreichen Versuchen nur 4 technisch gelungene. In einem von diesen ergab die Vagusreizung keine Änderung der Reaktion, in drei Versuchen war jedoch eine Säuerung danach zu beobachten, die besonders in zwei Versuchen ausgesprochen war.

Das Protokoll der technisch gelungenen Versuche und die Millivoltkurve von zwei Versuchen teilen wir im folgenden mit.

**Vagusreizungsversuche.** Versuch Nr. 1. 9. 6. 1928. 13,5 kg schwerer Hund, 0,13 Morphin subcutan, kurze Äthernarkose, dann 20 ccm 20<sup>0</sup>/<sub>100</sub>iges Urethan, 6 ccm Curare. Erst reizten wir den rechten Vagus, keine Änderung der Reaktion, dann den linken, worauf geringe Säuerung eintrat. Die Ablenkung der Kurve von der ursprünglichen Richtung betrug ungefähr 2 Millivolt, was in p<sub>H</sub> ausgedrückt etwa einer Säuerung von 0,04 entspricht.

Versuch Nr. 3. 13. 6. 1928. 13,9 kg schwerer Hund, 0,08 g Morphin, 25 ccm Urethan, 6 ccm Curare. Atemvolum 150 ccm, Atmungsfrequenz 22. Nachdem wir das gleichmäßige Fallen der Kurve einige Minuten lang beobachtet hatten, reizten wir erst 3½ Minuten lang den rechten, dann etwa 6 Minuten lang den linken Vagus. Die Säuerung entspricht im ersten Falle 0,15, im zweiten 0,22 in p<sub>H</sub>-Maß (s. Abb. 56).

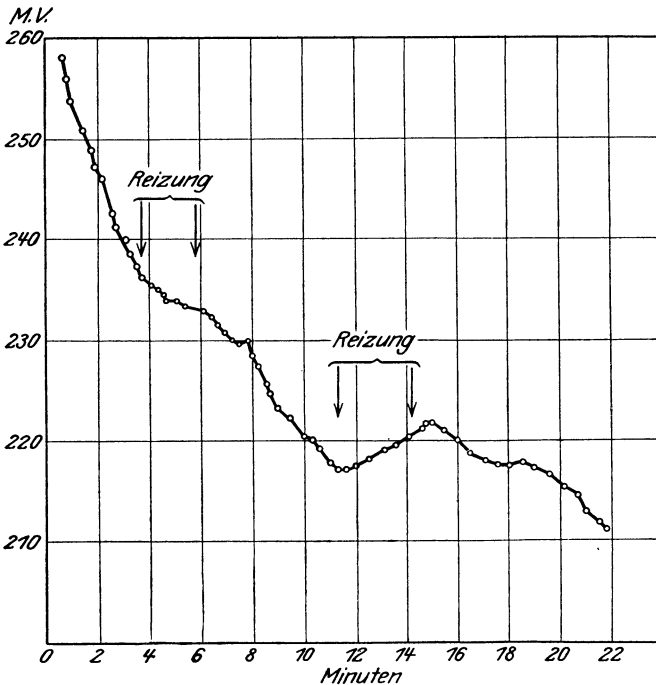


Abb. 56. Die Änderung des Blut-p<sub>H</sub> nach elektrischer Vagusreizung.



Versuch Nr. 5. 21. 6. 1929. Hund von 15 kg Gewicht, 0,11 g Morphin, 50 ccm Urethan, 4 ccm Curare, 1,5 g Novirudin. Vagusreizung zweimal. Es trat keine Säuerung ein. Die geringe Abbiegung der Kurve während der ersten Reizung entspricht der mit der Zeit eintretenden Abnahme der alkalischen Verschiebung.

Versuch Nr. 7. 4. 7. 1929. Gewicht des Hundes 9,5 kg, 0,10 g Morphin, 26 ccm Urethan, 3 ccm Curare. Atemvolum 150 ccm, Atmungsfrequenz 21. Auf dreieinhalb Minuten dauernde doppel seitige Vagusreizung ausgesprochene Säuerung, die in  $p_H$  ausgedrückt ungefähr 0,15 betrug (s. Abb. 57).

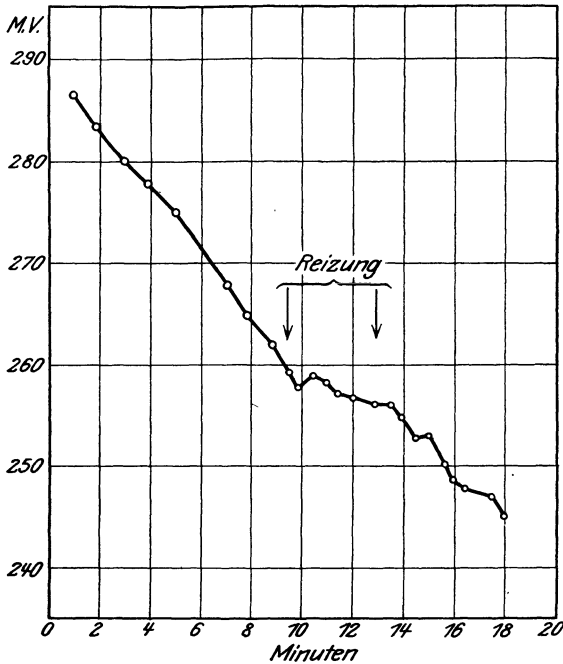


Abb. 57. Die Änderung des Blut- $p_H$  nach elektrischer Vagusreizung.

Von diesen Kurven zeigt die eine, daß die Säuerung nach Reizung des einen Vagus im  $p_H$ -Maß etwa 0,15 entspricht, nach Reizung des Vagus der andern Seite betrug sie ungefähr 0,22. Die zweite Kurve zeigt, daß auf Reizung des Vagus eine Säuerung von ungefähr 0,15 eintrat. Diese Versuche bestätigen also das Resultat unserer vorhergehenden Versuchsreihen, wonach Reizung des Vagusnervensystems auch dann noch zu saurer Verschiebung der Körperreaktion führt, wenn der Einfluß des Atemzentrums ausgeschaltet ist. Die Erregung des Vagusnervensystems bringt also die Verschiebung der Reaktion durch unmittelbare Wirkung auf die Gewebe hervor.

Wie unsere Versuche gelehrt haben, kehrt die Blutreaktion in den Versuchen, wo die Wirkung des Atemzentrums ausgeschaltet war, nach Beendigung der Vagusreizung rascher zum normalen Werte zurück,

als in denen, wo das Zentrum tätig blieb; dies zeigt an, daß die Vagus-  
 erregung auch die Erregbarkeit des Atemzentrums herabsetzt. Die  
 gleichmäßig aufrechterhaltene künstliche Atmung gleicht das rascher

aus, was das untererregbare Atem-  
 zentrum nicht so geschwind aus-  
 zugleichen vermag.

Im folgenden haben wir unter-  
 sucht, ob Ionen, von denen bekannt  
 ist, daß sie die Körperreaktion ver-  
 ändern (solche sind, wie schon er-  
 wähnt, das Ca und K), diese Wirk-  
 ung allein durch Veränderung der  
 Erregbarkeit des Atemzentrums  
 hervorbringen, wie wir das bisher  
 angenommen haben, oder ob auch  
 andere Einflüsse an dieser Wirkung  
 beteiligt sind. Wir leiteten nach  
 dem schon beschriebenen Versuchs-  
 verfahren künstliche Atmung am

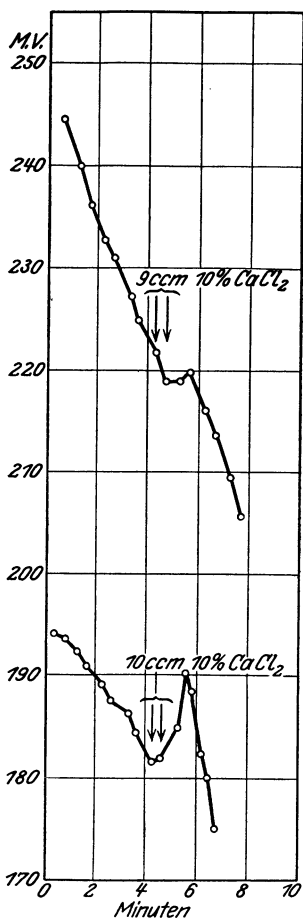


Abb. 58. Die Änderung des Blut-pH nach CaCl<sub>2</sub> intravenös.

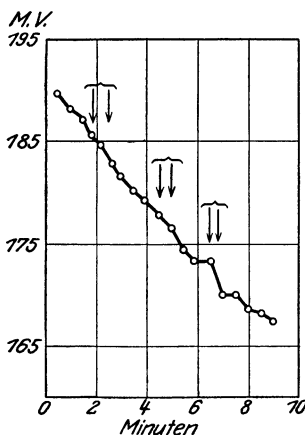


Abb. 59. Die Änderung des Blut-pH nach KCl intravenös.

curarisierten Hunde ein, und nachdem wir die Reaktion des Blutes bei  
 wiederholter Prüfung konstant gefunden, gaben wir CaCl<sub>2</sub> und KCl intra-  
 venös. Die Protokolle dieser Versuche geben wir im folgenden wieder:

Versuch Nr. 12. 2. 8. 1927. Hund von 24 kg Gewicht, 4,8 g Chloreton, 2,5 g  
 Urethan, 9,5 ccm Curare; Atemvolum 400 ccm, Atmungsfrequenz 21. Auch diese  
 Versuche haben wir mit der Manganelektrode wiederholt.

Die obige Kurve (Abb. 58) stellt das Ergebnis zweier Versuche  
 dar; in dem ersten erhielt das Tier 9, in dem zweiten 10 ccm CaCl<sub>2</sub> intra-

venös. Die ursprünglich schwach saure Lösung haben wir vor der Injektion neutralisiert. In dem einen Fall entspricht die Säuerung etwa 0,16, in dem andern etwa 0,26 im  $p_H$ -Maß. Die Abb. 59 zeigt einen KCl-Versuch. In den durch die Pfeile angezeigten Zeitpunkten spritzten wir je 10 ccm KCl-Lösung in die Blutbahn ein. Unzweifelhafte Alkalisierung ist nur bei der dritten Einspritzung zu sehen, die schnell geschah, so daß die Konzentration des Kaliums im Blut einen höheren Grad erreichte.

Diese Versuche zeigen also, daß das Ca und K die Reaktion des Organismus nicht ausschließlich durch Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums beeinflussen, sondern auch durch unmittelbare Wirkung auf die Gewebe. Daß andererseits durch die Wirkung dieser Ionen auch die Erregbarkeit der Zellen des Zentrums verändert werden muß, ist unzweifelhaft, denn bliebe die Erregbarkeit des Zentrums unverändert, normal, so müßte sich die durch den veränderten Zustand der Gewebe hervorgerufene Reaktionsverschiebung ausgleichen.

Vor allem erkennt man also aus diesen Untersuchungen die große Bedeutung des Puffergehaltes der Gewebe für die Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichtes.

HENDERSON und HAGGARD, sowie VAN SLYKE und CULLEN haben gezeigt, daß an der Regulierung der Reaktion auch der Ionenaustausch zwischen Blut und Geweben Teil hat, der den Austauschvorgängen zwischen Blutkörperchen und Plasma ähnlich ist. Nach ihnen zieht eine Steigerung der Kohlensäurespannung im Blute eine kompensatorische Steigerung der Kohlensäurebindungsfähigkeit nach sich, die durch Abgabe von Alkali aus den Geweben an das Blut, oder durch Säurewanderung aus dem Blut in die Gewebe zustande kommen soll. Daß solche Austauschprozesse zwischen Geweben und Blut bei gewissen Einwirkungen tatsächlich zustande kommen, wird auch durch unsere Versuche bestätigt.

Eine weitere Frage, die wir schon erwähnt haben und in bezug auf welche diese Versuche gewisse Schlußfolgerungen erlauben, ist die, worin der Mechanismus der Veränderung der Erregbarkeit des Atemzentrums zu suchen ist, die es teils unter der Einwirkung des vegetativen Nervensystems, teils unter der einzelner Ionen erleidet. Sehr wahrscheinlich ist die Veränderung, die durch Erregung des vegetativen Nervensystems oder durch gewisse Ionen in den Körperzellen hervorgebracht wird, an allen Zellen des Organismus übereinstimmend, d. h. es verändern z. B. bei Reizung des Vagus oder bei Ca-Einwirkung die Zellen des Atemzentrums ebenso ihre Reaktion, wie die übrigen Zellen des Körpers. Der Gedanke läge also nahe, daß eine Veränderung der Reaktion des Zentrums die Ursache ist, die die Veränderung der Erregbarkeit nach sich zieht; so könnte z. B., wenn die Zelle saurer wird, die Reizschwelle für saure Reaktion erhöht werden und umgekehrt. Dieser Gedanke

hält jedoch nicht stand, wenn wir die Umstände erwägen, unter denen die regulatorische Tätigkeit des Zentrums in Gang kommt.

Die schon erwähnte Theorie von WINTERSTEIN, wonach der Reiz für das Zentrum von der sauren Reaktion des Blutes repräsentiert würde, hat nicht ganz aufrechterhalten werden können. Gegen diese Ansicht sprachen die Fälle, wo auch bei normaler oder gar alkalischer Blutreaktion gesteigerte Tätigkeit des Zentrums festgestellt werden konnte. So z. B. bei der Hyperpnoe wegen Sauerstoffmangel, die bei alkalischer Blutreaktion entsteht und aller Wahrscheinlichkeit nach darin ihren Grund hat, daß infolge der wegen des  $O_2$ -Mangels unvollkommenen Oxydation saure Valenzen in den Zellen angehäuft werden, auch in den Zellen des Atemzentrums, so daß das Zentrum durch die Steigerung der H-Ionenkonzentration zu der gesteigerten Tätigkeit angeregt wird. Solcher Art sind die Fälle, wo sich die Kohlensäure im Blute plötzlich anhäuft, und wegen ihrer Lipoidlöslichkeit die Zelloberflächen des Zentrums durchdringend, dessen H-Ionenkonzentration steigert und so zur Hyperpnoe führt, gleichviel ob das Blut sauer oder alkalisch ist (JACOBS, SCOTT). Solche und andere Fälle scheinen anzuzeigen, daß der Reiz für die Zellen des Zentrums im Sauerwerden der Reaktion der Zelle besteht. Zwischen den beiden Auffassungen sind keine unüberbrückbaren Gegensätze vorhanden; nehmen wir das Sauerwerden der Zellen als Reiz des Zentrums an, so wird damit *der* Fall erklärt, wo die gesteigerte Tätigkeit des Zentrums durch saure Substanzen erregt wird, die ins Blut geraten sind. Von den Zellen nach dem Blute zu besteht ein gewisses Aciditätsgefälle, das die Ausscheidung der Kohlensäure möglich macht. Häufen sich nun sonstige saure Valenzen im Blute an, so nimmt dieses Aciditätsgefälle ab oder hört ganz auf, es kommt zu Kohlensäurestauung in den Zellen, so daß ihre Wasserstoffionenkonzentration erhöht wird, was für eine gesteigerte Tätigkeit des Zentrums als Reiz dient. Die Auffassung also, die neuerdings auch GESELL vertreten hat, daß der Reiz für das Zentrum in der sauren Reaktionsänderung seiner Zellen besteht, scheint jede Eventualität zu erklären. Wenn sich aber dies so verhält, so kann die Vorstellung, daß die Säuerung der Zellen des Zentrums auch ihre *Erregbarkeit* verändert, nicht aufrechterhalten werden. In dem Augenblick, wo infolge der Vagus- oder Ca-Wirkung die Zellen des Zentrums sauer geworden sind, müßte gesteigerte Atemtätigkeit eintreten, die die saure Reaktion des Organismus ausgleiche. Dies geschah jedoch nicht, und so müssen wir annehmen, daß die Vagusreizung und Ca-Wirkung außer dem Sauerwerden der Reaktion noch eine andere Wirkung im Atemzentrum hervorgebracht hat, die die Erregbarkeit des Zentrums eben für diese saure Reaktion abschwächt. Die Wirkung der Ionen kann also von diesem Gesichtspunkte aus als eine spezifische betrachtet werden, was auch der Einfluß der verschiedenen Ionen auf weniger komplexe physikalisch-chemische Vorgänge klar an den Tag legt.

Wir haben also mit Entschiedenheit auf den engen Zusammenhang hingewiesen, der zwischen dem Säurebasengleichgewichte des Organismus und dem vegetativen Nervensystem besteht. Vor allem sind es die aktiven Regulationsstörungen, bei deren Zustandekommen das vegetative Nervensystem eine so große Rolle spielt. Das vegetative Nervensystem steht jedoch, wie man weiß, unter hormonalen Einflüssen, das hormonale System aber ist, wenn auch nicht, wie manche behaupten, der einzige Faktor, doch unzweifelhaft einer der wichtigsten der Konstitution. Das hormonale System beeinflusst also den Tonus des vegetativen Nervensystems und durch dessen Vermittlung die Reaktionsregulierung des Organismus. Hier also fügen sich die aktiven Regulationsstörungen in den Begriff der Konstitution ein, und so ist es möglich, daß eine bestimmte gerichtete Abweichung der Konstitution zur Veränderung der Körperreaktion führte. Diese wieder hat auf zahlreiche physiologische und pathologische Prozesse Einfluß.

Es liegt auf der Hand, daß die in den Geweben sich abspielenden Reaktionsveränderungen für das Verhalten der Gewebe nicht gleichgültig sein können. Der Hauptbestandteil der Gewebe ist das Eiweiß, dessen kolloidaler Zustand von den Veränderungen der aktuellen Reaktion wesentlich beeinflusst wird. Die Änderungen der aktuellen Reaktion verändern das Quellungsvermögen, die Elastizitätsverhältnisse, die Viscositäts- und Oberflächenspannungsverhältnisse der Gewebe usw., lauter Faktoren, wodurch deren Reagierfähigkeit und Tätigkeit wesentlich mitbestimmt werden. Leider verfügen wir zur Zeit noch über keine Methode, die die Reaktion der Gewebe auf direktem Wege exakt zu bestimmen erlaubte. Unter gewissen Umständen können wir jedoch mittelbar schließen, daß ihre Reaktion verändert ist. So ging der eine von uns (BÁLINT) vor, als er in den Körper von Ulcuskranken alkalische Substanzen in solcher Menge einführte, daß sie den Harn normaler Personen alkalisch gemacht hätten, und nachwies, daß Ulcusranke sie nicht ausscheiden. Diese alkalischen Substanzen lassen sich im Blute nicht nachweisen, folglich darf angenommen werden, daß die Gewebe sie gebunden halten, was eine Avidität der Gewebe für Alkali bedeutet und durch eine saurere Reaktion derselben erklärt werden kann. Ähnlich verhalten sich jedoch auch Gallensteinkranke oder Kranke mit Bronchialasthma im aktiven Zustand ihres Leidens, dann also, wenn sich das Vagusnervensystem im Zustande gesteigerter Erregung befindet. Unsere oben mitgeteilten Versuche sprechen dafür, daß Vagus-erregung die Körperreaktion saurer werden läßt; der Parallelismus zwischen der Alkaliretention und der sauren Verschiebung scheint unsere Annahme zu bestätigen.

Der eine von uns (BÁLINT) hat in seiner 1926 erschienenen Monographie (Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht) zahlreiche Argumente zugunsten der Anschauung mitgeteilt, daß in der Pathogenese des Ulcus

der so oft nachweisbaren sauren Verschiebung der Blut- und Gewebsreaktion dieser Kranken eine bedeutende Rolle zukommt; diese sind im zweiten Kapitel der vorliegenden Arbeit rekapituliert und ergänzt worden. Den weiteren Kapiteln dieses Buches fiel die Aufgabe zu, den allgemeinen Zusammenhang darzulegen zwischen physiologischen und pathologischen Vorgängen und der Regulierung der Körperreaktion. Wir haben dazu an der Hand von Untersuchungen über banale, sowie spezifische (tuberkulöse) Entzündung, in Gewebszüchtungsversuche in vitro, sowie in Versuchen über physiologisches und pathologisches Wachstum zeigen können, daß der saueren Reaktion eine hemmende, der alkalischen aber eine fördernde Wirkung bei sämtlichen Arten von Gewebsproliferation zukommt, und zwar schon, bei Reaktionsänderungen von einer Größenordnung, die bei Lebenden vorkommen können.

Wir sind uns wohl bewußt, daß unser Thema hier nur in Umrissen behandelt wurde. Diese Unvollständigkeit ist vor allem dadurch begründet, daß die uns zur Verfügung stehenden Methoden keinesfalls zu einer Erschöpfung der behandelten Fragen genügen. Auch standen uns nur wenige und meistens ganz rezente Ergebnisse anderer Autoren zur Verfügung. Weitere Fortschritte auf diesem Gebiete sind von einer Vertiefung der Methoden, sowie von einer allgemeinen Teilnahme der Forschung an diesen viel verheißenen Fragenkomplex zu erwarten.

## Literaturverzeichnis.

ADLERSBERG u. PORGES: Die neurotische Atmungstetanie, eine neue klinische Tetanieform. Wien. Arch. 8, 185. — ASCHOFF: Pathologische Anatomie. Jena: Gustav Fischer 1928. — ASKANAZY: Über Bau und Entstehung des chronischen Magengeschwürs. Virchows Arch. 234, 111.

BAAKE: Die Proteinkörpertherapie beim Magen- und Duodenalulcus. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 38, 404 (1925). — BÁLINT: Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht. Berlin: Karger 1927. — Reaktionsregulation der Gewebe. Verh. Ges. Verdgskrkh. 1928. — BÄRRENSCHEEN: Über Glykogen- und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber. Biochem. Z. 58, 277 (1914). — Methoden der Wiener Klinik. Wien 1929. — BARTA: Gewebekulturen in Petrischalen. Arch. exper. Zellforschg 4, 600 (1927). — BARZILAI: Glicemia e alcalinita del sangue dopo irradiazione con raggi X e sostanze radioattive. Fol. gynaec. (Genova) 16, 461. Ref. Kongreß-Zbl. 31, 279. — BAUMGARTNER: Zit. nach SEYDERHELM: Ergebnisse der diätischen Behandlung der perniziösen Anämie. Klin. Wschr. 1928, 1. — BAYLISS u. STARLING: Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers. Erg. Physiol. 1906, 664. — BAZETT u. HALDANE: Some effects of hot baths on man. J. of Physiol. 1921. — BERTRAM: Die Bedeutung der Acidose und Alkalose für den Kohlenhydratstoffwechsel. Z. exper. Med. 43, 407 (1924). — BIER: Beobachtungen über Regeneration beim Menschen. Dtsch. med. Wschr. 1917, 705, 833, 865, 897, 925, 1025, 1057, 1121, 1249, 1441, 1465, 1497 u. 1577; 1918, 1, 145, 281, 425, 452, 593, 761, 929, 959, 1021, 1209 u. 1321 u. 1919, 4, 225, 257, 617, 649, 1121 u. 1155. — Heilentzündung und Heilfieber mit Berücksichtigung der parenteralen Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wschr. 1921, 163. — Versuche über nicht operative Behandlung von Geschwülsten mit Berücksichtigung der Proteinkörpertherapie. Münch. med. Wschr. 1921, 415. — Reiz und Reizbarkeit. Münch. med. Wschr. 1921, 1473 u. 1521. — BIGWOOD: Les Methodes de determination du pH des Liquides de l'organisme. Publications de la Société de Chimie Biologique. BOSSÁNYI u. CSAPÓ: A vérsérum savkötő képessége egézséges és beteg gyermekeknél. Magy. orv. Arch. 25, 174 (1924). — BRICKER: Zum Problem des Diabetes. Biochem. Z. 154, 328 (1924). — BRUNNER: Das Problem der prophylaktischen Tiefenantiseptis in der Wundbehandlung. Klin. Wschr. 1924, 257. — Die Entwicklungsphasen und Entwicklungstendenzen der Wundbehandlung in den letzten 50 Jahren. Zbl. Chir. 1924, 8. — BRUNETTI u. ELEK: Untersuchungen über physikalisch-chemische Veränderungen im Blut nach experimentellem Fieber, mit besonderer Berücksichtigung von Leberkranken. Z. exper. Med. 47, 265. — BURROWS: Problems in cancer research. J. Canc. Res. 6, 131 (1921).

CASPELI: Theoretisches zur Strahlenwirkung. Dtsch. med. Wschr. 1923, 269. — CHAMBERS: The hydrogen ion concentration of the blood in carcinoma. J. of biol. Chem. 55, 229 (1923). — CHIARI u. JANUSCHKE: Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Calciumsalze. Arch. f. exper. Path. 65, 120. — Zitiert nach LUTHLEN: Vorlesungen über Pharmakologie der Haut. — CHVOSTEK: Der oxydative Stoffwechsel bei Säureintoxikation. Zbl. inn. Med. 14, 329. — CLAIRMONT: Zur Wundbehandlung durch Ansäuerung und zur Beeinflussung des Mineralstoffwechsels bei Tuberkulose. Münch. med. Wschr. 1926, 1968. — CLUZET, KOFMANN et M. MILHAUD: Des modifications de la concentration du sang en ions hydrogène au cours du choc anaphylactique expérimental. C. r. Soc. Biol. Paris 91, 669 (1924). — CSÉPAI u. FERNBACH: Sezerniert die Schilddrüse nebst Thyroxin

auch andere Hormone? Arch. f. exper. Path. **129**, 256. — CSÉPAI, HOLLÓ u. WEISS: Über den Einfluß der Blutreaktion und des Blutzuckers auf die wirkliche Adrenalinempfindlichkeit (AE) des Menschen. Wien. Arch. inn. Med. **10**, 213. — CZAJA: Kolloidchemie und Wachstum. Klin. Wschr. **1924**, 119. — CZEPA: Das Problem der wachstumsfördernden und funktionssteigernden Röntgen-Radiumwirkung. Ein kritisches Sammelreferat. Strahlenther. **16**, 913 (1924).

DERUBY: La concentration optima en ions hydrogène favorisant le développement de certains microorganismes. Ann. Inst. Pasteur **1921**. — DUGAL: Zit. nach CZAJA: Kolloidchemie und Wachstum. Klin. Wschr. **1924**, 129. — DUZÁR, HOLLÓ u. WEISS: Über die Wirkung der mechanisch hervorgerufenen Hyperventilation auf das Säurebasengleichgewicht. Z. exper. Med. **45**, 708.

EBBECKE: Die lokale vasomotorische Reaktion (L.V.R.) der Haut und der inneren Organe. Pflügers Arch. **169**, 1 (1917). — Capillarerweiterung, Urticaria und Schock. Klin. Wschr. **1923**, 1725. — ELIAS: Zur Bedeutung des Säurebasenhaushaltes und seiner Störungen. Erg. inn. Med. **25**, 192 (1924). — ELKÁN: Über Novoprotin. Med. Klin. **1924**. — ENDRES: Atmungsregulation und Blutreaktion im Schlaf. Biochem. Z. **142**, 53. — EPPINGER, KISCH u. SCHWARZ: Das Versagen des Kreislaufs. Berlin: Julius Springer 1927.

FERINGA: Über die Ursachen der Emigration der Leukocyten. Pflügers Arch. **203** (1924). — FISCHER: Growth of fibroblasts and hydrogen ion concentration of the medium. J. of exper. Med. **34**, 447 (1921). — Der Entzündungsbegriff. Berlin: J. F. Bergmann u. Julius Springer 1924. — Frankf. Z. Path. **39**, H. 1/3. — FISCHLER: Physiologie und Pathologie der Leber. Berlin 1926. — FREUDENBERG u. GYÖRGY: Der Verkalkungsvorgang bei der Entwicklung des Knochens. Erg. inn. Med. **24**, 17 (1923). — FREUND: Über die Entstehung von Giften im Blute. Med. Klin. **1920**, 443. — Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrierten Blutes. Arch. f. exper. Path. **88**, 39 (1920). — Studien zur unspezifischen Reiztherapie. Arch. f. exper. Path. **91**, 272 (1921). — FREUND u. GOTTLIEB: Über die Bedeutung von Zellerfallsprodukten für den Ablauf pharmakologischer Reaktionen. Münch. med. Wschr. **1921**, 383. — Studien zur unspezifischen Reiztherapie. Arch. f. exper. Path. **93**, 92 (1922). — FRISCH u. FRIED: Zur Frage der angeblichen Alkalose bei Epilepsie. Z. exper. Med. **49**, 462 (1926). — FRITZ: Beiträge zur Physiologie des Höhenklimas. Biochem. Z. **170**, 236. — FÜRST, K.: Verminderung der Entzündungsbereitschaft durch Säurezufuhr. Arch. f. exper. Path. **105** 238 (1925).

GAMBLE, ROSS u. TISDALL: Studies on tetany. Ref. RÓNAS Ber. **24**. — GAZA: Die Bedeutung der Gewebszerfallstoffe (Autolysate) für das regenerative Geschehen. Arch. klin. Chir. **121**, 378 (1922). — Grundriß der Wundversorgung und Wundbehandlung. Berlin: Julius Springer 1921. — Die Ursachen und Bedingungen des formativen Geschehens und des Entzündungsvorganges. Münch. med. Wschr. **1922**, 1166. — Über den Wasserstoffwechsel bei der Entzündung. Zbl. Path. **33**, 567 (1923). — Grundlagen und Erfolge der Alkalisierung und Säuerung bei chirurgisch entzündlichen Erkrankungen. Arch. klin. Chir. **148**, 636 (1927). — GAZA u. BRANDI: Beziehungen zwischen Wasserstoffionenkonzentration und Schmerzempfindung. Klin. Wschr. **1926**, 1123. — Die Beseitigung des Entzündungsschmerzes durch Gewebsalkalisierung. Über die Beziehungen zwischen Wasserstoffionenkonzentration und Schmerzempfindung. Klin. Wschr. **1927**, 11. — GERLÓCZY: Ép és kóros emberi vérsavó befolyása bizonyos növényi alakelemek fejlődésére. Orv. Hetil. (ung.) **1928**, 375. — GESELL: Another outlook on the chemical regulation of respiration. Science (N. Y.) **43**, 1620. — GESELL u. HERTZMANN: The regulation of respiration. Amer. J. Physiol. **1926**, 48. — GLEY: Die Lehre von der inneren Sekretion. Bern-Leipzig: E. Bircher 1920. — GOLDZIEHER u. ROSENTHAL: Zur Frage der Geschwulstdisposition. Z. Krebsforschg **13**, 321 (1913). — GOLLWITZER-MEIER: Abhängigkeit der Erregbarkeit des Atemzentrums



von dem Gleichgewicht bestimmter Ionen im Blut. *Biochem. Z.* **151**, 54. — Die chemische Atmungsregulation bei alkalischer Blutreaktion. *Biochem. Z.* **151**, 424. — Die Regulierung des Säurebasengleichgewichts. *Klin. Wschr.* **1926**, 737. — GOTTSCHALK u. NONNENBRUCH: Die Wirkung von Strahlenenergie auf die Gewebsatmung tierischer Zellen. *Strahlenther.* **15**, 98 (1923). — GRÄFF: Die Abhängigkeit der Leukocytenbewegung von der H-Ionenkonzentration. *Münch. med. Wschr.* **1922**, 1721. — Intracelluläre Oxydation und Nadireaktion. *Zbl. Path.* **34** (1923). — GROLL: Experimentelle Studien über die Beziehungen der Entzündung zum nervösen Apparat. *Münch. med. Wschr.* **1921**, 869. — Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Entzündung. I. *Krkh.forschg* **1**, 59. — II. u. III. *Krkh.forschg* **2**, 195 u. 220. — GROTE: Über Novoproteinbehandlung des Magengeschwürs. *Münch. med. Wschr.* **1923**, 894. — GRÜNER u. HAMBURGER: Experimentelle Untersuchungen über die Tuberkuloseinfektion. *Beitr. klin. Tbk.* **17**, 1. — GULEKE: Über subcutane Pankreasverletzungen. *Münch. med. Wschr.* **1910**, 75. — GUNDELFINGER: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Nervensystems bei der Entstehung des runden Magengeschwürs. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **30**, 189 (1918). — GYÖRGY: Phosphate und Zellatmung. *Klin. Wschr.* **1**, 172 (1922). — Über den Gehalt des Blutserums an Kalk und anorganischem Phosphor im Säuglingsalter. *Jber. Kinderheilk.* **99**, 1 (1922). — Über die Säureausscheidung im Urin bei Tetanie. *Jber. Kinderheilk.* **99**, 104 (1922). — Die Kalkbehandlung der Tetanie ist eine Säuretherapie. *Klin. Wschr.* **1922**, 1399. — GYÖRGY, KAPPES u. KRUSE: Das Säurebasengleichgewicht im Blut, mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. *Z. Kinderheilk.* **41**, 700 (1926). — GYÖRGY u. VOLLMER: Narkose und Acidose. *Klin. Wschr.* **1922**, 2317.

HABERLANDT: Wundhormone als Erreger von Zellteilungen. *Beitr. allg. Bot.* **2**, 1 (1921). — Über Zellteilungshormone und ihre Beziehungen zur Wundheilung, Befruchtung, Parthenogenese und Adventivembryonie. *Biol. Zbl.* **42**, 145 (1922). — HAGGARD: The reversible alternations of the  $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{NaHCO}_3$  equilibrium in blood and plasma under variations in  $\text{CO}_2$  tension and their mechanism. *J. of biol. Chem.* **45**, 189 (1920). — HAGGARD u. HENDERSON: The variability of reciprocal action of oxygen and  $\text{CO}_2$  in blood. *J. of biol. Chem.* **1920**. — An irreversible alteration of the  $\text{H}_2\text{CO}_3 : \text{NaHCO}_3$  equilibrium of blood induced by temporary exposure to a low tension of  $\text{CO}_2$ . *J. of biol. Chem.* **45**, 199 (1920). — HALDANE: Experiments on the regulation of the bloods alkalinity. *J. of Physiol.* **55**, 265 (1921). — Experimental and therapeutic alterations of human tissue alkalinity. *Lancet* **1924**, 537 u. 786. — HALDANE, HILL u. LUCK: Calcium chloride acidosis. *J. of Physiol.* **1923**, 301. — HAMPEL: Die Proteinkörpertherapie mit Novoprotein, speziell beim Ulcus ventriculi nach PRIBRAM. *Med. Klin.* **1923**, 901. — HÄNDEL: Über die Beziehungen des Geschwulstwachstums zur Ernährung und zum Stoffwechsel. *Z. Krebsforschg* **21** (1924). — HASSELBALCH: Neutralitätsregulation und Reizbarkeit des Atemzentrums in ihren Wirkungen auf die Kohlensäurespannung des Blutes. *Biochem. Z.* **46**, 403 (1912). — Wasserstoffzahl und Sauerstoffbindung des Blutes. *Biochem. Z.* **82**, 282 (1915). — Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem. Z.* **78**, 112. — Die Neutralitätsregulation des graviden Organismus. *Biochem. Z.* **68**. — HENDERSON u. HAGGARD: Respiratory regulation of the  $\text{CO}_2$  capacity of the blood. I. II. *J. of biol. Chem.* **33**, 333 u. 345 (1918). — HENDERSON u. LÖWI: Über die Wirkung der Vasodilatorenreizung. *Arch. f. exper. Path.* **53**, 56 (1904). — Über den Einfluß von Pilocarpin und Atropin auf die Durchblutung der Unterkieferspeicheldrüse. *Arch. f. exper. Path.* **53** (1904). — HERKSHEIMER: Krankheitslehre der Gegenwart. Dresden: Theodor Steinkopff 1927. — HERMANNSDORFER: Über den Einfluß der Nahrung auf die Pufferkapazität des Blutes und den Heilverlauf und Keimgehalt granulierender Wunden. *Dtsch. Z. Chir.* **200**, 534. — Einfluß der Ernährung auf Wundinfektion und Wundheilung. *Arch. klin. Chir.* **138**, 398. — Über Tuberkulöse-

behandlung durch diätische Umstellung im Mineralbestande des Körpers. Münch. med. Wschr. **1926**, 108. — Zur Ernährungsbehandlung der Tuberkulose. Münch. med. Wschr. **1926**, 594. — Die Beeinflussung der Wundheilung in der Tuberkulose durch Änderung im Mineralstoffwechsel. Verh. Ges. Verdgskrkh. **1927**. — HERMANNSDORFER, JUNG u. STEIN: Die chemisch-analytische und die biologische Auswertung der Säure-Basenverhältnisse in der Nahrung und in Salzgemischen, insbesondere im Mineralogen. Münch. med. Wschr. **74**, 711 (1927). — HERTZMANN and GESELL: Hemorrhage and ventilation. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **1926**, 24. — HERZ u. WEICHBRODT: Die Toxizität des Serums und ihre Deutung. Dtsch. med. Wschr. **50**, 1210. — HERZEN u. NISNIEWITSCH: Über den Wundstrom. Ref. Zbl. Chir. **53**, 169 (1926). — HILDEBRANDT: Zur Frage der zentralen Läppchennekrosen der Leber und deren etwaige Beziehungen zur Pankreasfettgewebnekrose. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **24**, 652 (1912). — HIRSCH u. PETERSON: The blood with deep roentgen-ray therapy; hydrogen-ion concentration alcali reserve, sugar and non protein nitrogen. J. amer. med. Assoc. **80** (1923). — HÖBER: Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig: Wilh. Engelmann 1926. — HOKE: Die Immunitätsanalyse mit Partialantigenen nach DEYCKE-MUCH bei der Lungentuberkulose. Wien. klin. Wschr. **1917**, 1575. — HOLLER u. BLOCH: Studien über gegenseitige Beziehungen des Magenvorganges zur Reaktion des Blutes. Wien. klin. Wschr. **1927**, 1221. — HOLLÓ u. WEISS: Einfache Methode zur direkten Bestimmung der Wasserstoffzahl des Blutes mittels Indicatoren. Biochem. Z. **144**, 87. — Über die Beziehungen der alveolaren Kohlensäurespannung zur Magensaftsekretion nach Nahrungsaufnahme. Klin. Wschr. **1924**, 343. — Alkalische Verschiebung der Blutreaktion bei Basedowscher Krankheit. Klin. Wschr. **1924**, 1632. — Egyszerű módszer a vér H-ion koncentrációjának direkt meghatározására. Magy. orv. Arch. **1924**, 301. — A vér reakciójának megváltozása Basedowkórnál. Magy. orv. Arch. **1924**, 314. — Tetanie und Alkalose. Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr. 49. — Über die Beeinflussbarkeit der Wasserstoffzahl des menschlichen Blutes. Klin. Wschr. **1928**, 2154. — HUEBSCHMANN: Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1928.

JAKOBS: The production of intracellular acidity by neutral and alkaline solutions containing carbon dioxide. Amer. J. Physiol. **53**, 457 (1920). — JAKSCH: Über die Alkaleszenz des Blutes bei Krankheiten. Z. klin. Med. **13**, 350. — JALKOWITZ u. SCHOSSERER: Die Säuretherapie in der kleinen Chirurgie. Wien. klin. Wschr. **1926**, 989.

KARCZAG: Über die künstliche Beeinflussung der Allergie bei Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **41**, 153. — KATZENSTEIN: Über die Änderung des Magenchemismus nach der Gastroenterostomie und den Einfluß dieser Operation auf das Ulcus und Carcinoma ventriculi. Dtsch. med. Wschr. **1907**, 95 u. 138. — Der Schutz des Magens gegen die Selbstverdauung nebst einem Vorschlag zur Behandlung des Ulcus ventriculi. Berl. klin. Wschr. **1908**, 1749. — Über Entstehung und Behandlung des peptischen Magengeschwürs. Dtsch. med. Wschr. **1925**, 1603. — KENTZLER: Pajzsmirigy hatása tuberkulotikusok vérére. Gyógyászat (ung.) **1926**, 950. — KEYSER u. ORNSTEN: Das Optimum der Wasserstoffionenkonzentration (pH) als wichtigster desinfektorischer Faktor bei örtlichen und allgemeinen Infektionen und seine Bedeutung für die Behandlung eitriger Bauchfellentzündungen. Klin. Wschr. **1926**, 404. — KILLIAN u. KAST: A study of significant chemical changes in the blood coincident with malignant tumors. Arch. internat. Med. **28**, 813. — KOLTA u. FÖRSTER: Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Strahlenther. **21**, 644 (1926). — KRAUS u. ZONDEK: Kurze vorläufige Mitteilung über Versuche betreffend die Rolle der Elektrolyte beim Herzschlag, die Wirkung des Kochsalzes bei Verblutung und den sog. Tonusstrom. Klin. Wschr. **1922**, 996. — Untersuchungen zur Elektrolytverteilung. Klin. Wschr. **1924**, 735. — KROETZ: Die Bedeutung physikalisch-chemischer und chemischer Änderungen der Zusammensetzung des Blutes unter Röntgeneinwirkung. Strahlenther. **18**,

545 (1924). — KRONTOWSKI u. RATSIMOWSKA: On the influence of changes of concentration of the H resp. OH-ions on the life of the tissue cells of vertebrates. *J. of Physiol.* **56**, 275 (1922). — KULKOV: Ionenkompensation im Organismus bei Entzündung und Krebs. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **45**. — KUNZE: Die Veränderungen der Hydrogenionenkonzentration des Blutes während des Schlafes. *Z. exper. Med.* **59**, 248.

LEHNER: Ein Fall von Pseudoleukämie mit Hautveränderungen. *Arch. f. Dermat.* **136**, 251. — Ein Beitrag zur Frage der entzündungshemmenden Wirkung des Calciums. *Klin. Wschr.* **1925**, 2106. — LEWIS: Behaviour of cells in tissue culture. *General. Cytolog. Cowdry* 1925. — LEWIS u. FELTON: The hydrogen ion concentration of tissue growth in vitro. *Hopkins Hosp. Bull.* **33**, 112 (1922). — LEWIS u. GRANT: Vascular Reactions of the Skin to Injury. *Heart* **11**, 209 (1924). — LICHTY: Zit. bei SEYDERHELM: Ergebnisse der diätischen Behandlung der perniziösen Anämie. *Klin. Wschr.* **1928**, 1. — LINSER u. KROPATSCH: Sensibilisation und Desensibilisation der Haut gegen ultraviolettes Licht. *Strahlenther.* **22**, 514 (1926). — LOEB: Die chemische Entwicklungserregung der tierischen Eier. Berlin 1909. — LOEB, BEERMANN u. GENTHER: The effect of various ions on the experimental amoebocyte-tissue of limulus and their interaction with other variable factors. *Arch. exper. Zellforschg* **1**, 257 (1925). — LOEB, BEERMANN u. GILMAN: The effect of acid on the amoebocyte tissue of limulus in tissue cultures. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **21**, 245 (1924). — LOEB u. BLANCHARD: The effect of various salts on the outgrowths from experimental amoebocytes tissue near the isoelectric point and with the addition of acid or alkali. *Amer. J. Physiol.* **60**, 277 (1922). — LOEB u. GILMAN: On the penetration of acid and alkali into living cells and on a protective mechanism operative in cultures of amoebocyte tissue. *Amer. J. Physiol.* **67**, 526 (1924). — LOEWY u. MÜNZER: Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. *Arch. f. Physiol.* **1901**, 81. — Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. *Biochem. Z.* **134**, 437 u. 442. — LUTHLEN: Kolloidtherapie. *Wien. klin. Wschr.* **1921**, 119. — LYPOWSKY: Zit. nach SCHIMANKO: Die Verwandlung der Hautallergie unter dem Einfluß physikalisch-chemischer Faktoren. *Strahlenther.* **19**, 805 (1925).

MAAS: Knochenwachstum und Knochenaufbau. *Virchows Arch.* **256**, 736. — MACHT u. LUBIN: Pernicious Anemia. *J. amer. med. Assoc.* **89**, 753 (1927). — MARCHAND: Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. *Beitr. path. Anat.* **4**, 1 (1889). — Die Veränderungen der peritonealen Deckzellen nach Einführung kleiner Fremdkörper. *Beitr. path. Anat.* **69**, 1 (1921). — Der gegenwärtige Stand der Entzündungsfrage. *Dtsch. med. Wschr.* **1921**, 1197. — Über die Contractilität der kapillaren und der Adventitialzellen. *Münch. med. Wschr.* **1923**, 385. — Handbuch der allgemeinen Pathologie. Leipzig 1924. — Über den Entzündungsbegriff. *Virchows Arch.* **234**, 245. — MELCHIOR u. RAHM: Über den Nachweis elektrischer Ströme in der granulierenden Wunde. *Zbl. Chir.* **45**, 598 (1918). — Über den sog. Aktionsstrom der granulierenden Wunde. *Zbl. Chir.* **50**, 265 (1923). — Elektrischer Wundstrom. *Zbl. Chir.* **50**, 1282. — MENDELÉEFF: Les cultures des tissus embryonnaires de cobaye dans les milieux de  $p_H$  déterminés. *C. r. Soc. Biol. Paris* **88**, 291 (1923). — MENTEN: *J. Canc. Res.* **1** (1917). — MICHAELIS: Die Wasserstoffionenkonzentration. Berlin 1914. — Die Bedeutung der physikalischen Chemie für die innere Medizin. *Dtsch. med. Wschr.* **1922**, 1269. — MISLOWITZER: Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration von Flüssigkeiten. Berlin: Julius Springer 1928. — MOORE, ALEXANDER, KELLY u. ROAF: A study of the pathological variations in the acidity of the gastric contents especially in relationship to malignant disease. *Biochemic J.* **1**, 274 (1906). — MOORE, ROAF u. WHILLEY: On the effects of alkalis and acids upon growths and cell-division in the fertilized eggs of echinus esculentus. *Proc. roy. Soc. Serie B*, **77**, 2. — MOORE u. WILSON: *Biochemic. J.* **1** (1906). — MORACZEWSKA: Blutveränderungen bei Anämien. *Virchows Arch.* **144**, 127 (1897). — MUSKENS: Klinischer

und experimenteller Beitrag zur Kenntnis des Chloroformspättodes. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **22**, 568.

NATHAN u. SACK: Entzündungserregende Wirkung von Hautextrakten. *Arch. f. Dermat.* **135**, 391 u. 395 (1922). — NÉGRE: A propos du procès-verbal-Action favorisante des sels de potassium sur l'évolution des greffes comereuses experimentales, à propos de la note I. TROISIER et M. WOLF. *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 746 (1922). — NEUMANN: Zur Verständigung über Fragen der Entzündungslehre. *Beitr. path. Anat.* **64**, 1.

OPIE: *J. of exper. Med.* **1910**. — OPIE u. ALFORD: *J. of exper. Med.* **1915**.

PAGEL: Die allgemeinen pathomorphologischen Grundlagen der Tuberkulose. Berlin: Julius Springer 1927. — PAJOR: Proteintherapie und vegetatives Nervensystem. *Z. f. klin. Med.* **104**, 651 (1926). — PATAI: Zit. nach BÁLINT: Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht. — PEIPER: Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes unter normalen und pathologischen Zuständen. *Virchows Arch.* **116**, 338. — PERDUE: Nouvelle vedute sull' eziologia dei tumori maligni. *Ann. Igiene* **30**, 497 (1920). — PERUTZ: Parenterale Eiweißkörpertherapie beim Ulcus ventriculi. *Münch. med. Wschr.* **1923**, 1527. — PEYRE u. SANLÉ: A propos de l'étude physico-chimique du sang chez les cancéreux. *Bull. Assoc. franç. Étude Canc.* **14**, 350 (1925). — PFAUNDLER: Über die aktuelle Reaktion des kindlichen Blutes. *Arch. Kinderheilk.* **41** (1905). — Zur Frage der Säurevergiftung beim chronisch magendarmkranken Säugling. *Jb. Kinderheilk.* **60** (1904). — PRIEBRAM: Zur Theorie der parenteralen Proteintherapie. *Münch. med. Wschr.* **1922**, 1041. — Parenterale Reizbehandlung des Magen- und Duodenalgeschwürs. *Med. Klinik* **1922**, 936.

RABL: Zum Problem der Verkalkung. *Virchows Arch.* **245**, 542. — Knochenregeneration, Kalk, Rachitis, Tetanie. *Virchows Arch.* **249**, 335. — Über den Einfluß sauren und alkalischen Futters auf Mäuse, besonders auf die Entstehung hyaliner (amyloider?) und wachsiger Degeneration. *Virchows Arch.* **266**, 133. — RADSIMOWSKA: Die Wirkung verschiedener Säuren auf die Gewebezellen warmblütiger Organismen. *Biochem. Z.* **142**, 36 (1923). — REICHE: Auslösung von Zellteilungen durch Injektion von Gewebesäften und Zelltrümmern. *Z. Bot.* **16**, 241 (1924). — RÉMOND, SENDRAIL u. LASALLE: Les modifications de l'équilibre ionique du plasma au cours du cancer expérimental. *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 1061 (1925). — ROFFO u. CORREA: Le calcium ultrafiltrable dans le sérum des cancéreux. *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **7**, 522 (1925). — Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Cholesterin „in vitro“. *Bol. Inst. Med. exper. Cánc. Buenos Aires* **1**, 286 u. 295 (1925). — ROHDE: Die Verschiebungen der Wasserstoffionenkonzentration bei der Entzündung. *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.* **40**, 85 (1926). — Entzündung und Wasserstoffionenkonzentration. *Dtsch. med. Wschr.* **1927**, 352. — RÖMER: Über die intracutane Tuberkulinanwendung zu diagnostischen Zwecken. *Beitr. Klin. Tbk.* **12**, 185. — RÖMER u. JOSEPH: Zur Verwertung der intracutanen Reaktion auf Tuberkulin. *Beitr. Klin. Tbk.* **14**, 1. — RÖSSLE: Wachstum und Altern. *Erg. Path.* **20**, 2, 369. — RÓNA: Praktikum der physiologischen Chemie. Bd. 2. Berlin: Julius Springer 1930. — ROUS: The growth of tissue in acid media. *J. of exper. Med.* **18**, 186 (1913). — ROYLE: The medical chronicle 1909. — RUMJANTZEV: Der Einfluß der Reaktion des Mediums auf cytoplasmatische Strukturen. *Arch. exper. Zellforschg* **3**, 115 (1926).

SACHS: Die Heilung der Säuglingstetanie durch Bestrahlung mit Ultraviolettlicht. *Münch. med. Wschr.* **1921**, 984. — SACHS u. v. OTTINGEN: Zur Biologie des Blutplasmas. *Münch. med. Wschr.* **1921**, 351. — SAHM: Alkalitherapie und Säurebasengleichgewicht bei Ulcus ventriculi. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **161**, 152 (1928). — SAUERBRUCH: Wundinfektion, Wundheilung und Ernährungsart. *Münch. med. Wschr.* **1924**, 1299. — SAUERBRUCH, HERRMANNSDORFER u. GERSON: Über Versuche, schwere Formen der Tuberkulose durch diätetische Behandlung zu beeinflussen. *Münch. med. Wschr.* **1926**, 47. — SCHADE: Die physikalische Chemie

in der inneren Medizin. Leipzig: Theodor Steinkopff 1924. — Referat über „Die Entzündung“. Zbl. Path. **33**, 563 (1923). — Die Bedeutung der H-Ionenkonzentration in der Pathologie. Kolloid-Z. **40**, 252 (1926). — Die Molekularpathologie in ihrem Verhältnis zur Cellularpathologie und zum klinischen Krankheitsbild am Beispiel der Entzündung. Münch. med. Wschr. **1924**, 1. — Gewebselastometrie zu klinischem und allgemeinärztlichem Gebrauch. Münch. med. Wschr. **1926**, 2241. — SCHADE, NEUKIRCH u. HALPERT: Über lokale Acidosen des Gewebes und die Methodik ihrer intravitralen Messung, zugleich ein Beitrag zur Lehre der Entzündung. Z. exper. Med. **24**, 11 (1921). — SCHADE u. CLAUSEN: Über Tuberkulose und Entzündungsacidose. Beitr. Klin. Tbk. **62**, 300 (1923). — SCHADE, CLAUSEN, HÄBLER, HOFF, MOCHIZUCKI u. BIRNER: Weitere Untersuchungen zur Molekularpathologie der Entzündung. Z. exper. Med. **49**, 334 (1926). — SCHEER: Über den Einfluß der H. auf das Wachstum von Kaulquappen. Klin. Wschr. **1926**, 2161. — SCHIMANKO: Die Verwandlung der Hautallergie unter dem Einfluß physikalisch-chemischer Faktoren. Strahlenther. **19**, 805 (1925). — SCHMIEDTMANN: Über die intracelluläre Wasserstoffionenkonzentration unter physiologischen und einigen pathologischen Bedingungen. Z. exper. Med. **45**, 714. — SCHNEIDER u. ACHELIS: Acidotische oder alkalotische Stoffwechselstörungen beim Carcinomkranken? Klin. Wschr. **1928**, 1955. — SCHREUS: Über die aktuelle Reaktion im Blute von Carcinomkranken. Klin. Wschr. **1929**, 1002. — SCHREUS u. SCHULZE: Praktische Erfahrungen mit der potentiometrischen colorimetrischen pH-Bestimmung (nach HOLLÓ und WEISS bzw. BÁLINT) im Serum. Z. exper. Med. **64**, 540. — SCOTT: The effect of different hydrogen ion concentration on mitochondria in the liver cell. Amer. J. Anat. **36** (1925). — The significance of undissociated Carbon Dioxide in Respiration. Amer. J. Physiol. **1918**, 43. — Regulation of Respiration. J. of Physiol. **1908**, 301. — VAN SLYKE u. CULLEN: Studies of acidosis. I—V. J. of biol. Chem. **1917**. — SOBOUR: Versuche über Einfluß von Nahrung, Licht und Bewegung auf Knochenentwicklung und endokrine Drüsen junger Ratten mit besonderer Berücksichtigung der Rachitis. Beitr. path. Anat. **71**, 467. — STARLING: Zitiert nach RÖSSE: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bethe-Bergmann, Bd. 14/1. — STRAUB: Störungen der physikalisch-chemischen Atmungsregulation. Erg. inn. Med. **25**, 1 (1924). — STRAUB u. MEYER: Blutreaktion und Dyspnoe bei Nierenkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 208. — STRAUB, MEYER u. SCHLAGINTWEIT: Blutgasanalysen. Die Kohlensäurebindungskurve des Blutes und ihre Jahresschwankungen. Z. exper. Med. **32**, 229 (1923). — SUGIURA, MILLER u. FALK: J. Canc. Res. **6**. — SÜMEGI: A késői chloroform halál- esetekben taláható májeltározások kóreredetéről. Magy. orv. Arch. **1922**, 76. — SZIRMAI: Zit. nach BÁLINT: Ulcusproblem und Säurebasengleichgewicht. 1927.

TIMOFEEVSKI u. BENEWOLENSKÁJA: Zur Frage über die Reaktion von Gewebeskulturen auf Tuberkuloseinfektion. Virchows Arch. **255**, 613. — TROISIER u. WOLFF: Action comparée du calcium et du potassium sur l'évolution des greffes cancéreuses expérimentales. C. r. Soc. Biol. Paris **86**, 651 (1922). — TÖRÖK, LEHNER u. URBAN: Über Veränderungen der Reaktion der Haut nach wiederholten Einwirkungen auf dieselbe Hautstelle. Krkh.forschg **1**, 371. — Untersuchungen über die Entstehung von entzündungsvermittelnden bzw. entzündungssteigernden Substanzen in der Haut nach Lichtbestrahlung, bei der Lichtentzündung und bei der Urticaria factitia. Krkh.forschg **5**, 293.

VOLLMER: Zum Blutchemismus der pharmakologischen Vagusreizung. Klin. Wschr. **1924**, 2285.

WARBURG: Über die Oxydation in lebenden Zellen nach Versuchen am Seeigeele. Z. physiol. Chem. **66**, 305. — WATERMAN: Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Carcinom. Biochem. Z. **133**, 535 (1922). — WATSON: J. of Path. **13** (1909). — WEICHHARDT: Über die Aktivierung von Zellfunktionen durch leistungssteigernde Maßnahmen. Dtsch. med. Wschr. **1921**, 885. — WEISS u. BENKOVITS: Die Wirkung des Calciumions auf die Erregbarkeit des vegetativen

Nervensystems. *Z. exper. Med.* **46**, 784. — WEISS u. DUNAY: Die Wirkung des Kaliumions auf das vegetative Nervensystem und auf die H-Ionenkonzentration des Blutes. *Z. exper. Med.* **1928**, 474. — WEISS, SÜMEGI u. BENKOVITS: Zusammenhang zwischen Komplement und Antikörperbildung und dem Säure-Basengleichgewicht. *Z. exper. Med.* **1928**, 697. — WEISS, SÜMEGI u. UDVARDY: Die Blutreaktion von Carcinomkranken und deren Zusammenhang mit der Nierenfunktion. *Klin. Wschr.* **1928**, 1178. — WHIPPLE: *J. of exper. Med.* **1912**. — WHIPPLE u. HURWITZ: *J. of exper. Med.* **1911**. — WHIPPLE u. SPERRY: Chloroform poisoning liver necrosis and repair. *Bull. Hopkins Hosp.* **1909**, 278. — WIDAL, ABRAMI u. BRISSAUD: Considérations générales sur la protéines et le traitement par la choc colloïdologique. *Presse méd.* **1921**, 181. — WINTERSTEIN: Die automatische Tätigkeit der Atemzentren. *Pflügers Arch. Physiol.* **138**, 159 (1911). — Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation. *Pflügers Arch. Physiol.* **187** (1921). — Neue Untersuchungen über die physikalisch-chemische Regulierung der Atmung. *Biochem. Z.* **70**, 45. — Die Reaktionstheorie der Atmungsregulation im Lichte neuerer Untersuchungen. *Klin. Wschr.* **1928**, 241. — WIRTZ: Die Störung des physikalisch-chemischen Gleichgewichts der Haut durch Säuerung und Alkalisierung. *Krkh.forschg* **2**, 186 (1926). — WOGLOM: A critique of tumor resistance. *J. Canc. Res.* **7**, 283 (1923). — The reaction of the cancer cell. *J. Canc. Res.* **8**, 34 (1924). — Acidosis, alkalosis and tumor growth. *J. Canc. Res.* **7**, 149 (1923).

ZALKA: Studies on the effect of chloroform on the liver of rabbits. *Amer. J. Path.* **2**, 167 (1926). — Vizsgálatok a chloroformnak a májra gyakorolt hatásáról. I. II. *Magy. orv. Arch.* **1926**, 523 u. 536. — ZONDEK: Die Elektrolyte. Berlin: Julius Springer 1927.

## Namenverzeichnis.

- Abderhalden 141, 153.  
 Abrami, s. Widal, Abrami u. Brissaud.  
 Achelis, s. Schneider u. Achelis.  
 Adlersberg u. Porges 172, 173, 193.  
 Alexander, s. Moore, Alexander, Kelly u. Roaf.  
 Alford, s. Opie u. Alford.  
 Aschoff 193.  
 Askanazy 123, 193.  
  
 Baake 74, 193.  
 Bakay 34.  
 Bálint 2, 12, 15, 35, 51, 71, 92, 170, 191, 193.  
 Bárrenscheen 15, 140, 193.  
 Barta 79, 193.  
 Barzilai 50, 193.  
 Baumgartner 17, 193.  
 Bayliß u. Starling 49, 193.  
 Bazett u. Haldane 172, 193.  
 Beermann, s. Loeb, Beermann u. Genther.  
 Beermann, s. Loeb, Beermann u. Gilman.  
 Beringh 96, 104, 166.  
 Benzur 172.  
 Benewolenskaja, s. Timofejewski u. Benewolenskaja.  
 Benkovits, s. Weiß u. Benkovits.  
 Benkovits, s. Weiß, Sümeji u. Benkovits.  
 Berger 172.  
 Bertram 140, 193.  
 Bier 14, 193.  
 Bigwood 15, 193.  
 Birner, s. Schade, Claußen, Häbler, Hoff, Mochizucki u. Birner.  
 Blanchard, s. Loeb u. Blanchard.  
 Bloch, s. Holler u. Bloch.  
  
 Bossányi u. Csapó 154, 193.  
 Brandi, s. Gaza u. Brandi.  
 Bricker 140, 193.  
 Brissaud, s. Widal, Abrami u. Brissaud.  
 Brunner 6, 193.  
 Brunetti u. Elek 15, 193.  
 Buday 52, 56.  
 Burrows 158, 159, 163, 193.  
  
 Carrell 13, 85, 89.  
 Caspeli 14, 193.  
 Chambers 159, 163, 193.  
 Chiari u. Januschke 4, 193.  
 Chvostek 140, 193.  
 Clairmont 5, 7, 8, 193.  
 Claussen, s. Schade u. Claussen.  
 Claussen, s. Schade, Claussen, Häbler, Hoff, Mochizucki u. Birner.  
 Cluzet, Kofmann u. M. Milhaud 50, 173, 193.  
 Correa, s. Roffo u. Correa.  
 Csapó, s. Bossányi u. Csapó.  
 Csépai u. Fernbach 172, 193.  
 Csépai, Holló u. Weiß 194.  
 Cullen, s. van Slyke u. Cullen.  
 Czaja 194.  
 Czepa 14, 194.  
  
 Dale 49.  
 Deruby 7, 194.  
 Dougal 140, 194.  
 Dreifuß 155.  
 Duzár, Holló u. Weiß 169, 194.  
 Dunay, s. Weiß u. Dunay.  
  
 Ebbecke 49, 194.  
 Elias 140, 194.  
 Elek, s. Brunetti u. Elek.  
 Elkán 74, 194.  
 Endres 171, 194.  
  
 Eppinger, Kisch u. Schwarz 57, 194.  
 Ernst 57, 141, 177.  
  
 Falk, s. Sugiura, Miller u. Falk.  
 Felton, s. Lewis u. Felton.  
 Feringa 11, 194.  
 Fernbach 18.  
 Fernbach, s. Csépai u. Fernbach.  
 Fischer 76, 77, 78, 79, 91, 168, 194.  
 Fischler 123, 194.  
 Fornet 45.  
 Förster, s. Kolta u. Förster.  
 Förstner 35.  
 Freudenberg u. György 153, 154, 194.  
 Freund 13, 14, 49, 50, 194.  
 Freund u. Gottlieb 74, 194.  
 Fried, s. Frisch u. Fried.  
 Frisch u. Fried 15, 194.  
 Fritz 15, 194.  
 Fürst 4, 194.  
  
 Gamble, Roß u. Tisdall 173, 194.  
 Gaza 9, 10, 13, 194.  
 Gaza u. Brandi 6, 14, 194.  
 Genther, s. Loeb, Beermann u. Genther.  
 Gerlóczy 17, 18, 194.  
 Gerson, s. Sauerbruch, Herrmannsdorfer u. Gerson.  
 Gesell 183, 184, 190, 194.  
 Gesell u. Hertzmann 183, 194.  
 Gesell, s. Hertzmann u. Gesell.  
 Gilman, s. Loeb, Beermann u. Gilman.  
 Gilman, s. Loeb u. Gilman.  
 Gley 13, 194.  
 Goldzieher u. Rosenthal 164, 168, 194.

- Gollwitzer-Meyer 173, 174, 194.  
 Gottlieb, s. Freund u. Gottlieb.  
 Gottschalk u. Nonnenbruch 50, 195.  
 Grant, s. Lewis u. Grant. Gräff 10, 11, 195.  
 Groll 10, 11, 195.  
 Grote 74, 195.  
 Grüner u. Hamburger 94, 195.  
 Gulecke 122, 195.  
 Gundelfinger 52, 54, 195.  
 György 173, 195.  
 György, Kappes u. Kruse 154, 172, 195.  
 György, s. Freudenberg u. György.  
 György u. Vollmer 50, 71, 172, 195.
- Haberland 13, 195.  
 Haggard 195.  
 Haggard u. Henderson 169, 172, 189, 195.  
 Haggard, s. Henderson u. Haggard.  
 Haldane 172, 173, 195.  
 Haldane, Hill u. Luck 195.  
 Haldane, s. Bazett u. Haldane.  
 Halpert, s. Schade, Neukirch u. Halpert.  
 Hamburger, s. Grüner u. Hamburger.  
 Hampel 74, 195.  
 Häbler, s. Schade, Claussen, Häbler, Hoff, Mochizucki u. Birner.  
 Händel 168, 195.  
 Hasselbalch 5, 159, 171, 172, 195.  
 Heinelt 171.  
 Henderson 57.  
 Henderson, s. Haggard u. Henderson.  
 Henderson u. Haggard 169, 172, 189, 195.  
 Henderson u. Löwy 50, 195.  
 Hertsheimer 10, 13, 195.  
 Herrmannsdorfer 4, 5, 195.  
 Herrmannsdorfer, Jung u. Stein 196.
- Herrmannsdorfer, s. Sauerbruch, Herrmannsdorfer u. Gerson.  
 Hertzmann u. Gesell 196.  
 Hertzmann, s. Gesell u. Hertzmann.  
 Herz u. Weichbrodt 17, 196.  
 Herzen u. Nisniewitsch 12, 196.  
 Hildebrand 122, 196.  
 Hill, s. Haldane, Hill, u. Luck.  
 Hirsch u. Peterson 50, 173, 196.  
 Hoff, s. Schade, Claussen, Häbler, Hoff, Mochizucki u. Birner.  
 Hofmann 181.  
 Hoke 196.  
 Holler u. Bloch 15, 196.  
 Holló 51.  
 Holló, s. Csépai, Holló u. Weiß.  
 Holló, s. Duzár, Holló u. Weiß.  
 Holló u. Weiß 15, 45, 80, 95, 159, 172, 173, 175, 178, 196.  
 Höber 196.  
 Huebschmann 93, 123, 196.  
 Hurwitz, s. Whipple u. Hurwitz.
- Jacobs 190, 196.  
 Jaksch 157, 158, 161, 196.  
 Jalkowitz u. Schosserer 5, 196.  
 Januschke, s. Chiari u. Januschke.  
 Joseph, s. Römer u. Joseph.  
 Jung, s. Herrmannsdorfer, Jung u. Stein.
- Karczag 48, 93, 94, 96, 166, 196.  
 Kappes, s. György, Kappes u. Kruse.  
 Kast, s. Kilian u. Kast.  
 Katzenstein 51, 54, 196.  
 Kelly, s. Moore, Alexander, Kelly u. Roaf.  
 Kentzler 172, 196.  
 Keysser u. Ornsten 7, 196.  
 Killian u. Kast 162, 196.
- Kisch, s. Eppinger, Kisch u. Schwarz.  
 Klemperer 157, 162.  
 Kofmann, s. Cluzet, Kofmann u. M. Milhaud.  
 Kolos 75.  
 Kolta u. Förster 50, 173, 196.  
 Kossa 146.  
 Kraus u. Zondek 175.  
 Kroetz 50, 172, 196.  
 Krontowski u. Radsimowska 76, 78, 197.  
 Kropatsch, s. Linser u. Kropatsch.  
 Kruse, s. György, Kappes u. Kruse.  
 Kubányi 56, 71, 139, 153, 156.  
 Kulikov 163, 173, 197.  
 Kunze 171, 197.  
 Kurten 74.
- Lasalle, s. Remond, Sendrail u. Lasalle.  
 Lehner 123, 197.  
 Lehner, s. Török, Lehner u. Urbán.  
 Leszler 165.  
 Lewis 78, 79, 91, 197.  
 Lewis u. Felton 77, 197.  
 Lewis u. Grant 49, 197.  
 Lichty 17, 197.  
 Liebmann 171.  
 Linser u. Kropatsch 48, 197.  
 Loeb 77, 78, 79, 169, 197.  
 Loeb, Beermann u. Genthner 197.  
 Loeb, Beermann u. Gilman 197.  
 Loeb u. Blanchard 197.  
 Loeb u. Gilman 197.  
 Loewi u. Münzer 140, 197.  
 Löwy 50, 140.  
 Löwy, s. Henderson u. Löwy.  
 Lubin, s. Macht u. Lubin.  
 Luck, s. Haldane, Hill u. Luck.  
 Luthlen 4, 50, 197.  
 Lypovszky 48, 197.
- Maas 197.  
 Macht u. Lubin 17, 197.



- Magassy 165.  
 Mahler 74.  
 Marchand 9, 197.  
 Marton 79, 165.  
 Melchior u. Rahm 12, 197.  
 Mendeléeff 77, 78, 79, 197.  
 Menten 157, 158, 163, 164, 168, 197.  
 Meyer 48.  
 Meyer, s. Straub u. Meyer.  
 Meyer, s. Straub, Meyer u. Schlagintweit.  
 Michaelis 7, 157, 162, 197.  
 Miller 122.  
 Miller, s. Sugiura, Miller u. Falk.  
 Mislowitzer 185, 197.  
 Mochuzucki, s. Schade, Claussen, Häbler, Hoff, Mochuzucki u. Birner.  
 Moore, Alexander, Kelly u. Roaf 157, 158, 163, 197.  
 Moore, Roaf u. Whitley 164, 197.  
 Moore u. Wilson 157, 158, 164, 168, 197.  
 Moraczewska 157, 158, 162, 163, 197.  
 Muskens 122, 197.  
 Münzer, s. Loewy u. Münzer.  
  
 Nathan u. Sack 49, 198.  
 Nègre 168, 198.  
 Neukirch, s. Schade, Neukirch u. Halpert.  
 Neumann 123, 198.  
 Nisniewitsch, s. Herzen u. Nisniewitsch.  
 Nonnenbruch, s. Gottschalk u. Nonnenbruch.  
  
 Opie 123, 198.  
 Opie u. Alford 123, 198.  
 Ornsten, s. Keysser u. Ornsten.  
 Ottingen, s. Sachs u. Ottingen.  
  
 Pagel 198.  
 Pajor 71, 75, 198.  
 Patai 172, 198.  
 Paul 35.  
 Paunz 123.  
  
 Peiper 157, 161, 162, 163, 198.  
 Pelláthy 79.  
 Perdue 163, 164, 168, 198.  
 Perutz 74, 198.  
 Peterson 74.  
 Peterson, s. Hirsch u. Peterson.  
 Peyre u. Sannié 158, 198.  
 Pfaundler 154, 198.  
 Pilau 145, 146.  
 Porges, s. Adlersberg u. Porges.  
 Pribram 74, 198.  
  
 Rabl 153, 155, 156, 198.  
 Radsimowska 78, 198.  
 Radsimowska, s. Krontowski u. Radsimowska.  
 Rahm, s. Melchior u. Rahm.  
 Reding 164.  
 Reiche 14, 198.  
 Rémond, Sendrail u. Lasalle 173, 198.  
 Ribbert 13.  
 Roaf, s. Moore, Alexander, Kelly u. Roaf.  
 Roaf, s. Moore, Roaf u. Whitley.  
 Roffo 168.  
 Roffo u. Correa 158, 163, 198.  
 Rohde 10, 198.  
 Rohonyi 158, 161.  
 Rokitansky 164.  
 Róna 15, 198.  
 Rosenthal, s. Goldzieher u. Rosenthal.  
 Roß, s. Gamble, Roß u. Tisdall  
 Rous 76, 78, 198.  
 Royle 157, 162, 198.  
 Römer 48, 93, 96, 100, 198.  
 Römer u. Joseph 198.  
 Rößle 198.  
 Rumjantzew 78.  
  
 Sachs 74, 198.  
 Sachs u. Ottingen 198.  
 Sack, s. Nathan u. Sack.  
 Sahn 16, 198.  
 Sannie, s. Peyre u. Sannie.  
 Sandrail, s. Remond, Sandrail u. Lasalle.  
  
 Sauerbruch 4, 5, 198.  
 Sauerbruch, Herrmannsdorfer u. Gerson 6, 7, 198.  
 Schade 9, 10, 11, 198.  
 Schade, Neukirch u. Halpert 199.  
 Schade u. Claussen 7, 199.  
 Schade, Claussen, Häbler, Hoff, Mochizucki u. Birner 199.  
 Scheer 141, 199.  
 Schimanko 48, 199.  
 Schlagintweit, s. Straub, Meyer u. Schlagintweit.  
 Schmiedtmann 199.  
 Schneider u. Achelis 158, 160, 161, 162, 199.  
 Schosserer, s. Jalkowitz u. Schosserer.  
 Schreus 161, 164, 199.  
 Schreus u. Schulze 15, 199.  
 Schulze, s. Schreus u. Schulze.  
 Schwarz, s. Eppinger, Kisch u. Schwarz.  
 Scott 77, 78, 190, 199.  
 Siegel 10, 11.  
 Slyke, van 158.  
 Slyke, van u. Cullen 169, 189, 199.  
 Sorour 199.  
 Sperry, s. Whipple u. Sperry.  
 Starling 13, 199.  
 Starling, s. Bayliß u. Starling.  
 Stein, s. Herrmannsdorfer, Jung u. Stein.  
 Straub 160, 199.  
 Straub u. Meyer 171, 199.  
 Straub, Meyer u. Schlagintweit 171, 199.  
 Sugiura, Miller u. Falk 168, 199.  
 Sümegi 93, 122, 123, 171, 199.  
 Sümegi, s. Weiß, Sümegi u. Benkovits.  
 Sümegi, s. Weiß, Sümegi u. Udvardy.  
 Szirmai 50, 71, 75, 172, 199.  
 Timofejewski u. Benewolenskaja 199.

- |                                      |  |                                     |
|--------------------------------------|--|-------------------------------------|
| Tisdall, s. Gamble, Roß u. Tisdall.  | Watson 161, 162, 163, 164, 199.                  | Whilley, s. Moore, Roaf u. Whilley. |
| Troisier u. Wolff 168, 199.          | Weichbrott, s. Herz. u. Weichbrott.              | Whipple 123, 200.                   |
| Török, Lehner u. Urbán 49, 199.      | Weichhardt 74, 199.                              | Whipple u. Hurwitz 123, 200.        |
| Udvardy, s. Weiß, Sümegi u. Udvardy. | Weigert 13,                                      | Whipple u. Sperry 123, 200.         |
| Urbán, s. Török, Lehner u. Urbán.    | Weiß u. Benkovits 175, 199.                      | Widal 74.                           |
| Virchow 13.                          | Weiß u. Dunay 173, 175, 200.                     | Widal, Abrami u. Brissaud 74, 200.  |
| Volchardt 74, 75.                    | Weiß, Sümegi u. Benkovits 100, 200.              | Wilson, s. Moore u. Wilson.         |
| Vollmer 50, 71, 172, 199.            | Weiß, Sümegi u. Udvardy 158, 159, 160, 173, 200. | Winterstein 174, 190, 200.          |
| Vollmer, s. György u. Vollmer.       | Weiß, s. Csépai, Holló u. Weiß.                  | Wirtz 4, 6, 8, 11, 50, 200.         |
| Warburg 140, 199.                    | Weiß, s. Duzár, Holló u. Weiß.                   | Woglom 163, 165, 200.               |
| Watermann 158, 161, 163, 164, 199.   | Weiß, s. Holló u. Weiß.                          | Wolff, s. Troisier u. Wolff.        |
|                                      | Wendt 173.                                       | Zalka 123, 200.                     |
|                                      |  | Zilzer 141.                         |
|                                      |  | Zondek 200.                         |
|                                      |  | Zondek, s. Kraus u. Zondek.         |

## Sachverzeichnis.

- Abbauprodukte nach Bestrahlung 50.  
Abwehrkraft des Körpers 99.  
Achlorhydrie 157.  
Aciditätsgefälle 11, 190.  
Acidose 170.  
— diabetische 170.  
— kachektische 157.  
— nach Bestrahlung 50.  
Actionsstrom des granulierenden Gewebes 12.  
Adrenalinempfindlichkeit 75.  
Alkaleszenz, titrierbare 156, 157.  
Alkaliauscheidung 15, 16.  
Alkaliavidität bei Ulcuskrankheit 191.  
Alkalireserve des Blutes 153, 161, 170.  
— — und Ernährung 5.  
Alkaliretention 191.  
Alkalisierung am Menschen 45.  
— durch parenterale Eiweißstoffe 71.  
Alkalitherapie bei Ulcuskranken 3.  
Alkaliwirkung auf Entzündung 6.  
Alkalose 170.  
— bei Pylorusstenose 170.  
— der Krebskranken 160, 164.  
— kachektische 157.  
— nach Bestrahlung 50.  
— nach Heteroproteininjektion 50.  
Allergie 45, 93, 96, 100, 103.  
Allergische Reaktion 48, 108, 138.  
Altersveränderung 163.  
Ammoniumsäuerung 5, 45.  
Anatomische Latenz 107.  
— Veränderung des tuberkulösen Meerschweinchens 99, 108.  
Anämie, perniziöse 17.  
Anodenwirkung 4.  
Antikörperbildung 100.  
Antipepsin 54.  
Apparat zur Säuerung mit CO<sub>2</sub> 57.  
D'ARSONVAL'scher Strom 48.  
Ascites 111.  
Asthma bronchiale 173, 191.  
Atemzentrum 169, 172, 174, 179, 187, 189.  
— Erregbarkeit des 174, 189, 190.  
— Reiz des — 174, 190.  
Atmung, künstliche 179.  
Atmung, Minutenvolum 180.  
Atropin 172.  
Atropinwirkung 3.  
Autolyse 78.  
Bäder 172.  
Bakterien und Nährbodenreaktion 7, 8.  
Bakterienflora und Ernährung 5, 6, 8.  
BASEDOW'sche Krankheit 172.  
BEHRING'S Schema 96, 104.  
Beleuchtung 94.  
Bindegewebe 56, 63, 67, 71, 74, 76, 117, 125, 126, 134, 138.  
Blutgefäße 54.  
Blut-Kohlensäuregehalt der Carcinomatösen 157, 158, 160, 161.  
Blutkörperchen des Limulus 77.  
Blutreaktion bei Normalen 15, 16.  
— der Carcinomatösen 157, 159.  
— künstliche Veränderung 173.  
— nach NaHCO<sub>2</sub> und HCl 35.  
— nach Vagusreizung 181.  
— Ulcuskranker 2, 15, 16.  
— und Ernährung 5.  
Blutserum von Ulcuskranken 18, 24.  
Blutserumwirkung auf den Pflanzenkeim 17.  
Bronchopneumonie 126.  
Calciumeinfluß auf Carcinom 168.  
— auf Vagusnervensystem 175, 188.  
Calciumstoffwechsel 154.  
Callusbildung 56, 71, 139, 153, 154, 156.  
Cantharidenöl 48.  
Capillaren 51, 56, 62, 65, 68.  
Carcinom 156, 173.  
Carcinomgewebe, Auszüge 163.  
Carcinommäuse 164.  
Cholelithiasis 173, 191.  
Cholesteringehalt des Serums 17.  
Chloroformtod 122.  
Cirrhose 111, 125, 134, 136.  
Corticalis 150.  
Curare 180.  
Cutanreaktion 92.  
Deckblättchen 81.  
Diathese des Ulcuskranken 2.

- Diuretica, Einfluß auf die Alkaliascheidung 16.  
 Drüsen, regionale 96, 139.  
 — retrosternale 111.  
 — Untersuchungstechnik 96.
- Eiweißabbauprodukte 49.  
 Eiweißquellung 140.  
 Empyem 140.  
 Enthaarung 64.  
 Entzündliche Krankheit 8.  
 Entzündung 8.  
 — alterative Prozesse der — 9, 93.  
 — assimilative Phase der — 8, 9, 11, 14, 51, 92, 93.  
 — banale 93, 103, 109, 111.  
 — dissimilative Phase 8, 9, 14, 35, 51, 92, 93.  
 — durch Terpentinöl 35, 92.  
 — spezifische 93.  
 — sterile 35, 41, 92.  
 — und Calciumchlorid 4.  
 — und Ernährung 4.  
 — und galvanisches Bad 4.  
 — und Kaliumchlorid 4.  
 Entzündungsacidose 5.  
 Entzündungsbeeinflussung und Säure und Alkali 8.  
 Entzündungsbereitschaft der Haut 103, 104.  
 Entzündungsprodukte 9.  
 Epitheloide Zellen 124, 127, 128, 129.  
 Epithelregeneration 56.  
 Ernährung, Einfluß auf Allergie 48.  
 Euphyllin 145.  
 Explantation 85, 91.  
 Exsudation 51, 92, 117, 126.
- Fermentmobilisierung 74.  
 Fibrin 118.  
 Fibroblasten 63, 67, 68, 77, 81, 89, 90, 91, 138, 168.  
 — aus dem Herzen 76.  
 — aus Hühnerembryonen 76.  
 — bei Magengeschwür 52, 53, 54, 56.  
 Fieber 172.  
 Formativer Reiz der Entzündung 12, 14.
- Gallengänge 125.  
 Gefäßnetz, Neubildung 64.  
 Geschwulst 156.  
 Gewebe des Erwachsenen 91.  
 — embryonales 76, 77, 78, 91.  
 — Pufferfähigkeit 169, 189.
- Gewebereaktion, Normaler 15, 16, 191.  
 — Ulcuskranker 2, 15, 191.  
 Gewebsproliferation 78.  
 — nicht entzündliche, pathologische 156.  
 — — physiologische 139.  
 Gewebsreaktion, Messung 175, 191.  
 Gewebswucherung, physiologische 140.  
 Gewebszerstörung 51.  
 Gewebszüchtung 75, 92.  
 — Methodik 79.  
 Giftwirkung 172.  
 Glaskanüle zur Manganelektrode 183.  
 Glimmerblättchen 79, 81.  
 Granulation, chronische 117.  
 Granulationsgewebe 56, 62, 64, 65, 67, 68, 71.  
 — tuberkulöses 118, 119.
- Harnreaktion von Krebskranken 158.  
 Harnsäuregehalt 153.  
 Hautreaktion, künstliche Beeinflussung 48.  
 Hautwunde beim Kaninchen nach Phosphorsäuerung 3, 12, 54, 55.  
 — beim Meerschweinchen 64, 66.  
 — — mikroskopische Untersuchung 64.  
 — nach CO<sub>2</sub>-Atmung beim Kaninchen 61, 63.  
 Hautwundeheilung nach Novoprotin 73.  
 Hautzüchtung 77.  
 Hämoglobin, Pufferwirkung 169.  
 Hämorrhagie 121, 122.  
 Hämosiderose 120.  
 Herzfehler 164.  
 Heteroprotein 3, 49, 50, 72, 75, 92, 172.  
 Hilusdrüsen 110, 111, 117, 118.  
 H-Ionen, Bedeutung für die Lebensvorgänge 2.  
 — des Nährbodens und Bakterien 7.  
 — und Hyperämie 10, 11.  
 — und Gewebszerfall 10.  
 H-Ionenkonzentration der entzündlichen Säfte 10, 14.  
 — des Nährbodens 76.  
 H-Ionenwirkung auf lebende Zellen 78.  
 — auf überlebende Zellen 78.  
 Histamin 49.  
 Hormone 145, 191.  
 Hormosone 13.  
 Hühnersarkom 76.  
 Hyperplethie 9.  
 Hyperpoikilie 9, 10.  
 Hyperventilation 178.

- Innere Sekretion 172. .  
 Inneres Milieu 97.  
 Ionenaustausch zwischen Blut und Gewebe 189.  
 Iontophorese 11.  
 Isoionie 1, 9.  
 Isothermie 1, 9.  
 Isotonie 1, 9.
- Jahreszeit und Säurebasengleichgewicht 171.  
 Jodkalium, Einfluß auf Allergie 48.
- Kachexie 154, 162, 163.  
 Kaliumeinfluß auf Carcinom 168.  
 — auf Vagusnervensystem 175, 188.  
 Kalkablagerung 56, 119, 120, 122, 125, 126, 136, 137, 150, 155.  
 Kalkausscheidung 139.  
 Kalkbalken 152.  
 Kalkmetastase 155.  
 Karyorrhixis 122.  
 Kathodenwirkung 4.  
 Kaverne 111, 112.  
 Keimentwicklung 17.  
 Knochenbildung 139, 152, 154.  
 Knochenkalkgehalt 150.  
 Knochensystem 145, 146.  
 Knorpelzellen 150, 153, 155.  
 Kohlenhydratstoffwechsel 140.  
 Kohlensäuregemisch, Herstellung 57.  
 Kohlensäurereiche Luft, Wirkung 61, 92.  
 Kohlensäureschnee 48.  
 Koli und Säuerung 7.  
 Komplementgehalt 100.  
 Konstitution 97, 163, 191.  
 Körpergewicht 141, 144, 145.  
 Körperreaktion 169.  
 Krebsdisposition 168.  
 Krebsimpfung, Empfänglichkeit 168.  
 Krebszellen 78.  
 Kulturen normaler Gewebe 79.
- Läppchennekrose 122.  
 Lebensdauer 94, 97, 114, 138.  
 Leber bei Tuberkulose 111, 117, 121.  
 Leberkultur 78.  
 Leistendrüse 118.  
 Leukocyten 63, 118, 121, 138.  
 Leukocytenauswanderung in Kulturen 85, 90.  
 Leukocytenkultur 76.  
 Leukocytenwanderung 10, 51.  
 Licht, Einfluß auf Allergie 48.
- Limulus 77, 79.  
 Lobelin 172.  
 Lunge 111, 117, 126.  
 Lungenabsceß 110.  
 Lupinus albus 18.  
 Lymphdrüse 104, 110, 117.  
 — Erscheinung 104, 108.  
 — Größe 105.  
 — Histologie 118.
- Magengeschwür 35, 51, 171, 173.  
 — experimentelles 3, 12, 51.  
 — Heilung 16.  
 — Histologie 51, 52.  
 — und Heteroprotein 74.  
 Manganelektrode 183.  
 Manganieren der Platinelektrode 184.  
 MANTOUXsche Hautreaktion 45, 50.  
 Methode zur pH-Bestimmung (HOLLÓ und WEISS) 15, 45, 80, 159.  
 Methodik des Keimwachstums 18.  
 Milz bei Tuberkulose 110, 111, 117, 120.  
 —, Kaninchen —78, 79.  
 Milzkultur 76, 81, 91.  
 Mitochondrien 78.  
 Morphin 172, 177.  
 Mortalität des tuberkulösen Meerschweinchens 98.  
 Muskelarbeit 174.  
 Muskelfasernregeneration 67, 68, 71.  
 Muskelknospen 67, 68.  
 Muskelwunde 66.  
 — am gesäuerten Meerschweinchen 66.  
 — am normalen Meerschweinchen 68.  
 — Herstellung 64.
- Nahrung, Einfluß auf die Alkaliausscheidung 16.  
 Nahrungszusammensetzung 141, 165.  
 Natroninjektion, intravenös 35.  
 Nekrohormone 13.  
 Nekrose 121, 122, 138.  
 — fibrinoide 123.  
 Nervensystem 172.  
 Nervus vagus 175.  
 Nierenleiden 164, 170.  
 Nierentätigkeit 169.  
 Novoprotin 72.
- OH-Ionen, Bedeutung für die Lebensvorgänge 2.  
 — Einfluß auf die Oxydation 140.  
 — — auf Teilung der Zellen 140.  
 Osteoporose 153.

- Pankreas** 112.  
**Paraplastische Substanzen** 12.  
**Parhormone** 13.  
**Perisplenitis** 111.  
**Peritonitis** 111.  
**Pflanzenentwicklung** 18.  
**Phosphat, Giftwirkung** 56.  
**Phosphatlösung, Einfluß auf Keimwachstum** 19.  
**Phosphatstoffwechsel** 154.  
**Pigmentgehalt** 93.  
**Pilocarpin** 176.  
**Plasmafortsätze** 119.  
**Pleuritis** 112.  
**Pneumonie, karnifizierende** 126.  
**Puerperium, Einfluß auf Allergie** 48.
- Quaddel an der Haut** 45, 46, 47, 96.  
**Quarzlampenlicht** 48, 49.
- Rachitis** 153, 154.  
**Rattenblut** 141.  
**Reaktion des Harnes nach Nahrungszufuhr** 5.  
**Reaktionsänderung bei Schwangerschaft** 3.  
 — des Blutes nach Blutung 3.  
**Reaktionsregulation, Mechanismus der** 169.  
**Reaktionsveränderungen im Blute** 170.  
**Regulationsstörung, aktive** 2, 171, 175, 191.  
 — passive 171.  
**Riesenzelle** 120, 121, 126, 129, 138.  
 — atypische 120.  
 — um Fremdkörper 55.  
**Rindensubstanz** 150.  
**ROHONYISCHE Methode** 158.  
**RÖMERSCHE Reaktion** 48, 100, 108.  
**Röntgenstrahlung** 3, 50, 173.
- Salzsäurewirkung auf Wachstum** 77.  
**Saure Reaktion und Arbeit** 3.  
**Säuerung am Meerschweinchen** 95.  
 — am Menschen 45.  
 — nach CO<sub>2</sub> 57.  
 — nach Phosphatinjektion an Hunden 51.  
 — — an Kaninchen 54.  
 — nach Pilocarpin 176, 177.  
 — nach Vagusreizung 187.  
**Säure und Tuberkulose** 6.  
**Säurebasengleichgewicht, Periodizität des** 3.
- Säurebasengleichgewicht nach Heteroproteininjektion** 50.  
 — nach Röntgenstrahlen 50.  
 — Regulation 153.  
**Säurebildung bei Entzündung** 5.  
 — bei Zellenwachstum 76.  
**Säuregehalt des Harnes** 170.  
**Säurewirkung auf die Lebensfähigkeit der Zellen** 78.  
 — auf Entzündung 5, 6.  
**Schilddrüse, Einfluß auf Allergie** 48.  
**Schlaf** 171.  
**Schorfbildung und CO<sub>2</sub>** 62, 65.  
**Schwangerschaft** 171.  
**SHIVE-LÖSUNG** 18.  
**Silberimpregnationsmethode** 150.  
**Sinusedothel** 119.  
**Sinuskatarrh** 119.  
**SIPPY-Kur** 24, 27.  
**Sondierung des Meerschweinchens** 95.  
**Staphylokokkus und Säuerung** 7, 8.  
**Sterblichkeit der carcinomatösen Tiere** 168.  
**Stoffwechsel und Reaktion** 140.  
**Strahlenwirkung** 172.  
**Streptokokkus und Säuerung** 7, 8.  
**Substanzdefekt, Wiederherstellung** 92.  
**Sympathisches Nervensystem.**
- Tabes mesaraica** 112.  
**Terpentinöl** 35, 48.  
**Thermohyperämie** 48.  
**Thyroxin** 172.  
**Transplantation** 76, 85, 89, 90, 91.  
**Tuberkel** 118.  
**Tuberkelbacillus** 93.  
 — Impfung 94.  
 — Virulenz 99, 105.  
 — und Reaktion 7, 93, 99.  
**Tuberkulin, Alt-** 45, 96, 101.  
 — Reaktion 96.  
**Tuberkulose** 93, 154, 156.  
 — Anfangsveränderungen 109.  
 — Endstadium 109.  
 — exsudative Form 110.  
 — proliferative Form 110.  
 — und Blutreaktion 7.  
 — und Körperarbeit 7.  
 — Verkalkung 153.  
 — Versuche, Methodik 93.  
**Tuberkulöse Veränderungen, mikroskopischer Befund** 117.  
**Tumorgewicht** 168.  
**Tumorumfang** 168.  
**Tumorzelle** 76.

- Ulcus cruris 3.  
 Ulcusproblem 2, 92, 191.  
 Ultraviolettes Licht 48  
 Urethan 177.
- Vagotonie 175.  
 Vagusnervensystem 175  
 Vagusreizung 177, 178, 180, 186, 190.  
 Vagustonus 173.  
 Vegetatives Nervensystem 97, 175, 191.  
 — System 175.  
 Verkäsung 126.  
 Verknöcherung 150.
- Wachstum 139, 140.  
 — alkalische Grenze 90.
- Wachstum der Geschwülste, Unter-  
 suchungsmethodik 165.  
 — der Mäusegeschwülste 166.  
 — saure Grenze 90.  
 — von Kaulquappen 141.  
 Wachstumshormone 145.  
 Wachstumszone 150, 152.  
 Wachstumsversuche, Methodik 141.  
 Wasserstoffionenkonzentration nach Be-  
 strahlung 50.  
 Wasserzurückhaltung 145.  
 Wunde nach Terpentinöl 36—40.  
 Wundgranulation 54.  
 Wundheilung und CO<sub>2</sub> 57, 61.  
 — und Ernährung 5.  
 Wundhormone 13, 14.  
 Wundsekret 5.