

**ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE**

ERSTER BAND

ERGEBNISSE DER INNEREN MEDIZIN UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS, O. MINKOWSKI, FR. MÜLLER, H. SAHLI,
A. CZERNY, O. HEUBNER

REDIGIERT VON

TH. BRUGSCH, L. LANGSTEIN, ERICH MEYER, A. SCHITTENHELM
BERLIN BERLIN MÜNCHEN ERLANGEN

ERSTER BAND

MIT 28 TEXTABBILDUNGEN UND 1 MEHRFARBIGEN TAFEL



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1908



ISBN-13: 978-3-642-88777-2 e-ISBN-13: 978-3-642-90632-9
DOI: 10.1007/978-3-642-90632-9

Alle Rechte, insbesondere
das der Übersetzung in fremde Sprachen,
vorbehalten.
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1908

Vorwort.

Die Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, deren I. Band wir hiermit vorlegen, sind aus dem Bestreben heraus entstanden, ein Werk zu schaffen, in dem die Fortschritte auf dem Gebiete der inneren Medizin und ihrer Grenzgebiete in Einzeldarstellungen niedergelegt werden.

Diese Aufgabe soll dadurch erreicht werden, daß in periodischer Folge Aufsätze gebracht werden, welche Fragen, die eine zusammenhängende Darstellung zulassen, in kritischer Weise auf Grund möglichst vollständiger Literaturbeherrschung von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus behandeln. Damit ist keine Aufzählung einschlägiger Arbeiten beabsichtigt, wie sie dem Forscher in den Jahresberichten und Zentralblättern geboten wird, vielmehr soll es dem einzelnen Darsteller überlassen sein, aus dem literarischen Gesamtbestande der Medizin das ihm für seine Darstellung wertvoll Erscheinende zu einem übersichtlichen Gesamtbilde, aus dem der jeweilige Stand der Wissenschaft ersichtlich ist, zu verschmelzen.

Wenn dadurch der Subjektivität der Darstellung ein großer Spielraum überlassen bleibt, so soll dies durch die Wahl der Mitarbeiter gerechtfertigt werden: Unser Bestreben wird es sein, nur solche Mitarbeiter zur Darstellung der einzelnen Fragen heranzuziehen, deren eigene Arbeiten auf dem betreffenden Gebiete Interesse und Vertrauen zu ihrer Stimme verbürgen.

Um Einseitigkeit in den einzelnen Bänden zu vermeiden, werden in den 2 innerhalb eines jeden Jahres erscheinenden Bänden nach Möglichkeit Kapitel aus folgender Stoffeinteilung zur Bearbeitung gelangen:

- a) Physik und Chemie.
- b) Allgemeine und experimentelle Biologie und Pathologie.
- c) Allgemeine und spezielle Therapie.
- d) Diagnostik und Untersuchungsmethoden einschließlich Röntgendiagnostik, Bakteriologie und Serologie.

- e) Erkrankungen des Kreislaufapparates, des Respirations-
traktus, des Verdauungstraktus, des Urogenitalapparates.
- f) Ernährung und Stoffwechsel.
- g) Infektionskrankheiten.
- h) Hämatologie.
- i) Neurologie und Psychopathologie.
- k) Physiologie und Pathologie des Säuglings.
- l) Physiologie und Pathologie des älteren Kindes.

So soll es erreicht werden, daß der Forscher durch die Ergebnisse mühelos in den Stand einer Frage eingeführt und ihm die orientierende Literaturarbeit erleichtert wird, daß dem Praktiker die Früchte wissenschaftlicher Arbeit nutzbar gemacht werden, und daß im Laufe der Jahre die „Ergebnisse“ ein getreues Bild von den Fortschritten der medizinischen Wissenschaft bedeuten.

Berlin, Erlangen, München
im März 1908.

Die Redaktion.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Kraus, Geheimrat Professor Dr. F., Die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Seele und Körper in Fragen der inneren Medizin	1
II. Pletnew, Privatdozent Dr. D., Der Morgagni-Adams-Stokessche Symptomenkomplex	47
III. Fraenkel, Dr. Albert, Über Digitalistherapie	68
IV. Eppinger, Privatdozent Dr. Hans, Ikterus. (Mit 3 Abbildungen.)	107
V. Lewin, Dr. Carl, Die Ergebnisse der experimentellen Erforschung der bösartigen Geschwülste	157
VI. Ibrahim, Privatdozent Dr. J., Die Pylorusstenose der Säuglinge	208
VII. Heubner, Privatdozent Dr. Wolfgang, Experimentelle Arteriosklerose	273
VIII. Cimbal, Oberarzt Dr. Walther, Die Arteriosklerose des Zentralnervensystems	298
IX. Meyer, Dr. Ludwig F., Ernährungsstörungen und Salzstoffwechsel beim Säugling. (Mit 7 Abbildungen.) . . .	317
X. Magnus-Levy, Professor Dr. A., Die Acetonkörper . . .	352
XI. v. Pirquet, Dr. C., Allergie. (Mit 8 Abbildungen.) . . .	420
XII. Bergell, Professor Dr. Peter, Ältere und neuere Fermentforschungen	465
XIII. Salge, Professor Dr. B., Die biologische Forschung in den Fragen der natürlichen und künstlichen Säuglingsernährung	484
XIV. Tobler, Privatdozent Dr. Ludwig, Über die Verdauung der Milch im Magen. (Mit 1 Tafel.)	495
XV. Frenkel-Heiden, Dr., Die Therapie der Tabes dorsalis mit besonderer Berücksichtigung der Übungstherapie. (Mit 10 Abbildungen.)	518
XVI. de la Camp, Professor Dr. O., Die klinische Diagnose der Bronchialdrüsentuberkulose	556
XVII. Peritz, Dr. Georg, Die Pseudobulbärparalyse	575

I. Die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Seele und Körper in Fragen der inneren Medizin.

Von

F. Kraus-Berlin.

Literatur.

- Atwater, Ergebnisse der Physiol. **3**, 1, 1904.
Avenarius, Philosophie als Denken der Welt gemäß dem Prinzip des kleinsten Kraftmaßes. Berlin 1901.
— Kritik der reinen Erfahrung. Leipzig 1888—1890.
— Der menschliche Weltbegriff. Leipzig 1891.
Bain, Geist und Körper. Leipzig 1874.
Bechterew, Bewußtsein und Hirnlokalisation. Leipzig 1898.
— Energie des lebenden Organismus. Wiesbaden 1902.
Berkeley, Über die Prinzipien der menschlichen Erkenntnis (deutsch von Überweg). Philosophische Bibliothek, Leipzig, Dürr.
— Drei Dialoge (deutsch von Richter), ebenda.
Binet, L'âme et le corps. Paris 1905.
Bunge, Vitalismus und Mechanismus. Leipzig.
Busse, L., Geist und Körper. 1903.
— Wechselwirkung zwischen Leib und Seele und das Gesetz der Erhaltung der Energie. Philosoph. Abhandlungen.
Cabanis, Rapports du physique et du moral de l'homme.
Clifford, Lectures and essays. London.
— The common sense of the exact sciences. Macmillan, London 1898.
Comte, A., Cours de philosophie positive.
Cornelius, Psychologie als Erfahrungswissenschaft. 1897.
Cossmann, Elemente der empirischen Teleologie 1899.
Dilthey u. a., Systematische Philosophie. Berlin 1907.
Driesch, H., Analytische Theorie der organischen Entwicklung 1894.
— Organische Regulationen. Leipzig 1901.
— Seele als elementares Naturphänomen. 1903.
— Naturbegriffe und Natururteile. 1904.
— Der Vitalismus. Leipzig 1905.
— Lokalisation morphogenetischer Vorgänge. Leipzig 1899.
Dubois, P., Psychoneurosen. Bern 1905.
Eisler, Leib und Seele. Leipzig 1904.
Erdmann, Hypothesen über Leib u. Seele. Köln 1907.
Exner, Entwurf einer physiolog. Erklärung der psych. Erschein. Wien 1894.
Fechner, Zendavesta. 2. Aufl. (Herausgegeben von K. Lasswitz 1902.)
— Elemente der Psychophysik. 1860.
Fick, Mechanische Arbeit, Wärmeentwicklung bei Muskelarbeit. Leipzig 1882.
Goldscheider, Über psychoreflektorische Krankheitssymptome. Votr. Deutsche med. Wochenschrift 1907, Nr. 17.
Goltz, Nervencentren des Frosches, 18.
Gruithuisen, Zur Physiognosie und Eautognosie. München 1812.
Hack Tuke, Geist u. Körper, dtsh v. Kornfeld. Jena 1888.
Hartmann, Die Orientierung. Leipzig 1902.
C. Hauptmann, Metaphysik in der modernen Physiologie 1899.

- Helm, Lehre von der Energie. Leipzig 1887.
 — Energetik. Leipzig 1898.
- Hering, E., Lehre vom Lichtsinn. Wiener Sitzungsber. 1872—1874.
 — Spez. Energien des Nervensystems. Lotos 1880.
 — Theorie der Vorgänge der lebenden Substanz. Lotos 1888.
 — Theorie der Nerventätigkeit. Veit, Leipzig 1899.
 — Über das Gedächtnis als allgem. Funktion der organis. Materie. Wien 1870.
 — Hermanns Handb. Physiol. 3, 1, 547.
- Hertz, H., Gesammelte Werke. Leipzig, Barth.
 — Einleitung zur Mechanik.
- Heymans Zeitschr. Psychol. der Sinnesorgane, 17.
 — Metaphysik auf Grundlage der Erfahrung. Leipzig 1905.
- Hume, Untersuchung in Betreff des menschl. Verstandes (deutsch von Kirchmann).
- James, W., Principles of Psychology. 1890.
 — Feeling of Effort. Boston 1880.
- Janet, L'automatisme psychologique. 1889.
- Kant, Prolegomena zu einer jeden künftigen Metaphysik.
- Kassowitz, Biol. IV. Nerven und Seele. Körper und Seele. 1906.
- Kern, Wesen des menschl. Seelen- u. Geisteslebens, Berlin 1907.
- Kirchhoff, Vorlesungen über Mechanik. Leipzig, Teubner.
 — Vorlesungen über die Theorie der Wärme. (Herausgegeben von Planck), ebenda.
- Kisch, Berliner klin. Wochenschr. 1887. Über Coprostase — Reflexneurosen.
 — Therapeut. Monatshefte 1892: Purgierende Methode bei Behandlung d. Neuralgien.
- Klein, J., Moderne Theorien über Leib und Seele. Breslau 1906.
- Kleinpeter, Erkenntnistheorie der Naturforschung der Gegenwart. Leipzig 1905.
- Kohnstamm, Journal f. Psychol. Neur. 7, S. 205.
- Kraus, Ermüdung als Maß der Konstitution. Bibl. med. D I, Heft 3.
- v. Kries, Ebbinghaus Zeitschr. Psychol., II. Abt., 91, S. 373.
 — Materielle Grundlagen der Bewußtseinserscheinungen. Freiburg 1898.
- Kronthal, Seelenbegriff. Jena 1905.
- Külpe, Bez. zwischen körperl. u. seel. Vorgängen. Zeitschr. Hypnotismus 7, 97.
- Lasswitz, K., Moderne Energetik in ihrer Bedeutung für die Erkenntniskritik.
 Philosoph. Monatshefte 29, S. 11—177.
 — Über psychophysische Energie und ihre Faktoren. Arch. f. system. Philos. 1, Heft 1. 1895.
- Lehmann, J., Körperliche Äußerungen psychischer Zustände. Leipzig. Reisner.
- Lipps, Grundtatsachen des Seelenlebens. 1883.
- Loeb, Orientierung der Tiere gegen Licht. S. B. Würzb. Ges. 1888.
 — Orientierung der Tiere gegen die Schwerkraft. Ebenda 1888.
 — Heliotropismus. Würzburg 1890.
 — Geotropismus. Pfügers Arch. 1891.
 — Vergleichende Gehirnphysiologie. Leipzig 1899.
- Mach, E., Mechanik in ihrer Entwicklung historisch krit. Leipzig, Brockhaus.
 — Prinzipien der Wärmelehre, historisch krit. Leipzig, Barth.
 — Die Geschichte u. d. Wurzel d. Satzes v. d. Erhaltung d. Arbeit. Prag, Calve 1872.
 — Analyse der Empfindungen. 5. Aufl. Jena, Fischer.
 — Populärwissenschaftliche Vorlesungen. Leipzig, Barth.
 — Grundlinien d. Lehre v. d. Bewegungsempfindungen. Leipzig, Engelmann, 1875.
 — Erkenntnis und Irrtum. Leipzig, Barth, 1905.
 — Vorlesungen über Psychophysik, Zeitschr. prakt. Heilk. 1863, 335.
- Mayer, R., Kleinere Schriften, Briefe. Herausg. von J. Weyrauch. Stuttgart 1893.
- Meynert, Populäre Vorträge. Wien 1892. S. 2 ff.
- v. Monakow, C., Ergebnisse der Physiologie 1, 2 (1902), 3, 2 (1904), 6 (1907).
- Moebius, Hoffnungslosigkeit aller Psychologie. Halle 1907.
- Moryan, Comparative Psychology. London 1899.
- Münsterberg, H., Grundzüge der Psychologie. 1, 1900.
 — Willenshandlung. Freiburg 1888.

- Nicolai, G., Erforschung der Tierpsyche. Leipzig 1907.
 Ostwald, Allgemeine Chemie. Leipzig, Engelmann.
 — Leipziger Berichte. 1892, 1893.
 — Vorlesungen über Naturphilosophie. 3. Aufl. Leipzig, Veit.
 Petzoldt, Einführung in die Philosophie der reinen Erfahrung. Leipzig, Teubner.
 Poincaré, Wissenschaft u. Hypothese (dtsch. v. Lindemann). Leipzig, Teubner, 1904.
 Preyer, R., Reine Empfindungslehre.
 Reinke, Welt als Tat, 1899.
 — Einleitung in die theoretische Biologie. 1901.
 Ribot, Les maladies de personnalité.
 — La psychologie des sentiments.
 Rohlf's, Kritik d. neueren deutsch. Medizin. I. Naturphilosoph. Schule. München 1851.
 Rollett, Entwicklungslehre u. spez. Energie. Mitteil. Ver. Steir. Ärzte 1902, Nr. 8.
 Roux, W., Entwicklungsmech., neu. Zweig biolog. Wissensch. Leipzig, Engelmann, 1905.
 Rubner, Quelle der tierischen Wärme. Zeitschr. f. Biol. 30, S. 73, 1894.
 Schelling, Ideen zu einer Philosophie der Natur. Landshut 1803.
 — Von der Weltseele. Hamburg 1809.
 — Erster Entwurf einer Naturphilosophie. Jena 1799.
 — System des transzendentalen Idealismus. Tübingen 1800.
 — Zeitschr. f. spekul. Physik 1800—1802.
 — Jahrb. d. Medizin. Tübingen 1806—1808.
 Schultz, P., Gehirn und Seele.
 Schuppe, Erkenntnistheoretische Logik. Berlin 1878.
 — Grundriß der Erkenntnistheorie und Logik. Berlin 1893.
 — Zusammenhang von Leib und Seele. Wiesbaden 1902.
 Schyder, L., Muskelkraft und Gaswechsel. München 1896.
 Semon, Mneme. Leipzig 1904.
 Soury, J., Le système nerveux central, structure, fonctions. 1899.
 Specht, W., Ermüdungsmessungen. Archiv d. ges. Psychol. 3, S. 295.
 Stallo, Begriffe, Theorien der modernen Physik. (Übersetzung von Kleinpeter.)
 Leipzig, Barth, 1901.
 Stevens, H. C., Amer. Journal of Psychology 16, S. 409.
 Störing, Arch. f. d. ges. Psychol. 6, S. 31.
 Strong, Why the mind has a body. 1902.
 v. Strümpell, Deutsch. Archiv f. klin. Med. 73. Wesen u. Diagnose d. nervösen Dyspepsie.
 — Über Entstehung u. Heilung v. Krankheiten durch Vorstellungen. Rektoratsrede.
 Stumpf, Rede zur Eröffnung des III. internationalen Kongresses für Psychologie.
 — Gefühlsempfindungen. Ebbinghaus Zeitschr. Psychol. 44, S. 1.
 Töpler und Boltzmann, Wiedemanns Annalen 116, S. 321.
 v. Tschermak, A., Tonische Innervation. Folia neurobiologica 1, 1907.
 — Das Anpassungsproblem. Ergebnisse der Phys. 1, 2, 1902.
 Twisten, Schiller in seinem Verhältnis zur Wissenschaft. (Die zweite Doktor-
 dissertation Schillers handelt vom Zusammenhang der tierischen Natur des
 Menschen mit seiner geistigen.)
 Verworn, M., Naturwissenschaft und Weltanschauung. Leipzig 1904.
 — Mechanik des Geisteslebens. Leipzig 1907.
 Volkmann, Erkenntnistheoretische Grundzüge der Naturwissenschaften usw.
 Leipzig, Teubner, 1896.
 Wahle, R., Gehirn und Bewußtsein.
 Weber, E., Engelmanns Archiv, 1906, 495, Suppl. 1906, 309, 1907, 293.
 Wernicke, Gesammelte Aufsätze. Berlin 1893. S. 130: Über das Bewußtsein.
 Wien, Diss. Berlin 1888, Wiedemanns Ann. 36, S. 849, Pflügers Archiv 97, S. 1.
 Ziehen, Psychophysiologische Erkenntnistheorie. Jena 1898.
 — Leitfaden der physiologischen Psychologie. 8. Aufl.
 — Gehirn und Seelenleben. Leipzig 1902.
 — Über die Beziehungen der Psychiatrie zur Psychol. Jena 1900.

Indem ich meinen Fachgenossen einige neuere Lösungsversuche der Frage nach dem Zusammenhang von Leib und Seele zur Erwägung anheimstelle, bitte ich um eine nachsichtige Beurteilung und um richtige Würdigung meines Zweckes.

Im voraus kann ich mir nämlich, obwohl oder weil die meisten Ärzte heute einem ziemlich veralteten Materialismus huldigen, der die mechanischen Hypothesen schlechthin als Gesetze einer von unserem Vorstellen unabhängigen, also für sich seienden Körperwelt hinnimmt, denken, welches Mißtrauen sehr viele Leser einem Gegenstande entgegenbringen, der, dem Grenzgebiet zwischen Philosophie und Medizin angehörig, über die vertrauten Begriffe des eigenen Spezialgebiets hinausgreift.

Teile des Wissens, welche bei der Klassifikation der Wissenschaften in die Grenzgebiete fallen, bleiben zeitweise von der Bearbeitung vernachlässigt, während sich ihnen wiederum zu anderen Zeiten die Forschung im Übermaß zukehrt. So ist auch nichts wechselvoller in der gemeinsamen Entwicklungsgeschichte der Einzelwissenschaften gewesen, als das Verhältnis der Philosophie zur Naturwissenschaft und Medizin. Daß speziell letztere wohl überhaupt der Philosophie die Existenz als Wissenschaft verdankt, läßt uns kalt: noch das ganze Mittelalter hindurch beherrschten eben die naturphilosophischen Lehren des Platon und Aristoteles sämtliche Wissenszweige. Näher berührt uns schon, daß auch nach dem Niedergang der Scholastik die Philosophie wenigstens zweimal ganz direkt umgestaltend auf Natur und Heilkunde gewirkt hat, das erstemal im siebzehnten, ein zweitesmal im neunzehnten Jahrhundert. Zu Beginn des letzteren ist es die Schellingsche Naturphilosophie gewesen, welche in einer Epoche, die zum mindesten fast allen Teilen der eigentlichen Naturwissenschaft auch große tatsächliche Bereicherungen brachte, Ärzte wie Naturforscher erfüllt hat. In der Tat scheinen auch einige sehr bemerkenswerte Entdeckungen aus diesem Anschauungskreise, in welchem „das Wirkliche denkend konstruiert“ werden sollte und infolgedessen, zum Zwecke des systematischen Schließens aus Bekanntem auf Unbekanntes durch Analogien, die verschiedenartigsten Dinge in Zusammenhang gebracht wurden, heraus gelungen zu sein. Z. B. mochte es einem Naturphilosophen von vornherein selbstverständlich scheinen, daß zwei ausgeprägt polare Dinge, wie Elektrizität und Magnetismus, in engster Beziehung zu einander stehen müßten; als Ørsted die Ablenkung der Magnetnadel durch einen in der Nähe vorbeigeführten Strom bemerkte, mag er somit „philosophisch vorbereitet“ auf die Entdeckung der elektromagnetischen Fernwirkung gewesen sein.

In der Medizin hätte eine Lehre, nach welcher gleiche Gesetze gelten für das geistige Leben und dasjenige der „Außenwelt“, immerhin ebenfalls ein entwicklungsfähiger Keim werden können. Einzelnen von Schellings Anhängern unter den Ärzten ist es ja auch vielleicht geglückt, gewisse Reihen empirischer Tatsachen unter allgemeinere Gesichtspunkte zu bringen (D. G. Kieser, Eschenmayer, Röschlaub, Markus, Reil [soweit die beiden letzteren hierhergehören]). Aber eine „philoso-

phische Konstruktion“ der Heilkunde konnte als Programm gar nicht zu einer durchgreifend sachgemäßen Entwicklung führen, weil eine systematische Produktion aus Möglichem bei weitgehendster Unwissenheit des Tatsächlichen die erfahrungsgemäße Forschung zu leicht dem Konstruieren von Absurditäten opfert. So verhalf z. B. auch die ausgiebigste Freiheit im Gebrauch von Analogien einer hier einschlägigen Lehre der „medizinischen Polaritäten“ kaum zu einem einzigen Fund von bleibendem theoretischen oder praktischen Wert.

Selbst in Deutschland dauerte übrigens die eigentliche Herrschaft dieser Naturphilosophie bekanntlich nur kurze Zeit. Einerseits bezwang die wieder erweckte Spezialforschung größtenteils die naturphilosophische Spekulation und verbannte fast ein Jahrhundert lang (wenigstens subjektiv) überhaupt alle Philosophie aus dem Gesamtbereich der Naturwissenschaft. Andererseits entwickelte sich, wiederum leider besonders in Deutschland (als reaktive Bewegung gegen die kritische Aufklärungsepoche des achtzehnten Jahrhunderts: populärphilosophischer Materialismus, dem zu Anfang jenes Jahrhunderts mit strengerer Konsequenz in der Medizin die iatrophysische Schule vorausgegangen war,) kontinuierlich aus Schellings Naturphilosophie vom zweiten bis zum fünften Jahrzehnt des neunzehnten Jahrhunderts eine mystische, kirchlich theokratische Richtung der Medizin, nicht etwa bloß der Psychiatrie, sondern der praktischen Medizin im Allgemeinen. Bei ihren besonderen Beziehungen zur Psychologie mußte ja naturgemäß gerade die erstere am stärksten leiden, so oft diese von vorwiegend spekulativ-metaphysischen Prinzipien beherrscht wurde. Zutage getreten ist denn auch diese neueste Theurgie zunächst in einer pathogenetischen Auffassung speziell der Geisteskrankheiten als ausschließliche Folgen der Sünde und als Werke des Teufels. Entsprechend dem Bibelwort: der Tod ist der Sünde Sold, verstieg sich Windischmann (Bonn 1824) aber gar zur Behauptung, daß auch die meisten Krankheiten überhaupt ihren eigentlichen Sitz in der durch Unzucht und Begehrlichkeit erhitzten und verwilderten Seele haben, und daß ein des Wesens und der Kraft des Exorcismus unkundiger Arzt des wichtigsten Heilmittels ermangle. Da wurde also die Seele zum Parasiten des Leibes, welcher das Öl des Lebens verzehrt, — aber nicht bloß im engeren Sinne dieses Herbartischen Ausspruchs, sondern noch mehr in dem einer pathologischen Wucherung der Vorstellungen jener philosophierenden Kliniker.

Die Begründung der neueren Psychiatrie, in welcher der Hirnanatomie und Hirnphysiologie ein gebührender Einfluß gesichert und mit der Hirnpathologie eine unlösbare Verknüpfung eingegangen wurde, schien dann begreiflicherweise eine Zeitlang den vollständigen Verzicht auf die Wissenschaft vom normalen Seelenleben herbeizuführen. Die psychiatrische Literatur der 60er, 70er und 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts weist höchstens sehr spärliche normal-psychologische Untersuchungen auf; zur Begründung der pathologisch-psychischen Symptome begnügte man sich damals mit einer fast ausschließlich klinischen Analyse. Völlig ohne wissenschaftliche Psychologie muß aber jedem Un-

befangenen eine wissenschaftliche Psychiatrie kaum möglich vorkommen. Tatsächlich wendete sich denn auch die neueste Psychiatrie wiederum zur Psychologie, besonders zur experimentellen Psychologie zurück. Vor allem hat die heutige Psychiatrie sich tief eingelassen in die elementaren seelischen Funktionen und deren Verbindungsweise. Beiläufig bemerkt, ist natürlich eine umfassendste Psychobiologie der Irrenanstaltsbewohner noch keine Psychiatrie.

Man kann kaum leugnen, daß es zum Schaden beider ausfiel, wenn im Widerstreit spekulativer und empirischer Forschung die gesamte Naturwissenschaft, inbegriffen Biologie und Medizin, jede Beziehung zu dem, was das Wesen der Philosophie, verstanden aus der Stellung derselben in der geistigen Welt, ausmacht, aufgegeben hatte, während mit der gleichen Mißachtung die Philosophen von der Naturforschung sich fortwendeten. Speziell in der Medizin haben übrigens, z. B. auf dem Gebiete der Funktionsanalyse des Gehirns, wo die rein physiologischen Methoden leicht an die Grenze ihrer Zulänglichkeit gelangen, spekulative Betrachtungen im Sinne einer „Konstruktion des Wirklichen“ nach älterem naturphilosophischen Muster bis heute nicht ganz aufgehört. Ohne die wertvolle tatsächliche Bereicherung der klinischen Lehre von der Aphasie um zahlreiche neue Symptome daraus unterschätzen zu wollen, verweise ich hier nur auf die psychologische Schematisierung der Sprache und auf die anatomische Lokalisation von psychologischen Faktoren der Sprache (Wernicke-Lichtheimische Theorie, n. b. nicht etwa eine Verwertung von Ergebnissen irgendwie experimenteller Analysen der hier einschlägigen psychischen Vorgänge), sowie auf den daran sich anschließenden weitgehendsten Versuch, physiologische Korrelate hochkomplizierter Seelenzustände zu antizipieren, nämlich die Unterbringung abstrahierter höherer geistiger Verrichtungen in besonderen Windungsgruppen (Flechsig). Obschon selbst die gewöhnlichen elementaren psychologischen Begriffe von uns teilweise vorläufig und nur bedingungsweise akzeptiert werden und nicht einfach als gleichwertig genommen werden können mit andern naturwissenschaftlich bestimmten Größen, wurde, weil es sich sonst mit der herrschenden mechanisch-materialistischen Auffassung in Einklang bringen ließ, das darin vorwaltende spekulative Moment in den hier zugrunde gelegten Begriffselementen übersehen und sogar zu einem Kernpunkt der Lokalisationslehre überhaupt gemacht.

In unsern Tagen nimmt jedoch die allgemeine Naturwissenschaft bereits wieder entschieden Anteil an der Schöpfung des philosophischen Weltbildes. Hatte sie doch auch schon in früheren Epochen stark auf die Philosophie zurückgewirkt. Der Materialismus von Hobbes z. B. lehnte sich an die Galileische Neubegründung der Physik an. Die mechanische Naturauffassung bildete aber auch die Grundlage für die Lehren von Descartes und Spinoza, von Locke und Leibniz; es ist wichtig, daß die letzteren deshalb doch nicht Materialisten geworden sind. Für Locke ist Newton vorbildlich gewesen. Heute löst sich der Gegensatz zwischen Spiritualismus und Materialismus in Einzel-

fragen auf. Ja, der in einer historisch gewordenen Philosophie immer wieder unternommene Versuch, zum Unterschied vom Vorgehen der Erfahrungswissenschaften eine speziell philosophische Methode zu finden, welche der Philosophie einen ihr allein eigentümlichen Gegenstand zu schaffen vermöchte, worauf sich eine Metaphysik gründen ließe, wird auch von einer Vielheit philosophischer Fachmänner als gescheitert bezeichnet. Diese erblicken ihre Aufgabe darin, ausgehend von der gegenständlichen Erkenntnis der Einzelwissenschaften selbst, nach deren Begründung in der Theorie der Erkenntnis zu forschen. Die Naturwissenschaft, auch die Biologie, können ihrerseits die Kontrolle durch Psychologie und Erkenntnistheorie gut gebrauchen. Im Bereich der Erkenntnistheorie hat sich denn in jüngster Zeit wiederum eine starke Annäherung zwischen Philosophie und Naturwissenschaft, vor allem zunächst in der Physik, vollzogen. Bei der Vertiefung in ihre Sonderdisziplin sind die Naturforscher wie die Mathematiker auf Fragen zurückgeführt worden, welche auch die Philosophie bearbeitet. Wertvolle positive Gedanken, wie z. B. die Erhaltungsideen, hat die Naturforschung philosophischen Anregungen zu danken. Hinwiederum hat gegenwärtig die Naturwissenschaft Ergebnisse zu verzeichnen, welchen im Hinblick auf ihre Allgemeinheit und ihre grundsätzliche Bedeutung auch philosophische Wichtigkeit nicht abgesprochen werden kann. Der konsequente Vergleich der physikalischen und psychologischen Vorgänge hat sich auch bereits als fruchtbar erwiesen. Ganz verständlich aber und wohl auch nicht unberechtigt ist es, wenn der Naturforscher, schon im Hinblick auf die Uneinigkeit unter den Philosophen, zum Zweck der Gewinnung von Begriffselementen für jede wissenschaftliche Arbeit in der Naturforschung selbst wurzelnde Gedanken bevorzugt. Er wird den Begriff der Natur so weit fassen, wie die Tatsachen der Erfahrung es verlangen, aber auch bewußt auf dem Boden der letzteren verharren und nicht durch metaphysische Substitutionen die Principia vermehren. Für seine Ergebnisse wird keine andere Gewißheit beansprucht, als die Vollständigkeit der ermittelten Bedingungen rechtfertigt, von denen ihre Wahrheit abhängig ist. Immer aber müssen wir selbst, mit Heyman zu reden, am besten wissen, was als höchste innerhalb unserer Spezialwissenschaft erreichbare Wahrheit zu gelten hat. Auch wir Mediziner haben, ohne hier die Kritiker spielen zu wollen, bloß in unbefangener Wahl zwischen den verschiedenen Richtungen, philosophisch sicherlich viel, vielleicht am meisten zu profitieren von dieser naturwissenschaftlich fundierten Erkenntnis-kritik, wie sie durch J. R. Mayer, G. Kirchhoff, H. Helmholtz begonnen, besonders aber durch E. Mach, W. Ostwald begründet und ähnlich noch durch Clifford, Stallo vertreten wird. Von Philosophen stehen Avenarius, Schuppe, Petzold, Cornelius nahe. Daß die Körperwelt wirklich ist nur in ihrem Wahrgenommenwerden, geht übrigens bis auf die empiristische Erkenntnis-kritik, bzw. auf den Idealismus von Locke und G. Berkeley zurück. *) Eine

*) Auch schon bei Spinoza heißt es (Eth. P. II, prop. 7. schol): *modus extensionis et idea illius modi una eademque est res*, also unsere Vorstellung von Körpern und diese Körper selbst sind ein und dasselbe.

zusammenfassende Darstellung der Grundlagen zu einer Erkenntnistheorie der heutigen Naturforschung hat jüngst H. Kleinpeter unternommen.

Die Abneigung der Biologen (Physiologen) speziell gegen alles Psychologische, wie sie etwa gegen die Mitte des vorigen Jahrhunderts vorhanden gewesen, ist längst beseitigt. Bei den medizinischen Praktikern der Gegenwart findet aber, obwohl sonst ihr Denken ein wissenschaftliches oder ein vom wissenschaftlichen imprägnirtes „technisches“ Denken ist, zumeist höchstens eine vulgäre Reflexionspsychologie einigen Anklang, und dies gewöhnlich noch im zugestandenen Horror vor andern „philosophischen“ Gegenständen. Dem gegenüber möchte ich die Meinung vertreten, daß auch wir Nichtpsychiater viel mehr als bis jetzt die wissenschaftliche Psychologie des Menschen und besonders auch die psychische Entwicklungsgeschichte des Tierreichs in unseren Gesichtskreis aufnehmen sollten. Dabei müssen wir, selbst wenn es sich uns zunächst um praktische Ziele, nicht bloß um den Zusammenschluß der Wissenschaften zu einem Ganzen oder speziell um die Gewinnung zuverlässiger Begriffselemente für gewisse Teile der Forschung handelt, von vornherein auch noch darüber klar sein, daß die Frage nach dem Ursprung jeglicher Erkenntnis eine doppelte Bedeutung besitzt. Das rein psychologische Problem des Ursprungs unserer Vorstellungen, der Erwerbung unserer Erfahrungen führt zur Auflösung der Akte des Geistes, welche zur Entwicklung des Bewußtseins führen, in ihre „Elementar“prozesse. Die eigentlich erkenntnistheoretische Frage richtet sich aber auf das der Ordnung der Begriffe nach Vorgehende dem gegenüber, was darin abgeleitet ist. Psychologische Untersuchungen allein reichen mithin nicht einmal aus zur Lösung des Grundproblems der Psychologie, des Zusammenhangs zwischen Leib und Seele, bzw. des Verhältnisses der psychischen zu den körperlichen Vorgängen. Erst die (vulgäre, „natürliche“) Abstraktion hat nämlich die ursprüngliche Einheit von Innen- und Außenwelt zerstört, und es ist eine triebähnliche Aufgabe unseres an einem vorläufigen Ende angelangten Denkens, diese Einheit wieder herzustellen.

Stärker als durch die im engen Anschluß an die speziellen Bedürfnisse der modernen Physik entstandene neue Erkenntnistheorie der Naturforschung sind die Mediziner bisher vielleicht vom Neovitalismus „philosophisch berührt“ worden. Wenigstens tauchen, vielleicht unbewußt, wieder einmal vielfach Spuren vitalistischer Anschauungen sowohl in den Arbeiten von Biologen, wie von Klinikern auf.

Hervorgegangen ist der Neovitalismus bekanntlich mit aus der Opposition gegen die Übergriffe der mechanischen Naturauffassung, bzw. des Bestrebens, zunächst die ganze Physik auf Mechanik (auf die Atomistik) zurückzuführen. Verständlich ist ja ein solcher Versuch, da die anschaulichen Vorstellungen der Mechanik die einfachsten Elemente für den Anfang jeder Forschung versprechen. Aber eine Darstellung aller physikalischen Erscheinungen als mechanische erwies sich als unberechtigt. In notwendiger Konsequenz des Prinzips der Exaktheit, d. h. der Vollständigkeit der Bedingungen des Wissens, aber der notwendigen Reinigung desselben von unwesentlichen bildlichen Zutaten, wie z. B. unsichtbare,

verborgene Bewegungen, beschränkt die jetzige Naturanschauung sich auf das Erfahrbare. Sie ist die phänomenologische genannt worden.

Einige neovitalistische Forscher, vor allem Driesch, verwerteten nun allerdings ihre Hypothesen in scharfsinnigster Weise zu Experimenten, deren Ergebnisse die biologische Forschung wesentlich fördern halfen. Alle diese experimentellen Arbeiten aber gleichen vollständig den von unserem Standpunkt aus unternommenen, von welchem aus mittels entsprechender Hilfsmittel eine physikalisch-chemische Einsicht in die einzelnen Lebensvorgänge angestrebt wird.

Ihren ganz speziellen Ausgang nimmt die teleologische Hypothese der Neovitalisten von der Zweckmäßigkeit der Organismen, welche Roux und Ostwald mit der Herstellung und Erhöhung der Dauerfähigkeit derselben identifiziert haben. Der Begriff des Zwecks war früher vielfach dazu mißbraucht worden, um „billige Erklärungen naturwissenschaftlicher Tatsachen vorzutäuschen“ (Kleinpeter). Er ist dadurch völlig in Mißkredit gefallen, und das Wesen aller Naturerklärung wurde eine Zeitlang geradezu dahin festgestellt, die Erscheinungen aus Vergangenen, kausal, und nicht aus Zukünftigen, final (teleologisch), abzuleiten. Es ist nun E. Mach gewesen, der zeigte, daß die Kausalität nur ein Verknüpfungsverhältnis angibt; was (allgemein) hinzugetan wird, ist ziemlich nutzlos. Da in der Regel eine Ursache nicht angebar ist, sondern ein individueller Tatbestand meistens durch ein System von Bedingungen bestimmt wird, empfiehlt es sich, die begrifflichen Bestimmungselemente einer Tatsache in dem Sinne als abhängig voneinander anzusehen, wie dies die Mathematik tut. Die „Ursache“ ist nur in verhältnismäßig einfacheren Fällen dienlich, im allgemeinen sollte sie durch den (mathematischen) Funktionsbegriff ersetzt werden. Das Wesen der funktionalen Wechselbeziehung, durch welche Avenarius und Mach die causale ersetzen, besteht darin, daß zwei Größen sich in einem gegenseitigen Verhältnis befinden, demzufolge bei Veränderung der einen notwendig auch eine solche der anderen Größe vor sich geht. Wie in der mathematischen Funktion, wäre bei Annahme einer solchen Beziehung zwischen Leib und Seele gleichgültig, welche der Funktionen als die abhängig veränderliche und welche als unabhängig veränderliche angesehen wird. So ließe sich die gegenseitige Abhängigkeit von Psychischem und Physischem darstellen. Die Abhängigkeit z. B. zwischen einer Farbenempfindung und dem corticalen Vorgang in der Sehsphäre ist empirisch allerdings einseitig, nur die Empfindung kann sich unter dem Einfluß des Gehirnprozesses ändern, nicht umgekehrt. Ich glaube aber nicht, daß man deshalb eine „zweite“ Abhängigkeit zwischen Gehirnvorgang und Empfindung neben den „causalen“ Zusammenhängen annehmen muß, um darin etwa das Tatsächliche des psychophysischen Parallelismus zu suchen (vgl. unten). Wenn hier nicht beiderlei Reaktionen bekannt sind, liefern eben innere Mittel allein den Gedankenkreis, welcher den Tatsachenbestand umfaßt. Jedenfalls aber deckt sich im allgemeinen die Naturerklärung nicht förmlich mit kausalem Denken; sie muß weiter gefaßt werden. Gegen-

über einer herrschenden „Teleophobie“ hat Mach dem Zweckbegriff zunächst auf rein geistigem Gebiet zu seinem Recht verholten (durch sein wichtiges Prinzip der Denkökonomie) und auch durch Hinweis auf die Werke der Technik die reelle Bedeutung von Zwecken vor Augen geführt. Aus wirkenden Ursachen allein vermögen wir gegenwärtig verschiedene vitale Erscheinungen (Formwechsel und vieles andere) nicht herzuleiten. Ohne Angst zu haben vor teleologischen Betrachtungen als Hilfsmittel des Forschens, haben wir uns in obigem Sinne gewöhnt, bei biologischen Untersuchungen die Zweckfrage besonders dahin zu formulieren, ob durch eine fragliche Eigenschaft die Existenz als Individuum oder Gattung nach Zeit und Raum gefördert erscheint. Wenn die Neovitalisten nötige „teleologische Minimalleistungen“ auf „einfachstes elementares teleologisches Geschehen“ (E. v. Hartmann) zurückzuführen bestrebt sind, ist anzuerkennen, daß sie unserer Forschungsweise in gewissem Sinne entgegenkommen. Aber wenn dagegen selbst jeder Versuch einer physikalisch-chemischen Erklärung uns bestritten wird, wenn „außermechanische“, „überenergetische“ Kräfte (Entelechien, Dominanten), welche immer bloß durch Denken erschließbar sind, als Träger der Finalität des Organismus seinen Energien erst den Weg weisen und ihr Zusammenwirken ermöglichen sollen: so bedeutet dieses, bemäntelt zwar, doch nur eine Wiedererweckung der gestaltenden Seele des Aristoteles. Eine solche abgestandene Naturphilosophie muß eliminiert bleiben. Daß die Biologie nur teleologisch begreifbar sein soll, müssen wir abweisen.

Über die seitherige, Pforten und Herde des pathologischen Prozesses lokalisierende Methode hinaus berücksichtigt die heutige Krankheitslehre und selbst die Diagnostik im Einzelfall auch das pathogene Agens und den veränderten Zusammenhang der Teile des Gesamtorganismus, d. h. also die Person im Sinne der generellen Morphologie. Selbst bei zurückhaltendstem Überlegen kreuzen wir da immer wieder auch in der innern Medizin, und nicht etwa bloß im Gebiete der allgemeinen Psychoneurosen, die Frage des Psychischen. Bei der Koordination von Funktionen, besonders für die Zwecke schneller Anpassung, spielt das Nervensystem mit die hervorragendste Rolle. Aber auch wo die Mittel der Korrelation chemische sind, haben die „Hormone“ vielfach Beziehungen zur Erregung von Nerven, wie z. B. diejenige des sympathischen Systems ganz gut in Bewegung oder in Entladung des Adrenalin an den Nervenenden bestehen könnte. Da nun die Seele „gleiches Wesens“ mit dem Gehirn bzw. mit dem Centralnervensystem ist, so muß sie, eben mit dem Nervensystem, als ein Repräsentant des ganzen Organismus, dessen Gesamtleben sie gewissermaßen verdichtet enthält, erscheinen. Alle Teilfunktionen der Organe sind darin zu einer Einheit verbunden, in wechselseitige Beziehung gesetzt und geregelt zur Verwirklichung des Gesamt-, „Zweckes“: der Selbsterhaltung. Der augenscheinliche Zusammenhang zwischen Gefühlen und ihrem körperlichen Ausdruck, zahlreiche Einflüsse somatischer Veränderungen auf geistige Zustände (z. B. die Abhängigkeit unserer

Stimmung von Hunger, Ermüdung, Reizmitteln usw.), das Steigen und Fallen intellektueller Vorgänge (wie z. B. des Gedächtnisses) mit Körperzuständen (Ermüdung), Fieberdelirien etc., umgekehrt die Einwirkung psychischer Veränderungen auf Leibesfunktionen (starke Gemütsbewegungen z. B., besonders depressorische Affekte, hemmen die Verdauung, schwächen viele Organe) haben die engen Beziehungen der Sinne, der Muskeln und der großen Eingeweide zur Psyche schon im vulgären Vorstellungslieben und besonders auch in der Poesie längst zur Geltung gebracht. Sollen, dürfen gerade wir innern Ärzte da immer vor dem Problem des Seelischen zurückweichen oder uns, da die Psyche nun einmal nicht auszumerzen ist, daran vorbeidrücken?

Aber was soll denn, abgesehen etwa von einer Hypothesenarchitektur, eine direkte Zuordnung pathologischer, speziell der Beurteilung des innern Mediziners unterliegender Symptome zu psychischen (psycho-physischen) Prozessen, bzw. eine Identifizierung beider für einen Vorteil bieten? Immerhin könnte von jeder einschlägigen Hypothese, welche keine der Sache fremden Voraussetzungen enthält und teilweise oder vollständig der experimentellen Prüfung zugänglich ist, bzw. mit den Tatsachen wenigstens nicht in Widerspruch steht, zunächst mindestens eine schärfere Orientierung, brauchbare Begriffselemente für die wissenschaftliche Untersuchung verschiedener funktioneller Erkrankungen der oben genannten Organe (Organsysteme) erhofft werden. Auch positive neue Erkenntnisse möchten aber kaum ausbleiben; in der experimentellen Biologie sind, besonders z. B. mit den ingenösen Methoden von Pawlow, aber auch sonst noch, bemerkenswerte Anfänge ja bereits gemacht. Für die Therapie endlich bedeutete schon die bloße Anerkennung eines regelmäßig, auch außerhalb der konstitutionellen Neurosen, in der Organpathologie mit zu berücksichtigenden psychischen Faktors einen schätzbaren Gewinn.

Im allgemeinen haben die Untersuchungen über Leib und Seele, philosophisch und wohl noch mehr naturwissenschaftlich, bedeutend an Schärfe und Inhalt gewonnen. Besondern Einfluß haben darauf die Analyse des Kausal- und Substanzbegriffs, der empiristische Phänomenalismus, die Entdeckung des Energiegesetzes, die Psychophysik, die Entwicklungslehre, die Physiologie der Anpassung, sowie die Fortschritte der Anatomie und der Funktionslehre des Nervensystems geübt. Aber eine genaue allgemein anerkannte Formel über das Verhältnis zwischen Physischem und Seelischem hat sich bisher nicht finden lassen.

Wenn Einer von uns in Fragen der innern Medizin wissenschaftlich mit dem Psychischen in Berührung kommt und hier einen selbständigen Orientierungsweg zu suchen bemüht ist, besitzt er bereits eine allgemeine naturwissenschaftliche Bildung, spezielle klinische Erfahrungen und das gesamte, ohne gelehrte Reflexionen gewissermaßen wie ein Naturprodukt erwachsene „natürliche Weltbild“, inbegriffen den Begriff des Ich, der fremden Iche und der Außenwelt. Manches davon wirkt gewiß auch als vorgefaßte Meinung. Psychologie und Psychophysik haben wir gewöhnlich

nicht (nicht ausreichend) studiert. Insofern es in der Betrachtung vorfindlicher Tatsachen aufgeht und Gesetzmäßigkeiten umfaßt, erscheint uns dann das psychologische Grenzgebiet, wenn wir ihm als fertige Mediziner nähertreten, wie eine spezielle Naturwissenschaft. Indem sie Eigentümlichkeiten des menschlichen Organismus behandelt, ist die Psychologie ferner eine biologische Disziplin. Wir kommen kaum je über den Eindruck hinweg, daß sowohl die aus inneren Erregungen, wie die aus äußeren Reizen stammenden Bewußtseinsvorgänge nicht auf ein selbständiges System von Kräften, sondern auf denselben lebendigen Körper zu beziehen sind, welcher auch sonst das Objekt unserer Forschung darstellt. Allen dualistischen Formulierungen des Problems Leib und Seele bringen wir somit von vornherein Mißtrauen entgegen. Besonders ergibt sich uns das psychologische Grenzgebiet als Teil der Lehre vom Nervensystem und den mit diesem im Zusammenhang befindlichen Sinnesorganen. Nur sind die psychologischen Erscheinungen vielfach nicht den bei andern natürlichen Objekten verwendeten Beobachtungsmitteln zugänglich; die „Innen“-Zustände, auf welche wir in der vorhandenen Psychologie das Hauptgewicht gelegt finden, umfassen das nur Einem unmittelbar Erfahrbare, allen Andern nur durch Analogie Erschließbare. Die Elemente der introspektiven Psychologie sind nicht direkt als Eigenschaften z. B. unseres Nervensystems gegeben, dieser Zusammenhang wird erst nachträglich konstruiert. Letzterer Umstand verschlägt allerdings wenig; kann doch auch jeder von uns selbst den eigenen Kopf nur zum kleinsten Teil sehen, erscheint er sich unter einer eigentümlichen Perspektive: auch da sind also bereits Konstruktionen notwendig.

Wir überzeugen uns hier bald, daß hauptsächlich der erst sekundär erzeugte Begriff „Materie“ die Geistestätigkeit der Abstraktion einmal in physiologischer, ein zweites Mal in psychologischer Richtung (sensu strictiori) lenkt. Ist in uns dieser Begriff der Materie noch nicht gebildet oder sehen wir von demselben ab, so betrachten wir vorwiegend die verschiedenen Bewußtseins-elemente und forschen nach einer Gesetzmäßigkeit ihrer Aufeinanderfolge.⁴ Beiläufig bemerkt, durch ausschließliche Introspektion läßt sich dies nicht erreichen, ist doch ohne Physisches nicht einmal die Analyse der Empfindungen, dieser Grundlage alles Psychischen, möglich. Den Begriff der Materie bringen wir Mediziner ja aber immer bereits fertig zur Psychologie mit. Allerdings vielfach in der naiven Auffassung des Substanzbegriffes, welche gewöhnlich übersieht, daß es sich dabei, statt um absolute Beständigkeit, um Beständigkeit der Verbindung handelt. Materie ist jedoch auch der gelehrte Substanzbegriff der heutigen Naturwissenschaft *κατ' ἐξοχήν*. Die Körper stellen sich uns dar als „relativ beständige, räumlich und zeitlich verknüpfte Komplexe von Farben, Tönen, Drucken etc.“ Der „Stoff“, aus welchem die Dinge bestehen, sind die Empfindungen. Die Materie ist eine bestimmte Art des Zusammenhangs der Elemente. Oder: die Materie entspricht dem Zusammensein von „Form, Volum, Gewicht, Masse“ und erscheint in der heutigen Energetik noch wenigstens als Hilfsbegriff zur Bezeichnung von räumlich geordneten Energiekomplexen.

Im Gegensatz zu älteren Auffassungen des Verhältnisses zwischen Materie und Geist bei Descartes, Spinoza u. A. wird gegenwärtig allgemein die Annahme einer vom seelischen Leben verschiedenen seelischen Substanz abgelehnt, wohingegen für die Betrachtung der äußeren Natur der Substanzbegriff meist noch als geforderte Anschauung festgehalten scheint.

Man braucht übrigens durchaus nicht zu glauben, daß jeder Spiritualismus absolut unvereinbar ist mit einer physikalischen Naturbetrachtung. Dem Leibnizschen Spiritualismus z. B. liegt der Gedankengang eines Mannes zugrunde, der mehr als irgend ein Philosoph vom Geiste der mechanischen Naturauffassung erfüllt gewesen ist. Dieser Gedankengang geht durch die Atomistik hindurch. Nur müssen wir nach Leibniz die Substanzen, die wir als letzte annehmen, als völlig unausgedehnt, als räumlich einfache undurchdringliche Kraftsubstanzen voraussetzen. Jedes Teilchen eines jeden Körpers besteht bei Leibniz also aus unendlich vielen solchen „Substanzen“, so daß diese keine leeren Räume zwischen sich haben. Alle die räumlich einfachen Kraftsubstanzen stehen mit allen anderen in Zusammenhang, jeder Veränderung der einen entspricht eine solche der unendlich vielen anderen. Die Veränderungen des Weltganzen vollziehen sich demnach vollständig kontinuierlich. Die Behauptung dieser „räumlichen Einfachheit“ ist wohl ein Ergebnis der damaligen wissenschaftlichen Situation; sie ist in Opposition gegenüber Descartes, für welchen die Körper nur durch die Ausgedehtheit bestimmt waren, entstanden; alle Merkmale des Körperlichen sollten aus der Ausgedehtheit, also geometrisch, abgeleitet werden. Ausdehnung liegt doch in der Vorstellung, steht nicht im Gegensatz zur letzteren. Das Wesentliche der Leibnizschen Hypothese, außer der Kontinuität des Geschehens, ist die Zurückführung der Körperwelt auf soviel Kräfte, als Punkte darin angenommen werden müssen; sie ist eine dynamische Fundierung der mechanischen Naturbetrachtung. Jene unräumlichen, wirk-samen Kraftsubstanzen sind nun bei Leibniz seelenähnlicher Natur. Die unendlich vielen Veränderungen, die jeder Kraftsubstanz in jedem Augenblick auf Grund des Zusammenhanges mit allen übrigen eigen sind, entsprechen unbewußten oder bewußten Vorstellungen. Die Stufenfolge der Beseelung ist gleichfalls kontinuierlich. Unsere Seele ist die Zentral-„monade“ unseres Körpers. Der durchgreifende wechselseitige Zusammenhang zwischen Seele und Körper wäre demnach eine wechselseitige Bestimmtheit der „Vorstellungen“ aller den Körper ausmachenden Monaden. Gewissermaßen nur zufällig, weil die Monaden keine Fenster haben, ist der Zusammenhang zwischen Centralmonade und ihrem Körper kein direkt causaler. Vielleicht ist die eigentümliche „*harmonia prae-stabilita*“ auch nur ein Zugeständnis an die dogmatische Lage der Zeit. Übersetzen wir die dynamische in eine energetische Auffassung, so ergeben sich naheliegende Beziehungen zu dialektisch-metaphysischen Dichtungen der Gegenwart. Ich glaube, Leibniz' Auffassung wird noch ausgegraben.

Gehen wir nun bei der oben besprochenen Abstraktion von dem einmal vorhandenen Begriff der Materie aus, dann müssen wir auch

objektiv zwischen bewußter und unbewußter Materie unterscheiden. Von der Beschaffenheit dieses Substanzbegriffes, z. B. von der Auflösung in seine „Elemente“, von seiner energetischen Auffassung, hängt es ab, wie hoch wir uns dabei über den mechanistischen Materialismus erheben. Aber alles Psychische ist für uns physisch begründet. Zunächst sehen wir, wie gesagt, Bewußtsein mit Lebendigkeit zusammenfallen. Der modernen physiologischen Untersuchung stellt sich Avenarius besonders nahe, wenn er im Einklang mit Herings allgemeinen Vorstellungen über die lebendige Substanz annimmt, daß alles psychische Verhalten durch Änderungen des Centralnervensystems sich darstellt, unter der Voraussetzung, daß letzteres, auch in seinen Teilen, die Tendenz, sich sein Gleichgewicht zu erhalten, besitzt. „Denke ich nun, daß, während ich empfinde, ich selbst oder ein anderer mein Gehirn mit allen physikalischen und chemischen Mitteln beobachten könnte, so würde es möglich sein zu ermitteln, an welche Vorgänge des Organismus Empfindungen von bestimmter Art gebunden sind“ (Mach).

Anknüpfende Überlegungen über die Abstufungen des Bewußtseins von der vollen Schärfe und Helle der „wachen Apperzeption“ bis zu den kaum noch bewußten Empfindungen des Einschlafenden und vieles andere (Gedächtnis, „unbewußtes Denken“, unbewußte organische Vorgänge, Tatsache der zweckmäßigen automatischen Bewegungen) entwickeln dann in uns weiter die Vorstellung, daß bei den geistigen Vorgängen im weiteren Sinne das Bewußtsein etwas zur Existenz derselben Hinzukommendes ist, daß diese vielfach auch im Dunkel des Unbewußtseins ablaufen können (unbewußte Bedingungen möglichen Bewußtseins), was im Grunde allerdings wiederum beinahe so viel besagt, daß der Organismus aus rein physischen Kräften ähnliches vollbringt, wie es der Seelentätigkeit im engen Wortsinn zugeschrieben wird. Unter den vitalen Prozessen existieren verhältnismäßig nur wenige, bei denen wir bewußt seelische Vorgänge wahrnehmen, bzw. nach objektiven Wahrnehmungen an Andern supponieren. Bewußtsein erscheint uns nach dem allen objektiv als ein bedingungsweises Kennzeichen der Energie des Zentralnervensystems, des lebendigen Leibes überhaupt, etwa wie räumliche Beschaffenheit ein wesentliches solches der mechanischen Energie darstellt. Das eine ist genau so „begreiflich“ und „unbegreiflich“ wie das andere.

Außer dem Begriff der Materie bestimmen uns Mediziner, wenn wir für unsere Zwecke an psychologische Fragen näher herantreten, aber auch fertige biologische Vorstellungen über Entwicklung und Anpassung. Es drängt sich uns förmlich auf, daß das psychische Leben durch die organische Materie (organische Prozesse) in einem bestimmten Stadium der Entwicklung derselben hervorgerufen wurde und noch jetzt bei Entstehung der Individuen erzeugt wird. Die seelischen Funktionen stellen ursprünglich Reguliervorrichtungen dar, „Assoziation“ bedeutet im weitesten Sinn die Auslösung gleichzeitig stattgehabter organischer Vorgänge. Auch in den höchsten Organismen tritt der Wert des Bewußtseins für die Selbsterhaltung der Individuen und die Weltentwick-

lung hervor. Während beim Menschen fast alle Lebensvorgänge teilweise in das Großhirn (Bewußtsein) hineinragen können, ist dies bei niederen Organismen vielfach weniger der Fall. Ausnahmen gibt es. Methodisch müssen schon deshalb Introspektion und physiologische Analyse zusammengehen. Auch verliert dadurch wiederum die Wahrscheinlichkeit zweier nur in loser Beziehung stehender Welten des Psychischen und Physischen von vornherein ganz erheblich.

Man unterscheidet gewöhnlich zwischen Psychophysiologie, d. h. der Erforschung der den psychischen Vorgängen korrespondierenden Erregungszustände im Zentralnervensystem, und der Psychophysik im engeren Sinn, welche von den zentralen Vorgängen, an welche die Empfindungen geknüpft sind, ganz absieht und direkt die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen den letztern und den auf die Sinnesorgane treffenden Reizen untersucht. Was immer am meisten aufgefallen, was gewissermaßen als größte Schwierigkeit der Frage nach den Beziehungen zwischen Geist und Körper hingestellt worden ist, liegt ja eben darin, daß einerseits das Bewußtsein durch Gehirnprozesse bedingt erscheint, daß aber andererseits in diesem Bewußtsein nicht jene Gehirnprozesse selbst, sondern „äußere“ Ursachen zur Wahrnehmung kommen.

Gegenwärtig findet noch vielfach die von Fechner und Wundt als unabänderliches Gesetz präzierte Auffassung Anklang, nach welcher körperliche und geistige Prozesse nur zwei Seiten eines und desselben Vorganges, Leib und Seele somit nur die äußere und innere Erscheinung eines und desselben Wesens wären. Vermöge der Ungleichwertigkeit ihrer Glieder „wirken“ aber die beiden Gebiete, obgleich sie Glied für Glied aufs engste zusammengehören, nie aufeinander und verbinden sich auch nicht zu gemeinsamer Wirkung. Eine physische Wirkungen hervorbringende Seele würde selbst zu etwas Physischem, der Unterschied zwischen Psychischem und Physischem entschwände! Der Kreis der psychophysischen Vorgänge ist immer mehr erweitert worden auf alle seelischen Prozesse, welche überhaupt Empfindungselemente enthalten. Demnach müssen auch die intellektuellen Vorgänge einbezogen werden; es gibt überhaupt kein psychisches Geschehen, dem nicht ein physischer Prozeß entsprechen würde; denn unser gesamtes Seelenleben hat sinnliche Grundlagen. Immer aber soll es sich bloß um ein Parallelgehen elementarer physischer und psychischer Vorgänge, nicht um ein solches komplexer Leistungen auf beiden Seiten oder gar zwischen psychischer Leistung und körperlichem Organ handeln. Wenn also auch der psychophysische Parallelismus als nächster Ausdruck eines Zusammenhanges zu gelten hat, welchen wir tatsächlich zwischen körperlichen und seelischen Dingen finden, so ist es im strengen Sinne dieses Prinzips zu rügen, wenn Physiologie und Medizin sich nicht immer davon freigehalten haben, psychische Prozesse als integrierende Bestandteile kausal gedachter Zusammenhänge von körperlichen Reaktionen zu verwenden. Konsequenterweise sollte in diesem Sinne die Physiologie selbst sprachlich von allem Psychologischen gereinigt, z. B. selbst die Bezeichnung: „willkürliche Bewegung“ eliminiert werden. Bei „Wirkungen“ des Physischen auf

Psychisches und umgekehrt wäre immer wenigstens stillschweigend vorauszusetzen, daß direkt und im kausalen Zusammenhang bloß der zugehörige Parallelvorgang ausgelöst werde.

Mit dieser Parallelitätslehre, als einem starken Dualismus, der konsequent zu (unbewußten) seelischen Korrelaten, resp. zum Panpsychismus, auch in der physischen Welt, führt, könnten Biologen und Mediziner allenfalls methodisch sich abfinden, indem der Fall der ohne Bewußtsein ablaufenden Bewegungen usw. völlig konsequent zu verallgemeinern wäre. Wie die introspektive Psychologie für sich, ohne alles Physische, auch nur eine Empfindung analysieren möchte, wäre ihre Sache: gibt es doch berühmte Psychologen, z. B. Lipps, welche in der Tat grundsätzlich die Meinung verdammen, man könne Psychologie auf dem Grunde der Physiologie treiben. H. Hertz, der nicht ohne weiteres die Organismen dem Trägheitsgesetz, das er als Grundlage der Mechanik auffaßt, unterordnen will, glaubt, es könne eine allenfalls nötige Ergänzung der Mechanik durch die Erfahrung geleistet werden, daß Lebewesen auf unbelebte Systeme niemals einen anderen Einfluß auszuüben vermögen, als er auch durch ein unbelebtes System bewirkt werden möchte. Demnach ist es möglich, jedem belebten System ein unbelebtes unterzuschieben, welches das erstere in den gerade behandelten Problemen zu vertreten vermag, und dessen Annahme wir verlangen dürfen, um das gegebene Problem zu einem rein mechanischen zu machen. Wir Biologen und Mediziner hätten in den (zunächst wohl vorwiegend) experimentellen Untersuchungen über den Zusammenhang von Psychischem und Physischem das Freie, das hier wie ein Schleier über dem sonst Festbestimmten, Automatenhaften des tierischen Organismus liegt, als eigenartige komplizierende Bedingung, als Komplex von Bedingungen, zu behandeln: ein Reflex z. B. würde in diesem Sinne, wenn „psychisch verarbeitet,“ ein „bedingter“ sein, es gäbe eine unbedingte und eine bedingte Anpassung usw. Darüber unten mehr. Aber der uns überall leitende Entwicklungsgedanke, der nichts von der allgemeinen Wechselwirkung ausgeschlossen sein läßt, unterhält auch die Hoffnung, daß die beiden Gebiete des Physischen und Psychischen sich sachlich gegenseitig aufklären werden. Die Meisten von uns werden sich nicht einmal einreden lassen, daß die Annahme zweier in so loser Beziehung stehender Welten etwas wesentlich anderes bedeutet, als der Okkasionalismus des A. Geulincx und Malebranche.

Schon Descartes, der Urheber des Problems vom Idealen und Realen, hat bekanntlich den Tieren die Anima rationalis (die Möglichkeit in Begriffen zu denken) nicht zugestanden; Gefühl, Empfindung, Trieb schrieb er den Lebensgeistern zu, durch welche die Tiere über „Maschinen“ sich noch nicht erheben. Also wird die Seele des Menschen für wesentlich vernünftig erklärt, die Verbindung sinnlicher Vorstellungen, deren die Tiere fähig sind, reicht da nicht hinan. Ganz jüngst wiederum hat Kern das Seelenleben des Menschen unterschieden von seinem Geistesleben. Die Seele: Empfindungen, Gefühle und davon erzeugte Willensakte sind identisch mit den körperlichen Vorgängen, die Gefühle mit Prozessen im sympathischen System, die

Empfindungen mit denjenigen der Sinnesorgane, die Wollungen mit den willkürlich ausgeführten Bewegungen. Dem Nervensystem, als dem Organ der Einheit des Organismus, würde, in seelischer Sprache ausgedrückt, etwa das Bewußtsein entsprechen. Es scheint mir nicht wesentlich für Kerns Philosophie, daß sie das Entstehen der Empfindung unmaterialistisch, und zwar ebenfalls auf dem Weg des seelisch körperlichen Parallelismus erklärt. Die Hauptsache ist, daß obige Identität nicht mehr gilt zwischen körperlichem und geistigem Leben. Das Wesentliche des geistigen Geschehens bilde das Denken, für welches ein entsprechender körperlicher Vorgang nicht existiert; dasselbe ist dem Kausalgesetz nicht unterworfen. Auch an der Determination des Willenslebens sei das Denken mitbeteiligt („freier“ Wille). Ich glaube, auch die Kirchen überlassen dasjenige, was einst den „niederen“ Seelenkräften zugeschrieben worden ist, der freien Diskussion. Für manchen medizinischen Praktiker, dessen religiösen Gefühlen nahezutreten ich weit entfernt bin, mag schon darin etwas Befreiendes liegen; der Internist wenigstens könnte zunächst sehr vorwiegend bei diesen untern Seelenkräften des kranken Menschen stehen bleiben.*)

Gründlich mit den Schwierigkeiten des psychophysischen Parallelismus räumt nun die neuere naturwissenschaftliche Erkenntnis-kritik auf, indem sie den Ursprung der Zweiteilung in unserem Denken (innere und äußere Welt) aufklärt und dadurch vielleicht das Problem selbst zum Verschwinden bringt. Danach könnten die Bezeichnungen physisch und psychisch völlig durch physische und psychische Abhängigkeiten ersetzt werden. Durch Helmholtz, Mach und Stallo ist das Prinzip der Relativität aller Erkenntnis dargelegt worden: die Existenz der Dinge besteht ausschließlich nach ihren gegenseitigen Beziehungen; danach ist der Begriff „Ding an sich“ unberechtigt. Erfahrung ist stets das Erleben eines Bewußtseinsinhaltes, alle Tatsachen sind psychischer Natur. Dies ist notabene eine Forderung auch der exakten Wissenschaft, nicht etwa bloß der Philosophie; denn bloß Empfundenes kann gemessen, in Rechnung gezogen werden usw. Beim Studium rein physikalischer Prozesse bedienen wir uns nur gewöhnlich derart abstrakter Begriffe, daß wir ganz die Empfindungen vergessen, welche diesen Begriffen zugrundeliegen. Ferner steht damit zunächst in Widerspruch die „natürliche“ Weltanschauung. Selbst die Naturforscher haben bisher, wie der gemeine Mann und die realistische Philosophie, sich meist begnügt, anzunehmen, „daß außerhalb des Bewußtseins Dinge bestehen, durch deren Einwirkung auf die Sinnesapparate sie erst im Bewußtsein erscheinen, und die im

*) Aus der Kluft zwischen Subjektivem und Objektivem und vom Zweifel über die Existenz der Außenwelt rettet sich Descartes durch den Glauben: der liebe Gott wird uns doch nicht betrügen! Auch für den modernen Gläubigen (als unbewußten Cartesianer) ist das Dogma der Psychologie, nach welchem zwischen Seelen- und Körperwelt als heterogenen Substanzen jede Einwirkung ausgeschlossen ist, unmöglich; denn Gott als Geist hat doch die Körperwelt erschaffen, regiert sie usw.

übrigen eine vom Bewußtsein unabhängige Existenz führen“. Demnach gäbe es also psychische und physische Tatsachen, innere und äußere Erfahrung. Wirklich gegeben sind aber immer bloß die Empfindungen und Vorstellungen in uns selbst, die Gegenstände außer uns stellen bloß mehr oder weniger berechnete Konstruktionen dar: „Farben, Töne, Drucke, Räume, Zeiten (was wir gewöhnlich Empfindungen nennen) sind eigentliche Elemente der Welt“ (Mach). Die physische Welt ist eine Summe von sinnlichen Empfindungen und Vorstellungen unseres Geistes, und andererseits besteht das geistige Leben auch bloß aus Empfindungen und Vorstellungen. Dadurch ändert sich nichts an der objektiven Natur der Erscheinungswelt (Berkeley), denn was subjektiv ist, hängt nicht bloß vom Subjekt ab. Die Welt ist uns aber nur in der Weise unseres Vorstellens, nur in der Weise unserer sinnlich wahrnehmenden Erkenntnis gegeben.

Die „natürliche“ Weltanschauung kann eine Abgrenzung von Ich und Körperwelt enthalten, ohne daß damit eine völlige Wesensverschiedenheit von Seele und Körper (Dualismus) gegeben wäre. Diese Spaltung vollzieht sich nach Avenarius (in Wlassaks Zusammenfassung) erst bei Deutung der Aussagen von Mitmenschen, wenn man sagt, ein Baum z. B. sei als „Abbild“ (Empfindung, Vorstellung) im Menschen, wenn ich den Baum „introjiciere“. Damit ist etwas angenommen, was nie in unserer Erfahrung vorzufinden ist, welche uns die Umgebungsbestandteile stets nur in bestimmter räumlicher Beziehung zu unserem Körper, niemals in unserem Bewußtsein aufweist. Als Überschreitung der Erfahrung wird die Introjektion beim Versuch, sie mit Erfahrungsinhalten in Einklang zu bringen, zur Quelle von Scheinproblemen. In dem Maße, in welchem man die Umgebungsbestandteile im Innern des Körpers in derselben Weise vorhanden sein läßt wie außerhalb, werden sie zu etwas von der Umgebung Wesensverschiedenem. Darin liegt die Wurzel des Dualismus. Die „Bewußtseinsinhalte“ bzw. die mit den Veränderungen des Nervensystems sich abspielenden psychischen Prozesse sind Umgebungsbestandteile, welche ich dem Mitmenschen nur eingelegt habe. Somit sind im Nervensystem bloß physiologische Prozesse zu suchen. Damit entfielen jede besondere psychische Kausalität.

Da somit alle Erlebnisse subjektiv sind, so werden wir, insofern die Naturwissenschaft hauptsächlich Künftiges zu „prophezeien“ hat, eben künftige Sinneswahrnehmungen voraussagen (Kleinpeter). Das Ich tritt in Machs Erkenntnistheorie sehr stark zurück. Es wird in betreff des Ichproblems in diesem Anschauungskreise angenommen, daß die Abstraktion zweier Kategorien von Bewußtseinsinhalten eintritt, wenn der Mensch während der Entwicklung seines natürlichen Weltbildes entdeckt, daß andere sich gleich verhaltende Lebewesen existieren, und daß er dieses Verhalten nach Umständen beurteilen müsse, die, nicht Sinneswahrnehmungen, trotzdem nach Analogien in seiner besonderen Erfahrung ihm ganz geläufig sind. Auf diese Weise gelangt er dann zur Einteilung der Vorgänge in zwei (schon erwähnte) Klassen, in solche, die Allen, und in andere, welche nur ihm zugänglich sind.

So tauchen die beiden hinfert untrennbaren Gedanken des fremden und eigenen Ich auf (Mach, Kleinpeter). Mein Leib ist der Leib, dessen ich mir als des eigenen Leibes bewußt bin, meine Seele ist ziemlich gleichbedeutend mit: mein Bewußtsein. Außenwelt ist Nicht ich. Insofern davon ausdrücklich abstrahiert wird, wieso er der eigene ist, gehört auch der eigene Leib zum raumerfüllenden Empfindungsinhalt, wie die Außenwelt (Schuppe).

Mit der Abstraktion des Ich ist eng verbunden der Gedanke, daß dieses Ich, obwohl es introspektiv sich durch den konkreten Bewußtseinsinhalt derart erschöpft findet, daß „Ich plus Inhalt weniger Bewußtseinsinhalt gleich Null wird“, sich nicht indifferent gegen diesen seinen Inhalt benimmt: Aktivität, Selbsttätigkeit des Ich. Es scheinen, fast gegensätzlich, einerseits Bewußtseinsinhalte zu existieren, über deren Vorhandensein wir keine Macht haben (Tatsachen im engeren Wortsinn), und andererseits solche, die „wir selbst hervorrufen“ (Geisteskonstruktionen) (Kleinpeter, Kern): das Denken finge nach solchen Annahmen erst dort an, wo der Zwang der Assoziationen aufhört. Es nützt jedoch nichts, in einschlägigen Betrachtungen aus diesem Grunde dem unmittelbar erlebten Ich noch ein „reales“ zugrunde zu legen, wie es die introspektiven Psychologen, z. B. Lipps, tun. Aber man muß gestehen, daß für jeden, der sein Denken an der in der Natur überall vorzufindenden Bestimmtheit geübt hat, in dieser Eigentätigkeit des Ich gegenüber seinen Inhalten zunächst etwas Widersprechendes liegt. Wir finden uns da gewissermaßen auf ein unscharf abgrenzbares, wenig analysiertes Stück Bewußtseinsinhalt als übergeordnete Gattung des Ich, welche deshalb gar nicht geistig höherwertig zu sein brauchte, verwiesen.

Das Physische und das Psychische enthalten nach allem Bisherigen gemeinsame Elemente. Die Erlebnisse hängen alle voneinander ab. Eine individuell bestimmte Farbenempfindung kann entweder in seiner Abhängigkeit vom Rindenprozeß in der Sehsphäre, oder in Abhängigkeit von anderen Empfindungen äußerer Reize untersucht werden: dieselbe Farbenempfindung nennen wir im zweiten Fall ein physikalisches, im ersten ein psychisches Element. Subjektiv sind beide. Insofern die physischen Elemente mit den Leibeselementen zusammenhängen, betrachten wir sie als zum Ich gehörig. Also bloß die Untersuchungsrichtung entscheidet darüber. Ganz im allgemeinen darf auch erwartet werden, daß die Abhängigkeiten des Psychischen nicht ganz unähnlich sind denen des Physischen. Abhängigkeiten des Physischen und Psychischen überhaupt erscheinen als unbestreitbare Erfahrungstatsachen (vgl. oben). Hinter dem Wort abhängig suchen wir aber immer noch ein Wie, einen Individualzusammenhang. Mit allerhand allgemein gehaltenen Deutungen des Kausalprinzips ist uns wenig geholfen. Schuppes sehr scharfsinniger, der naturwissenschaftlichen Erkenntnis-kritik nahestehender Lösungsversuch des Problems ist folgender. (Dem Leser wird allerdings nicht entgehen, daß Schuppes Auffassung des Ich gewisse Differenzen gegenüber Mach enthält. Schuppe steht dem Biologen hier näher. Auch Mach, für welchen die „Elemente“ das Ich bilden,

vergleicht die Gesamtheit der Elemente mit einem zähen Stoff; an der Stelle des Ich hängt diese Masse fester zusammen, das Durchschneiden eines Nerven z. B. bringt das ganze System von Elementen in Verwirrung.) Die Empfindungsinhalte, welche den eigenen Leib ausmachen, die Art, wie wir uns selbst (unser Ich) wirklich in unserem Leib ein Stück Raum einnehmend finden und wissen, unterscheiden sich, obwohl mit der eigenen Ausdehnung der ganze Raum gesetzt ist, von anderen, welche den Raum erfüllen. Niemand kommt im Leben von diesem Bewußtseinsinhalt der kompakten Ausgedehntheit, der eigenen Raumerfüllung, der Unterscheidung der Leibesteile und der Lage derselben zueinander, kurz von der Identifizierung des Ich mit dem Leibe los. Ohne diese Urtatsache existiert kein Ich. Jener „primäre“ Bewußtseinsinhalt ist die Voraussetzung zu allen anderen, ohne Zeit- und Raumerfüllung ist das Ich nicht da, erleidet und tut es nichts. Er ist das Zentrum des Bewußtseinsinhaltes. Ein lebendiger Menschenleib und ein Ich, das sich in ihm weiß, bzw. dessen primärer Bewußtseinsinhalt er ist, sind als ursprünglich Ganzes vorhanden, nicht etwa als zwei selbständige Dinge nebeneinander, die nur in gewissen, wenn auch noch so innigen Beziehungen stehen. Die Frage nach der Wechselwirkung ist dadurch zurückgeführt auf den Zusammenhang von Leib und Seele, auf den selbstbewußten Leib. Da es kein Bewußtsein gibt, welches gar keinen andern Inhalt besäße, als die eigene Räumlichkeit, so ist anzunehmen, daß der primäre Bewußtseinsinhalt mit allen anderen Bewußtseinsinhalten, bzw. durch die unsere Sinnesqualitäten vermittelnden Nervenapparate immer gleichzeitig vermittelt ist: jede bestimmte Empfindung, welcher Art sie auch sei, setzt die Unterscheidung der Leibesteile usw. mit, setzt sie voraus, so daß ein Unmittelbares darin liegt. Der Leib als jenes Stück Raum, in welchem das Ich sich findet, diese *conditio sine qua non* für alle andern Bewußtseinsinhalte, enthält auch vieles, wovon wir unmittelbare Kenntnis nicht besitzen, was wir erst an fremden Leibern kennen lernen und im eigenen dann erschließen. Trotzdem sind diese Dinge in die Identifizierung einzu beziehen, sie sind dasjenige, dessen sich jeder als seiner „kompakten“ Ausgedehntheit bewußt ist. Bei der auseinandergesetzten Identität des Ich mit seinem Leibe ist es eine unvermeidliche Konsequenz, daß das Ich, welches sich als dieses Ausgedehnte weiß, auch Änderungen desselben an diesem oder jenem Teil als die seinigen weiß. Am und im eigenen Leib trägt sich allerdings vieles zu, wovon der Besitzer keine direkte Kunde erhält. Unter gewissen, z. B. unter pathologischen Verhältnissen kann jedoch auch dieses ins Bewußtsein hineinragen. Aber insofern wir von einer solchen Veränderung überhaupt wissen, kann man das Bewußtsein der erfolgten Änderung ebenso beurteilen, wie den erörterten primären Bewußtseinsinhalt. Da wir die Organe im Innern des Leibes und die Vorgänge in ihnen als zu demjenigen, worin und als was wir uns selbst finden, Gehöriges auffassen dürfen, so ist auch alles, was als Tätigkeit usw. dieser sich aussagen läßt, vom Ich auszusagen:

ich sehe, ich verdaue usw. Das Ich macht sich nicht erst hinterher die Ergebnisse seiner Leibesorgane zu eigen, dazu wäre ein neuer Apparat erforderlich. Wenn nun „mein Auge sieht, mein Ohr hört“, wer oder was ist es, dem durch die Sinnesorgane vermittelt werden soll? Das Ich ist ein objektiv, aber kein subjektiv teilbares Quantum. Ist etwas ein Teil dieses Leibes, der ich bin, so ist, daß ich nicht bloß dieser Teil bin, vom introspektiven Standpunkte in bezug auf Wirkensmöglichkeit gleichgiltig. Eo ipso geht, was in ihm vorgeht, in mir vor. Bedingung der Sinnesempfindungen sind die Organe in normaler Beschaffenheit, Erkrankung alteriert die Sinnesdaten. Es ist nur eine Konsequenz des mit seinem Leibe räumlich ausgedehnten Ich, wenn auch die speziellen Bestimmtheiten, in denen es sich findet, in diesem Ausgedehnten gewissermaßen lokalisiert sind: das heißt eben „Organe haben“. Die einzelnen Bestimmtheiten fallen mit den Vorgängen in den einzelnen Leibesteilen so zusammen, wie das Ich mit seinem ganzen Leibe. Wenigstens eine Analogie wird man ferner zugestehen, daß, wie das Auge sieht, so bestimmte Gehirnbezirke vorstellen, weshalb das in ihnen sich findende Ich vorstelle. Vom Standpunkt der Identität des Ich mit seinem Leibe wird sich endlich auch die Frage lösen lassen, wie ein geistiger Vorgang, der z. B. wenigstens nach Schuppe nicht eliminierbare Willensakt (ein „Urelement des Seelenlebens, wie Vorstellen und Fühlen“), auf motorische Nerven einwirken kann. So wie ich mich als diesen sehenden, vorstellenden Leib weiß, ganz ebenso bin ich auch dieser Leib mit seinen motorischen Nerven. Mein motorischer Nerv will, weil ich will, weil ich dieser motorische Nerv bin. Johannes Müller, Hering, Mach haben, wie gesagt, verwandte Gedanken ausgesprochen. „Spreche ich von meinen Empfindungen, so sind dieselben nicht räumlich in meinem Kopf, sondern mein Kopf teilt mit ihnen dasselbe räumliche Feld.“ Wenn auch nicht räumlich sind sie aber doch funktional an das vorgestellte (beobachtete) Menschenhirn gebunden. In diesem Sinne wären auch die folgenden Thesen von Avenarius zu interpretieren: „Das Denken ist kein Bewohner oder Befehlshaber, keine andere Hälfte oder Seite usw., aber auch kein Produkt, ja nicht einmal eine physiologische Funktion oder ein Zustand überhaupt des Gehirns“. „Das Gehirn ist kein Wohnort, Sitz, Erzeuger, kein Instrument oder Organ, kein Substrat für das Denken.“ Ich finde Schuppes Darstellung besonders befriedigend.

Unter den Grundtypen der Bewußtseins-elemente spielen bekanntlich die Gefühle eine wichtige Rolle. Stumpf ist der Ansicht, daß die Gefühlstöne der Empfindungen selbst Empfindungen seien, allerdings solche von besonders emotionellem Charakter. Nach Ostwald sind die Gefühle hauptsächlich innere Empfindungen von geringer örtlicher Bestimmtheit. Hier sei bloß die Einheit der Gefühle im Gegensatz zur großen Zahl der Bewußtseins-elemente hervorgehoben. Ich möchte annehmen, dies rühre bloß davon her, daß sie auf viel mehr Organe sich erstrecken. Wie besonders Lipps glaubt, führt die Einheitlichkeit des Gefühls ebenfalls zur Vorstellung eines einheitlichen Mittelpunktes des

Bewußtseins. Nach meiner Meinung ist es die angedeutete Beziehung zur gesamten kompakten Ausgedehtheit. Es handelt sich um Aktionstendenzen des Leibes in toto. Die Gefühle gehören uns deshalb ganz besonders „zu eigen“. In diesem Unterschied zwischen dem Inhalt des Bewußtseins und einem jeweiligen Gefühlszustand, wie er in der „natürlichen“ Weltanschauung sich findet, wäre demnach gleichfalls ein Anhaltspunkt für die Begriffe Ich und Außenwelt gegeben. Vgl. darüber noch unten.

Mit reiner Introspektion dürfte, wie schon betont worden, hier keineswegs das Auslangen zu finden sein. Darin liegt die dringende Aufforderung, weiter zu forschen nach den noch sehr im Dunkel liegenden physiologischen Unterlagen des Ich als etwas sekundärem, aber als instinktiv-praktischer Einheit, als besonders zusammenhängender und kontinuierlicher Elementengruppe für eminent praktische Zwecke. Wir haben gesehen, daß die immanente Philosophie keinen Widerspruch dagegen erhebt, unser Ich als vom physischen Organismus untrennbar anzusehen, sie stimmt mit uns überein, resp. sie widerlegt wenigstens nicht, daß es überhaupt nicht zwei Reihen, eine körperliche und eine geistige, sondern überhaupt bloß eine gibt. Wenn schon die Introspektion die Frage, wie das Ich als einen Leib sich weiß, ablehnt, sondern sich mit der Tatsache abfindet, daß kein Ich existiert, ohne dies zu tun, kommt es noch viel mehr uns einfach darauf an, welche physiologischen Geschehnisse wir vor allem um die Bezeichnung Ich gruppieren sollen?

Nach meinem Dafürhalten läßt sich nun hoffen, daß hier zunächst die biologische Definition des Orientierungsbegriffes nähere Aufschlüsse bringen wird, ohne daß dadurch dem universellen Empirismus Eintrag geschieht. Zusammenfassendes über Psychologie, Physiologie und Pathologie der Orientierung findet der Leser in sehr interessanten Untersuchungen und Abhandlungen von J. Loeb, F. Hartmann und v. Monakow. Die Orientierung mit ihrer Zweckmäßigkeit ist eine, ist die biologische Grunderscheinung. Sie bedeutet die Einstellung des Organismus in Lage, Bewegung und Bewegungsrichtung zu allen äußeren und inneren Reizwirkungen, sie ermöglicht im Innern und nach außen das Bewirken der „Reaktionsnähe“. Äußere Reize orientieren bekanntlich bereits die Einzelligen und die wirbellosen Tiere ohne differenziertes Nervensystem. Auch bei den Wirbellosen mit aus der reizleitenden Substanz bereits herausdifferenziertem Nervensystem ist zunächst derselbe elementare reflektorische Orientierungsvorgang erkennbar. Wo ausgebildete Sinnesorgane vorhanden sind, vermitteln diese die Reflexwirkung auf die Muskulatur (durch Kettenreflexe). Ein Umstand gewinnt, (zumal) in der Reihe der Wirbeltiere alsbald den größten Einfluß auf die Orientierung, die Bedeutung einer neuen Etappe in derselben: die (nach außen hervortretende) Gedächtnistätigkeit.

Nach den überzeugenden Darlegungen einer berühmt gewordenen Rede E. Herings haben die Organismen die Eigenschaft, sich wiederholen (periodischen) Vorgängen allmählich besser anzupassen; unser Gedächtnis erscheint somit als Teil einer allgemeinen vitalen Erscheinung, Vererbung, Instinkt usw. sind über das Einzelwesen hinaus-

gehendes Gedächtnis. R. Semon hat es in seinem Buche „Mneme“ bereits unternommen, das Verhältnis von Vererbung und Gedächtnis näher festzustellen. Der Zustand des Organismus vor einem Reiz ist nicht identisch mit demjenigen nach dem Reiz. Der Reiz hinterläßt eine Spur im Körper, ein „Engramm“. Die Summe aller Engramme ist die Mneme. Engramme sind erblich, so daß es eine individuelle und eine ererbte Mneme gibt. Wenn auch jeder Teil des Organismus aufnahmefähig für Engramme ist, hat sich doch dafür das Nervensystem spezialisiert. Zwei gleichzeitig einwirkende Originalreize (z. B. ein optischer und ein schmerzhafter Hautreiz) bewirken ursprünglich zusammen eine (motorische) Erregung; wenn sich das zugehörige Engramm erzeugt hat, wird sie als „mnemische“ Erregung schon durch einen, den optischen, Reiz allein ausgelöst. Der optische Reiz erzeugt dann allein die Bewegung (z. B. Flucht), welche einst der Summe gefolgt war, sie wirkt „ekphorisch“. Der Reiz schafft eine geänderte „energetische Situation“; jede ganze oder partielle Wiederkehr dieser Situation wirkt dann ekphorisch. Es gibt chronogene und phasogene Ekphorien, d. h. die betreffende energetische Situation ist nicht der ursprüngliche oder der abgeänderte Originalreiz, sondern bestimmte Zeiten und Entwicklungsperioden (Stoffwechsel usw.). Wie die Orientierung vermittelt das Gedächtnis den Zusammenhang unseres Bewußtseinsverlaufes; die Tatsachen dieses Zusammenhanges stellen gewissermaßen den Apparat dar, welcher die vorhandenen Bewußtseins-elemente benützt. Es besteht „in dem Auftreten von Bewußtseinsinhalten, die in einem besonderen Zusammenhang mit früher dagewesenen Elementen stehen, welche sie in mancher Beziehung zu vertreten imstande sind und auf deren Stattgefundenhaben sie hinweisen“ (Kleinpeter). Das Gedächtnis ist „der allgemeine Überträger beim Vergleichen der Erlebnisse“, ein „Hauptmerkmal der Persönlichkeit“ und mit der „Ursprung und die Gestaltung des Ichbewußtseins“ (Ostwald). Die ursprünglichste Art von Gedächtnisfunktion beruht darauf, daß einmal im Nervensystem abgelaufene Prozesse, abermals durch andere Reize ausgelöst, wieder in gleicher Weise verlaufen und denselben End-erfolg haben.

Wie in der wirbellosen Tierwelt bestehen beim Wirbeltier erstlich, unabhängig von den höheren Gehirnzentren, elementare Beziehungen zwischen sensibel-sensorischem System und muskulären Erfolgsorganen im Sinne eines „richtenden“ Einflusses. Auch hier findet sich der Vorgang der Einstellung des Körpers zum Sinnesorgan als sekundäre Orientierung des Organismus zu einem äußeren Reiz. Der Ablauf dieser Vorgänge wird jedoch zweitens stetig durch die den höheren Zentren übermittelten Eindrücke (Gleichzeitigkeit von Sinnes- und Richtungsempfindungen: orientierte Sinnesempfindungen) im Verein mit dem bereits vorliegenden Gedächtnismaterial assoziativ-regulatorisch beeinflußt und zweckmäßig modifiziert. Die Orientierung muß als Vorbedingung alles seelischen Geschehens angesehen werden, durch sie entsteht das „Kontinuum“ der räumlichen Wahrnehmung; ohne sie kann es nicht zu Vorstellungen und Spontanbewegungen kommen, durch sie tritt der Organismus in

„Wechselbeziehung“ zur Außenwelt usw. Das Mitwirken der Muskulatur beim Orientierungsvorgang, bzw. die alle Sinnestätigkeit begleitende Muskelaktion, beweist die Beeinflussung der Welt durch das Ich selbst da, wo die Vorstellungen nicht in gewöhnliche Handlungen sich umsetzen. Wahrnehmungsprozesse und Muskeltätigkeit sind überhaupt untrennbar, Bewußtsein ohne irgendwelche Bewegung kann nicht bestehen.

Störungen speziell in den zentralen Endstätten, in welchen die Richtungsempfindungen entstehen, müssen die Bildung orientierter Wahrnehmungen unmöglich machen, es kann da noch empfunden, aber nicht orientiert empfunden werden. Störungen in den corticalen Zentren eines Sinnessystems schließen sowohl die Bildung als auch die Erinnerung von orientierten Sinnesempfindungen aus, die „psychisch“ ausgelöste willkürliche Beeinflussung auf spezielle Reize des betreffenden Sinnes entfällt. Das Gebiet der physiologisch und klinisch nachgewiesenen Orientierungsstörungen umfaßt bereits jetzt viel mehr als die kompakte Ausgedehntheit des Schuppeschen Ich, es enthält auch, wie wir gesehen, manches Aufklärende, manche Brücke über die vermeintlichen Schranken zwischen Ich und Welt. Die meisten Forscher, welche bei höheren Tieren Exstirpationen von Großhirnteilen (Rindengebieten) ausgeführt haben, fanden bei beider-, zum Teil auch bei einseitiger Entfernung ausgedehnterer Partien in bestimmten Cortexabschnitten neben Aufhebung der Sinnesfunktion selbst (z. B. neben Hemianopsie, zentraler Taubheit) und der Innervation der Gliedmaßen (Hemianästhesie, Schwäche, Hemiataxie) gleichzeitig schwere Störungen der Orientierung am eigenen Körper und im Raume, sowie des „Erkennens“ des qualitativ sinnlich richtig Empfundenen. Mit Recht zählen die meisten auch noch Störungen der Ausdrucksbewegungen und bestimmter für die Dauerförderung des Individuums besonders wichtiger anderweitiger Bewegungen (z. B. Angriffsbewegung, Greifen nach der Nahrung usw.) mit hierher. Somit gibt es perceptive und expressive Orientierungsstörungen. Sehr spricht für die vorgetragene Auffassung eine wichtige Beobachtung von Anton und Hartmann, daß bei ernster Schädigung der zentralen Endstätten eines Sinnessystems die Selbstwahrnehmung der Störung fehlt, also ein Teil des räumlich kompakten Bewußtseins, des Ich, ausgeschaltet ist. Spezielle einschlägige Symptome sind (auch beim Tier): Asymbolie, Agnosie, Apraxie. In der menschlichen Pathologie gehört noch hierher die Aphasie. Es ist wohl kein Zufall, daß die Orientierungsschwäche schon von Beobachtern wie Munk, Bruns, Nothnagel die Bezeichnung Seelenlähmung erhielt. Wenigstens temporär finden sich auch daneben unverkennbare sonstige psychische Anomalien (Apathie, Depression). Feste Anhaltspunkte für eine anatomische Erklärung fehlen noch bei Mensch und Tier. Aber es muß uns Mediziner besonders reizen, daß gerade die pathologische Beobachtung beim Menschen tiefere Einblicke in das Wesen dieser Ausfallserscheinungen gewährt.

Vom Standpunkt der naturwissenschaftlichen Erkenntnistheorie wird, wie wir sahen, eine grundsätzliche Ungleichartigkeit der „physi-

schen Welt und des Psychischen“ nicht angenommen, weil erstere selbst nur eine Summe von sinnlichen Empfindungen und Vorstellungen unseres Geistes darstellt, das letztere aber bloß aus sinnlichen Empfindungen und Vorstellungen besteht. Die Bewegung der Himmelskörper, den Gang von Strahlen durch mehrere verschiedene Medien, überhaupt dem Kalkül unterwerfbare energetische Vorgänge betrachten wir nun aber „objektiv“, d. h. als wissenschaftliche Bestimmung in mathematischen Gleichungen. Was aus energetischen Gesichtspunkten das an solchen Vorgängen subjektiv Erlebte objektiv kennzeichnet, besteht in dem Mitenthaltensein der Eigenenergie des Zentralnervensystems. (K. Laßwitz.) Einfachere Energieformen verbinden sich dabei zu neuen Einheiten, welche nur dem lebendigen Gehirn angehören. Deshalb stimmt das Subjektive als Kombination, als neuer Beziehungskomplex mit den in Energieformen bestimmten objektiven Qualitäten nicht einfach überein. Wir unterscheiden auch deshalb eine Gruppe von Sinnesvorstellungen, welche die mathematisch-physikalischen Eigenschaften schlechthin besitzt, respektive eine Betrachtungsweise, bei der es auf diese Eigenschaften ankommt, von einer zweiten, bei welcher wir davon abstrahieren. Bei dieser letzteren ergeben sich demgemäß auch gewisse Probleme, welche dem objektiven Bestimmungsverfahren zunächst fremd sind. Seitdem man auch in der Physiologie überhaupt das Energieprinzip zu verwerten anfing, hat man immer wieder versucht, das Nervensystem demselben ebenfalls unterzuordnen. Allerdings ist bisher kaum der qualitative Nachweis eines nervösen Stoffwechsels erbracht, geschweige daß wir imstande wären, hierbei quantitativ Einnahmen und Ausgaben zu vergleichen. Gegenüber der seit Bernstein als Axiom geltenden Unermüdbarkeit der Nerven (noch Halliburton in seinem jüngsten Referat über die Biochemie der peripheren Nerven spricht von nachweislicher Ermüdung bloß dort, wo die Nervenfasern in den Zellen entspringen und dort, wo dieselben peripher endigen) sind von Garten unzweifelhaft Ermüdungserscheinungen am N. olfactorius des Hechts nachgewiesen worden. Seitdem man ferner zu greifbaren Vorstellungen darüber gelangt ist, von welcher geringen Größenordnung die bei der Nerventätigkeit in Frage kommenden Energiemengen sind, wurde es auch verständlich, daß dieselben mit den heutigen Methoden des Stoffwechselversuchs nicht direkt bestimmbar sind. Atwater hat den Einwand, welchen man gegen die von Rubner verwendeten Tiere mit niedrigem Geistesleben, bei denen die abgegebene Wärmeenergie bis auf $\frac{1}{2}\%$ mit dem Energiewert der assimilierten Nahrung übereinstimmt, anführen könnte, beseitigt. Indem Atwater seine Untersuchungen mit fünf akademisch gebildeten Personen bei verschiedener Ernährung, bei körperlicher Ruhe verbunden mit Geistestätigkeit und bei körperlicher Arbeit anstellte, hat er unwiderleglich bewiesen, daß auch im menschlichen Organismus kaum ein Raum ist für Leistungen selbständiger Seelen. Aber mit Rücksicht auf die erwiesene geringe Größenordnung der in der Nervenfunktion verwendeten Energiemengen erledigt sich wohl auch W. O. Atwaters einschlägiger Ausspruch: „Führt man die Resultate dieser

Experimente auf die einfachsten Formen zurück, so zeigen sie, daß die vom Körper in den zwei Formen von Wärme und äußerer Muskelarbeit abgegebene Energie der potentiellen Energie des oxydierten Stoffes gleichkommt. Die natürliche Schlußfolgerung besagt, daß tatsächlich alle im Körper umgewandelte Energie als Wärme oder als Wärme mit äußerer Muskelarbeit erscheint.“ Mit Bezug darauf, „daß intellektuelle Tätigkeit und Nervenanstrengung Beweise für das Vorhandensein einer besonderen Form physikalischer Energie sein würden, deren Eigenart wir noch nicht verstehen,“ sagt er, „wenn dies der Fall wäre, so würde jede Energie, welche geistiger oder nervöser Arbeit entstammt, innerhalb des Körpers umgewandelt und, falls nicht eine uns unbekannte Aufspeicherungsstelle vorhanden ist, ausgeschieden werden“. Würde sie in Atwaters Experimenten ausgeschieden, so müßte die Menge, „da sie in den Versuchen nicht zum Vorschein kam, entweder äußerst klein gewesen sein oder es würde sich um ein Etwas handeln, dessen Natur uns durch physikalische Forschung noch nicht enthüllt worden ist“. Er wird eben immer nur ein sehr kleiner Teil, es werden bloß Spuren der physischen Vorgänge nervenenergetisch lebendig. Darin liegt gerade auch die scheinbare Unabhängigkeit der Vorstellungen von den physischen Vorgängen. Da es kein besonderes psychisches Agens gibt, so verbraucht es als solches auch weder Arbeit, noch leistet es welche. Aber in bezug auf den physiologischen Nervenprozeß ist das Energieprinzip doch erfüllt. Es ist fraglich, ob der Erregungsvorgang schon im (peripheren) Nerven einen größeren Energieumsatz bedingt, als der Minimalreiz.

Wollte man somit außer der Nervenenergie eine besondere, von allen übrigen physikalischen Energien verschiedene psychische Energie eigener Art einführen, so hieße das wohl die Grenzen exakter Wissenschaft überschreiten. Bewußtsein ist ja keine vom Physischen trennbare Qualität; es ist nichts Hinzuzuzählendes, damit Physisches zu Psychischem werde (Mach). Eine solche Annahme wäre „dialektische Metaphysik“ im Sinne von Wundt. Einer durchgängig energetischen Weltbetrachtung stehen für uns gewichtige Bedenken gegenüber: die Grenzen des Energieprinzips, wie jeder andern Substanzauffassung (vgl. E. Mach, Wärmelehre). Die allgemeine Gesetzmäßigkeit eines „Weltgeschehens“ kommt wegen der Unvollständigkeit unserer wissenschaftlichen Zusammenfassungen vorläufig kaum in Betracht. Nichts aber steht, soviel ich sehe, von vornherein dem im Sinne einer Funktionalbeziehung zu unternehmenden Versuch im Wege, ausgehend vom Komplex der Energieformen des Nervensystems das Psychische, samt den Akten des Bewußtseins, in die Anhäufung und Änderungen von Nervenenergie im allgemeinen mit einzubeziehen. Schon Fechner hat Andeutungen gemacht, welche den Zusammenhang von Geist und Körper mit Hilfe des Gesetzes von der Erhaltung der Energie erklären. Nach ihm besäße unser Geist ein chemisches, mechanisches und thermisches Äquivalent. Wenn z. B. die erhobene Hand im Verlaufe irgend einer Seelentätigkeit herabsinkt, so finde jene Kraft, welche

vorher den Arm hochhielt, nunmehr zur Stütze des Denkvorgangs Verwendung usw.

Darnach würden also auch die psychischen Phänomene zu den Merkmalen der Wandlungen der Nervenenergie gehören. „Gewisse psychische Funktionen würden mit einem fortwährenden Verbrauch, andere mit einer ebenso fortgehenden Erzeugung von Energie verknüpft sein (Stumpf).“ Ich habe wohl kaum nötig, zu betonen, daß ich den Unterschied der Anwendung des Energieprinzips z. B. auf die Muskeltätigkeit (Fick) und den Stoffwechsel (Rubner Atwater) einerseits und das Nervenleben andererseits in bezug auf die mögliche Strenge der Behandlung der Fragen sehr wohl begreife. Auch identifiziere ich mich durchaus nicht mit den einschlägigen ganz speziellen Hypothesen von K. Laßwitz, Ostwald und Andern.

Unzweifelhaft stellen sich bei der weiteren Verfolgung jeder Hypothese einer Nervenenergie, welche die psychophysische Energie mit begreift, einige bisher ungewohnte, ja befremdliche Vorstellungen als notwendig heraus. Wenigstens scheinen zunächst die unentbehrlichsten Voraussetzungen gegeben: niemals geschieht überhaupt auch ein geistiger Vorgang ganz ohne (wenigstens indirekt erweisbaren) Aufwand von Arbeit, die Bewußtseinserscheinungen bilden ferner eine deutlich abgegrenzte Gruppe, und es scheint endlich immerhin möglich, durch die Annahme der psychophysischen Energie wenigstens teilweise eine „Darstellung“ der einschlägigen Erscheinungen zu geben. Wenn die bei den seelischen Vorgängen im Gehirn verschwindende chemische Energie vollständig wieder in anderen Formen physischer Energie, als Wärme, als mechanische Arbeit (Muskeln) und noch anders, zum Vorschein kommt, so liegt vom energetischen Standpunkte kein Grund vor, den Durchgang durch psychophysische Energie von vornherein abzulehnen: nur eine ganz spezielle „geistige“ Energie würde ein erdichtetes Zwischenglied darstellen. Ebenso macht es wenigstens keine prinzipiellen Schwierigkeiten, daß das bewußte Psychische keine absolute Geschlossenheit und deshalb keinen durchgängigen, ursächlichen Zusammenhang aufweist, daß jene vielmehr bloß bei der inneren Gedankenverknüpfung (Ideenassoziation) auf kurze Strecken in Erscheinung tritt, während die mit neuen Wahrnehmungen gegebenen neuen Elemente entweder auf die „äußere“ Welt oder auf unbewußte Geistestätigkeit hindeuten, daß endlich die zweckmäßigen automatischen Bewegungen eine Art von Leistungen vollbringen, wie sie auch der eigentlichen Seelentätigkeit zugeschrieben werden. Alles dies weist vielmehr nur auf eine verschiedene Kombination von Bedingungen für die mit und ohne Bewußtsein sich vollziehenden geistigen Geschehnisse in weiterem Sinne hin: Bewußtsein stellt selbst eine solche Bedingung dar. Der Betrag der gesamten Energie des Nervensystems ist gänzlich unbekannt. Ihre Änderungen setzen sich zusammen aus Energiebeträgen, welche herrühren von den äußeren Sinnen und von inneren Reizen, aus dem Stoffwechsel des Organismus überhaupt und den Assimilationen und Dissimilationen des Nervensystems selbst. Nur ein Teil der Nerven-

energie würde unmittelbar „bewußt“. Die Wandlungen dieser Energie ragen ins Bewußtsein, sobald dieselben einen bestimmten Wert, den „Schwellen“-wert, überschreiten. Wenn (nach dem Fechner-Weberschen Gesetz) zwischen bewußter Empfindung und äußerem Sinnesreiz nicht Äquivalenz, sondern ein logarithmisches Verhältnis besteht, so ist auch dies an und für sich nicht unvereinbar mit der Annahme, daß die Empfindung selbst energetischer Natur, bzw. durch Umwandlung der Nervenenergie entstanden ist. Es deutet dies höchstens von vornherein mit darauf hin, daß unser Bewußtsein kein Maß für absolute, sondern bloß für relative Größen besitzt, daß es auf den Vergleich eingerichtet ist. Eine der grundlegendsten Tatsachen auf dem Gebiete der Erkenntnislehre umfaßt der von Mach gelieferte Nachweis, daß überhaupt jeder Erkenntnisakt in einer Vergleichung zweier Bewußtseinsinhalte, resp. in dem Urteil besteht, welches über das betreffende Verhältnis gebildet wird. Weiter unten werden wir übrigens sehen, wie die „Schwelle“ speziell nach der energetischen Betrachtungsweise vielleicht angesehen werden könnte. Eine weitere Komplikation kann darin erblickt werden, daß die Änderungen der psychophysischen Energie mit dem Merkmale von Lust und Unlust (Gefühle) erlebt werden. Es ist hier von Wichtigkeit, daß gerade die durch die Lebensverhältnisse der Gewebe und Organe eines Körpers selbst bestimmten inneren Empfindungen mit Gefühlen verknüpft sind, so daß Manche beide sogar identifizieren. Diese inneren Empfindungen haben auch, wie bereits erwähnt, eine ungenauere Lokalisation; sie besitzen teilweise gar keinen bestimmten Ort und fallen einfach in die kompakte Ausgedehntheit des Schuppeschen Ich. Noch wichtiger scheint mir selbst deshalb die einfache Beziehung jeder Bewußtseinsänderung auf die Gesamtheit des momentanen Bewußtseinsinhalts, wodurch das neue Element als ein gerade von dem betreffenden sich orientierenden Ich (vgl. oben) erlebtes, als dem einheitlichen Individualbewußtsein zugehöriger Inhalt zum Bewußtsein kommt und die Beeinflussung des Zusammenhanges des Bewußtseinsverlaufes. Hierher gehören nicht bloß die gewöhnlichen Gefühlstone, sondern auch die individualisierende Funktion überhaupt, also was man Aktivität des Bewußtseins und Aktivitätsgefühl genannt hat. Auch hier werden wir uns zu fragen haben, ob uns nicht wiederum vielleicht die Faktoren der Nerven- (der psychophysischen) Energie einer Erklärung näher bringen?

Von einer energetischen Auffassung der nervösen inkl. der geistigen Vorgänge mit gebührender Berücksichtigung der den einschlägigen Erscheinungen notwendig zugrunde liegenden Organisation (Nervensystem, Großhirnrinde), deren Wert ich ganz unbefangenen einschätze und hier referierend, wenn auch mit Interesse, auseinandersetze, glaube ich nur folgende naheliegenden Vorteile erhoffen zu dürfen. „Erklärt“ wird und kann die Einordnung des psychischen Einzelerlebnisses (Empfindung usw.) gar nicht werden. Das Ich-Problem ist objektiv ein viel spezielleres als die nervösen und Cerebralprozesse im allgemeinen, aber wenn auch erfahrungsgemäß nicht alle Änderungen der Nervenenergie einen ins

Bewußtsein fallenden Vorgang bewirken, an einer Stelle steht das Ich mit der Nervenenergie in Zusammenhang. Die spezielle Analyse des Getriebes von Empfindungen und Vorstellungen kann nur die Ermittlung sämtlicher Bedingungen dafür bezwecken. Im Wesentlichen mag es sich um Reproduktion und Assoziation handeln. Die Kombination von Energien nun, welche die Bedingung des psychophysischen Prozesses bildet, kann vorläufig in bekannte Energieformen nicht aufgelöst werden. Die voraussichtliche Mannigfaltigkeit und Kompliziertheit der hier sich abspielenden physiologischen Nervenvorgänge aber läßt sich durch die energetische Betrachtungsweise „überspringen“.

Aus genauer bekannten Vorgängen in den Bestandteilen des Nervensystems selbst lassen sich die Bedingungen für das Zustandekommen der einzelnen geistigen Vorgänge, wie sie uns die Introspektion kennen lehrt, nicht sämtlich und nicht einfach ableiten. Es sind uns hier zunächst die allgemeinen zellularen Prozesse überhaupt (Stoffwechsel, Selbststeuerung desselben im Sinne von E. Hering, Steigerung der Dissimilationsphase: Erregung, Hemmung der Assimilationsphase: Lähmung durch „Reize“, usw.), und die den Ganglienzellen und Nervenfasern spezifischen, charakteristischen Vorgänge gegeben. Zu letzteren rechnen in den Zellen der Erregbarkeitsgrad, die Ermüdung, Erschöpfung, das Refraktionsstadium, die Lähmung, Hemmung, (auf die spezifische Energie will ich nicht näher eingehen); in den Fasern die Leitung der dissimilatorischen Erregung der Zellen, die Bahnung, Hemmung. Die eigentümlichen Prozesse, welche die verschiedenartigen geistigen Vorgänge kennzeichnen, gehören wohl beiden Bestandteilen; das Wesentliche für den Erfolg sind aber hier die Ganglienzellen. Sitz der höheren seelischen Funktion im physiologischen Sinne ist erwiesenermaßen das Großhirn. Der vermutliche Unterschied zwischen Radiär- und den tangentialen „Assoziationsfasern“ des Cortex kann bloß berührt werden. Wenn man einen (einfachen) Bewußtseinsakt aus dem Zusammenwirken der verschiedenen Sphären der Gehirnoberfläche konstruieren will, macht man nun gewöhnlich folgende Überlegungen. Die Nervenfasern leiten, wie schon erwähnt, (von einem Sinnesorgan, oder einer Ganglienzelle) die dissimilatorische Erregung; solche Erregungen stellen die Verbindung her zwischen den Sphären. Auf welchen Bahnen und Stationen? Das soll die spezielle Gehirnphysiologie lehren; auch die Pathologie liefert Beiträge. Aber schon unsere Empfindungen sind immer von so komplexer Natur, daß eine große Menge verschiedener Ganglienzellen erregt werden müssen. Noch schwieriger wird ferner die Entscheidung, ob die Bedingungen für das Zustandekommen von Vorstellungen an andere Rindenteile geknüpft sind, wie diejenigen der Sinnesempfindungen. Und wenn endlich (alles auf dem Boden des Erregungsvorganges und der Leitungslehre) Gedankenbildung und logisches Denken, Assoziationen in allen Richtungen ablaufen, wie wird ein Chaos von Empfindungen, Vorstellungen, Wollungen verhindert? Womit durchaus nicht in Abrede gestellt sein will, daß in den psychischen Erscheinungen nach S. Exners Vorgang bloß durch Erforschung der nervösen Verbindungen der Zentren und durch ent-

sprechende Rücksicht auf die Quantität der Erregung sich manches lösen lassen wird. Leichter verständlich sind, wie wir sahen, die biologischen Grundlagen des Gedächtnisses im weitesten Wortsinn. Dagegen wiederum die Inanspruchnahme der Fasern, welche die einen „Vorstellungszentren“ mit anderen verbinden, z. B. als Substrate und charakteristische Zeichen „hervorragender Intelligenz und Einbildungskraft!“ Ich selbst bezweifle, wie Andere, aber doch, daß unsere anatomische Kenntnis des Hirnbaues und unsere physiologischen Begriffe, speziell das Leitungsprinzip, schon halbwegs ausreichen, die verlässlichen Grundlagen der psychischen Erscheinungen vollständig „darzustellen“. Besonders aufklärend würde von vornherein das Leitungsprinzip am ehesten für die psychophysischen Erscheinungen, welche als Assoziation zusammengefaßt werden, erscheinen. Ich lasse aber völlig dahingestellt, ob die Ausbildung der assoziativen Verknüpfungen auch wirklich die ihr vindizierte ganz exklusive Rolle spielt. v. Kries ist der Meinung, daß damit die psychischen Beziehungen zu äußerlich aufgefaßt würden und sucht zur natürlichen Fundierung der intellektuellen Prozesse auch noch nach ganz anderen Gesichtspunkten. Er denkt zur Begründung der psychischen Hauptfunktionen (generalisierende Assoziation, Konformierung) nicht an intercelluläre Verbindungen, sondern an intracelluläre Leistungen als Residien bestimmter Eindrücke. Beruhigen wir uns aber vorläufig noch damit, die Gestaltung der Assoziationsverhältnisse auf das Leitungsprinzip zu stützen, so sind von allem Anfang an weitgehende Hilfsvorstellungen kaum zu entbehren, z. B. die Öffnung und Sperrung anderer Bahnen an den Enden bestimmter, den Erregungsvorgang leitender Fasern usw. Aber auch dann erklärt das Leitungsprinzip nach den Darlegungen von v. Kries zunächst die Befestigung (Verstärkung) eben bereits bestehender Verknüpfungen, scheint aber nicht ganz zulänglich für den eigentlichen Anfang, wo jeder der zu assoziierenden Sinneseindrücke zum erstenmal durch eine eigene Pforte ins Gehirn gelangt. Auch im Sinne alles bisher Gesagten läge die Annahme nahe, daß jede Erregung des einen oder anderen Sinnes zuerst in ein gemeinsames, allen Erregungen zugängliches und sie verbindendes Gebiet einstrahlt, daß jede derselben dieses Gebiet in einen bestimmten Gesamtzustand versetzt, daß letzteres die „Reaktionsnähe“ herstellt, oder daß die Koexistenz solcher Gesamtzustände es ist, welche den Zusammenhang zwischen den Erregungen vermittelt, nicht aber die bloße „Herstellung“ und „Eröffnung“ einer Leitungsbahn. Die Fähigkeit, auf nicht Identisches, sondern auf nur mehr oder weniger Ähnliches übereinstimmend zu reagieren (diese wesentliche Eigenschaft des Gehirns bzw. der nervösen Substanz ist es, welche v. Kries eben Generalisation nennt), ist für gewisse Fälle, für die räumlichen Formen, durch Beobachtungen und Annahmen mit dem Leitungsprinzip in Einklang gebracht worden, nach welchen das Wesentliche der gesehenen Form nicht in der Eigentümlichkeit der optischen Empfindungen selbst, sondern auf den durch die optischen Erregungen hervorgerufenen Folgezuständen motorischer Apparate (Innervationsantriebe, Muskelgefühle) beruht. In

bezug auf die Bewegungsimpulse brauchen, wenn ein und dieselbe Form in anderer Lage (Größe) gesehen wird, Unterschiede nicht so weitgehend wie bei der optischen Wahrnehmung hervortreten. Das Problem der Generalisierung wird also durch Zurückgehen auf Begleiterscheinungen zu lösen versucht; in optischen Formbegriffen (Kreisen, Dreiecken) stecken als „identische Elemente“ gewisse Muskelimpulse. Diese Auffassung Machs der Muskelgefühle als physiologische Substrate räumlicher Formen enthält für mich auch heute noch etwas Befreiendes. Man kann ferner zugeben, daß in analoger Weise alle übereinstimmenden Wirkungen des Ähnlichen auf gemeinsame Begleiterscheinungen dereinst sich werden zurückführen lassen, daß die Physiologie diese sämtlichen Qualitäten finden wird, aber im Augenblick vermag die letztere noch nicht einfach „die Auslagen der Psychologie zu decken“. Wenn oben betont wurde, daß mit reiner Introspektion das Auslangen nicht zu finden ist, so müssen andererseits, ohne daß physiologische Interpretationen definitiv als ausgeschlossen hingestellt sein dürfen, gerade im Hinblick auf psychische Vorgänge hochkomplizierter Art, welche sich den bekannten physiologischen Eigenschaften der Nervenfasern nicht sofort einfach subsummieren lassen, auch psychologische Theorien mit zu Hilfe genommen werden.

Auch Mach spricht von einem vollständigen Parallelismus des Psychischen und Physischen. Von der Fechnerschen Auffassung des Physischen und Psychischen als zweier verschiedener Seiten eines und desselben Realen, ist Mach, der ja die Kluft zwischen beiden Gebieten gar nicht anerkennt, weit entfernt. Überall, wo Raum empfunden wird, ob durch das Gesicht, den Tastsinn etc., ist ein in allen Fällen gleichartiger Nervenprozess als vorhanden anzunehmen. Ebenso sind für alle Zeitempfindungen gleiche Nervenprozesse vorauszusetzen. Beim Sehen gleicher verschiedenfarbiger Gestalten sucht Mach neben den verschiedenen Farbenempfindungen besondere gleiche Raumempfindungen und dazugehörige gleiche Nervenprozesse. Läßt sich die scheinbar unbegrenzte Mannigfaltigkeit der Farbenempfindungen durch introspektive Analyse auf 6 Elemente (Grundempfindungen) reduzieren, müssen wir die gleiche Vereinfachung für das System der Nervenvorgänge erwarten usw. Es ist nun schwierig, zwischen Bewußtsein, Empfindungen und Gefühlen, die als psychologische Abstraktionen keine Größen sind, Funktionalzusammenhänge herzustellen. Die Methode der Energetik scheint mir wenigstens Aussichten zu gewähren auf eine Möglichkeit, diese Ergebnisse der introspektiven Analyse irgendwie in Beziehung zu bringen zu physikalischen Größen. Ebenso wie sonst, wenn die Abhängigkeitsbeziehungen zwischen Empfindung und Reiz, der das Sinnesorgan trifft, erörtert wird, sieht man auch hier von den physiologischen zentralen Vorgängen als solchen ab und setzt an ihre Stelle die psychophysische Energie ein. Mit dieser Hypothese wird eine Betrachtungsweise versucht, welche das Verhältnis des Reizes zur Empfindung, also die Schwierigkeiten des Schwellengesetzes, zunächst umgeht: die Gesetze dieser psychophysischen Energie sind in den diesseits der

Schwelle sich abspielenden Erscheinungen der Nervenenergie überhaupt zu suchen.

Wenn man bisher als äquivalente Manifestationen der nervösen Energie im allgemeinen bloß die gewöhnlichen Reflexe heranziehen konnte, wenn man immer behauptete, daß speziell für psychische Prozesse das Energieprinzip versagen würde, da wir kein Maß besitzen, um ihre Energie aufeinander zu beziehen, und wenn endlich bisher die Messung der Empfindungsstärke beim Wechsel der Stärke gleichartiger Reize sozusagen die einzige quantitative Beurteilung geistiger Dinge gewesen ist, besitzen wir jetzt durch die bedeutungsvollen, in Deutschland noch viel zu wenig geschätzten einschlägigen Arbeiten Pawlows immerhin ein (physiologisches) Äquivalent zwischen der psychophysischen und anderen Energien. Pawlows physiologische Methodik zur Erforschung der Tierpsyche kann der deutsche Leser aus einer einschlägigen Untersuchung von G. F. Nicolai ersehen. Es handelt sich darum, für die Äußerungen der Psyche eine so allgemeine Formel zu finden, wie es die Physik z. B. im Beschleunigungsbegriffe, der für sie das Äquivalent einer Kraft ist, besitzt. Das betreffende Äquivalent muß zu jeder psychischen Tätigkeit passen, denn nur dann existiert die Möglichkeit einer Vergleichbarkeit der Äquivalente unter sich; es muß ferner konstant, meßbar und zwangsmäßig sein. Von vornherein empfiehlt sich da eine Sekretabsonderung oder der Blutdruck. Der betreffende Vorgang muß mit allen nur denkbaren psychischen Prozessen in Verbindung gebracht werden; man kann auf diese Weise zur genauen Kenntnis der intellektuellen Fähigkeiten — allerdings zunächst bloß des Hundes — gelangen. Pawlow wählte hierfür die Speichelabsonderung, die in exaktester Weise sich beobachten läßt. Daß die Reflextätigkeit die elementare und spezifische Nervenfunktion ist, kann nicht angezweifelt werden. Irgend eine von außen kommende Energie wird im Nervenendorgan in einen nervösen Eindruck, in nervöse Energie verwandelt, dann auf einen zentripetalen Nerven übertragen und durch ihn dem Zentralnervensystem zugeführt, von wo aus durch Vermittelung eines zentrifugalen Nerven ein Erfolgsorgan in Tätigkeit versetzt wird. Der gewöhnliche Speichelreflex ist beim Hund so gut wie unveränderlich; er tritt in immer derselben Stärke auf, ist automatenhaft. Es war längst bekannt, daß der Speichel nicht nur dann zu fließen beginnt, wenn eine Substanz mit der inneren Fläche der Mundhöhle in Berührung gebracht wird, sondern auch, wenn andere rezeptive Oberflächen des Körpers (besonders Auge, Nase) in geeigneter Weise gereizt sind. Schon die Vulgärsprache bezieht „das Zusammenlaufen des Wassers im Munde“ auf psychische Einwirkungen. Pawlow selbst verwendet die Bezeichnung: bedingter Reflex. Der bedingte Reflex kann unter Umständen durch jeden beliebigen Sinneseindruck ausgelöst werden. Er ist sehr inkonstant. Jeder bedingte Reflex kann durch Wiederholung vernichtet werden; je kürzere Zeit zwischen zwei Wiederholungen liegt, desto schneller verschwindet der Reflex. Die Vernichtung eines bedingten

Reflexes schließt nicht die übrigen noch vorhandenen bedingten Reflexe aus. Im allgemeinen regeneriert sich der bedingte Reflex von selbst. Um ihn sofort wieder herzustellen, braucht man bloß einmal wieder den gewöhnlichen Reflex wirksam werden zu lassen. Der bedingte Reflex scheint also in irgend einer Weise vom gewöhnlichen abhängig. Das Gehirn ist demnach im höchsten Maße reaktionsfähig, es antwortet auf alle Reize, alle Sinneseindrücke, allerdings inkonstant; doch sind wir imstande, die Bedingungen des psychischen Reflexes experimentell zu beherrschen. Man kann jedes ungewollt einwirkende psychische Moment durch Wiederholung (ohne gleichzeitige Fütterung) vernichten, somit den Reflex in gewollter Weise spezifizieren und durch Wiederholung mit Fütterung den Speichelreflex als Äquivalent für jeden möglichen intellektuellen Prozeß benutzen. Nicolai hat das Unterscheidungsvermögen des Hundes, speziell das optische für Formen, und das „Lernen“ studiert; er machte Vergleiche der verschiedenen Sinnesgebiete, untersuchte die Hemmung usw. Für uns ist hier die Hauptsache, daß der bedingte Reflex eben auch meßbar ist. Wenn man die Stärken der wirksamen Empfindung quantitativ charakterisieren und untereinander vergleichen will, so läuft dies darauf hinaus, daß man die Intensität der Einwirkung nach der Menge des abgesonderten Speichels bemessen kann. Natürlich ist das keine Messung der Empfindung selbst, es ist eine Messung der Stärke desjenigen Vorgangs, dessen Merkmal in dem einen Teil des Gehirns die Empfindung, in einem anderen Abschnitt des Zentralnervensystems der Reflex ist. Derartige Messungen beanspruchen immerhin eine selbständige Bedeutung. In dem aus gewöhnlichen Reflexen sich heraus entwickelnden bedingten Reflex messen wir einen Elementarvorgang der assoziierenden Bewußtseinstätigkeit. Die (bewußte) Assoziation ist darauf zurück zu führen, daß von zwei Bewußtseinsinhalten, welche einmal zusammengetroffen sind, der wiedereintretende eine auch den zweiten hervorruft. Zu betonen ist aber, daß das Gesetz der Assoziation nicht nur im Bewußtsein fallende Prozesse (Vorstellungen) verbindet, sondern auch die verschiedenartigsten anderweitigen Vorgänge verbindet (Mach). Hierfür teilt Nicolai ebenfalls sehr ins einzelne gehende Beobachtungen mit.

Völlig ausgeschlossen von solchen quantitativen Untersuchungen über das Äquivalent der psychophysischen Energiewandlungen wird auch der Mensch nicht bleiben. Die Methoden haben uns besonders J. Lehmann und E. Weber an die Hand gegeben. Als Äquivalent bieten sich hier vor allem gewisse circulatorische Begleiterscheinungen dar. Ein Anlauf ist schon von mehreren Seiten gemacht. Lehmann selbst studierte „körperliche Äußerungen psychischer Zustände“ an den Veränderungen des Volums des Armes, sowie an Veränderungen der Pulsfrequenz und der Pulsgröße. Eine sehr große Rolle spielten die Pulsveränderungen auch bei Wundt und seinen Schülern. Lehmann lehnt das Schema von Wundt ab und unterscheidet bloß zwischen Versuchen über die Zustände der erhöhten Aufmerksamkeit und Versuchen über Lust- und Unlustgefühle. Der Zustand der gesteigerten Aufmerksamkeit kann

auch unwillkürlich, bei Schreck, eintreten. Ein Schema der Hauptergebnisse von Lehmanns Arbeit würde (in der Darstellung von E. Weber) so aussehen:

Aufmerksamkeitszustände:

Willkürliche	Unwillkürliche	
Aufmerksamkeit:	Aufmerksamkeit:	„Spannung“:
Volumen sinkt,	Volumen sinkt,	Volumen sinkt,
Puls beschleunigt.	Puls verlangsamt.	Puls verkleinert.

Gefühle:

Lust:	Unlust:
Volumen steigt,	Volumen sinkt,
Puls verlangsamt,	Puls beschleunigt,
Puls vergrößert.	Puls verkleinert.

Nicht so wichtig wie Lehmanns einschlägige Arbeiten sind diejenigen von Zoneff und Meumann (Sphygmograph und Atemveränderungen), Brahn, Gent (Verteidigung der Wundtschen dreidimensionalen Gefühlslehre). Kelchner unternahm eine Kritik des Werkes von Lehmann. Bis auf nachträgliche genauere Präzisierung der Pulsveränderungen bei willkürlicher Aufmerksamkeit bleibt Lehmanns Schema bestehen. E. Weber benutzte bei seinen aus jüngster Zeit stammenden Untersuchungen einerseits den Lehmannschen Plethysmographen, einen Pneumographen, und den (von ihm selbst angegebenen) inneren (Darm-)Plethysmographen, andererseits eine etwas modifizierte Mossosche Menschenwaage, (welche Veränderungen der Lage des Schwerpunktes registriert). Die Affekte wurden durch hypnotische Suggestion herbeigeführt. In zwei unabhängigen Versuchsreihen mit Hilfe dieser beiden ganz verschiedenen physikalischen Untersuchungsmethoden kommt E. Weber zu gleichlautenden Ergebnissen. Bei geistiger Arbeit, Erschrecken, Unlustgefühlen und Unlust-betonten Affekten findet ein Strömen des Blutes von den äußeren Körperteilen nach den Bauchorganen statt, dagegen bei der Entstehung von lebhaften Bewegungsvorstellungen, von Lustgefühlen und von Lust-betonten Affekten ein Strömen des Blutes von den Bauchorganen nach den äußeren Körperteilen. Diese letztere Strömung scheint auch das Eintreten des tiefen hypnotischen Zustandes zu begleiten, die erstere das Aufhören dieses Zustandes. Als die ausschlaggebende Ursache dieser Blutverschiebungen im Körper stellt sich die Kontraktion oder Dilatation der Gefäße der Bauchorgane dar. Selbst wenn eine geringe, aktive Erweiterung der Blutgefäße der äußeren Körperteile, z. B. bei der Entstehung von Bewegungsvorstellungen, mitwirkt (wofür einige Anzeichen vorhanden sind), so wird die Wirkung dieser Gefäßerweiterung weit überboten durch die Wirkung der Kontraktion der Gefäße der Bauchorgane, wie durch die andauernde starke Blutdrucksteigerung in den großen Gefäßen während dieses Vorganges bewiesen wird. Wie endlich die Vorgänge an den Blutgefäßen der Bauchorgane beim Eintritt bestimmter psychischer Zu-

stände durch die Stärke ihrer Wirkung maßgebend für die damit verbundene Blutverschiebung im Körper zu sein scheinen, so deutet die größere Zahl der bei den Versuchen gewonnenen Kurven darauf hin, daß die Veränderungen an den Gefäßen der Bauchorgane auch etwas eher eintreten, als an den Gefäßen der äußeren Körperteile. Es ist also wohl berechtigt, die Kontraktion oder Dilatation der einen so großen Teil des Körperblutes fassenden Gefäße der Bauchorgane als die Ursache der Blutverschiebungen zu bezeichnen, die den Eintritt verschiedener psychischer Zustände begleiten. Andere Arbeiten von E. Weber zeigen, wie aus denselben Gesichtspunkten an Tieren und Menschen angestellte Versuche einander wesentlich zu ergänzen geeignet sind. Er hatte gefunden, daß Gehirnreizung bei Tieren mit Blutdrucksteigerung beantwortet wird (Kontraktion des Splanchnicusgebiets, Blutverschiebung in die Muskulatur der Gliedmaßen). Die Lokalisation der Reizstelle fiel zusammen mit dem Bezirk der Gehirnoberfläche, von wo aus auch die für Lebensweise und Fortbewegungsart des betreffenden Tieres wichtigsten Muskelaktionen hervorzurufen waren. E. Weber übertrug dann diese Versuche auf den Menschen, dem (in Hypnose) eine starke Bewegungsvorstellung suggeriert wurde: es resultierten analoge Blutverschiebungen. Da ist zunächst der Analogieschluß gestattet, daß die elektrische Gehirnreizung auch beim Versuchstier durch Vermittlung von hervorgerufenen Bewegungsvorstellungen die Blutverschiebung bewirkt. Andererseits liegt darin ein starker Antrieb, die „Bewegungsvorstellung“ in streng phänomenologischer Fassung als psychologische Bezeichnung für einen durch den Reiz erregten nervenenergetischen Vorgang, somit als nervenenergetisches Phänomen, anzusehen. Die Physiologie verfolgte die Nervenprozesse vielfach mit Zuhilfenahme sehr abstrakter Begriffe, ich verweise auf die bekannte „Bewegung der Moleküle“. Obwohl selbst dem Laien klar ist, daß sich das Verhalten eines Tieres gegenüber physikalischen Reizen einfach verstehen läßt, indem ihm Empfindungen, Erinnerungen usw. zugestanden werden, wird Physiologen der erwähnten Richtung jeder Versuch, aus einem Gehirnprozeß eine Vorstellung abzuleiten, immer wieder befremdlich erscheinen. Es liegt aber darin gar nichts fremdartiges denn nach der oben dargelegten Machschen Auffassung operiert der Physiker immer mit Empfindungen. Wir dürfen unter keinen Bedingungen die teilweise Identität der Elemente des Physischen und Psychischen außer acht lassen. Die heutigen Vertreter des psychophysischen Parallelismus pflegen immer wieder hervorzuheben, daß die psychologische Analyse, z. B. eine Gehörswahrnehmung, zuletzt auf einfache Töne führt, sie gelange aber niemals direkt zu dem, was dem Ton physiologisch-physikalisch zugrunde liegt, vor allem enthält eine Tonwahrnehmung selbst nichts von einer Ortsveränderung von Massenteilchen. Die Antwort auf diesen Einwand ist leicht, sie ist oben bereits gegeben; die äußeren Energien, welche die Reize darstellen, verbinden sich mit der Eigenenergie des Zentralnervensystems zu neuen Einheiten, welche nur dem lebendigen Gehirn angehören. Das Charakteristische des subjektiv

Erlebten beruht auf dem Mitenthaltensein der Nervenenergie. Weiter wird uns stets aufs Neue vorgehalten, daß bei Auffassung der seelischen Vorgänge als physiologische Funktionen des Nervensystems jene lediglich als die abhängigen erscheinen, die nervenenergetischen hingegen als selbständige, von denen die psychischen abhängig sind. Sofern dies heißen soll, daß nach unseren Anschauungen die letzteren den körperlichen Prozessen, der „Außen“welt gegenüber stets die abhängige Variable bilden, ist es ganz offensichtlich falsch. Nur gegen überenergetische, irgendwie transzendente Faktoren verhalten wir uns agnostisch.

Soviel über das physiologische Äquivalent der psychischen Vorgänge und deren Meßbarkeit. Speziell die Ostwaldsche energetische Erklärung des geistigen Lebens, welche eine eigenartige geistige Energie außer der Nervenenergie supponiert, geht nun davon aus, daß die Energien der anorganischen Natur im Organismus als einem im „stationären“ Gleichgewicht befindlichen Gebilde mit beständiger Energieverwandlung in Nervenenergie, bzw. in geistige Energie übergehen. Durch Reize wird, wie schon angedeutet, freie Energie zugeführt, welche als Nervenenergie durch die Nervenleitung als solche zu den verschiedenen Teilen des Körpers gelangt und daselbst andere Energiemengen auslöst. Die geistige Energie fällt zunächst mit der Nervenenergie zusammen. Daß, wie Ostwald glaubt, die Abweichung von der einfachen Proportionalität zwischen Reiz und Empfindung (Weber-Fechnersches Gesetz, vgl. oben) bereits beim ersten Übergang der fremden Energie in Nervenenergie zustande kommen soll, ist eine kaum ausreichende Annahme. Dieselbe tritt vielmehr wohl auch noch beim Übergang zu bewußten Empfindungen ein. Ostwald unterscheidet drei Arten von Vorgängen als Schicksale der Nervenenergie im Körper: der durch äußere Reize bewerkstelligte Nerven Eindruck (Hinzutreten äußerer Energie zum Sinnesorgan, Entstehung von Nervenenergie), ferner reflektorische (instinktive, triebartige) Reaktion auf den Reiz (meist mechanische Energieleistung im Organismus selbst oder nach außen, Verwandlung der Nervenenergie in andere Formen unter Auslösung verschiedener im Organismus existierender Energievorräte), endlich die Einschaltung von Zwischengliedern, nur teilweise Verwandlung der Nervenenergie in psychophysische, (die mit Bewußtsein verbundenen Erscheinungen). Die Nervenempfindungen decken sich mit „unbewußten Empfindungen“, zu der Reflexreaktion gehören die „unbewußten Handlungen“, die Zwischenglieder umfassen auch „unbewußtes Denken“, „unbewußte Wahl- und Schlußakte“. Unbewußtes Wollen anerkennt Ostwald nicht. Sinnesreize oder innere Körperprozesse, die für gewöhnlich unbewußt verlaufen, können unter Umständen vom Bewußtsein wahrgenommen werden, entweder weil sie nicht, wie gewöhnlich, von anderweitigen Reizen überkompensiert werden, oder weil sich auf sie die „Aufmerksamkeit“ besonders richtet. Ebenso wäre auch ein fortwährender Übergang von bewußten Sinnesempfindungen zu unbewußten Nervenprozessen anzunehmen. Der stetige Übergang zwischen unbewußten Empfindungen wird als wichtiges Beweisstück der energetischen Erklärung des Bewußtseins angeführt. Die eigentlichen

Bewußtseinsphänomene sind Erscheinungen der bewußt geistigen Energie (psychophysische Energie), als einer zweiten Form der Energie des Nervensystems neben der gewöhnlichen Nervenenergie. Zur Überführung des unbewußten Nerveneindrucks in bewußte Empfindung erfolgt im Zentralorgan die weitere Umwandlung der zuerst entstandenen unbewußten Nervenenergie, wobei ein gewisser Betrag der hier aufgestapelten Energie verschwindet. Die Vorgänge des Bewußtseins wären somit auch nach Ostwald *a*) energetische (die Energie des Zentralnervensystems leistet Bewußtsein, wie die kinetische eine Bewegung), *β*) Äußerungen bestimmter Gehirnteile.

Gegenüber Behauptungen, als ob überhaupt eine energetische Grundlegung des Nervenlebens inkl. des Psychischen über den Tatbestand bzw. über den Zusammenhang dieses Geschehens gar nichts auszusagen vermöchte, sei auf schon unternommene und auf noch mögliche Versuche hingewiesen, durch die Faktoren der supponierten psychophysischen Energie die einschlägigen Beziehungen, bisher allerdings der Messung nicht zugänglich, also ohne rechnerische Behandlung, aber doch den introspektiven und physiologischen Erfahrungen angepaßt, darzustellen, was gleichbedeutend wäre mit einer „Erklärung“ der psychophysischen Prozesse. Bezüglich der Zerlegung der Energien in ihre Faktoren überhaupt verweise ich des näheren auf Zeuner, Mach, Helm, Ostwald. Hier nur in Kürze folgendes. Der eine Faktor der Energie mit dem Charakter der Stärke ist die Intensität (absolute Temperatur bei der Wärme, chemische Intensität bei der chemischen Energie, Druck bei der Volumenergie, Potentialfunktion bei der potentiellen Energie [Fernwirkungen, Strömungen], Geschwindigkeitskomponente bei der kinetischen Energie usw.). Ihre Unterschiede verursachen das Geschehen, ihre Gleichheit bedeutet Gleichgewicht. Zureichend für ein Geschehen ist aber der Intensitätsunterschied noch nicht. Nach Ostwalds Behandlung der Energiefaktoren können wir hier vom zusammengesetzten Gleichgewicht ausgehen. Wenn z. B. eine Last an einer Spiralfeder aufgehängt ist, wird einerseits die Last am Fallen verhindert, andererseits die Feder gespannt erhalten, beide sind für sich nicht im Gleichgewicht, wohl aber durch ihre gegenseitige Verbindung. Damit ein solches Gleichgewicht möglich ist, muß eine gegenseitige Koppelung der beiden Energien stattfinden, d. h. diese Energien müssen so miteinander verknüpft sein, daß die eine nicht ohne die andere geändert werden kann. Anderweitige Energien, die auch noch da sind, aber bei Änderungen ihrerseits keine Änderungen der andern bedingen, sind ohne Einfluß auf das Gleichgewicht. Derartige Verknüpfungen finden sich bloß beim zeitlich-räumlichen Verbundensein mehrerer Energien, wobei die eine keine Änderung erleiden kann, ohne daß die andere mit berührt wird. Als räumlich gesonderte Erscheinungen, z. B. in Körpern können sich nur solche Energien erhalten, welche durch Verknüpfung mit anderen ein solches zusammengesetztes Gleichgewicht ergeben, indem die Intensitätssprünge der einen Form durch gleichwertige Intensitätssprünge der anderen kompensiert werden. Die Äquivalenz der entgegengesetzten Sprünge wird durch die „Maschinenbedingung“ bestimmt. Damit

wirklich etwas geschieht, müssen somit nicht kompensierte Intensitätsunterschiede vorhanden sein. Die Kompensation der Energien ist vielfach eine zeitlich unvollkommene. Die an einer Stelle bewirkte Aufhebung der Kompensation, welche einen Ausgleich der Energie ermöglicht, heißt „Auslösung“. Vielfach handelt es sich darum, Energie einer Form in Energie anderer Form zu verwandeln, tunlichst unter Fernhaltung anderer Energieformen, als auch der Ansammlung von Eigenenergie. Im Organismus, welcher seine meisten Leistungen durch Verwendung seiner chemischen Vorräte vollzieht, sind diese letzteren nicht gerade in hohem Maße aufbewahrbar, sondern vielmehr angepaßt an schnelle Verwendung. In einer ihrer Formen existiert die Energie streng genommen nur im Augenblick des Übergangs aus einer Eigenenergie in eine andere. Ein Kilogramm flüssigen Wassers z. B. enthält nicht so und so viel Calorien mehr als ein Kilogramm Eis, sondern hat bei einer gewissen Art der Entstehung aus Eis diese Calorien aufgenommen und gibt bei einer gewissen Art des Übergangs in Eis ebensoviel Calorien ab. Was es aber enthält, ist immer nur unterschiedslose Energie, kein Wärmebesitz, weil die beim Übergang aus einem Zustand in einen andern aus dem Körper zu gewinnende Wärme nicht von diesen Zuständen allein, sondern von der Art der Überführung abhängig ist (Helm). Unter den normalen Geschehnissen interessieren uns für unsere Zwecke weniger stationären Zustände als solche natürliche Vorgänge, welche zunächst gering sind und sich dann mehr und mehr verstärken, bis sie einen höchsten Wert erreicht haben. Ostwald exemplifiziert dieselben an einer Feuersbrunst. Da ist ein Energievorrat (brennbare Dinge, Sauerstoff) vorhanden, der eine Verwandlung erfahren kann, wenn eine bestimmte Bedingung (Temperaturerhöhung) an einer kleinen Stelle stattfindet. Durch den einmal eingeleiteten Vorgang selbst werden dann an den angrenzenden Teilen des Gebildes die gleichen Bedingungen hergestellt und dies geht weiter und weiter und bewirkt eine zunehmende Geschwindigkeit der Wandlung. Schließlich beginnt aber der Energievorrat auszugehen, und wenn er verbraucht ist, erreicht der Vorgang sein natürliches Ende. Das Wesentliche ist also, daß die Erhöhung der Temperatur an einer einzigen Stelle die Geschwindigkeit der Reaktion (Oxydation) steigert, es werden weitere Wärmemengen entwickelt und diese dienen wiederum zur Erhitzung anderer Anteile: der Vorgang steigert sich selbsttätig. Wenn man berücksichtigt, daß geringe Energiemengen als „Reize“ große Wirkungen hervorrufen können, deren Energiebetrag weit denjenigen des Reizes übertrifft, so wird es wahrscheinlich, daß ganz allgemeine irgendwo zwischen Reiz und Reaktion Auslösungsvorgänge eingeschaltet sind. Eine solche Auslösung erfolgt an der Stelle, wo der Nerv in einen Erfolgapparat, z. B. einen Muskel, übergeht. Mit Rücksicht auf das proportionale Verhältnis zwischen Reiz und Wirkung muß eine Beschaffenheit der Auslösung, welche noch eine Regelung der betätigten Energie ermöglicht, angenommen werden. Ein Widerspruch liegt darin nicht. Die Energie wird dem Gebilde gewissermaßen durch einen Durchlaß zugeführt, dessen Ausgiebigkeit von Null aus ab-

gestuft werden kann. Beispiel: elektrischer Wagen; Drehung der Kurbel, welche die Menge der zugelassenen elektrischen Energie regelt. Nach Ostwald besteht die primäre Wirkung der Nervenenergie darin, einen solchen Durchlaß zu regeln. Danach bedürfte es eines bestimmten Wertes an Nervenenergie, um den Durchlaß überhaupt in Bewegung zu setzen (Schwellenwert). Dann soll das weitere Vorschieben des Durchlasses im Verhältnis der angewendeten Nervenenergie folgen. Die Nervenenergie möchte etwa entsprechende Mengen eines katalytischen Stoffes (Zustandes) bilden, durch dessen Anwesenheit der Energieumsatz im reagierenden Gebilde entsprechend beschleunigt wird. Das Ergebnis einer unmittelbaren oder übertragenen Reizwirkung kann auch eine Verminderung oder endlich eine Vermehrung und eine Verminderung sein, in welchem Falle als Ergebnis eine Ablenkung des vorhandenen Energiestromes erscheint. Immer aber wird durch Reize bloß vorhandene freie Energie in ihren Betätigungen geändert. Auch bei der Erzeugung der Willensenergie handelt es sich um proportionale Auslösung!

Der andere Energiefaktor ist die Kapazität (Ostwald) oder Extensität (Helm): Masse, Volum, Oberfläche, elektrische, chemische Menge, Entropie usw. Die Kapazitäten sind Größen, sie lassen sich addieren. Die Kapazität unterliegt einem Erhaltungsgesetz, in einem Gebilde können gegenseitige Energieumwandlungen stattfinden, ohne daß die Kapazitäten der vorhandenen Energie eine Änderung erfahren, indem die Änderung in den Intensitätsfaktoren allein zustande kommt. Eine Änderung der Kapazitätsgrößen ist in der Regel nur durch Zu- oder Abführen von Energie möglich. Die Kapazitätsgrößen besitzen kein Ausgleichsbestreben. Die Kapazität entscheidet über den Energiegehalt. Die Kapazitätsfaktoren sind diejenigen Größen, welche angeben, wieviel Energie bei einer bestimmten Intensität in einem Gebilde aufgenommen wird; sie bedingen die Gliederung der Energiemengen im Raum, bei gleicher Geschwindigkeit (bei gleicher Intensität) können z. B. verschiedene Mengen von Bewegungsenergie da sein. Sie stellen also diejenige Funktion dar, welche bei gleicher Intensität Energiemengen als verschieden groß unterscheiden lassen.

Von seiten des Philosophen K. Laßwitz liegt nun ein Versuch vor, die Veränderung des Potentials (der Intensität) der psychophysischen Energie als das Korrelat der psychologischen Empfindung aufzufassen. Das eigentlich Wesentliche seiner einschlägigen Hypothese jedoch drückt Laßwitz dadurch aus, daß der Kapazitätsfaktor der psychophysischen Energie („Empathie“) das physische Korrelat des Gefühles sei. Ich möchte ausdrücklich bemerken, daß Laßwitz dabei die gewöhnlichen psychologischen Begriffe (Empfindungen, Vorstellungen, Gefühle) selbst als bedingungsweise angenommene Abstraktionen zur Analyse unseres Innenlebens, nicht als irgendwie bestimmte Größen gelten läßt. Laßwitz hat auch sonst interessante philosophische Versuche gemacht, die Energetik auszubauen. Ich kann hier seine Hypothese bloß andeuten. Populärer ist Ostwalds Auseinandersetzung, nach welcher dem vollkommen stationären Geistesenergiestrom ein „neutraler“ Gefühlsstrom entspräche, indem

die vorkommenden Empfindungen nicht als Störungen oder Förderungen dieses regelmäßigen Verlaufs erscheinen, sondern zum normalen Bestande des Ablaufs gehören. Dagegen soll jede Förderung des Energiestromes, und zwar nicht der Besitz, sondern der Verbrauch überschüssiger Energievorräte als angenehm, jede Störung als unangenehm empfunden werden. Populär ist auch die Auffassung der Gefühlstöne als im Sinne der Erhaltung des Organismus wirkender Hilfsmittel. Ostwalds Auffassung würde jedenfalls auf eine Komponente der Gefühle: die emotionellen Entladungen passen. Die assoziierten zentrifugalen Prozesse, vielfach selbst Muskelbewegungen, triebartige und willkürliche, weisen auf einen gesteigerten Energiestrom. Auch der „Kater“ wäre als Folge einer den Überschuß übersteigenden Energieverausgabung verständlich.

Das Psychische auf die Anhäufung, resp. auf die Veränderungen von Nervenenergie bezogen, müßten, wie schon aus den unmittelbar vorangehenden Darlegungen hervorgeht, gewisse seelische Funktionen mit einem fortwährenden Verbrauch, andere mit Erzeugung der psychophysischen Energie verbunden sein. Versuchen wir nun einmal, ganz unverbindlich die ganze Anschauung auch auf den Zusammenhang von Leib und Seele in speziellen Fragen der inneren Medizin anzuwenden. Die Person im Sinne der generellen Morphologie stellt nach den früheren Auseinandersetzungen eine Symbiose von Organen dar. Wie alles im Organismus auf Dauerfähigkeit hinzielt, sind auch alle psychischen Prozesse, welche für uns den im Gehirn sich abspielenden, teilweise ins Ich reichenden Teil der Lebensvorgänge bilden, auf Erhaltung abgesehen. Im Sinne der bekannten Reiztheorie E. Herings existiert aber auch ein autochthones Leben der Organe, welches in seinem autonomen Verlaufe durch äußere Einwirkungen zwar beeinflußt, aber grundsätzlich nicht erst dadurch hervorgebracht und im Gange erhalten wird. Die dominierende Rolle der Korrelation erscheint dadurch nicht beeinträchtigt. Sie stellt, besonders in den einschlägigen Funktionen des Nervensystems, in den zugehörigen alterativen und tonischen Innervationen (Tschermak) einen zentralen Beeinflussungs- und Regulierapparat des Stoff-, Kraft- und Formwechsels der lebendigen Teilsubstanzen und das auslösende Agens für die vitalen Geschehnisse bestimmter angeschlossener Erfolgsorgane dar. Demnach ist objektiv für uns, schon Goltz hat es ausdrücklich erklärt, auch die Seele etwas Teilbares, so teilbar wie ihr Organagglomerat. Fassen wir zunächst aus dem einmal eingenommenen energetischen Gesichtspunkt jenes Eingreifen in den Mechanismus des Leibes ins Auge, den wir „Willen“ nennen. Die willkürlichen Bewegungen sind in letzter Linie für uns auch nur durch Signalreize (d. h. also durch jene sehr verschiedenartigen Eindrücke, welche, indem sie erhaltungsmäßige Reflexe begleitet haben oder begleiten, dem Organismus zu Indikatoren von wesentlichen Ereignissen werden) bzw. durch Gedächtnisspuren davon beeinflusste, somit „bedingte“ und demnach einen gewissen Spielraum der Funktion gewährleistende Reflexe. Diese Modifikation des Reflexes besorgt die Assoziation. Die Vorstellungen registrieren gewissermaßen die Bedingungen (Mach). Mannigfaltigkeit und

Grad dieser innern Bearbeitung sind der Index der psychischen Aktivität. Sie hängt von Vererbung und Anpassung (Übung!) ab und dient vor allem wiederum der Anpassung. Mit Bain, Wundt, Helmholtz, Mach nehmen wir an, daß die auf die Muskeln abgehende Innervation selbst empfunden wird. Da die von den Muskeln zu verrichtende Arbeit stets variiert, ist es zweckmäßig für den Organismus, ihren Betrag sofort zu erfahren. In unserer Organisation liegt es, daß wir zunächst gar nicht wissen, wie die Bewegung des näheren ausgeführt wird, welche Muskeln in Aktion treten usw. Uns schwebt vorerst bloß ein Ziel der Bewegung vor, periphere Meldungen strömen uns erst zu mit der Ausführung der Bewegung. „Die Erinnerung an sinnliche Empfindungen wird durch zugehörige motorische Prozesse assoziativ ergänzt, wobei diese selbst nicht mehr ins Bewußtsein fallen, sondern bloß mit ihren Folgen hineinreichen.“ Die Bewegung assoziiert sich an die Vorstellung wie eine Vorstellung an die andere. Empfindungen (Vorstellungen) und Muskelaktion (auch Bewegung der glatten Muskulatur) sind nach Maßgabe aller vorhandenen Erfahrungen über den Zusammenhang von Leib und Seele überhaupt innig verknüpft. Im energetischen Sinne bedeutet Handlung das Hinausgelangen des Schlußergebnisses des nervenenergetischen Verlaufes in Gestalt einer Energiebetätigung. Selbst ein energetischer Vorgang in einem entsprechenden Teilorgan des Gehirns, erfordert jede Entstehung einer Willenserregung, einen Energieaufwand, welchen andere Formen der Nervenenergie auslösen (aus Empfinden, Denken). Nach Ostwald bewerkstelligt dann die Willensenergie eine proportionelle Auslösung, wobei die erforderliche Vorratsenergie im zugehörigen muskulösen Apparat aufgespeichert ist. Die ausgelöste Menge hängt einerseits vom Betrag der auslösenden Nervenenergie ab, andererseits von jenem Energievorrat, der zur Umwandlung in Willensenergie bereit liegt. Ich würde allgemein so sagen: bei jeder Bewegung, die mit einem Bewußtseinsakt verknüpft ist, wird ein Teil der Energie dieser Bewegung aufgebraucht, um als Bewußtseinsvorgang zu erscheinen. Dabei ist die reagierende Bewegung, die durch innere und äußere Reize ausgelöste unwillkürliche und die willkürliche, Fortsetzung schon vorhandener (nerven-)energetischer Veränderungen.

Von vornherein kann man also annehmen, daß, besonders unter gewissen pathologischen Verhältnissen, gleiche Anlässe verschieden starke Willenserfolge erzielen. Die Stärke der Willensempfindung hängt bloß von der Differenz der Intensität der psychophysischen Energie in den entsprechenden Gehirnteilen ab. Da aber die Anstrengung eine Quantität ist (sie läßt sich addieren; das Tragen eines doppelten Gewichtes durch eine bestimmte Strecke in gleicher Zeit kann ohne Widerspruch als Zweifaches des Tragens eines Gewichtes angesprochen werden), da ferner bei gleichen Intensitätsunterschieden um so mehr von denselben Energieformen abgegeben (aufgenommen) wird, je größer die übergangene Kapazität ist, da endlich der Kapazitätsspeicher so viel Kapazität verlieren muß, als das arbeitende System gewinnt, werden nur solche Menschen starke Willenserfolge aufweisen (starker Anstrengungen

fähig sein), welche einen großen Vorrat umwandlungsfähiger Nervenenergie besitzen und denselben leicht und schnell zu ergänzen vermögen. Menschen, bei denen trotz einer nach Maßgabe bloß der Potentialdifferenz starken Willensempfindung der Energievorrat und der Anstrengungserfolg klein ist, was ich Aktivität der Schwäche nennen möchte, bilden den Gegensatz hierzu. Bei der letzten Aufstellung kann ich mich auf einige in einer älteren Arbeit mitgeteilte Versuche an derartigen Menschen berufen. In dieser Arbeit habe ich als Maß der konstitutionellen Energetik jenen Bruchteil vorgeschlagen, welcher als Nutzeffekt von der im gesamten Organismus innerhalb bestimmter Zeit maximal, bis zu beginnender Desintegration der funktionierenden Gewebe, produzierten Kraft in der physiologischen Leistung (Muskulararbeit) zutage tritt. Es handelt sich dabei um ein Doppeltes: erstlich um die Schätzung der durch einen solchen stärksten Willensakt überhaupt erreichten Mobilisierung der verfügbaren Spannkraft, zweitens um die Untersuchung der Ökonomie des Stoffverbrauchs im Körper unter diesen Bedingungen. Da nicht bloß Übung, sondern auch allgemeine Kräftigung nach überstandener Krankheit erfahrungsgemäß beides verbessert, so ist es wohl klar, daß nicht nur die Größe der objektiven Leistung, sondern die Größe der Anstrengung den Stoffumsatz bedingt, bzw. daß nicht bloß Mitbewegungen beim Schwächlichen den Umsatz in die Höhe treiben. Es gibt nun, wie ich zeigen konnte, Neurastheniker, welche bei leidlichem Muskelbestand und organisch gesundem Herzen trotz bestem Willen auch nur kurzdauernde mäßige Muskularbeit mit normalem Nutzeffekt nicht zu vollbringen vermögen. Die Willensschwäche solcher Individuen bei starkem Empfinden und verhältnismäßig normalem Vorstellen wird ja auch sonst als etwas Charakteristisches angenommen. Unfähigkeit zu Muskelanstrengungen kann aber noch in ganz anderer Weise zustande kommen. Bei Menschen, welche an vasomotorischen Neurosen (M. Basedowii) leiden, tritt beim Arbeitsversuch eine kolossale Pulsfrequenz mit Abnahme der diastolischen Füllungen (das Herz wird, röntgenographisch untersucht, kleiner) ein, und deshalb muß die Arbeit eingestellt werden. Hier könnte man sich denken, daß bei der Ausbreitung und selbsttätigen Steigerung des energetischen Vorganges in dem entsprechenden Gehirnteile die Durchlässe, welche die Energie nach den tätigen Gebilden regulieren (Kompensation, vgl. oben), mangelhaft fungieren; der Strom der Nervenenergie wird z. T. abgelenkt nach dem Herzen. Noch andere neurasthenische Individuen endlich, welche im allgemeinen Muskularbeit ganz gut verrichten können, deren Herzen sich dabei auch ziemlich normal verhalten, weisen in völliger Muskelruhe zeitweilig außerordentliche Schwankungen des Gefäßtonus mit demonstrierbaren Blutverschiebungen auf. Dieses kommt ganz typisch im Zusammenhang mit Vorstellungen vor, oder es drücken sich emotionelle Entladungen (innere Empfindungen) darin aus. Auch einschlägige sekretorische Ablenkungen gibt es bekanntlich.

v. Strümpell hat den psychischen Ursprung einer funktionellen Erkrankung, welche auch völlig isoliert (außerhalb des Rahmens einer allgemeinen Psychoneurose) in Erscheinung tritt, der sog. nervösen

Dyspepsie, in den Vordergrund der einschlägigen Ursachen gestellt. v. Strümpell leitet hier alles von der Vorstellung, von primären Veränderungen des Vorstellungslebens ab. Nicht das Magenübel macht den Menschen zum Hypochonder, sondern die Hypochondrie den Menschen zum Magenkranken. Die Stärke der primären seelischen Erregung ist das Abnorme und das Entstehen subjektiver Empfindungen infolge von Vorstellungen, deren Inhalt einer erwarteten oder gefürchteten Empfindung entspricht (Autosuggestion), ist das entscheidende Moment für alle derartigen Zustände. Auch der Einfluß der abnormen Vorstellung auf die Willenstätigkeit des Patienten sei von besonderem Belang. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung liegt in der sich immer erneuernden Erfahrung von der Wirksamkeit der rein psychischen Therapie.

Besonders Goldscheider hat es ferner in einer Reihe bemerkenswerter Arbeiten aus klinischen Gesichtspunkten unternommen, zu zeigen, wie ein scheinbar sehr einfaches Symptom, die reflektorische Auslösung von Krankheitssymptomen, weitgehende psychische Komplikationen einschließt. Er findet, daß man in unberechtigter Verallgemeinerung des aus dem Tierexperiment abgeleiteten Reflexbegriffs das Schema des reflektorischen Zusammenhangs ganz unbedenklich auf alle motorischen Symptome und Symptomengruppen anwendet, sobald es nur wahrscheinlich ist, daß dieselben sich an einen Reizzustand von irgendwelchen zentripetalen Nervengebieten anschließen. Bei dieser Krankheitsdeutung kommt aber nach Goldscheider der Bewußtseinszustand des Subjekts zu kurz. Insofern der Nervenreiz eine mit ausgesprochenen Gefühlstönen verbundene Empfindung setzt, führt er zu gewissen motorischen Reaktionen, welche man, da sie seelisch vermittelte Reflexe darstellen, als psychoreflektorische Erscheinungen bezeichnen muß. Manche bisher als reflektorisch angesehene Bewegungen erklärt Goldscheider als triebartige Handlungen und exemplifiziert seine Anschauung an gewissen Formen des Hustens. Noch in anderer Weise ist der Reflex abhängig von der seelischen Einstellung, also vom Vorstellungsleben. Dieses wirkt hemmend und bahnend auf Reflexe. Hierher wären auch die Affekte zu rechnen. Dieselben Betrachtungen, welche für äußere Reize angestellt werden können, besitzen auch für innere Gültigkeit.

In der allgemeinen Bewertung des psychischen Momentes stimme ich natürlich mit v. Strümpell und Goldscheider überein. Die bisherigen Darlegungen ermöglichen jedoch gewissermaßen eine Vermittlung zwischen den Anschauungen dieser beiden Autoren. Es ist auseinandergesetzt worden, daß die Reflexe einen elementaren Vorgang der Nerventätigkeit im allgemeinen darstellen. v. Strümpell gegenüber wird man auch in den von ihm ins Auge gefaßten Fällen das Vorhandensein von Reizen überhaupt betonen dürfen. Aber auch Goldscheider kann man nicht uneingeschränkt darin beipflichten, daß solche Reize bloß aus demjenigen Gebiet stammen müssen, in welchem die somatischen, zentripetalen Folgeerscheinungen konstatierbar sind. Ich erinnere an das,

was oben über die Signalreize gesagt wurde. Ereignisse, welche für das Leben des Organismus wesentlich sind, rufen bestimmte, dauerfördernde Reaktionen (Reflexe) hervor. Wenn Ereignisse verschiedenster Art, die an sich gar keine Beziehung dazu haben, nur zeitlich mit solchen wesentlichen Ereignissen zusammenzufallen pflegen, so werden sie, wie wir sahen, zu Indikatoren für die wesentlichen Vorfälle, sie stellen Signalreize dar. Der psychische Reflex entfernt sich dadurch noch viel weiter vom gewöhnlichen Reflex, als Goldscheider annehmen zu müssen glaubt. Unter normalen Bedingungen bedeutet die psychische Modifikation der Reflexe die Fähigkeit, Umwege zum Ziel der Lebenserhaltung einzuschlagen. Unter pathologischen Verhältnissen werden (durch Ablenkung der psychophysischen Energie, aber auch durch anderweitige „Mechanismen“) alle entlegenen Vorgänge zu Signalreizen: dyspeptische Manifestationen können z. B. gelegentlich aus der Sexualsphäre stammen usw.

Ich erinnere ferner daran, daß das Prinzip der Association dem gesamten Nervensystem angehört; es gilt nicht bloß zwischen Vorstellung und Vorstellung, sondern auch zwischen den Erinnerungsspuren zentripetaler Reize und (zugehörigen) zentrifugalen Innervationen. Beim Empfinden und Vorstellen findet stets ein leises Mitspielen der Muskeln statt. Die (sinnliche) Aufmerksamkeit ist geradezu charakterisiert durch dieses Ineinandergreifen von Vorstellung und Bewegung; die Tätigkeit besteht aus durch Gedächtnisspuren modifizierten Reflexen. Aufmerksamkeit und Wille dürfen als verwandt gelten, beide sind Formen des Zusammenwirkens von Leibesteilen. Ähnlich ist das Verhalten bei den Affekten. Bei sämtlichen assoziativen Ergänzungen fällt nun nicht die Gesamtheit der Vorgänge ins Bewußtsein. Dies gilt besonders für die zentrifugalen Vorgänge (wir erfahren, selbst wenn eine Vorstellung in Handlungen ausbricht, vielfach erst die Folgen), aber auch für zentripetale und zentrale Innervationen. Welche Glieder ins Sensorium hineinragen, hängt nun nach meiner Meinung nicht bloß ab von den Nervenverbindungen. Im Sinne der Heringschen Reiztheorie dienen die Organe der Person, aber jedes Organ führt auch ein selbständiges Leben; man könnte mit Mach sagen, das letztere äußert sich in den spezifischen Energien der Organe. Es kann zwar durch Erregung von außen und durch die anderen Organe modifiziert werden. Im ganzen hat aber dieses Eigenleben einen bestimmten Charakter, der sich gelegentlich auch selbständig bemerklich macht. Im Bereich der Sinnesorgane nennt man dies Halluzination. Ähnlich, wie es v. Strümpell meint, läßt sich diese Bezeichnung auf gewisse Neurastheniker, bzw. auf Menschen mit analoger aber isolierter Funktionsstörung bestimmter Organe übertragen. Vorgänge im Organismus, welche durch die Außenwelt wenig geändert, bzw. immer gleichförmig bestimmt werden, wie z. B. die Regulationen der stetig ablaufenden organischen Prozesse, Herz, Darmbewegung, besitzen nicht die Anschlüsse zum Zentralorgan, mit welchen die Empfindungsleitungen (Sinnesorgane) versehen sind, auf welche die beständig wechselnden Energien der Außenwelt einwirken und

ein häufiges „zweckmäßiges“ Eingreifen der Person erfordern (Ostwald). Es würde die Anpassung im allgemeinen nur schwieriger gestalten, wenn wir von jenen dem autonomen Nervensystem unterliegenden, bzw. mit Automatie versehenen Körperteilen und den leisesten Störungen darin fortwährende Nachrichten ins Bewußtsein erhielten. Gelangt doch in der Norm auch nur ein kleiner Teil der auf unsere Sinnesapparate wirkenden Eindrücke bis dorthin. Die Erfahrung lehrt nun, daß erstlich (besonders unter pathologischen Bedingungen) alle bewußtwerdenden „Organ“-empfindungen negativ betont sind, und daß sie zweitens, weil größtenteils in die kompakte Ausgedehntheit des Schuppeschen Ich fallend, große Neigung zum Permanentwerden besitzen. Wenn wir nun fragen, wie geraten die sonst unbewußt verlaufenden Zustände und Prozesse ins Bewußtsein, so könnte an Verschiedenes gedacht werden. Zunächst wären Aufmerksamkeit (Apperzeption), die Stimmung und der Wille heranzuziehen, wie es ganz richtig bereits Goldscheider versucht hat. Ich glaube aber nicht, daß selbst überall da, wo man die Ausbildung der erforderlichen zentralen Nervenleitung voraussetzen kann, unter pathologischen Bedingungen dieses „Richten“ der Aufmerksamkeit allein ausschlaggebend in Betracht kommt. Weiterhin wären in Betracht zu ziehen irreführende Assoziationen; aber diese fallen ins Gebiet der „bedingten“ Reflexe (vgl. oben). Binet denkt, ausgehend von der Annahme, daß normalerweise im Bewußtsein nicht die Gehirnprozesse selbst, sondern deren äußere Ursachen zur Wahrnehmung gelangen, daß z. B. in der sensorischen Nervenerregung zwei Bestandteile enthalten sind: ein konstanter welcher von der Natur des nervösen Apparates herrührt und ein variabler, in welchem sämtliche Eigenschaften des reizaussendenden Objekts vorhanden sind. Das Bewußtsein wirkt nun wie ein Dialysator; es vernachlässigt den konstanten Bestandteil und lasse den variablen hervortreten, weshalb dieser ausschließlich zur Wahrnehmung gelangt. Die motorische Nervenerregung bleibe unter allen, die sensorische unter einigen Umständen unbewußt: im ersten Falle fehle das variable Moment, im zweiten kann es abgestumpft sein oder der Blickpunkt der Aufmerksamkeit liegt anders usw. Diese Anschauung ließe sich leicht in die Sprache der Energetik übersetzen. Ich selbst glaube, daß in einschlägigen pathologischen Fällen auch noch folgende Hypothese in Betracht käme. Die Nervösen gleichen in bezug auf die psychophysische Energie z. B. den Körpern mit besonders geringer Wärmekapazität, die gesunden und kranken Gehirne zeigen also einen ähnlichen Unterschied, wie z. B. Quecksilber und Wasser. Da die Empfindungsstärke bloß von der Intensität abhängig ist, wäre das Gesamtverhalten dieser Individuen, auch in Rücksicht auf die „Lebhaftigkeit“ des individualisierenden Faktors (vgl. oben Aktivität der Schwäche) verständlicher. In dem Etwas, welches ganz allgemein als Substrat der inneren Reize in Erwägung kommt, stecken endlich auch die Hemmungen und Förderungen der „tonischen“ Innervation, bzw. die zugehörigen Stoffwechseländerungen der betreffenden Organe. Auch ohne daß klinisch im Organ schon eine gewöhnliche Schwäche manifest wird, könnten also doch auch ungewohnte abnorme

Meldungen resultieren, welche der Aufmerksamkeit nicht mehr entgehen. Man sieht, daß die „psychische“ Körper- und Organschwäche, von der auch v. Krehl in allem Ernst spricht, in mannigfacher Weise entstanden gedacht werden könnte.

Am Schlusse meiner Ausführungen werden mir meine Kollegen, wie ich voraussehe, manchen berechtigten und unberechtigten Vorwurf nicht ersparen. Vielleicht habe ich aber doch wenigstens den Einen oder Andern in eine nachdenkliche Stimmung versetzt; stimmt ein solcher meiner Fassung nicht zu, wird er die vorliegenden und die noch zu erforschenden Tatsachen auf diesem Gebiet leicht in seine Sprache übersetzen können. Die meisten werden, wie ich schon in der Einleitung befürchtete, mich damit abfertigen, daß sie erklären, solche Dinge gehören nicht in den regulären Gang klinischer, ja biologischer Untersuchung. Eine solche Belehrung acceptiere ich ohne Groll; aber auch hier wird man „regulär arbeiten“ können. Sollte man mich nicht für befähigt erklären, „nebenamtlich“ in solchen Dingen mich zu äußern, so kann ich mich nur mit der vollständigen Anspruchslosigkeit der vorstehenden Ausführungen und ihrem ausschließlich referierenden Charakter entschuldigen. Meine Mitarbeiter im eigenen Laboratorium aber, welche dieses Werk begründet haben, und welche z. B. einem chemischen Körper, der keine Strukturformel hat, mit Verachtung begegnen, möchte ich zum Troste sagen, daß alle produktive wissenschaftliche Arbeit auf irgend einem, also auch wohl auf dem hier in Betracht kommenden Gebiet mit Intuitionen beginnen muß; erst dann kann der Intellekt sich in die Regionen des strengen Urteils, des Experiments usw. erheben.

Was ich wirklich beabsichtigt habe, ist etwa folgendes: Ich wollte darauf aufmerksam machen, daß wir Internisten auf diesem Gebiet, das uns auch angeht, abwechselnd psychologisch, experimentell, entwicklungsgeschichtlich und klinisch uns orientieren müssen, bald exakt arbeitend, bald mit Wahrscheinlichkeiten uns begnügend. Unser spezieller Gegenstand wird hier vor allem in den äußerlichen Begleiterscheinungen der seelischen Funktionen (Muskelbewegungen, Sekretionen, Atemveränderungen, Blutverschiebungen, Muskel-, Gelenk-, Organempfindungen) geliefert. Für uns sind diese Begleiterscheinungen Äquivalente des Psychischen, mögen damit auch nicht gleich Alle einverstanden sein. Wir müssen dabei unbedingt auf den Boden der subjektivistischen Sinnesphysiologie und der Erscheinungspsychologie treten; die daraus bereits in der Physiologie hervorgegangene bedeutende Erkenntnissumme wird bisher allerdings auch noch nicht von allen Biologen richtig gewürdigt. Möglichst unitaristische Auffassungen sind von unserem Standpunkt vorzuziehen. Abschließende Ansichten sollen wir uns natürlich erst auf Grund von Untersuchungen an den Einzelheiten zu verschaffen suchen.

II. Der Morgagni-Adams-Stokessche Symptomenkomplex.

Von

D. Pletnew-Moskau.

Literatur.

1. Adams, Dublin Hospital Reports, 4, 1872.
2. Arloing, Modifications rares ou peu connues de la contraction des cavités du cœur sous l'influence de la section ou de l'excitation des pneumogastriques. Arch. de physiol. 1894.
3. Ascoli, M., Zur Kenntnis der Adams-Stokesschen Krankheit. Zeitschrift für exper. Pathol. u. Ther., 4, 1907.
4. Belski, A., Ein Beitrag zur Kenntnis der Adams-Stokesschen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med., 57, 1905.
5. Bernard, Cl., Sur la physiol. du cœur. Leçon de Sorbonne. 1865.
6. Blondeau, A. R., Etude clinique sur le pouls lent permanent avec attaques syncopales et épileptiformes. Thèse. Paris 1879.
7. Bönninger, Über einige Fälle von gestörter Leitung zwischen Atrium und Ventrikel beim kranken menschlichen Herzen. Zeitschr. für exper. Path. u. Ther., 1, 1905.
8. Bouillaud, J., Traité clinique des maladies du cœur. Paris 1835.
9. Bayer, E., Contribution à l'étude de la maladie de Stokes-Adams. Thèse. Paris 1898.
10. Brissaud, E., Leçons sur les maladies nerveuses. Paris 1899.
11. Bristowe, J. S., The influence of extreme slowness of poulse in the causation of epileptiform convulsions. Lancet II. 1894.
12. Chappet, M., Observation de ralentissement du pouls. Lyon médical. 1883.
13. Charcot, J. M., Leçons sur les maladies du système nerveux. T. II. 1872.
14. Chauffard, Bradycardies paroxystiques. Bulletin médical. 1898.
15. Chauveau, A., De la dissociation du rythme auriculaire et du rythme ventriculaire. Revue de médecine, 5, 1885.
16. Cornil, Lenteur des pulsations cardiaques, syncopes, irrégularités de la respiration etc. Gazette des Hôpit. 1875.
17. Couty, E., Etude rel. à l'influence de l'encéphale sur les muscles de la vie organique et spécialement sur les organes cardio-vasculaires. Arch. de physiol. III. 1876.
18. Davidow, M. S., Ein Fall von Adams-Stokesscher Krankheit. Medic. Obosrenje (Mediz. Rundschau). 1906 (russisch).
19. Debove, Pouls lent permanent. Gaz. des Hôpit. 1905.
20. Dehio, Über Bradycardie und die Wirkung des Atropins auf das gesunde und kranke menschliche Herz. St. Petersb. med. Wochenschrift 1892.
21. — Über die Bradycardie der Rekonvaleszenten. Deutsches Arch. für klin. Med., 52, 1894.

22. Duret, Etudes experimentelles et cliniques sur les traumatismes cérébraux. Thèse. 1878.
23. Th. Engelmann, Sämtliche Schriften.
24. Erlanger, J., A report of some observations on heart block in mammals Bull. of the John Hopkins Hosp., 16, 1905.
25. — The physiology of heartblock in mammals (Oberv. in Man.), The Journ. for experim. médic., 7, 1905.
26. Erlanger u. Hirschfeld, Eine vorläufige Mitteilung über weitere Studien in bezug auf d. Herzblock bei Säugetieren. Zentralbl. f. Physiol. 1905.
27. Fahr, Pathol.-anatom. Befunde im Hisschen Atrioventrikelbündel bei 2 Fällen von Adams-Stokesschem Symptomenkomplex. Verhandl. d. XXIV. Kongress f. innere Medizin 1907.
28. Figuet, H., Etude sur le rythme couplé du coeur. Thèse. Lyon 1882.
29. Finkelnburg, R., Beitrag zur Frage d. sogenannten Herzblocks beim Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med., 82, 1905.
30. — Über Dissoziation von Vorhof- und Kammerhythmus. Deutsches Arch. f. klin. Med., 86, 1906.
31. Flint, Desordres fonctionnels du coeur caracterisés par le ralentissement du pouls. Arch. génér. de médecine, 2. 1876.
32. Frey, A., Pulsus rarissimus. Berliner klin. Wochenschr. 1887.
33. Fried, R., Zur Frage d. Bradycardie u. des Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes nebst einer casuist. Mitteilung, Vers.-Bl. der pälz. Ärzte, 21, 1905.
34. Gaskell, W., On the innervation of the heart, with especial reference to the heart of the tortoise. Journ. of Physiol., 4, 1883.
35. Gerhardt, C., Lehrbuch d. Perkussion und Auskultation. V. Aufl.
36. Gerhardt, D., Beiträge zur Lehre vom Pulsus intermittens u. der paroxysmalen Bradycardie. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., 51, 1903.
37. Gibson, G. A., Bradycardia. The Edinburgh medical journal, 18, 1905.
38. — Further observations on heartblock. Practitioner 1907.
39. Grob, Über Bradycardie. Deutsches Arch. f. klin. Med., 42, 1888.
40. Gurlt, Lehre von den Knochenbrüchen, T. II, 1864.
41. Harberton, T. H., A case of slow pulse with fainting fits, which first came on two years after an injury of the neck from a fall. Medico-Chirurg. Transactions of the Royal Soc. of London, 24, 1844.
42. Hanford, H., Remarks on a case of gummata of the heart. Brit. med. journal 1904.
43. Hering, H. E., Über den zeitweiligen oder dauernden Ausfall von Ventrikelsystolen bei bestehenden Vorhofssystolen. Zentralbl. f. Physiol., 15, 1907.
44. — Über die Wirksamkeit d. Accelerans auf die von den Vorhöfen abgetrennten Kammern isolierter Säugetierherzen. Zentralbl. f. Physiol. 1903.
45. — Der Accelerans cordis beschleunigt die unabhängig von den Vorhöfen schlagenden Kammern des Säugetierherzens. Pflüg. Arch., 107, 1905.
46. — Nachweis, daß das His'sche Übergangsbündel Vorhof und Kammer des Säugetierherzens funktionell verbindet. Pflüg. Arch., 108, 1905.
47. — Über die unmittelbare Wirkung des Accelerans und Vagus auf automatisch schlagende Abschnitte des Säugetierherzens. Pflüg. Arch., 108, 1905.
48. — Die Überleitungsstörungen des Säugetierherzens. Zeitschr. für exper. Pathol. u. Ther., 2, 1905.
49. — Überleitungsstörungen am Säugetierherzen mit zeitweisigem Vorhofssystolenausfall. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., 3, 1906.
50. — Unregelmäßigkeiten des Herzens, Verhandl. d. XXIII. Kongr. f. innere Med. 1906.
51. — Die Durchschneidung des Übergangsbündels bei Säugetierherzen. Pflüg. Arch., 108, 1905 u. 111, 1906.
52. — Über die Automatie des Säugetierherzens. Pflüg. Arch., 111, 1907.
53. Hirtz, E., Pathogenie du pouls lent permanent. Gaz. d. Hôpit. 1895.

54. His, Ein Fall von Adams-Stokesscher Krankheit mit ungleichzeitigen Schlägen der Vorhöfe und Herzkammern (Herzblock). Deutsches Arch. f. klin. Med., **64**, 1899.
55. Huchard, H., *Maladies du coeur et des vaisseaux*. Paris 1889.
56. — Les formes frustes et associées de la maladie de Stokes-Adams et quelques considérations sur la nature et sa thérapeutique. Arch. gén. de med. 1895.
57. Humblet, Le fausseau interauriculo-ventriculaire constitue, le lien physiologique entre les oreillettes et le ventricule du coeur du chien. Arch. intern. de physiol., **1**, 1904.
58. Hunt and Harington, Note of the physiology of the cardiac nerves of the calf. Journ. of exper. med., **2**.
59. Hutschinson, On fractures of the spine. London Hosp. Reports, **3**, 1886.
60. Joachim, G., Fünf Fälle von Störung der Reizleitung im Herzmuskel. Deutsches Arch. f. klin. Med., **85**, 1906.
61. Jacquet, A., Über die Stokes-Adamssche Krankheit. Deutsches Arch. f. klin. Med., **67**, 1902.
62. Korczinski, Ein Fall von intra vitam diagnostizierter Embolie der Art. coronaria cordis. Zentralbl. f. klin. Med. 1887.
63. Kidd, P., A case of Adams-Stokes Disease. Lancet, Febr. 1904.
64. Krause, Über einen Fall von Bradycardie. J.-D. Göttingen 1895.
65. Krehl, Die Erkrankungen des Herzmuskels etc. in Nothnagels Pathologie und Therapie.
66. Kussmaul u. Tenner, Untersuchungen über Ursprung und Wesen der fallsuchtigen Zuckungen bei der Verblutung, sowie d. Fallsucht überhaupt. Frankfurt 1857.
67. Laennec, R., *Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur*. Paris 1826.
68. Leuchtweiß, W., Beitrag zur Lehre von d. Adams-Stokesschen Krankheit. Deutsches Arch. f. klin. Med., **86**, 1906.
69. Leyden, E., Über die Herzkrankheiten infolge von Überanstrengung. Zeitschr. f. klin. Med., **11**, 1886.
70. Levy, Benno, Ein Fall von Adams-Stokesscher Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med., **47**, 1902.
71. Lichtheim, Über einen Fall von Ad.-Stok. Krankheit mit Dissoziation von Vorhof- u. Kammerrhythmus. Deutsches Arch. f. klin. Med., **85**, 1906.
72. Luce, H., Zur Klinik und patholog. Anatomie d. Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes. Deutsches Arch. f. klin. Med., **74**, 1902.
73. Mackenzie, J., Die Lehre v. Puls. Übers. v. Deutsch. 1904.
74. — Ein Fall von Störung der Herzleitung im Herzmuskel. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
75. — The cause of heart irregularity in influenza. The British med. Journ. 1902.
76. Medea, E., La pathogenèse de la maladie de Stokes-Adams. Progrès Med., **21**, 1905.
77. Merklen, P., u. Heitz, J., *Examen et séméiotique du coeur. Le rythme du coeur et ses modifications*, Masson. 3^{me} édition.
78. du Mesnil de Rochement, Zur Klinik des Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes. Münchener med. Wochenschr. 1903.
79. Michael u. Beuttenmüller, Zur Klinik d. Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes. Berl. klin. Wochenschr. 1907.
79. Morgagni, Jo. Baptistae, *Nobilis Foroliviensis opera omnia. De sedibus et causis Morborum per Anatomem indignatis. Tomus IV Epist. Anatom. Med. LXIV. MDCCLXV*.
80. Naunyn, B., Über senile Epilepsie u. das Griesingersche Symptom der Basilarthrombose. Zeitschr. f. klin. Med., **28**, 1895.
81. Neusser, E., *Ausgewählte Kapitel der klinischen Symptomatologie und Diagnostik. I. Heft. Bradycardie*. W. Braumüller, Wien 1904.

82. Neubürger, Th. u. Edinger, L., Einseitiger, fast totaler Mangel des Cerebellums. Varix oblongatae. Herztod durch Accessoriusreizung. Berl. klin. Wochenschr. 1898.
83. Ortner, N., Zur Klinik der Herzarrhythmie, d. Bradycardie u. d. Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes. Verhandl. d. XXIV. Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1907.
84. Osler, W., On the so-called Stokes-Adams Disease (slow pulse with syncopal Attacks etc.). The Lancet 1903.
85. Ozanama, La circulation et le pouls. Historie, physiologie etc. Paris 1886.
86. Portal, Anatomie médicale, T. IV. 1804.
87. Quelmé, J., Contribution à l'étude des formes cliniques de la maladie de Stokes-Adams. Paris 1895.
88. Quinan, C., The Adams-Stokes' Symptom complex with report of case. Amer. Journal of med. Soc., 78, 1904.
89. Radazewsky, Über die Muskelerkrankungen der Vorhöfe des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. 27, 1895.
90. Regnard, Ch., Etude sur la pathogenie du pouls lent permanent. Thèse. Paris 1890.
91. Rehfish, Klinische und experimentelle Erfahrungen über Reizung des Herzvagus. Berliner klin. Wochenschr. 1905.
92. Remond et Beylac, Pouls lent permanent avec respirations de Cheyne-Stokes et attaques épileptiformes. Arch. méd. de Toulouse 1895.
93. Riegel, F., Über Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med., 17, 1890.
94. Rihl, J., Analyse von fünf Fällen von Überleitungsstörungen. Zeitschr. f. exper. Path. und Therapie, 2, 1905.
95. — Über Vaguswirkung auf die automatisch schlagenden Kammern des Säugetierherzens, 64, 1906.
96. Romberg, E., Lehrbuch der Rrkrankungen des Herzens und der Gefäße. Stuttgart 1906.
97. Ross, Zur Kenntnis des Herzblocks beim Menschen (Adams-Stokessche Krankheit). Zeitschr. f. klin. Med. 1906.
98. Rosenthal, Handbuch der Diagnostik u. Therapie d. Nervenkrankheiten. 1870.
99. Russel, Remarks on unusual slowness of the pulse usw. Med. Times and Gaz. 1877.
100. Schmoll, E., Zwei Fälle von Adams-Stokesscher Krankheit mit Dissoziation von Vorhof u. Kammerrhythmus u. Läsion des Hischen Bündels. Deutsches Arch. f. klin. Med., 87, 1906.
101. Schuster, Zur cardialen Bradycardie. Deutsche med. Wochenschr. 1896.
102. Sée, Germain, Traité des maladies du coeur. 1889.
103. Silva, Sulle neurosi del cuore. Napoli 1897 (III. Congresso med. intern.).
104. Silbergleit, Beitrag zur Lehre von d. cardial. Bradycardie. Zeitschr. f. klin. Med., 48, 1903.
105. Stokes, W., Die Krankheiten des Herzens u. d. Aorta. Übers. von Lindwurm. 1855.
106. Spring, Symptomatologie et traité des symptomes morbides, T. I.
107. Stengel, A., A fatal case of Stokes-Adams Disease with Autopsy showing involvement of the auriculventricularbundel of this. The Amer. Journ. of the Med. Sciences, 30, 1905.
108. Strajesko, N. D., Zur Frage von der Adams-Stokesschen Krankheit. Russki Vratsch (Russischer Arzt). 1906.
109. Straub, W., Über die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspend. Froschherz. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 45, 1901.
110. Tabora, D., Über die experimentelle Erzeugung von Kammersystolenausfall und Dissoziation durch Digitalis. Zeitsch. exper. Path. u. Therapie, 3, 1906.
111. Tripier, R., Des déviations du rythme cardiaque associés à épilepsie, à la syncope etc. Révue de méd. III. 1889. IV. 1884. V. 1885.

112. Truffet, Etude physiologique et pathologique sur le ralentissement du pouls. Thèse. Lyon 1881.
113. Vaquez, H., und Esmein, Pouls lent d'origine myocarditique (Herzblock). Soc. méd. des hôpit. 1907.
114. Wenckebach, K., Die Arrhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens. Leipzig 1903.
115. Zurhelle bei Bernhardt. Die Erkrankungen d. peripher. Nerven Nothnagels. Spezielle Pathologie und Therapie, 11, 1.

In der Mitte des XVIII. Jahrhunderts veröffentlichte Morgagni die Krankengeschichte zweier Fälle, in welcher er genau das Syndrom schilderte, welches ungefähr hundert Jahre später zuerst von Adams, dann von Stokes beschrieben wurde.

Es handelte sich um zwei ältere Herren, der eine mit gichtischer, der andere mit seniler Arteriitis. Bei beiden bestand permanente Bradycardie mit paroxysmalem Eintreten von Kopfschwindel, Ohnmachts- und epileptoiden Anfällen, und Morgagni konnte ganz genau die Reihenfolge der Erscheinungen beobachten — nämlich er konnte sehen, wie bei Kranken zuerst die Verlangsamung des Pulses zunahm, später Ohnmachtsanfälle eintraten, denen einzelne Zuckungen folgten. Einer der Kranken starb. Bei dessen Obduktion hat Morgagni das Herz im wesentlichen „gesund“ gefunden, aber es war eine verbreitete allgemeine Arteriosklerose vorhanden. Leider konnte er den Schädel nicht öffnen, weshalb man nur als eine Vermutung die Sclerose der Bulbärgefäße annehmen kann.

Ich lasse hier direkte Angaben Morgagnis folgen, die am besten zeigen, wie genau er das klassische Bild schon gekannt hat:

„Improviso ea acciderunt, unde vehementissimis animae effectibus, terrore, timore, iraque deinde, et moestitia corripereetur. Paucis post hoc diebus, quadam ingruente quasi vertigine, collidit. Postridie autem motibus convulsivis, cum insultu, epileptico simili, vexari coepit. Is erat brevis, sed frequens et ructibus foetidis solvebatur. Subsequente facie interdum rubore, interdum palore, sensu autem angustiae faucium et ventriculi perpetuo gravis. Erant pulsus eo tempore validi qui denni, sed duri et rari Raritas praecipue pulsuum illa tanta, ut eorum numerus duabus, circiter tertius partibus minor esset, quam oporteret, tum inculcabatur, tum reperiebatur. Ea autem perpetua a pluribus jam mensibus raritas, quotiescumque insultus imminabant, vel multo major percipiebatur, ut ex hoc ejus incremento nunquam fallerentur Medici, si instantem praedicerent insultum; quo durante pulsus non modo ex raro frequens, sed ita frequens fiebat, ut in aegris frequenter vocamus.“

Morgagnis Fälle sind so genau beschrieben, so exakt analysiert, wie dies besser auch in der neueren Literatur nicht geschehen ist.

Morgagnis Publikation ist leider in Vergessenheit geraten. Dies ist um so bedauernswerter, weil sie den einen Typus des Syndroms,

nämlich den bulbären, enthält, während die irischen Kliniker Adams und Stokes den cardiogenen Typus des Symptomenkomplexes später schildern. Diese Autoren haben selbständig, ohne die Arbeit Morgagnis zu kennen, gleichfalls eine exakte Schilderung des Symptomenkomplexes gegeben. In ihren Fällen handelte es sich um fettige Degeneration des Herzens und um allgemeine Arteriosclerose bei älteren Individuen.

Die Beschreibungen der drei genannten Autoren waren grundlegend, und in der neueren Kasuistik wiederholt sich nur die Schilderung des italienischen und der irischen Kliniker.

Bisher sprach man allgemein nur von einem Adams-Stokesschen Symptomenkomplex; es ist aber Gebot der Gerechtigkeit, den Symptomenkomplex entweder als Morgagnischen oder, bei Annahme zweier Typen des Symptomenkomplexes, den bulbären Typus als Morgagnisches, den kardialen als Adams-Stokessches Syndrom zu bezeichnen.

Begriffsbestimmung. Unter Morgagni-Adams-Stokesschem Symptomenkomplex versteht man ein klinisches Syndrom, welches charakterisiert ist durch dauernde Verlangsamung des Pulses mit paroxysmenartigem Aussetzen desselben und mit Ohnmachts- und epileptoiden oder apoplektiformen Anfällen.

Symptomatologie. Es handelt sich meistens um ältere Individuen männlichen Geschlechts, die fünf Dezennien überschritten haben und bei welchen dem Alter entsprechende „physiologische“ Affektionen: Verkalkung, Atheromatose der Aorta, Sclerose verschiedener Gefäße vorhanden sind. Es sind einzelne seltene Fälle beschrieben, wo der Morgagni-Adams-Stokessche Symptomenkomplex auch bei jüngeren, 20—30 Jahre alten Menschen beobachtet ist. Bemerkenswert ist der Fall von Schuster, wo es sich sogar um ein vierjähriges Mädchen handelte, das scheinbar an einer infektiösen Myocarditis erkrankt war und das Erscheinungen des Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes darbot. Das Kind ist vollständig genesen und blieb später frei von jeglichen Herzbeschwerden.

Das auffallendste Symptom bei solchen Patienten ist ein permanent langsamer Puls. Er ist immer unter 60, schwankt in einzelnen Fällen in der anfallsfreien Zeit zwischen 14—58, — im Falle von Halberton sank die Pulsfrequenz vorübergehend sogar auf 9 und 8 Schläge in der Minute in der anfallsfreien Zeit —, ist meistens regelmäßig, kann aber auch unregelmäßig erscheinen, indem man außer regelmäßig aufeinanderfolgenden Systolen auch Extrasystolen beobachten kann. Untersucht man das Herz des betreffenden Individuums, so wird es je nach den Besonderheiten des Falles vergrößert, normal, ja verkleinert (konkomitierendes Lungenemphysem) gefunden. Bei der Auscultation werden reine oder dumpfe Töne, öfter auch ein systolisches Geräusch wahrgenommen. Dort, wo ein Klappenfehler existiert, sind auch die entsprechenden Erscheinungen bei Perkussion und Auscultation festzustellen. Die Zahl der Töne resp. Geräusche korrespondiert bald mit der Zahl der Pulse, bald ist sie größer. In diesen Fällen werden die auscultatorischen Phänomene, denen kein Puls und kein Herzstoß ent-

spricht, als dumpfe, in der Ferne klingende Töne (semi-beats nach Stokes, bruits systoliques en écho nach Huchard) gekennzeichnet. Diese Töne sind am deutlichsten an der Herzbasis wahrnehmbar. In gewissen Fällen wechseln diese dumpfen Töne ohne Herzstoß, unvollkommenen Herzcontractionen entsprechend, mit gewöhnlichen Herzsystemen vollständig ab, so daß bei der Auscultation zwei- bis dreimal so viel Herzcontractionen wahrnehmbar sind, als die Untersuchung des Arterienpulses es ergibt. Bei Röntgendurchleuchtung sieht man die Vorhöfe sich öfter contrahieren als die Ventrikel. Das Elektrocardiogramm bestätigt dies. Dasselbe wird auch konstatiert beim Vergleiche der Sphygmo- und Phlebogramme.

Die Kranken fühlen sich in den anfallsfreien Perioden meistens verhältnismäßig gesund. Diese Anfälle (epileptoide oder apoplektiforme) setzen gewöhnlich plötzlich ein, manchmal aber gehen dem Ausbruche des eigentlichen Anfalls gewisse Prodromalerscheinungen unmittelbar voraus, die mit der Aura der genuinen Epilepsie verglichen werden können. Es handelt sich dabei gewöhnlich um verschiedene subjektive Erscheinungen: Kopfschmerzen, präcordiale Angst, Ameisenlaufen, welches von den Füßen zum Kopfe aufsteigt, Gefühl der ebenfalls von den Füßen zum Kopfe aufsteigenden Hitze. Der Kranke von Stokes klagte zuerst über einen Klumpen im Magen, „welcher durch die rechte Seite des Halses zum Kopfe hinaufsteigt, wo er mit einem lauten donnerähnlichen Geräusche, das den Patienten betäubt, zu platzen und zu verschwinden scheint. Dies ist oft von einem Gefühle von Flattern in der Herzgegend begleitet“.

Die Vorboten sind verschiedenartig, doch weit weniger als die der Epilepsie. Meistenteils aber, wie oben gesagt, setzen die Anfälle ohne Vorboten ein. Die Anfälle sind nicht immer von gleicher Intensität, sondern bilden eine Art von Stufenleiter sowohl bei verschiedenen Kranken als auch bei einem und demselben Patienten.

Es gibt Übergangsformen von den schwächsten zu den schwersten Formen. In den leichteren Fällen verlängern sich die ohnehin schon langen Herzpausen, der Patient erblaßt plötzlich, seine Augen werden starr, er bekommt unbestimmte subjektive Sensationen, Schwindel, und nach einigen Sekunden ist er wieder vollkommen „gesund“ und „frisch“ — formes frustes nach Huchard.

In schwereren Fällen kommt es zu einer Ohnmacht: plötzlich erblaßt der Kranke, die zuerst starren Augen drehen sich, der Puls und die Atmung setzen aus, der Patient fällt bewußtlos zu Boden. Dieser Zustand dauert kaum eine Minute; dann rötet sich das Gesicht wieder, es bedeckt sich mit Schweiß, der Kranke kommt wieder zu sich, ohne zu wissen, was mit ihm geschehen ist.

In noch schwereren Fällen setzt beim Kranken der Puls plötzlich aus (mit oder ohne Vorboten), das Gesicht wird blaß, die Blässe geht allmählich in Cyanose über, die Pupillen werden weit und starr, die Muskeln spannen sich an, im Gesicht und an den Extremitäten treten tonische oder klonische Zuckungen auf, die Bauchmuskulatur contrahiert

sich straff, manchmal kommt es zu Erbrechen. Urin und Stuhl können spontan abgehen. Die Atmung kann während des ganzen Anfalles in Inspirationsstellung still stehen, oder sie beschleunigt sich und nimmt allmählich den Typus Cheyne-Stokes an: die Atemzüge werden immer tiefer, zum Schluß fast krampfhaft, von Seufzen begleitet. Das Bewußtsein schwindet meist nach Aussetzen von 3—5 Herzsystemen resp. Ventrikelsystemen.

Bemerkenswert ist der Zustand des Zirkulationsapparates. Die Pulsschläge setzen während mehrerer Sekunden aus. Es vergehen 5—8 bis 30 Sekunden — Stengel hat in einem Falle sogar 2 Minuten und 10 Sekunden lang das Herz pausieren sehen —, bis ein Pulsschlag wieder erscheint. Dann folgen die Arterienpulse einzeln, rhythmisch, manchmal auch arrhythmisch. Untersucht man zur gleichen Zeit den Venenpuls, so findet man ihn viel frequenter (Inspektion und Phlebogramm) als den Arterienpuls. Das Verhältnis des venösen Pulses zum arteriellen kann mit den Zahlen 2—4 bis 5—10 zu 1 ausgedrückt werden, doch ist es durchaus kein einfaches Multiplum, sondern es können verschiedene Variationen desselben vorkommen. Dieses Verhältnis gilt ebenso für anfallsfreie Zeit wie für die Anfälle selbst. Arterieller und venöser Puls brauchen in keinem Zusammenhange miteinander zu stehen. Auscultiert man bei aussetzendem arteriellen Pulse das Herz, so hört man an ihm analog den anfallsfreien Zeiten schwache, dumpfe Töne, die von keinem Herzstoße begleitet und am deutlichsten an der Herzbasis wahrnehmbar sind. Es existieren aber Fälle, wo die Auscultation bei aussetzenden Pulsen keinen akustischen Vorgang ergibt, der Herzstillstand scheint vollständig zu sein. In diesen Fällen bleibt auch der Venenpuls aus.

Außer den erwähnten einfachen auscultatorischen Erscheinungen gibt es Fälle, wo sich dieselben verwickelter abspielen. Man kann nämlich eine Aufsplitterung des ersten oder auch des zweiten Tones hören — im letzten Falle verschwindet die Zersplitterung des ersten Tones. Diese Schallerscheinungen können abwechseln. Von Zeit zu Zeit wird der erste Ton außerordentlich laut, „Kanonenton“, wie ihn Strajesko in seiner Beschreibung bezeichnete. Dieser Kanonenton fällt öfters mit einer bedeutenden Vergrößerung der a-Welle im Phlebogramm zusammen.

Die allgemeine Körpertemperatur ist nicht selten erniedrigt. Der Anfall dauert mehrere Sekunden, doch kann die Dauer verschiedener Paroxysmen von Sekunden zu mehreren Minuten und sogar Stunden schwanken, bis das Herz resp. der Ventrikel sich wieder regelmäßig zu kontrahieren anfängt; die Atmung stellt sich wieder ein oder verlangsamt sich, je nach ihrer Beschaffenheit, bis zur Norm. Die Haut rötet sich, die Muskulatur erschlafft, es bricht manchmal Schweiß aus, das Bewußtsein kehrt zurück. Was den arteriellen Blutdruck betrifft, so sind die angegebenen Zahlen verschieden. In vielen Fällen ist er erhöht und wächst besonders im Anfall selbst. Quinan hat bei seinen Kranken Erhöhung des Druckes während des Anfalles auf 252 mm Hg

beobachtet. Im allgemeinen muß gesagt werden, daß der Blutdruck abhängig ist von der primären Erkrankung.

Wenn der Anfall vorüber ist, weiß der Kranke nichts von dem, was mit ihm geschehen. In mittelschweren und leichten Fällen ist der betreffende Patient imstande die Tätigkeit, in welcher ihn der Anfall getroffen hat, wieder aufzunehmen. In schweren Fällen ist dagegen der Kranke matt, wie zerschlagen, unfähig zur Arbeit und bedarf der Ruhe und Erholung.

Von diesem Typus gibt es Abweichungen; so sind Fälle beschrieben, wo hauptsächlich die Atembeschwerden (Cheyne-Stokessche Atmung) bei wenig veränderter Herzaktion ausgeprägt sind. Ferner auch Fälle, wo Nervenerscheinungen in den Vordergrund treten, so daß die differentielle Diagnose gegenüber einer genuinen Epilepsie oder einem apoplektischen Insulte schwer sein kann. Manchmal kann man zu gleicher Zeit anginöse Anfälle mit Erscheinungen des Morgagni-Adams-Stokesschen Syndroms beobachten. Es gibt auch Fälle von Kombination der uns interessierenden Krankheit mit cardialem Asthma und mit urämischen Erscheinungen. Die Häufigkeit der Anfälle ist außerordentlich verschieden. Sie kommen bei denselben Kranken in ganz unregelmäßigen Zeitabständen vor. Die anfallsfreien Intervalle können Tage und Monate dauern. Die Anfälle treten einzeln, isoliert oder auch gruppenweise auf. His hat bei seinem Kranken an einem Tage 143 Anfälle beobachtet, die Kranke von Strajesko blieb 36 Stunden bewußtlos; dabei schwankte der Puls zwischen 12—25 in einer Minute, Perioden von Apnoë wechselten mit Dyspnoë, und von Zeit zu Zeit wurden klonische Zuckungen in den Extremitäten beobachtet. In derart exquisiten Fällen kann man direkt von einem „Status epileptoides“ sprechen.

Was die Zahl der Herz- resp. Ventrikelcontractionen während der Anfälle anlangt, so ist sie verschieden. Eine äußerst niedrige Zahl, nämlich 5 in der Minute, ist von Halberton beobachtet. Stengel, wie schon oben erwähnt, hat in einem Falle im Verlaufe von 2 Minuten und 10 Sekunden keine Herzcontraction beobachten können.

Äußere Umstände haben auf das Eintreten der Anfälle und ihre Häufigkeit einen gewissen Einfluß: psychische Erregung, körperliche Anstrengung, Stuhlverstopfung, manchmal Stuhlentleerung (Neuberg und Edinger) — alles das sind Momente, die als auslösende angesehen werden können.

Bemerkenswert ist das Verhalten des Pulses bei Einwirkung von Einflüssen, die gewöhnlich den Herzschlag beschleunigen (Erhöhung der Temperatur, Lagewechsel, Muskelarbeit). Der Puls verhält sich gegenüber allen diesen Faktoren refractär. Er wird von ihnen entweder gar nicht oder nur sehr wenig beeinflusst. Das Atropin übt in einer Reihe von Fällen, die zum cardiogenen Typus gehören, seine beschleunigende Aktion auf das Herz nicht mehr aus, in einer andern Reihe von Fällen, die dem bulbären Typus zuzuzählen sind, vermindert das Atropin die Brady-cardie oder Ventrikelbradysystolie (je nach der vorhandenen Alteration).

Pathologische Anatomie. Es muß vorausgeschickt werden, daß die Obduktionsergebnisse verschiedener Autoren als nicht zureichend zu bezeichnen sind. Dies wird ohne weiteres klar, wenn man sich nur an die Wichtigkeit des Hisschen Übergangsbündels erinnert, dessen Kenntnis viel jüngeren Datums als die des Symptomenkomplexes ist. Erst in letzter Zeit wird großer Wert auf den Zustand des genannten Bündels gelegt, und jeder zur Obduktion kommende Fall in dieser Richtung genau untersucht. Nicht in allen bisher beschriebenen Fällen ist das Herz mikroskopisch untersucht worden. Wie wichtig dies aber ist, zeigt der Fall von Cornil. Dieser Beobachter hat bei der Obduktion eines Patienten, der an Morgagni-Adams-Stokesschem Symptomenkomplex litt, das Herz makroskopisch gesund gefunden, und nur die genaue mikroskopische Untersuchung ergab eine bedeutende Entartung seiner Muskelzellen. Sogar ein so vortrefflicher Beobachter wie Charcot, der drei Fälle anführt, bei welchen intra vitam 20 und 30 Pulse in der Minute beobachtet waren, sagt, daß das Herz bei der Sektion bei skrupulöser anatomischer Untersuchung gesund gefunden wurde, ohne hinzuzufügen, ob das Herz auch mikroskopisch untersucht worden ist. Das ist die Ursache, warum ältere Beobachtungen, so schön die klinischen Erscheinungen auch geschildert sind, in denen das Herz als „gesund“ bezeichnet ist, cum grano salis genommen werden müssen.

Wenn wir alle zur Autopsie gekommenen Fälle zusammenstellen, so können die anatomischen Befunde in folgende Gruppen eingeteilt werden:

- I. Fälle, wo pathologische Veränderungen am Herzen beobachtet wurden.
- II. Fälle, wo pathologische Veränderungen im Gefäßsystem beobachtet wurden.
- III. Fälle, wo das Gehirn affiziert war.
- IV. Fälle, wo eine Nierenaffektion vorhanden war.
- V. Fälle ohne jeden anatomischen Befund.

Zu der ersten Gruppe gehören Fälle von fettiger Degeneration des Herzens, von Myocarditis, von Narbenbildung im Gebiete des Übergangsbündels, wie z. B. im Falle von Schmoll, wo die Narbenbildung sich über einen Raum erstreckte, welcher ungefähr der Ausdehnung des Hisschen Bündels entsprach. Außerhalb dieser umschriebenen Narbe zeigte der Herzmuskel in diesem Falle seine normale Struktur. Ähnliche Beobachtungen sind übrigens von Stengel, Vaquez und Esmein, Fahr und anderen gemacht worden. Es sind auch Fälle beobachtet, wo maligne Tumoren (Fall Luce) in dem beschränkten Gebiete des Hisschen Bündels sich entwickelten.

Arteriosclerose der Coronargefäße sowie deren Embolie gehören auch in die erste Gruppe.

Diese Coronaraffektion vermittelt den Übergang zur zweiten Gruppe. Hier findet man oft ausgedehnte allgemeine Arteriosclerose;

oft ist aber nur die soeben erwähnte Coronarsclerose vorhanden, während andere wichtige Gefäße, z. B. die Hirngefäße intakt sind. In anderen Fällen wieder ist es umgekehrt: die Verkalkung der Hirn- und Medullargefäße steht im Vordergrund.

Die Erkrankung der Medullargefäße bildet den Übergang von der zweiten zur dritten Gruppe. In diese müssen gerechnet werden die Läsionen der Wirbelsäule, welche reizend auf das verlängerte Mark wirken können; Kompression des Pons und der Medulla oblongata (Lépine), verschiedene Erkrankungen des Cervicalmarkes selbst. So führt z. B. Portal einen Fall an, wo eine Induratio cartilaginosa des Cervicalmarkes und eine circumscriphte Meningitis dieser Gegend gefunden wurde, welche zum Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplex führte. Berühmt ist der Fall von Neubürger und Edinger, in dem der Morgagni-Adams-Stokessche Symptomenkomplex bei ganz gesundem Herzen durch eine isolierte Erkrankung des Hemmungsapparates hervorgerufen war, nämlich durch einen Varix der Oblongata, welcher die Accessoriuswurzeln resp. die von ihm stammenden Vagusfasern reizte. Höchst interessant ist der Fall von Brissaud, wo ein Gumma im mittleren Kleinhirnschenkel den Symptomenkomplex auslöste. Bemerkenswert ist dabei der Erfolg der Operation. Es wurde in der Parietalgegend eine Öffnung zur Verminderung des intracraniellen Druckes gemacht. Der Patient schien vollkommen genesen. Die Krankheitserscheinungen verschwanden, der Puls stieg wieder auf 72. Nichtsdesto weniger kehrten mehrere Wochen später die Erscheinungen zurück und der Patient starb. Die Obduktion bestätigte die Diagnose Brissauds.

Zu der vierten Gruppe gehören Nephritiden mit urämischen Zuständen, obgleich hier bemerkt werden muß, daß Nephritis, resp. Urämie als solche nicht als Ursache des Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes angesehen werden kann, denn in solchen Fällen sind das Herz und die Gefäße mitaffiziert.

Die fünfte und letzte Gruppe umfaßt Fälle, wo trotz des Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes der anatomische Befund bei der Obduktion negativ war. Jedoch, wie schon oben auseinandergesetzt, bleibt es immer fraglich, ob diese Fälle in der Tat als solche mit negativem Befunde jedes anatomischen Substrats entbehren. Ohne diese Gruppe gänzlich zu verwerfen, will ich nur erwähnen, daß die hierher gehörigen Fälle nicht häufig sind.

Ätiologie. Bei der Mannigfaltigkeit der anatomischen Befunde ist es klar, daß von einer einheitlichen Ätiologie keine Rede sein kann. Deswegen spricht man in einzelnen Fällen von Infektionen, hauptsächlich luetischer Natur, Intoxikationen, Nikotinismus, Alkoholismus, Erkältung (Nephritis), Traumen usw. Schließlich bleibt aber doch eine Reihe von Fällen, wo wir nicht einmal auf solche allgemeinen ätiologischen Momente zurückgreifen können.

Pathologische Physiologie. Wie anfangs erwähnt, bilden Bradycardie, Dysrhythmie der Vorhöfe und Kammern, epileptoide oder

apoplektiforme Anfälle eine Trias, die als Kardinal-Symptome des Morgagni-Adams-Stokesschen Syndroms aufgefaßt werden müssen.

Was die Bradycardie*) betrifft, so wird bei Erwachsenen der Puls, als bradycardisch bezeichnet, dessen Schlagzahl unter 60 in der Minute herabsinkt (Truffet, Ozanam, Riegel etc.). Bei einer Besprechung der permanenten Bradycardie müssen zwei Zustände unterschieden werden: echte Bradycardie, wo es sich um Verlangsamung der Zahl der Contractionen des Herzens in toto handelt, und die nach Hering sogenannte Ventrikelbradysystolie, ein Herzzustand, bei welchem nur die Kammern abnorm langsam schlagen, während die Vorhöfe den normalen Rhythmus einhalten. Die „Herzbigeminie“, oder richtiger Ventrikel-extrasystolie, bei welcher weniger Pulsschläge als Herzcontractionen resp. Ventrikelcontractionen beobachtet werden können, fällt nicht unter den Begriff der Bradycardie, aber sie kann bei demselben Patienten zugleich mit echter Bradycardie auftreten. Wie aus der Symptomatologie hervorgeht, werden bei dem Morgagnie-Adams-Stokesschen Symptomenkomplex beide Zustände beobachtet — Bradycardie und Kammerbradysystolie.

Sowohl durch das Experiment, als durch die Beobachtung am Krankenbette ist bekannt, daß Bradycardie bedingt sein kann:

1. durch Ursachen, die auf das Vaguscentrum wirken,
2. durch Erregung des Vagusstammes nach seinem Austritt aus der Medulla,
3. durch Ursachen, welche den Herzmuskel selbst schädigen.

Experimentell werden diese drei Gruppen nach ihrer Reaktion auf Atropin und Durchschneidung der Vagi unterschieden. Es wird nämlich die von der Reizung der Vaguscentra abhängende Bradycardie durch Atropininjektion oder Durchschneidung der Vagi zum Verschwinden gebracht. In Fällen, wo Bradycardie durch Erregung des Vagusstammes selbst bis zu seinen feinsten Endigungen im Herzen bedingt ist, verschwindet die Pulsverlangsamung nach Anwendung des Atropins, während Vagotomie ohne Erfolg bleibt. Handelt es sich um cardiogene Bradycardie, so wird diese weder durch Atropininjektion, noch durch die Vagotomie behoben. Alle bis jetzt bekannten Fälle von Bradycardie bei der Morgagni-Adams-Stokesschen Krankheit gehören zu der ersten und dritten Gruppe. Es ist nur ein Fall von Zurhelle publiziert, in welchem die Erscheinungen des Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes scheinbar eine Affektion des Vagusstammes gebunden waren. Es handelte sich um einen erwachsenen Mann, bei welchem während einer fieberhaften Krankheit in der zweiten Woche starke Schmerzen in der Höhe des linken oberen Schildknorpels eintraten. Die Schmerzen gingen später auf die rechte Seite über. Das Schlucken war durch Schmerzen erschwert. Die Schmerzen nahmen bei Druck nach der

*) Es werden nur die Bradycardien besprochen, bei welchen das Entstehen des Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomencomplexes beachtet ist. Alle anderen Arten von Pulsverlangsamung kommen hier nicht in Betracht.

Wirbelsäule hin zu. Die Stimme war rein, der laryngoskopische Befund erwies sich als normal. Im weiteren Krankheitsverlauf trat Herzklopfen ein, der Puls wurde unregelmäßig, sank auf 36 in der Minute, es traten Schwindelanfälle auf, die später Ohnmachtsanfällen Platz machten, klonische Krämpfe stellten sich ein. Gelegentlich einer Lungenentzündung kam es zu einer doppelseitigen Recurrensparese mit Heiserkeit. Der Kranke genas nach einiger Zeit, es blieb nur die Heiserkeit bestehen. Die Herz- und Gehirnerscheinungen verschwanden. Dieser Fall wird gewöhnlich als Beispiel des Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes auf der Basis einer Affektion des Vagusstammes angeführt. Klinisch geben die Krankheitserscheinungen das genannte Syndrom vollständig wieder. Da aber in diesem Falle kein anatomischer Beweis dafür erbracht ist, kann die angeführte Pathogenese nur als wahrscheinlich, aber nicht als sicher angesehen werden.

Die cardiogene Bradycardie bildet bei Herzkrankheiten kein häufiges Symptom. Riegel hat unter 392 Fälle verschiedener Erkrankungen des Herzens 21 mal Bradycardie notiert. Relativ am häufigsten beobachtet man sie bei Erkrankungen des Myocards, insbesondere bei Fettdegeneration. Sie scheint an Schwäche und Unterernährung des Herzmuskels gebunden zu sein. Ähnlichen Ursprungs (d. h. Unterernährung, doch mit akuter Entstehung) mag die mit Ohnmachtsanfällen verbundene Bradycardie bei jugendlichen gesunden Individuen infolge körperlicher Überanstrengungen sein (v. Leyden). Hierbei dürfte vielleicht die herzsystolische Schwäche eine Rolle spielen. Bradycardie ist als seltene Erscheinung bei Coronarsclerose beschrieben. Als paroxysmal mit Bewußtseinsverlust ist sie auch bei den Thrombosen und Embolien der Kranzarterien beobachtet. Hier kann auch die Bradycardie, der man öfters bei Urämie begegnet, erwähnt werden. Ihre Entstehung beruht auf erhöhtem Blutdruck, auf der Wirkung toxischer Substanzen auf das Gehirn, vielleicht auf den Herzmuskel selbst.

Die neurogene Bradycardie wurde im Anschluß an Traumen der Halswirbelsäule beobachtet, und es ist ein gewisses Verdienst von Charcot, die Ursache der von ihm beobachteten Fälle von Pulsverlangsamung mit Ohnmachtsanfällen — „*Pouls lent permanent avec attaques syncopales et épileptiformes*“ per analogiam auf Reizerscheinungen gewisser Gebiete des Cervicalmarkes bezogen zu haben. Der bekannte französische Kliniker hält es für wahrscheinlich, „daß das Phänomen des permanent langsamen Pulses unter gewissen Umständen mit all seinen Störungen als Folge einer Erkrankung im Cervicalmark wird auftreten können, wo von irgend einer traumatischen Erkrankung nicht die Rede ist“.

Die Herzaffektion als primäre Ursache des langsamen Pulses stellt Charcot garnicht in Abrede; im Gegenteil, er erkennt sie auch als ätiologisches Moment an.

Ein anderer französischer Kliniker, Huchard, vertritt einen vermittelnden Standpunkt zwischen der rein cardiogenen und rein bulbären Auffassung des Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplexes,

indem er eine gleichzeitige Sclerose der Coronar- und der Hirngefäße (forme cardio-bulbaire) als wahrscheinlich annimmt. Die Erkrankung der Hirngefäße bedingt eine zu geringe Ernährung der Medulla oblongata, dadurch werden die in ihr gelegenen Centra gereizt, zur gleichen Zeit führt die Coronarsclerose zu einer Unterernährung des Herzmuskels, wodurch die Blutversorgung der Medulla oblongata sich noch mehr verschlechtert. Für eine gewisse Reihe von Fällen scheint die Hypothese von Huchard plausibel zu sein, aber es gibt, wie man schon aus dem anatomischen Befunde der zur Obduktion gekommenen und auch bei wiedergenesenen Patienten schließen kann, Fälle, wo sie nicht ausreichend ist.

Zur Unterscheidung des Ursprungs des permanent verlangsamten Pulses mit seinen Folgen kann man sich des Verfahrens von Czermak und der Wirkung des Atropins bedienen. Wirkt mechanische Reizung des Vagus durch Druck verlangsamend und Atropininjektion (Dehio) beschleunigend auf die Herzaktion, so liegt die Ursache der Bradycardie außerhalb des Herzens. Bleiben beide ohne Wirkung, dann ist die Pulsverlangsamung cardio-musculären Ursprungs.

Was die atrio-ventrikuläre Dysrhythmie anbetrifft, so kann sie durch zweierlei bedingt sein:

1. durch zeitweiligen Ventrikel-Systolenausfall,
2. durch die Atrio-ventrikuläre Dissoziation.

Der zeitweilige Ventrikelsystolenausfall kann neurogenen und cardialen Ursprungs sein. Dieser Satz wird durch das von H. E. Hering angeführte Beispiel schön illustriert. Es wird nämlich Ventrikelsystolenausfall infolge dyspnoischer centraler Vaguserregung bei einem curarierten Tier beobachtet. Bei Aussetzen der künstlichen Respiration nach Durchschneidung beider Vagi, bei fortdauernder Erstickung des Tiers, sistiert auf einige Zeit dieser Ventrikelsystolenausfall, um etwas später wieder aufzutreten. Ventrikelsystolen können ausfallen bei Reizung der Vagi (Arloing), und bei Reizung der Scheidewandnerven (Hoffmann), weil dadurch die Überleitung der Erregung vom Vorhof zum Ventrikel vorübergehend gehemmt wird (Engelmann, Hoffmann, u. a.).

Daß der Vagusversuch auch beim Menschen Ventrkeilsystolenausfall bewirken kann, wird von Hering und seinem Schüler Rihl damit bewiesen, daß sie durch Vagusdruckversuch Ventrikelsystolenausfall hervorrufen, bzw. verstärken und den vorhandenen Ventrikelsystolenausfall durch Atropininjektion zum Verschwinden bringen konnten. Die Atropininjektion hat in demselben Fall die Vorhofsfrequenz kaum beeinflußt. Zeitweiliger Ventrikelsystolenausfall ist noch unter anderen Bedingungen möglich, die ebenso experimentell verfolgt werden können. Am Frosch-(Straub) und Säugetierherzen (Hering) wurde bei Vergiftung der Herzen mit verschiedenen Giften außer anderen Erscheinungen auch Ventrikelsystolenausfall beobachtet. Dieser Ventrikelsystolenausfall bezieht sich auf eine Verlängerung der refractären Phase des Ventrikels. Unter gewissen Bedingungen kommt es, wie aus diesen Versuchen her-

vorgeht, zu einer pathologischen Verzögerung des Restitutionsprozesses in der Ventrikelmuskulatur. Die Schnelligkeit der Erholung der Kammermuskulatur differiert von der der Vorhofmuskulatur. Infolge der Verlängerung der refractären Phase trifft der von der Vorkammer zur Kammer kommende Reiz letztere in dem zur Contraction unfähigen Stadium und erst der nachkommende Reiz löst eine Kammercontraction aus. Die Verlängerung der refractären Phase kann allmählich wachsen, so daß die Kammermuskulatur nur jede zweite, dritte etc. vom Vorhof kommende Erregung mit einer Systole beantworten kann. Auf diese Weise kann sich ein dauernder Ventrikelsystolenausfall entwickeln.

Für die Entstehung zeitweiligen Ventrikelsystolenausfalls ist noch eine Erklärung möglich, die sich auch auf einen experimentellen Beweis stützt. Durchtrennt man nämlich die Muskulatur des Schildkrötenherzens in der Atrioventrikulargrenze (Gaskell) zum Teil, oder klemmt man mittels einer besonders konstruierten Klammer das Hissche Bündel beim Hunde (Erlanger, Tabora) ab, so kommt es zuerst zu Ventrikelsystolenausfall und bei stärker angezogener Klammer zur vollen atrioventrikulären Dissoziation. Wird das Übergangsbündel nicht allmählich, sondern rasch abgeklemmt, oder durch Schnitt mit dem Messer durchtrennt, so erzielt man atrioventrikuläre Dissoziation ohne vorangehenden zeitweiligen Ventrikelsystolenausfall. Kammern und Vorkammern fangen an unabhängig voneinander in ungleichem Tempo zu schlagen, wobei die Kammern seltener, als die Vorhöfe sich kontrahieren.

Diese experimentellen Grundlagen erlauben folgende Sätze aufzustellen:

1. Zeitweiliger Ventrikelsystolenausfall kann durch eine Funktionsstörung des Übergangsbündels bedingt sein.
2. Zeitweiliger Ventrikelsystolenausfall kann durch Vaguserregung bedingt sein und durch Vaguslähmung aufgehoben werden.
3. Zeitweiliger Ventrikelsystolenausfall kann durch Ungleichheit in der Dauer der refractären Phase der Kammern und Vorkammern bedingt sein.
4. Vollständige atrioventrikuläre Dissoziation beruht auf Aufhebung der Funktion des Übergangsbündels.
5. Wie bei vollständiger Dissoziation, so schlagen auch bei länger dauerndem Ventrikelsystolenausfall die Kammern langsamer als die Vorkammern. In beiden Fällen ist Kammerbradysystolie im Vergleich zu dem Vorkammertempo vorhanden.

Für die Unterscheidung dieser beiden Zustände ist maßgebend das Vorhandensein oder Fehlen der Ventrikelauslösung. Es schlagen nämlich bei Aufhebung der Funktion des Übergangsbündels sowohl die Vorhöfe, wie auch die Ventrikel automatisch, ohne sich um einander zu kümmern, während in Fällen von zeitlicher Verschiedenheit der refractären Phasen beider Herzabteilungen die Kammern nicht automatisch schlagen, sondern nur (seltener als normal) auf den von oben

kommenden Reiz antworten. So rein, wie es hier geschildert ist, kann die Trennung in der Klinik kaum durchgeführt werden. Am häufigsten ist die Kombination der Aufhebung der Überleitung, sei es durch bulbäre Erkrankung mit Reizung des Vagus, sei es durch Schädigung des Übergangsbündels mit Ungleichheit der refractären Perioden beider Herzabteilungen.

In der Physiologie ist die Erscheinung der „Blockierung“ der Vorhoffssystemen von Gaskell Herzblock genannt worden. Dieser Name kann auch für die Klinik des Morgagni-Adams-Stokesschen Syndroms beibehalten werden, oder man kann sich auch der Namen Dysrhythmie, Dyssynergie oder Asynergie bedienen.

Von diesen experimentellen Ergebnissen ausgehend, kommen also folgende Möglichkeiten der Entstehung der Funktionsstörungen des Herzens bei Morgagni-Adams-Stokesscher Krankheit in Betracht:

1. Einfüsse des Nervus vagus.
2. Erkrankungen des Übergangsbündels.
3. Abnorme Beschaffenheit der Kammermuskulatur, wodurch ihre Contractilität stark geschädigt ist.

Um nun wieder zu den auscultatorischen Erscheinungen zurückzukehren, so können diese auf folgende Weise erklärt werden. Die Vorhöfe und Ventrikel kontrahieren sich automatisch, jeder der genannten Herzabschnitte hat seinen eigenen Rhythmus; deshalb fällt die Kontraktion der Vorhöfe in verschiedene Zeiten der Ventrikelkontraktionen. Kontrahiert sich der Vorhof zur Zeit, wo die Ventrikelkontraktion begonnen und der erste Ton schon erklingen ist, während die Klappen der Aorta und Art. pulmonalis noch nicht geschlossen sind (also vor dem zweiten Ton), so tritt eine Spaltung des ersten Tones ein, wobei die zweite Hälfte des ersten Tones auf der Kontraktion des Vorhofes beruht. Wenn aber die Vorhofskontraktion unmittelbar der Ventrikelkontraktion vorhergeht, so hat die Spaltung des ersten Tones einen prä-systolischen Charakter. Je mehr die A_s und V_s sich einander nähern, desto mehr verkleinert sich das Intervall zwischen dem prä- und systolischen Tone, bis dann, wenn die A_s und V_s zusammenfallen, der außerordentlich laute erste Ton, der „Kanonenton“, entsteht. Gleichzeitig kommt es zu einer wesentlichen Vergrößerung der a-Welle im Phlebogramm. Der laute Ton hängt davon ab, daß die Schallerscheinungen infolge gleichzeitiger Kontraktion der Vorhöfe und Ventrikel sich summieren. Da bei der Kontraktion der Vorhöfe die Atrioventrikularklappen geschlossen sind, so kann sich der rechte Vorhof nur in die Vene entleeren, daher die öfters vorkommende Vergrößerung der betreffenden Welle im Phlebogramm. Unter diesen Umständen wird die ganze präcordiale Gegend stärker erschüttert und der Herzspitzenstoß kann merkbarer werden. Daß das Stärkerwerden des Herzspitzenstoßes auf der Summation der Kontraktion beider Herzhälften, aber nicht auf Vergrößerung der Ventrikelkontraktionen beruht, läßt sich daraus schließen, daß die korrespondierenden Arterienpulse nicht vergrößert erscheinen.

Was den zweiten Ton betrifft, so kann derselbe zerrissen sein oder es kann sich zu ihm noch ein dumpfer postdiastolischer Ton hinzugesellen. Beides beruht darauf, daß die Vorhofskontraktion sich bald nach der Schließung der Semilunarklappen abspielt.

Eine ähnliche Anschauung über die Entstehung der auscultatorischen Vorgänge am Herzen vertritt auch Strajesko.

Was die Erscheinungen von seiten des Nervensystems betrifft, so ist seit Versuchen von Kußmaul und Tenner bekannt, daß lokale Anämie des Gehirns, hervorgerufen durch Unterbindung der Carotiden und Vertebralarterien, allgemeine Konvulsionen erzeugt.

Naunyn hat bei zwei Arteriosclerotikern sofort nach Digital-kompression der Carotiden am Halse Bewußtlosigkeit, Pulsverlangsamung, aussetzende Atmung und bald darauf Zuckungen in allen Extremitäten gesehen.

Diese Beobachtung bestätigt die noch von älteren Autoren ausgesprochene Vermutung, daß die Nervenerscheinungen des Morgagni-Adams-Stokesschen Syndroms durch Anämisierung des Gehirns resp. des Bulbus hervorgerufen werden.

Kein einziges der oben geschilderten Symptome erklärt allein genommen den Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplex, kein einziges ist pathognomonisch für das Krankheitsbild. Man begegnet öfters Bradycardien, wo keine Spur dieses Syndroms vorhanden ist. Mehrere Kliniker (Laennec, Bouillaud, C. Gerhardt, Germain Sée usw.) haben auch atrioventrikuläre Dissoziation, bei welcher die Vorkammern sich öfter kontrahierten als die Kammern, beobachtet, doch war diese Dissoziation keineswegs mit dem Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplex identisch. Dasselbe gilt auch von den cerebralen Erscheinungen. Es müssen alle Symptome zusammentreffen, damit das genannte Syndrom zum Ausdruck kommt. Deswegen muß eine Pathogenese gefunden werden, die nicht nur einzelne Symptome erklärt, sondern die alle einzelnen Pathogenesen umfaßt. Auf diese Weise können beim Zusammenfassen aller klinisch-anatomischen Bilder zwei klinische Typen unterschieden werden:

1. der neurogene oder richtiger der bulbäre Typus, der Typus von Morgagni, später durch Charcot ausgezeichnet geschildert, und
2. der cardiale Typus von Adams-Stokes.

Neurogener Typus. Der Sitz der Krankheit befindet sich im centralen Nervensystem. Die Affektion kann verschiedener Natur sein, kann in verschiedenen Gebieten des Nervensystems lokalisiert sein, kann verschiedene Ausdehnung haben.*) Wichtig ist für die Pathogenese der Reiz, der auf den Kern des X Nervenpaares ausgeübt wird. Es entsteht auf diese Weise Bradycardie im Ruhezustand. Der Bulbus mit seinen verschiedenen Centren bekommt weniger Blut als in der

*) S. zum Vergleich die obigen Auseinandersetzungen.

Norm. Kommt der betreffende Mensch auf irgendwelche Weise, sei es durch Gemütsbewegung oder muskuläre Anstrengung oder sonstwie aus dem Ruhestande, so muß der Organismus sich neuen Bedingungen anpassen, er muß seine Reservekraft in Anspruch nehmen; letztere aber fehlt. Die Blutversorgung des Gehirns genügt nur zu seiner Ernährung im Ruhezustand. Bei wachsender Anforderung an die Blutversorgung kann das Blut nicht mehr in genügender Menge herbeigeschafft werden und infolgedessen kommt es zu einer Unterernährung des Bulbus, des Gehirns. Bei der Unterernährung werden verschiedene Centra und primo loco das der Vagi gereizt, es kommt zu Vergrößerungen der ohnehin langen Herzpausen, es kommt zum Aussetzen der Herzschläge, oder auch manchmal der Ventrikelcontractionen allein, analog der beim Tierexperimente beobachteten Erscheinung, daß bei Reizung des Vagus die Frequenz der Kammerschläge in höherem Maße, als die der Vorkammern abnimmt (Hunt u. Harrington.) Es entsteht eine Art von intermittierendem Hinken der Medulla oblongata resp. des Vagus. Infolge Verzögerung der Herztätigkeit steigert sich die bulbäre Ischämie, es wird das vasomotorische und respiratorische Centrum erregt. Außer der Anämie des respiratorischen Zentrums beeinflußt noch der Vagus direkt die Atmung, da er auf die Zahl der respiratorischen Bewegungen hemmend wirkt. Infolge Verlangsamung der Herzschläge und der damit verbundenen relativen O-Armut und CO₂-Überladung des Blutes wird der Herzmuskel schlechter ernährt, und diese Schädigung wird noch gesteigert durch Verminderung des Blutzufusses in die Coronararterien infolge der zunehmenden Bradysystolie. Es erscheinen Atembeschwerden, es kommt zu Zuckungen zuerst im Gebiete des Facialis und weiter bei steigender Anämie des Gehirns zu epileptoiden und apoplektiformen Anfällen, Bewußtseinsverlust — mit einem Worte: der Wirkung der primären bulbären Ischämie auf das Vaguscentrum und vermittelt des Vagus auf das Herz folgt eine umgekehrte Wirkung des Herzens auf das Gehirn. Es entsteht ein eigenartiger Circulus itiosus, indem Ursachen und Wirkung sich eng verwickeln. Vortrefflich schildert Claude Bernard den Zusammenhang zwischen Gehirn und Herz: „La Syncope est due à la cessation momentanée des fonctions cérébrales par suite de l'interruption de l'arrivée du sang arteriel dans le cerveau . . . Le coeur et le cerveau se trouvent des lors dans une solidarité d'actions réciproques des plus intimes, actions, qui se multiplient et se resserrent d'autant plus que l'organisme devient plus développé et plus délicat.“

Bemerkenswert ist die noch von Morgagni beschriebene Erscheinung. Ehe es zur Entwicklung des ganzen Symptomencomplexes kommt, müssen mehrere Pulse aussetzen, muß die Bradycardie sich vergrößern. Morgagni schreibt selbst:

„Ea autem perpetua a pluribus jam mensibus raritas; quotiescumque insultus imminabant, vel multo major percipiebatur, ut ex hoc ejus incremento nunquam fallerentur Medici, si instantem praedicerent insultum.“

Beobachtungen späterer Autoren bestätigen Morgagnis Satz: Es fallen meistens 3—5 Herzsystemen resp. Ventrikelsystemen aus, bevor das allgemeine Syndrom ausbricht. Dies ist auch verständlich. Das Aussetzen einer Systole macht gewöhnlich Schwindel, subjektive Empfindungen, es führt noch nicht zu einer allgemeinen Anämisierung des Gehirns. Aus der Zahl der aussetzenden Systemen resp. aus dem Grade der bulbären und medullären Anämie erklärt sich auch der Grad des Anfalles, erklärt sich die lange Stufenleiter der Erscheinungen.

2. Cardiogener Typus. In den Fällen dieser Gruppe wird die anatomische Grundlage des Syndroms auf das Herz sensu stricto übertragen. Das Gehirn, seine Gefäße sind gesund, „krank“ ist nur das Herz selbst.

Experimentell ist festgestellt, daß Abklemmung, Reizung der Scheidewandnerven und Zerschneidung des Übergangsbündels zum Ausfallen der Ventrikelsystemen und zur vollen atrioventrikulären Dissoziation führen kann, daß bei Vergiftung auch Dysrhythmie eintritt infolge Verlängerung der refractären Phase der Ventrikel.

Klinische Fälle können gemäß dieser experimentellen Unterlage auf zwei Gruppen verteilt werden. Zu der ersten gehören Fälle mit Erkrankungen des Übergangsbündels, zu der zweiten gehören Fälle mit vorwiegender Erkrankung der Kammermuskulatur. Letzte Annahme kann, obgleich vorläufig keine anatomischen Beweise vorliegen, doch nicht als in der Luft hängende Hypothese aufgefaßt werden. Das Herz resp. die Wände seiner verschiedenen Höhlen müssen mikroskopisch in Serienschnitten untersucht werden. Wo das geschah, wurde konstatiert, daß krankhafte Prozesse sich durchaus nicht immer gleichmäßig auf verschiedene Herzabschnitte ausbreiten. So fand z. B. Radasevsky in seinen genau untersuchten Fällen myocarditische Erscheinungen hauptsächlich in den Vorkammern. Es kann auch das Umgekehrte vorkommen. Der krankhafte Prozeß wird seinen Sitz hauptsächlich in den Kammern finden, während die Vorkammern und das Übergangsbündel gewissermaßen gesund sind. Auf diese Weise wird die refractäre Phase der Ventrikelmuskulatur größer sein im Vergleich zu der der Vorhofmuskulatur, weshalb die Zeit $A_s - V_s$ sich bei jeder Herzcontraction vergrößern wird, bis gewisse A -Systemen nicht mehr von entsprechenden V -Systemen gefolgt werden. Meistenteils sind aber wahrscheinlich beide Herzteile (Übergangsbündel und Ventrikel) getroffen. Dieser Schluß läßt sich aus folgendem Grunde machen: bei vollständiger Schädigung des Übergangsbündels stellt sich volle Dyssynergie, volle Dissoziation ein. Die Kammern kümmern sich um den Rhythmus der Vorkammern nicht, sie arbeiten vollständig automatisch und unabhängig. Die Zahlen der Vorhof- und Ventrikelcontractionen stehen in keinem einfachen multiplen Verhältnis. In Fällen, wo der krankhafte Prozeß hauptsächlich in der Ventrikelmuskulatur lokalisiert ist, kann der Vorkammerrhythmus gewissermaßen den der Kammer beherrschen und das Verhältnis der Contractionen beider Herzabtei-

lungen wird, wenn nicht immer als einfaches Multiplum, so doch in annähernd abgerundeten Zahlen ausgedrückt werden können. Bei Verteilung des krankhaften Prozesses auf das Übergangsbündel und die Ventrikelmuskulatur wird das Verhältnis der Contractionen sich kaum einem gewissen Multiplum nähern, was man in der Tat in manchen beobachteten Fällen bemerken kann.

Der Ausbruch des Syndroms ist ähnlich dem des neurogenen Typus aus dem Grunde, weil die Beziehungen des Gehirns und des Herzens außerordentlich intim sind. Auf irgendwelche Weise versagt bei vergrößerten Anforderungen an die Herzarbeit das Herz, so entsteht bulbo-cervicale Anämie mit allen ihren Folgen. Oder das Primum movens zum Anfalle kann auch vom Gehirn aus gehen, indem z. B. der Anfall infolge eines Reflexes auf den Vagus einsetzt und vermittels des Pneumogastricus sich Herzerscheinungen mit nachfolgenden Gehirnerscheinungen einstellen. Der Vagus kann seine Wirkung auf die Bradycardie resp. Kammerbradysystolie auch bei voller Dissoziation, also auf die automatisch schlagenden Kammern üben, genau wie es das Tierexperiment zeigt (Bayliss u. Starling, Hering, Rihl). Wichtig ist die Beobachtung, daß die automatisch schlagenden Kammern nach einer Vagusreizung später zu ihrem ursprünglichen Rhythmus zurückkehren als die Vorkammern. Damit kann teilweise erklärt werden, daß die schwersten publizierten Fälle vom Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplex mit einer Läsion des Übergangsbündels verbunden waren, wobei der Vorhofsrythmus den der Kammern keineswegs beherrschen konnte, und wo infolge des eben Gesagten der automatisch schlagende Ventrikel wieder mit Mühe seinen normalen Rhythmus gewinnt. Gerade in solchen Fällen erscheint der Puls oft arhythmisch.

Eine gewisse Rolle bei Entstehung des Anfalles können die Vasomotoren spielen. Ähnlich wie bei intermittierendem Hinken in der Pathogenese des Hinkens die Vasomotoren eine gewisse Rolle spielen, ähnlich wie bei Ausbruch der Angina pectoris die Vasomotorenbeteiligung mit zum Syndrom gehört, so scheinen auch die Vasomotoren eine gewisse Rolle beim Auslösen des Anfalles des Morgagni-Adams-Stokesschen Syndroms zu spielen. Mit Vasomotorenkrampf können leichte Fälle vom Morgagni-Adams-Stokesschen Symptomenkomplex erklärt werden, in welchen weder Arteriosclerose noch irgendwelche andere Kreislaufshindernisse vorhanden sind.

Was das Auftreten des Symptomencomplexes bei Nephritis betrifft, so ist zu bemerken, daß in einem gut beobachteten Falle (Krause) eine Granularatrophie beider Nieren und nur spärlich beginnende Arteriosclerose der kleinen Herzarterien gefunden wurde. Das Hissche Bündel war in diesem Falle nicht untersucht worden, und gerade in diesem Falle, wo Sclerose der kleinen Herzarterien bestand, wäre es wichtig gewesen, festzustellen, ob nicht gerade die das Bündel versorgenden Äste vom Prozeß affiziert waren. Diese Vermutung ist um so plausibler, da Nieraffektion allein oft zu Urämie, aber nicht zum Morgagni-Adams-Stokesschen Syndrom führt.

Fälle, wo außer in den Nieren auch in anderen Organen (Herz, Gefäße) Veränderungen gefunden wurden, sind nicht auf Nierenerkrankungen allein zurückzuführen. Diese können eine gewisse Rolle spielen insofern, als infolge urämischer Erscheinungen der Druck wächst, der Puls sich verlangsamt und damit disponierende Bedingungen zum Ausbruch des Anfalles geschaffen werden.

Der Verlauf ist außerordentlich verschieden. Einige der beschriebenen Fälle sind zur Genesung gekommen (Schuster, Hoffmann). Dabei scheint es sich um eine infektiöse Myocarditis gehandelt zu haben, die sich zurückgebildet hat. Die Dauer der anderen war verschieden: von Monaten, gerechnet vom Beginn der Beobachtung, bis zu mehreren Jahren. Das Maximum war etwa 13 Jahre.

Diagnose. Diese bietet keine besonderen Schwierigkeiten. Im differentiell-diagnostischen Sinne spielen eine gewisse Rolle Apoplexie, Urämie und Epilepsie. Für die Unterscheidung der Apoplexie ist wichtig die gewissermaßen rasche Wiedererholung nach dem Anfall ohne Paralyse der Gliedmaßen und der Hirnnerven. Die Diagnose der Urämie ergibt sich aus der Untersuchung des Harns. Mehr Schwierigkeiten bietet die Ausschaltung der Epilepsie. Aber auch hier ist der Status postepilepticus des Patienten ausschlaggebend, das Vorhandensein der permanenten Bradycardie usw. Schwierig, ja oft unmöglich ist eine richtige Erkennung der Ursachen der „echten“ Affektion. Alle Symptome, die auf irgendwelche Lokalaffektionen hinweisen, müssen strengstens beobachtet und berücksichtigt werden. Das Atropinverfahren und der Czermaksche Druckversuch sind nicht zu vergessen.

Die Prognose ergibt sich aus dem Grundleiden: Neoplasmen führen zu raschem Tod, Gummata im Herzen und im Gehirn geben bei rechtzeitiger Einleitung der spezifischen Therapie eine wesentlich günstigere Prognose. Die Prognose des Krankheitssyndroms bei Myocarditis, Arteriosclerosis usw. fällt mit der Prognose der zugrunde liegenden Affektion zusammen.

Therapie. Wo es möglich ist, muß die Therapie kausal sein (Hg, J, chirurgische Eingriffe). Während der Anfälle selbst kann Sauerstoff angewendet werden; so hat A. Hoffmann von O-Behandlung Erfolg gehabt.

Wenn wir die Verschiedenheit des Krankheitsbildes, die Mannigfaltigkeit der Krankheitserscheinungen, den Mangel an Einheit in pathologisch-anatomischer Hinsicht überblicken, so ist es ohne weiteres klar, warum das ganze Bild unter dem Titel Morgagni-Adams-Stokesscher Symptomenkomplex, nicht Morgagni-Adams-Stokessche Krankheit erscheint.

Es fehlt an Einheit sowohl in bezug auf die pathologisch-anatomischen Erscheinungen, als auch in pathogenetischer Hinsicht, so daß man nicht von einer einheitlichen Krankheit, sondern nur von einem Symptomenkomplex sprechen kann.

III. Über Digitalistherapie.

Von

Albert Fraenkel-Badenweiler-Heidelberg.

Inhaltsübersicht.

Literatur.

A. Theoretischer Teil.

1. Historisches:
 - a) Withering.
 - b) Spätere Ärzte.
2. Begriff der Digitalistherapie im weiteren Sinne.
3. Die Indikationsstellung. Die neue Indikation bei akuter Herzinsuffizienz.
4. Die typische Digitaliswirkung am Herzkranken.
5. Die Tierversuche und die Blutdrucksteigerung durch Digitalis.
6. Theorie der Digitaliswirkung am Herzkranken.
7. Die „Indikatoren“ der Digitaliswirkung:
 - a) Die Amplitudenvergrößerung.
 - b) Die Diurese.
 - c) Die Pulsverlangsamung.

B. Praktischer Teil.

8. Die wechselnde Wirksamkeit der Digitalisblätter und die physiologische Wertbestimmung.
9. Therapeutische und toxische Wirkung. Die Kumulation.
 - a) Tierversuche.
 - b) Erfahrungen am Menschen.
10. Die verschiedenen Arten von Digitaliskuren:
 - a) Kuren mit und Kuren ohne Kumulation.
 - b) Dauernde Wirkung einmaliger intravenöser Dosen.
 - c) kleine, lang fortgesetzte Dosen („Chron. Digitalistherapie“).
 - d) Zusammenfassende Vorschläge über die Art der Kuren:
 1. Interne Medikation unter Führung der Indikatoren.
 2. Einmalige intravenöse Strophanthininjektion.
 3. wiederholte intravenöse Strophanthininjektion.
 4. Diagnostische Bedeutung der Digitalismedikation.
11. Die verschiedenen Wege der Einverleibung.
12. Die verschiedenen Präparate:
 - a) reine Körper (Strophanthin, Digitalin, Digitoxin, Digalen).
 - b) galenische Präparate (Dialysate, Tinkturen, Infuse, Pulver).

Literatur.

1. van Aubel, Sur un nouveau mode d'emploi de la digitoxine et de la strophanthine dans les cas graves de faiblesse cardiaque. Bull. de l'acad. royale de med. de Belgique. IV. Serie, 8, année 1894. S. 642 (Séance du 27. oct. 1894).

2. Brandenburg. Über die Eigenschaft des Digitalins in nicht tödlicher Gabe, die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels für künstliche Reize vorübergehend zu mindern. Zeitschr. f. klin. Med., 53, 1904. S. 255.
3. Bühner, Untersuchungen über die Wirksamkeit einiger toxischer Fluidextrakte, Inaug.-Diss., Basel 1900.
4. Cloetta, Über Digalen (Digitoxinum solubile Cloetta). Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 33.
5. — Über das Verhalten des Digitoxins im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 54, 1906.
6. — Über die Kumulativwirkung der Digitalis. Münchner med. Wochenschr. 1906, Nr. 47.
7. Corin, Therapeut. Wochenschr. 1895, Nr. 32.
8. Deucher. Über die Wirkung des Digitalinum verum bei Zirkulationsstörungen. I—III. Arch. f. klin. Med., 62, 1896.
9. Eichhorst, Indikationen und Methodik der Digitalistherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 2.
10. Einhorn, Über die Anwendung der Digitalis bei Erkrankung des Herzens. Samml. klin. Vortr. Nr. 312, 1901.
11. Eulenburg, Intramuskuläre Injektion von Digalen. Med. Klin. 1906, Nr. 6.
12. Fauconnet, Über Herzbigeminie nach Digitalisgebrauch. Münchner med. Wochenschr. 1904, Nr. 51, S. 2277.
- 12a. Fellner jun., Klinische Beobachtungen über den Wert der Bestimmung der wahren Pulsgröße bei Herz- und Nierenkranken. Arch. f. klin. Med., 88, 1907.
13. Focke, Über die jahreszeitl. Schwankungen in der Stärke der officinellen Folia digitalis. Therap. d. Gegenw. 1902, Jan.
14. — Was lehrt die med. Casuistik über die jahreszeitl. Schwankungen in der Stärke der officinellen Blätter? Zeitschr. f. klin. Med., 46, H. 5/6.
15. — Die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter. Arch. d. Pharm. 1903, Heft 2.
16. — Näheres über die physiologische Wertbestimmung der Digitalisblätter und über das Verhältnis des Giftwertes zum Digitoxingehalt. Arch. f. Pharm. 1903, Okt.
17. — Über den gleichmäßigen Wirkungswert von gut präpariertem und gut aufbewahrtm Digitalisblätterpulver. Therap. d. Gegenw. 1904, Juni.
18. — Zur physiologischen Werteinstellung der Digitalisblätter. Therap. d. Gegenw. 1904, Nov.
19. — Über die zweckmäßigste Form der Digitalisanwendung. Vortr. im Ver. der Ärzte Düsseldorfs. Ärztl. Rundschau 1904, (März).
20. — Über den prakt. Wert unserer Digitalistinktur. Deutsche Ärztezeitg. 1904, Juni.
21. — Über die bei der Digitaliswirkung beobachtete Kumulation und ihre Vermeidung. Med. Klin. 1905, Nr. 31.
22. — Welchen Wert haben Digitalisfroschversuche für die Praxis. Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 20.
23. — Über die Änderung der Arzneibuch-Vorschrift f. Digitalisblätter. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 1/2 öffentl. Sanitätsw., 32, Heft 1.
24. — Weiteres zur physiologischen Prüfung der Digitalisblätter. Arch. d. Pharm. 1907, Heft 9.
25. A. Fraenkel, Tonograph. Untersuchungen über Digitaliswirkung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XLI.
26. — Über die physiologischen Dosierungen von Digitalispräparaten. Therap. d. Gegenw. 1902, März.
27. — Vergleichende Untersuchungen über die kumulative Wirkung der Digitaliskörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 51, 1905.
28. — Über Digitaliswirkung am gesunden Menschen. Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 32.

29. Focke, Zur Digitalistherapie. XXII. Congr. f. innere Med. München 1906. (Über intraven. Strophanthintherapie.)
30. — Die medikamentöse Behandlung der akuten Herzinsuffizienz (zur intraven. Strophanthintherapie). Therap. d. Gegenw. 1907, Heft 2.
31. — u. Schwartz. Über intravenöse Strophanthininjektionen bei Herzkranken. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 57, 1906.
32. — Zur Frage der Kumulation insbesondere beim Digalen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm., 57, 1907, S. 123.
33. — Bemerkungen zur internen Digitalismedikation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 57, 1907, S. 131.
34. Gottlieb, (vgl. Sahli). Referat auf dem XIX. Kngr. f. innere Med. Berlin 1901. „Über Herzmittel und Vasomotorenmittel“ und folgende Diskussion.
35. — u. Magnus, Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 47, 1901.
36. — u. Magnus, Digitalis u. Herzarbeit. Ebenda, 61, 1903.
37. — Zur Theorie der Digitaliswirkung. Med. Klin. 1906, Nr. 37.
38. Groedel, Bemerkungen zur Digitalisbehandlung bei chron. Kreislaufstörungen. Verhandl. der XVIII. Kongr. f. inn. Med. 1899.
39. Haffter, Zur Anwendung des Digalen. Korrespondbl. f. Schweiz. Ärzte. 1905, Nr. 13.
40. Hasenfeld, Zur intravenösen Strophanthintherapie. Budapesti orvosi Ujsag. 1906, Nr. 51.
41. Hedinger, Neue Mitteilungen zur intravenösen Strophanthintherapie. Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 41.
42. von der Heide, Über die kumulative Wirkung des Digitalins u. Helleboreins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 19, 1885.
43. Hoepffner, Beiträge zur intravenösen Strophanthintherapie. Arch. f. klin. Med. 1908.
44. Huchard, Traité clinique des maladies du coeur. Paris 1899.
45. — Quand et comment doit on prescrire la digitale. Paris 1888.
46. — Digitale et digitaline. Bull. 15, 1906, S. 916. (Séance du 12. dec. et discussion.)
47. Jaquet, Über die pharmakologische Wirkung einiger Pflanzendialysate. Korrespondbl. f. Schweiz. Ärzte 1897, Nr. 11.
48. Keller, Schweiz. Wochenschr. f. Chemie u. Pharm., 1897. Nr. 26 u. ff.
49. Kiliani, Über Digitoxin und Digalen. Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 18, S. 886 u. ebenda Nr. 22.
50. M. Kochmann, Beiträge zur Wirkungsweise einiger Körper der Digitalisgruppe auf den Nerv. vagus. Arch. intern. de Pharm., 16.
51. Kottmann, Klinisches über Digitoxinum solubile Cloetta (Digalen). Ein Beitrag zur subcutanen und intravenösen Digitalistherapie. Zeitschr. f. klin. Med., 56, H. 1 u. 2, 1905.
52. — Zur Dosierung des Digalens bei intravenöser Anwendung. Nebst Bemerkungen über einen foudroyanten Todesfall durch intraven. Strophanthininjekt. Korrespondenzblatt für Schweiz. Ärzte 1907, Nr. 10.
53. Krehl, Die Erkrankungen der Herzmuskeln. Nothnagels Handb. der spez. Path. u. Therap., Wien 1901.
54. Kußmaul, Über lang fortgesetzte Anwendung kleiner Digitalisgaben. Therap. d. Gegenw. 1900, Jan. u. Febr.
55. Leumonier, Recherches cliniques sur la digitoxin soluble de Cloetta, 152, 1906, S. 855. (Seance du 28. nov. 1906, et discussion).
56. Leyden, Über die Wirkungsweise und die Indikation der Digitalis. Deutsche med. Wochenschr. 1881, Nr. 25/26.
57. — Herzkrankheiten infolge von Überanstrengung. Zeitschr. f. klin. Med. 1886.
58. Loewy, Über die Bedeutung der Reaktion des Digitalisinfuses für seine Wirksamkeit. Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 39.

59. Lust, Klinische Erfahrungen mit der intravenösen Strophanthintherapie. Deutsches Arch. f. klin. Med., 92, 1908, S. 282.
60. Marx, Über die klinische Bedeutung der Digitoxinum crystallisatum. Inaug.-Diss. Straßburg 1898.
61. Masius, Des effets therapeutiques de la digitoxine. Bull. de l'acad. royale de med. de Belgique. IV. Serie 8, annee 1894. S. 323. (Seance du 30. juin 1894 et discussion.) (M. v. Aubel.)
62. Mendel, Therap. d. Gegenw. 1903 und folgende Jahrgänge.
63. — Über intravenöse Digitalisbehandlung. Therap. d. Gegenw., 1905, Sept., S. 398.
64. Müller u. Blauel, Zur Kritik des Riva Roccischen und Gärtnerschen Sphygmomanometers. Arch. f. klin. Med., 91, H. 5/6.
65. Naunyn, Zur Digitalistherapie in Herzkrankheiten. Therap. d. Gegenw. 1899.
66. Penzoldt, Lehrb. d. Arzneibehandlung, Jena 1904.
67. Pfaff, Vergleichende Untersuchungen über diuretische Wirkung der Digitalis und des Digitalins an Menschen und Tieren. Inaug.-Diss., Straßburg 1893.
68. Pletnew, Über das Verhalten der Anspruchsfähigkeit des unter Digitaliseinfluß stehenden Säugetierherzens. Zeitschr. f. exp. Pathol., 1, H. 1, 1905.
69. H. v. Recklinghausen, Unblutige Blutdruckmessungen. 3 Abh. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 55, 1906.
70. — Was wir durch die Blutdruckkurve und die Pulsdruckamplitude für den großen Kreislauf erfahren. 56, 1906.
71. Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. Stuttgart 1906.
72. Sahli (vgl. Gottlieb), Referat auf dem XIX. Kongreß für inn. Med. Berlin 1901. Über Herzmittel und Vasomotorenmittel, sowie die folg. Diskussion.
73. Santesson, Einige Bemerkungen über die Wirkungsintensität der Semina und der Tinctura strophanthi aus schwedischen Apotheken. Skandin. Arch. f. Physiol., 17, 1905.
74. Schaeffer, Über die kumulativen Wirkungen bei der Digitalistherapie mit Infus und Pulvern. Inaug.-Diss., Straßburg (med. Kl.) 1907.
75. Schaliij, Über intravenöse Strophanthintherapie. Nederl. Tijdschrift voor Geneskunde 1907, Nr. 22.
76. Schedel, Die Strophanthusfrage mit Gilg und Thoms. Berlin 1904, Gebr. Bornträger.
77. Schmiedeberg, Beiträge zur Kenntnis der pharm. Gruppe des Digitalins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 16.
78. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie, 1906.
79. Schönheim, Über die intravenöse Strophanthintherapie. Wiener med. Presse 1907, Nr. 39.
80. Starck, Über intravenöse Strophanthintherapie. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 12.
81. Stoitscheff, Die Wirkung des Digitalinum verum. Inaug.-Diss. Basel 1894.
82. Straub, Die Wirkung des Antiarins am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901, S. 346.
83. Carl Tigerstedt, Zur Kenntnis der Einwirkung von Digitalis und Strophanthus auf den Kreislauf. Skand. Arch. f. Physiol., 20, 1907.
84. Traube, Ges. Beiträge zur Pathologie und Physiologie, 1—3, Berlin 1871.
85. Ueber, Über Digitalisbehandlung. Therap. d. Gegenw. 1906, Heft 1.
86. Unverricht, Über Digitoxinbehandlung. Deutsche Ärztezeitung 1895, Nr. 22.
87. van den Velden, Intravenöse Digitalistherapie mit Strophanthin. Münchner med. Wochenschr. 1906, Nr. 44.
88. E. Wang, Wertbestimmung des Digitalisblattes. Festschrift für Hammersten, 21.

89. H. v. Wellenhof, Über d. therapeut. Wert und die Anwendungswerte des Digitoxins bei Herzkranken. Wiener klin. Wochenschr. 1896, Nr. 42.
90. Wenzel, Über die therapeutische Wirksamkeit des Digitoxins. Zentralbl. f. inn. Med., 49, 1895,
91. Withering, Abhandlung vom roten Fingerhut. Aus dem Englischen. On account of the foxglove. Michaelis, Leipzig 1786.
92. Zeltner, Über die Wirkung des Digitoxin crystallisat. Merck im Vergleich zu der der Digitalisblätter. Münchner med. Wochenschr. 1900, Nr. 26, S. 886.
93. H. Ziegenbein, Wertbestimmung der Digitalisblätter. Arch. d. Pharmazie 1902, Heft 6.

A. Theoretischer Teil.

Wer an die Aufgabe, über die Ergebnisse der Digitalistherapie zu schreiben mit der ausgesprochenen Absicht heranträte, historische Rückblicke zu vermeiden, auch der würde durch die Erkenntnis, daß wir in Fragen praktischer Anwendung dieses segensreichen Heilmittels nur wenig und erst in letzter Zeit über seinen ruhmwürdigen Entdecker hinausgekommen sind, und durch das Bedürfnis nach guter Digitalis-casuistik auf Withering zurückgeführt werden. Wir haben hier ein nicht vereinzelt Beispiel dafür, daß theoretische Fortschritte der experimentellen Pharmakologie von großer praktischer Bedeutung von der Ärzteswelt, ich will nicht sagen, unbeachtet, aber doch für das therapeutische Denken und Handeln vernachlässigt worden sind. So sind, trotzdem die wirksamen Prinzipien der Digitalis schon vor mehr als 30 Jahren von Schmiedeberg rein dargestellt und seitdem im Tierexperiment ihre Wirkungen studiert worden sind, diese Errungenschaften der Praxis nur wenig zugute gekommen, auch ist im Vergleich zur experimentellen die rein klinische Literatur über Digitalis keine große.

In den meisten Publikationen über Herzkrankheiten, in welchen von Anwendung der Digitalis die Rede ist, wird nur kurz über den Effekt der Behandlung berichtet, ohne weitere Angaben über die Form und die Menge der angewandten Präparate. Abgesehen von der im ersten Drittel des vorigen Jahrhunderts beginnenden, für unsere Zwecke nicht verwendbaren Casuistik über die aus der Pulsverlangsamung irrtümlicherweise angenommene antiphlogistische Wirkung der Digitalis bei fieberhaften Erkrankungen, fehlen bis in die neueste Zeit Veröffentlichungen ähnlich denen von Withering über Digitalisbehandlung und Digitaliserfolge mit galenischen Präparaten an einem größeren und gleichmäßigen Material von Herzkranken. So nur ist es zu erklären, daß sich für die Dosierung und die ganze Methodik der Digitalistherapie bei kardialen Störungen so wenig wie für die Indikationen feste Normen herausgebildet haben. Wir befinden uns da auf noch unsicherem Boden als bei der Quecksilberbehandlung der Syphilis. So nur konnte es kommen, daß, nachdem ein Arzt, der in seltener Weise den ausgezeichneten Praktiker mit dem ingeniosen Gelehrten vereinigte, bereits vor 125 Jahren die Droge eingeführt hat, auch heute die richtige Anwendung derselben eine Kunst ist, die keineswegs jeder Arzt besitzt. So

kommt es, daß wir beim Studium der Witheringschen Monographie⁹¹⁾, in der dieser nach zehnjähriger Erfahrung seine und seiner Freunde Erfolge und Mißerfolge mit dem neuen Mittel in bescheidener Weise nur nach „häufiger Aufforderung“ und nach „oftmaliger Weigerung“ bekannt gab, im wesentlichen nicht nur schon alles finden, was in den medizinischen Lehrbüchern unserer Tage über die Anwendung der galenischen Präparate enthalten ist, sondern darüber hinaus auf Gesichtspunkte stoßen, die dem heutigen Lehrbuchwissen überlegen sind und an die eine pharmakologische Betrachtungsweise der Digitalistherapie anknüpfen muß.

Withering erkannte den roten Fingerhut als das wirksame Agens unter 20 Kräutern in dem Geheimrezept einer alten Frau. Er hielt den Fingerhut anfangs nur für ein diuretisches Mittel nach Art der Scilla und glaubte, wie die richtige Wirkung der Meerzwiebel auf die Nieren davon abhängt, daß sie bis zum Eintreten von Erbrechen gegeben werde; so sei auch der Eintritt von Ekelgefühl und Erbrechen notwendig für Erzielung eines vollen therapeutischen Effekts des roten Fingerhuts. So kam es, daß er, wie er selbst sagt, „lange Zeit viel zu starke Gaben anwandte und den Gebrauch des Mittels zu lange fortsetzte“. Er ließ sich aber durch die Mißerfolge dieser fehlerhaften Anwendungsweise nicht entmutigen. Bald erkannte er, daß der Fingerhut ein urintreibendes Mittel von besonderer Bedeutung ist, daß er auf das Herz wirke und „eine gewisse Kraft besitzt, seine Bewegungen zu hemmen, wie man es von keinem anderen Mittel gemerkt hat“ und daß diese pulsverlangsamende Wirkung einen Maßstab abgebe für die Dosierung. Fast mehr als dieses Ausfindigmachen und richtige Würdigen der medikamentösen Bedeutung des Fingerhuts in einer Zeit diagnostischen Tiefstandes ist die richtige Wegweisung seiner Anwendung ein unsterbliches Verdienst Witherings. Er verwarf das Decoct aus der Wurzel der Pflanze, das ihm von befreundeter Seite empfohlen war, als in der Wirkung unzuverlässig und sah seine Aufgabe nicht in der Erfindung aller möglichen Formen und Zubereitungen des Mittels, sondern in dem Studium der richtigen Dosierung des Pulvers und seines Aufgusses. Die Tinkturen bezeichnete er als überflüssig mit dem Hinweis „daß, je mehr wir die Gestalt des Mittels vervielfältigen, um so mehr wir uns bemühen müssen, die richtige Dosis zu bestimmen“. Wie weit verirrt sich die Digitalistherapie von diesem rationellen Witheringschen Grundsatz, wenn sie bis in unsere Tage, und in diesen erst recht, allen möglichen Extrakten aus den Blättern (die Dialysate, das Digalen) besondere Qualitäten zuschrieb, ohne sich über die eigentliche Wirkungsstärke derselben zu vergewissern. Anfangs wandte Withering sehr heroische Dosen an und erlebte manche Vergiftung. Er ging im Laufe der Jahre mit den Dosen herunter, arbeitete aber im ganzen mit höheren Dosen als sie heute noch üblich sind. Er trieb auch infolgedessen sehr wirksame Digitalistherapie. Und gerade der anfänglichen Überdosierung dürfte die Entdeckung Witherings zu danken sein, während eine zu vorsichtige oder zu

schwache Dosierung ihm wohl die Bedeutung des Mittels verschleiert und das Auffinden der richtigen Dose noch mehr erschwert hätte. Das Infus war in den letzten zwei Jahren vor der Veröffentlichung, wo Withering „keine Veranlassung mehr hatte, weitere Veränderung seiner Methode vorzunehmen“, in einer Stärke von 4,95 : 250 Wasser üblich; er erzielte damit dieselben Erfolge wie mit dem Pulver, das er zuletzt in Dosen von 0,2—0,5 pro die zu geben pflegte. Die verbrauchte Gesamtmenge bei einem Kranken pflegte zwischen 4,9 g im Infus und ca. 2 g Pulver zu schwanken. Aber nirgends findet sich eine Angabe, daß diese Menge verabreicht werden müsse, vielmehr machte Withering in späteren Jahren reiferer Erfahrung die Dosen ganz abhängig von der Wirkung. Nachdem er sich davon freigemacht hatte, daß Übelkeit und Erbrechen notwendige Attribute wirksamer Digitalistherapie seien und als er später die Bedeutung der Pulsverlangsamung für die Beurteilung des Effektes kennen gelernt hatte, formuliert er schließlich seine Methode in folgende Notizen: „Man lasse also das Mittel in den Dosen, die ich oben bestimmt, und in den Zeiträumen, die ich vorgeschrieben habe, brauchen, es auch so lange fortsetzen, bis dasselbe entweder auf die Nieren oder auf den Magen oder Puls oder auf die Gedärme seine Wirkung äußert: man lasse es aber, wenn nur einer von diesen Umständen sich melden will, unverzüglich aussetzen.“ Die Vorschriften zeigen Withering schon als Kenner der Kumulation der Digitalis. Das Wort für den Begriff prägte erst eine spätere Zeit. Aber auch den Ursachen der Kumulation ging Withering schon nach. Die jahreszeitliche Schwankung in der Wirksamkeit der Blätter blieb dem guten Beobachter nicht verborgen und er suchte sein Mittel dadurch von dieser Unregelmäßigkeit und Unsicherheit zu befreien, daß er die Pflanzen zur Zeit der Blüte sammeln ließ. So sehen wir Withering besser als je einen nach ihm die richtige Handhabung der Digitalistherapie üben und lehren; aber er hat sich auch schon, was noch mehr für seine klinische Begabung zeugt, die richtige Vorstellung von dem Wesen der Digitaliswirkung gemacht. Trotz des spärlichen pathologischen Wissens und diagnostischen Könnens jener Zeit und trotz fehlender Kenntnisse von dem Wesen kardialer Insuffizienz hat er die Hauptindikation des Heilmittels in folgenden Sätzen richtig beschrieben:

„Wenn der Puls schwach, intermittierend, und gar nicht gespannt ist, wenn das Aussehen des Kranken blaß ist und er um den Mund und die Augen blau aussieht, die Haut kalt anzufühlen, der Unterleib locker und das Wasser in demselben schon beweglich und zu fühlen ist, oder wenn die geschwollenen Glieder vom Druck der Finger leichte Gruben zurücklassen, dann kann man sich Rechnung machen, daß hier der Fingerhut urintreibende Wirkungen zuwege bringen wird.“

Withering belegt und belebt seine Schlußfolgerung mit 160 eigenen und sehr zahlreichen Krankengeschichten anderer Ärzte, die auf seinen Rat und nach seiner Vorschrift das Mittel angewandt haben.

Versagen sehen wir seine Medikation nur in Fällen, wo nach unserer heutigen Kenntnis ein Erfolg nicht zu erwarten war, wo es sich überhaupt nicht um Bekämpfung von Herzschwäche handelte. Aber überall, wo die Indikation richtig getroffen ist, da ist auch seine rationell angewandte Therapie von vollem Erfolg begleitet. Das gilt namentlich für die Jahre vor der Veröffentlichung, als Withering die Methode schon beherrschte.

Einer ähnlich wertvollen Digitaliscasuistik begegnen wir in der Literatur nicht wieder. Das Interesse der ärztlichen Welt wandte sich weniger dem Ausbau der Methode als einer oft planlosen Erweiterung der Indikationen der Digitalistherapie zu. Bald wird Digitalis gegen alle möglichen Krankheiten angewandt. Schon bald nach Withering empfehlen englische Ärzte die Digitalis bei „entzündlichem Fieber“. In Deutschland zog der um die theoretische Digitalisforschung mehr als um die praktische Anwendung des Mittels verdiente Traube⁸⁴⁾ die glücklicherweise in Vergessenheit geratene Indikation wieder ans Licht und wandte die Digitalis, wie er es bei Schönlein gesehen hatte, in Verkennung der Bedeutung der von ihm experimentell erwiesenen pulsverlangsamenden Wirkung als temperaturherabsetzendes Mittel besonders bei Pneumonie an; er glaubte den lokalen Krankheitsprozeß dadurch günstig zu beeinflussen.

Es ist ein Verdienst Leydens,⁵⁶⁾ der die Anwendung großer Digitalisgaben bei fieberhaften Krankheiten in der Charité sah und die Wirkungen derselben schon als junger Unterarzt richtig als Kollapswirkungen deutete, später diese falsche Anwendungsweise bekämpft und die Digitalis auf ihre wahre Bedeutung als „souveränes Mittel in Herzkrankheiten“ zurückgeführt zu haben.

Traubes Casuistik ist die ausgedehnteste nach Withering; aber so wenig sie beweiskräftig ist für eine antiphlogistische oder gar spezifische Wirkung gegen Pneumonie, so wenig ist sie fruchtbringend für die Methodik der Digitalisierung. Viel unfruchtbarer sind aber noch die Angaben der Hand- und Lehrbücher jener Zeit, von denen Schmiedeberg⁷⁷⁾ die vernichtende Kritik fällt, daß „die Verfasser sich damit begnügen, die Eindrücke zu erzählen, die sie über die Erfolge der angewandten Mittel empfangen, indem sie diese ihre subjektive Überzeugung mit der Erfahrung verwechseln“.

Die Klinik der Digitalistherapie erhielt ein neues wertvolles Zeugnis erst wieder durch die Kasuistik, welche sich aus Versuchen mit den reinen Körpern der Digitalisgruppe ergab. Es wurde außer dem von Schmiedeberg dargestellten Digitoxin und Digitalin, das Strophanthin und Helleborëin in Anwendung gezogen.

Man begegnet in ärztlichen Kreisen noch vielfach der Auffassung, daß zwischen der Wirkung dieser verschiedenen Körper und den galenischen Präparaten große therapeutische Wesensunterschiede beständen. Das ist nicht richtig. Wie sie die gleichartige spezifische Giftwirkung auf das Frosch- und Säugetierherz im Experiment haben, so gehören sie durch ihre Fähigkeit in therapeutischen Dosen Zustände

von Herzschwäche und cardiale Störungen zu beseitigen, klinisch zusammen.

Diese Zusammenfassung aller Digitaliskörper und ihre gemeinsame Betrachtung von einem Gesichtspunkt aus schließt nicht aus, daß graduell therapeutische Wirkungsunterschiede im Verlaufe der Zeit festgestellt werden, wie sich ja auch schon jetzt im Tierexperiment gezeigt hat, daß die verschiedenen Körper dieser Gruppe eine quantitativ verschiedene Wirkung auf das Gefäßsystem haben (Gottlieb, Magnus³⁵). Aber wir müßten uns für die klinische Vorstellung und im klinischen Sprachgebrauch daran gewöhnen, auch das Strophanthin den Digitaliskörpern zuzurechnen und von der therapeutischen Anwendung aller pharmakologisch zu dieser Gruppe gehörenden Körper als von „Digitalistherapie in weiterem Sinne“ zu sprechen.

Es ist unsere Aufgabe, die Fortschritte der Digitalistherapie der letzten Jahre zu überblicken, und dieselbe verlangt, daß wir uns vorher über den Verlauf einer vollen Digitaliswirkung und die Theorie ihres Zustandekommens nach Möglichkeit Klarheit verschaffen. Eine planvolle Therapie hat sowohl die Kenntnis der Physiologie des Mittels wie die des pathologischen Defektes, den man heilen resp. beeinflussen will, zur Voraussetzung. Diese Absicht führt uns zunächst zu einer kurzen Betrachtung über den heutigen Stand der Frage der Indikationen der Digitalistherapie, die durch die Einführung der intravenösen Einverleibung von Digitaliskörpern neuerdings eine schärfere Begrenzung, aber auch eine erhebliche Erweiterung erfahren haben.

Die Indikationen für die Digitalis sind keineswegs fest formuliert. Unumstritten ist nur als älteste Digitalisdomäne jener Zustand, den Withering schon beschrieben hat, ohne sein Wesen genauer zu kennen: die schwere subakute oder chronische Herzschwäche. Das bekannte Bild der Herzinsuffizienz (Cyanose, Dyspnoe, schlecht gefüllte Arterien, überfüllte Halsvenen, frequenter oder unregelmäßiger Puls, Hydropsie und stockende Diurese) fordert den Arzt zur Anwendung des Digitalispräparates auf. Es ist dabei ganz irrelevant, welches die Ursachen der Insuffizienz des Herzens und der pathologischen Blutverteilung sind. Sahli¹⁹) hat auf dem 19. Kongreß für innere Medizin in einem gemeinsam mit Gottlieb³⁴) erstatteten Referat*) darauf hingewiesen, wie die abnorme Blutverteilung verschiedene Ursachen haben kann.

Ob die Stauungszustände als Folgeerscheinung von Erkrankungen der Respirationsorgane, der Gefäße, der Nieren auftreten, einerlei, ob es sich um respiratorische, vasodilatatorische oder splanchnische Stauung (Sahli) handelt, immer ist Digitalis angezeigt, wenn hinter diesen Stauungszuständen richtige Schwächezustände des Herzens stehen. Auch die sekundäre Herzschwäche kann durch Digitalis behoben werden. Ihre

*) Diese Referate sind eine wertvolle Zusammenstellung und ein wichtiger Beitrag zur Digitalisfrage. Sie bilden den Ausgangspunkt erneuten Interesses für die Frage der Digitalistherapie.

glänzendsten Erfolge feiert die Digitalis aber immer bei der primären Herzschwäche, dem Nachlassen der Kompensation eines Klappenfehlers oder der Insuffizienz eines myokarditischen Herzens. Hier paßt die Digitalis wie der Schlüssel zum Schloß (Sahli). Über dieses Indikationsgebiet besteht keinerlei Diskussion.

Aber es gehen schon die Ansichten der Praxis auseinander in der Frage, ob auch leichtere und leichteste Grade der Herzschwäche mit geringer oder fehlender pathologischer Blutverteilung und mit Stauung nur in dem einen oder anderen Organ Digitaliskuren unterworfen werden sollen oder dürfen. Vor allem durch das Verdienst der Leipziger Klinischen Schule haben wir diese ersten Anfänge chronischer Herzinsuffizienz besser kennen gelernt. Ist nun eine Digitalisierung auch in diesen Initialstadien der Herzschwäche angezeigt, wenn z. B. außer leichten subjektiven Beschwerden nur eine auf Druck empfindliche vergrößerte Leber nachweisbar ist oder wenn leichte Knöchelödeme, die in der nächtlichen Bettruhe regelmäßig wieder verschwinden, die einzigen Anzeichen von Stauung sind? Oder wenn selbst diese Zeichen fehlen, ist schon eine langsam einsetzende Abnahme der Leistungsfähigkeit eines Herzkranken, die auftretende Neigung zur Pulsbeschleunigung bei Treppensteigen oder ist schon jedes sonst nicht motivierte Unwohlbefinden bei einem Herzkranken gerechtfertigter Grund zu einer Behandlung mit Digitalis? Hier gehen die Ansichten und die ärztlichen Gepflogenheiten schon weit auseinander und es gibt keine von allen anerkannte Regel. Manche halten es für ihre Pflicht, bei Behandlung chronischer Kreislaufstörungen von jeglicher Digitalisverordnung solange als möglich abzusehen (Groedel³⁸) und reservieren das Mittel für die schweren Grade der Herzschwäche. Romberg⁷¹) dagegen empfiehlt die Digitalis im Initialstadium der Herzschwäche, namentlich, „wenn andere Methoden zur Verbesserung der Herzarbeit nicht angewandt werden können oder keinen genügenden Erfolg bringen“.

Die Zurückhaltung bei Anwendung von Digitalis hat ihre Wurzel zum Teil in der noch verbreiteten Vorstellung, daß es eine Angewöhnung an Digitalis gäbe, und daß ein Kranker, der im frühen Stadium der Herzerkrankung Digitalis erhält in ihrem späteren Verlauf der wohlthätigen Wirkung verlustig ginge; auch klingt die Warnung Traubes in der Klinik von heute noch nach, „daß Herzklappenfehler durch eine unangezeigte Digitaliskur direkt in den Zustand der Kompensationsstörung übergeführt werden können“ (84. Bd. III. S. 74). Auch die Aufstellung des Begriffs der Kompensationsstörung hat in dieser Hinsicht durch seine künstlich angenommene Schärfe viel geschadet (Sahli). Es ist aber unerfindlich, weshalb ein Mittel, welches die Zauberkraft besitzt einen schwer geschädigten Kreislauf wieder zu reparieren, nicht auch dort spezifische und präventive Wirkung entfalten soll, wo die Herzschwäche erst im Entstehen begriffen ist.

Es ist eine unerläßliche, dringende, aber auch reizvolle Aufgabe der Klinik, zu erforschen, wie die Digitalisindikation auf Grund unserer Kenntnis über leichteste Grade der Herzinsuffizienz exakt zu formulieren

ist und welche Fälle für die Anwendung von Digitalis geeignet sind und welche nicht. Hier gewinnt die neue Methode intravenöser Einverleibung von Digitaliskörpern ihre Bedeutung für die weitere Forschung. Dadurch, daß wir die Digitaliswirkung unabhängig von unsicheren Resorptionsverhältnissen auf diesem Weg rasch herbeiführen, fast erzwingen, und ihren Eintritt und ihr Ausbleiben durch Beobachtung der Pulsfrequenz und Pulsamplitude aufs feinste kontrollieren können, sind Bedingungen geschaffen, auf ungefährliche Weise mit der Sicherheit des Tierexperiments diese Frage der Umgrenzung der Digitalisindikation zu studieren. Auf diesem Wege wird auch die wahre Bedeutung und der Wert einer Digitalisbehandlung der Pneumonie, der Angina pectoris u. a. entschieden werden. Ein Blick auf die neuere Casuistik intravenöser Strophanthintherapie lehrt, wie unberechtigt die seit Traube vielfach übliche Verwerfung der Digitalis bei hohem arteriellen Druck ist. Gerade die schönsten Erfolge intravenöser Strophanthinbehandlung sehen wir in Fällen von Herzschwäche bei Schrumpfnieren; andererseits aber zeigt sich, daß die Wirkungslosigkeit der Digitalis bei manchen Fällen von Stauungen ihren Grund darin hat, daß es sich überhaupt nicht um kardiale, sondern um die mit unserer heutigen Untersuchungsmethode zuweilen noch schwer von ihnen zu trennenden renalen Stauungen handelt.

Die wichtigste Erweiterung des Indikationsgebiets der Digitalis dürfte in der Anwendung intravenöser Strophanthininjektion bei akuter Herzschwäche liegen. Bislang war der Arzt auf die flüchtige und unsichere Wirkung von Campher und Coffein angewiesen, wenn das kranke Herz über großen Anstrengungen gegenüber oder im Verlauf und letzten Stadium von Kompensationsstörungen plötzlich versagte; das souveräne Mittel zur Bekämpfung von Herzschwäche stand in solchen Momenten akuter Gefahr nicht zu Gebote. Wo Stunden und oft Minuten über Leben und Tod entscheiden, versagt eine Einführung per os oder die subcutane Application, die selbst bei geschicktester Verordnung erst nach mehr als 12 Stunden vom Zeitpunkt des Beginnes der Medikation an ihre Wirkungen entfalten. Der naheliegende Schritt, das Heilmittel durch direktes Einbringen in die Blutbahn dem Herzen auf dem kürzesten Wege zuzuführen, wurde, nachdem vor Jahren ein erster Versuch und ein Vorschlag von Aubels¹⁾ überhört worden war, etwa gleichzeitig von Kottmann⁵¹⁾ unter Naunyn (Digalen) und Mendel⁶³⁾ (ein englisches Präparat, Digitalone, von unbekannter Zusammensetzung und das Infus) gewagt, aber nur von ersterem mit Erfolg ausgeführt. Kein Pharmakologe hätte zu diesem Schritt leichten Herzens geraten. Es bleibt ein Ruhmestitel Naunyns, daß nach vielen durch seine ganze klinische Laufbahn sich hinziehenden Bemühungen, die Digitalistherapie zu verbessern, noch kurz vor seinem Rücktritt von der Klinik unter seiner Ägide dieser Wurf gelang. Es wird dieses Verdienst dadurch nicht geschmälert, daß das von Kottmann verwandte Digalen nicht die richtige Substanz für die Methode war.

Wollen wir eine volle Digitaliswirkung am Herzkranken studieren,

so eignet sich auch hierfür am besten die reine und übersichtliche Wirkung einer intravenösen Strophanthininjektion.

Nehmen wir einen Fall, in dem ein bis dahin noch leistungsfähiges Herz plötzlich versagt und Lebensgefahr droht, noch ehe eine offensichtliche Störung in der Blutverteilung eingetreten ist, jedenfalls ehe es zu nachweisbarer Anhäufung von Flüssigkeit im Körper gekommen ist. Das Bedrohliche der Situation zeigt sich in dem verfallenen Aussehen des Kranken, der blaß und doch cynotisch, die gipfelnden Teile kalt, das Gesicht mit Schweiß bedeckt, sich im Zustand hochgradiger Atemnot befindet. Die Radialarterie ist, wenn überhaupt noch fühlbar, schlecht gefüllt, der Puls meist rasch und unregelmäßig. Über den Lungen hört man bronchitische Geräusche, Lungenödem ist drohend.

Erhält dieser Kranke rechtzeitig Strophanthin intravenös, so tritt innerhalb 5—10 Minuten eine große subjektive Erleichterung des Kranken ein und der Arzt gewinnt den Eindruck überwundener Gefahr. Unter gleichzeitiger Messung des systolischen und diastolischen Druckes können wir in dieser Zeit und nachher die folgenden physiologischen Vorgänge beobachten. 2—3 Min. nach der Injektion wächst die Amplitude und zwar mehr durch Sinken des diastolischen Druckes als durch Steigen des systolischen Druckes. Nach einigen weiteren Minuten wird die Radialarterie auch für den tastenden Finger voller, der Puls langsamer und wenn vorher Irregularität bestanden hat, regelmäßiger. Aber trotz abnehmender Pulsfrequenz wächst ein Produkt, das gebildet wird aus Amplitudengröße (A) und Pulszahl (n) ($A \times n$), es kann bis aufs Doppelte steigen. Dies auf der Höhe der Wirkung. In einem zweiten Endstadium der Wirkung, nach gelungener Kompensation wird das Produkt $A \times n$ wieder kleiner, aber meist nicht mehr so klein als vor der Kur. Dabei hat sich die Zusammensetzung der Faktoren des Produktes geändert. Die Amplitude bleibt größer, die Pulsfrequenz kleiner als vor der Kur. Voraussetzung für eine solche optimale Wirkung rascher Digitalisierung ist, daß noch ein auf Digitalis anspruchsfähiges Herz vorhanden, die Herzschwäche also keine ganz absolute ist. Ein Fortschreiten des Grundleidens ist durch keine Form der Digitalistherapie aufzuhalten.

Ganz die ähnlichen Vorgänge beobachten wir, wenn die intravenöse Strophanthintherapie nicht zur Bekämpfung eines lebensbedrohenden Zustandes, sondern nur zu rascher Abwehr quälender Insuffizienzerscheinungen angewandt wird. Nur tritt in diesen Fällen, wo eine hochgradige Stauung vorhanden zu sein pflegt, bald nach der Verbesserung von Puls, Atmung und subjektivem Befinden, etwa 2—3 Stunden nach dem Eingriff, die befreiende Diurese ein.

Diese Wirkungen der intravenösen Strophanthininjektionen bei subakuter und chronischer Herzschwäche unterscheiden sich nur an Raschheit und Sicherheit ihres Eintritts von der Wirkung einer Digitalismedikation per os. Auch der durch orale Einverleibung zustande kommende Digitaliseffekt geht mit einer Vergrößerung der Amplitude, besserer Füllung der Arterien und Pulsverlangsamung einher; nur treten

bei ihm diese spezifischen Wirkungen verbesserter Herz­tätigkeit erheblich später, erst nach ca. 12 Stunden, und nicht mit der experimentellen Gleichmäßigkeit ein, wie wir es dort gesehen haben; dasselbe gilt von den beiden Stadien des Produktes $A \times n$, seiner Vergrößerung und der Umkehr seiner Faktoren (Fraenkel und Schwartz³¹).

Diese feinere klinische Analyse der Digitaliswirkung bestätigt die früheren Beobachtungen (Hensen, Sahli, Neu, Schwartz), daß eine positive Digitaliswirkung durchaus nicht an eine Steigerung des Blutdruckes gebunden ist. Wir sehen bei der Beobachtung des Verlaufs der intravenösen Strophanthininjektion, die hier wieder den Vorteil bietet, daß sich die Kreislaufveränderungen unter unseren Augen ungemein rasch vollziehen, daß wohl eine vorübergehende geringe Steigerung des systolischen Druckes die Regel bildet, daß aber diese Blutdrucksteigerung höchst flüchtiger Natur und zum Zustandekommen des therapeutischen Endeffekts nicht Bedingung ist. Es kann volle Wirkung auch bei gleichbleibendem Maximaldruck und, wie Sahli zuerst nachgewiesen hat, sogar bei fallendem Blutdruck zustande kommen.

Seitdem Blake (1839), Lenz (1853) und in seinen späteren Untersuchungen Traube (1861) die blutdrucksteigernde Wirkung der Digitalis experimentell nachgewiesen hatten, hielt man sie für das wesentliche Moment auch der therapeutischen Wirkung. Die neu gewonnene Erkenntnis, daß typische Digitaliswirkung mit vollem Heileffekt bei verschiedenstem Verhalten des Blutdrucks und jedenfalls ohne Steigerung desselben zustande kommen kann, mußte notwendig zu einer Revision der Theorie der Digitaliswirkung führen. Die mit großen Dosen am gesunden Tier erzeugten Wirkungen durften nicht mehr einfach übertragen werden auf das physiologische Geschehen bei der Anwendung sehr viel kleinerer Gaben beim Herzkranken. In einem diese Frage neu beleuchtenden Artikel hat Gottlieb³⁷) die Resultate der Digitalispharmakologie mit den besonders durch die neuere Blutdruckmessungen gewonnenen Resultaten klinischer Digitaliswirkungen in Einklang zu bringen gesucht.

Von den pharmakologischen Grundwirkungen der Digitalis, der Herzwirkung, der Blutdrucksteigerung, der Pulsverlangsamung und Pulsregularisierung ausgehend, diskutiert er die Frage, welche Anfangsstadien dieser Wirkungen sich unter den komplizierten Bedingungen eines Zustandes von Herzschwäche mit pathologischer Blutverteilung geltend machen könnten.

Unter den eindeutigen Versuchsbedingungen des nach Langendorf isolierten Hundeherzens haben Gottlieb und Magnus³⁸) die für das freischlagende Froschherz schon bekannte Herzwirkung, die Vervollständigung der Systole und Vertiefung der Diastole (Böhm [1872], Williams [1880] bei Schmiedeberg u. a.), auch am überlebenden Säugetierherz nachgewiesen. Sie haben gezeigt, daß unter dem Einfluß der Digitaliskörper eine solche Steigerung des von den beiden Kammern geförderten Volumens und der von den Herzkontraktionen erzeugten Druckwerte eintritt, daß die Herzarbeit bis über das Dreifache an-

wachsen kann. Bei gleicher Versuchsanordnung konnten sie die pulsregularisierende Eigenschaft der Digitalis demonstrieren, und das dem „Flimmertod“ nahe Herz durch kleine Gaben Digitoxin wieder zu rhythmischen Schlägen bringen. Worauf die pulsregularisierende Wirkung der Digitalis beruht, ist noch nicht aufgeheilt. Straub⁸²⁾ hat am isolierten Froschherzen eine Verlängerung der refraktären Phase für die Körper der Digitalingruppe nachgewiesen. Brandenburg²⁾ hat an dem im Kreislauf belassenen Froschherzen diese Veränderung der Erregbarkeit gegen künstliche Reize näher untersucht und hat den Schluß gezogen, daß diese Herabsetzung der Erregbarkeit des Herzens krankhafte Extrareize, wie sie besonders unter pathologischen Verhältnissen vorkommen, für den Herzmuskel wirkungslos machen. Dem ist aber von Pletnew⁶⁸⁾ unter dem Hinweis widersprochen worden, daß Brandenburg nicht mit „therapeutischen“, sondern mit toxischen Dosen experimentiert habe und daß die Abstumpfung der Reizbarkeit nur im toxischen Stadium der Digitaliswirkung am Froschherzen zustande kommt.

Einen wichtigen Beitrag zu diesen Grundwirkungen der Digitalis lieferten Gottlieb und Magnus³⁵⁾ durch die Beantwortung der Frage nach den Ursachen der Blutdrucksteigerung, die so alt ist als der Nachweis der Blutdrucksteigerung selbst. Durch plethysmographische und Venenausflußversuche haben sie erwiesen, daß die verschiedenen Digitaliskörper in wechselnder Intensität die von einer Reihe von Forschern (Kobert, Lauder-Brunton, Friedel Pick, Cushny) behauptete gefäßverengernde Eigenschaft wirklich haben, die sich im Splanchnicusgebiet am stärksten geltend macht. Diese Ergebnisse wurden neuerdings durch Karl Tigerstedt⁸³⁾ mit einer anderen Methode vollauf bestätigt. Er untersuchte nach dem Vorgang R. Tigerstedts mittels der Stromuhr gleichzeitig das Sekundenvolumen in der Aorta und den peripheren Blutdruck und kommt so zu dem Schluß, daß die Drucksteigerung nach Digitalispräparaten wesentlich von Gefäßkontraktionen verursacht ist. Das Sekundenvolumen steigt unmittelbar nach der Injektion des Digitaliskörpers, fällt aber ab, bevor der Blutdruck sein Maximum erreicht hat. Durch diese Arbeit ist endgültig erwiesen, daß die Digitalisblutdrucksteigerung im Tierexperiment nicht etwa einzig auf die vermehrte Herzarbeit zurückzuführen ist, sondern ihre Ursache auch in einer in der Gefäßwand selbst angreifenden Gefäßwirkung hat.

Auch die der Digitaliswirkung prinzipiell eigene Pulsverlangsamung hat neuerdings eine andere Deutung als die hergebrachte erfahren. Man sprach sie an als eine Art indirekte Wirkung der Blutdrucksteigerung auf das Vaguszentrum. Nun aber haben Kochmann⁶⁰⁾ und unabhängig von ihm in ähnlicher Versuchsanordnung Gottlieb³⁷⁾ nachgewiesen, daß das digitalisierte Tier nicht selten schon eine ausgeprägte Pulsverlangsamung zeigt, noch ehe der Blutdruck zu steigen beginnt, und wenn sie durch Einschalten eines Überlaufventils in die Carotis den Eintritt der Blutdrucksteigerung gänzlich verhinderten, so trat die charakteristische Pulsverlangsamung trotzdem auf. Das spricht

dafür, daß die Pulsverlangsamung nicht allein auf dem Umweg einer Blutdrucksteigerung zustande kommt, sondern auch durch direkte Beeinflussung des Vagustonus durch die Digitalis.

Aus den pharmakologischen Wirkungen im Tierexperiment können wir schließen, daß die Digitalis Herz und Gefäße beeinflussen kann. Ob aber bei Anwendung der kleinen therapeutischen Gaben beide Wirkungen gleichmäßig zur Geltung kommen, oder ob nur die kardiale Wirkung hervortritt, muß noch als eine offene Frage gelten.

Auf reine kardiale Wirkung führt Heinrich von Recklinghausen⁷⁰⁾ die Digitaliswirkung am Menschen zurück.

Recklinghausen hat (im Anschluß an seine bedeutungsvollen Abhandlungen „über unblutige Blutdruckmessungen“⁶⁹⁾ in einer Arbeit über die Bedeutung der Pulsdruckamplitude seine Theorie der Digitaliswirkung auf den Resultaten der mit seinem Tonometer von Fraenkel und Schwartz³¹⁾ nachgewiesenen Kreislaufveränderungen begründet. Diesen die Digitaliswirkung mit dem Recklinghausenschen Apparat verfolgenden Blutdruckmessungen, wie sie seither auch von Lust⁵⁹⁾ und Hoepffner⁴³⁾ mit gleichem Resultat ausgeführt wurden, ist um so größerer Wert beizumessen, seitdem Otfried Müller und Blauel⁶⁴⁾ den Recklinghausenschen Apparat durch Kontrollmessungen an der geöffneten Arterie während Amputationen geprüft haben. Diese Untersuchungen scheinen mir unter genügender Berücksichtigung des Umstandes, daß das zu Kontrollmessungen verwandte Hürthlesche Federmanometer keine absoluten Werte gibt, dafür zu sprechen, daß dem mit dem Recklinghausenschen Apparate und der oscillatorischen Methode bestimmten systolischen Druck die Bedeutung wahrer und absoluter Werte zukommt. Gleichsinnige Untersuchungen über die Exaktheit des nach Recklinghausen bestimmten diastolischen Druckes stehen noch aus.

Aus der bei erfolgreicher intravenöser Strophanthinbehandlung sich regelmäßig einstellenden Vergrößerung des Amplitudenfrequenzproduktes auf der Höhe der Wirkung und aus der Umkehr seiner Faktoren am Schluß der Kur erschließt Recklinghausen die reine Herzwirkung der Digitalis und nennt das Amplitudenfrequenzprodukt einen annähernden Maßstab für die Größe des Sekundenvolumens. Er deutet das Vollerwerden des Radialpulses gleich nach der Injektion als eine Vermehrung der Weitbarkeit der Arterien (Weitbarkeit = Verhältnis der Inhaltszunahme des arteriellen Reservoirs [dI] zu der diese Inhaltszunahme bewirkenden Druckzunahme [dp] und folgert auf Grund der Gleichung

$$\text{Amplitudenfrequenzprodukt} = \frac{\text{Sekundenvolumen}^1}{\text{Weitbarkeit der Arterien}}$$

$$\text{oder } A \times n = \frac{S}{\frac{dI}{dp}}$$

daß bei vermehrter Weitbarkeit des arteriellen Reservoirs das $A \times n$

nur wachsen kann, wenn das S noch erheblich mehr gewachsen ist als die Weitbarkeit der Arterien.

Dieser Schluß geht von der Auffassung aus, daß sich während der Digitaliswirkung die verschiedenen arteriellen Gefäßbezirke gleichmäßig verhalten. Dabei wird die durch die Digitalis bewirkte Änderung der Blutverteilung im venösen und capillaren Gefäßgebiet, d. h. besonders die Beseitigung der Stauung im Pfortadersystem angesehen als eine durch die verbesserte Pumparbeit des Herzens sekundär bewirkte Umschaltung der Gefäßinnervation und Blutverteilung. Aber es ist nach dem Stande unseres heutigen Wissens nicht auszuschließen, daß diese Korrektur der pathologischen Blutverteilung durch die Digitalistherapie, bei der wir an die geläufige Vorstellung einer kompensatorischen Verengung des einen Gefäßgebietes bei Erweiterung des anderen erinnert werden, durch direkte Beeinflussung der Gefäße zustande kommt, daß Digitalis also therapeutisch auf Herz und Gefäße wirkt (Gottlieb). Mit dieser Einschränkung der Recklinghausenschen Theorie sagt auch Gottlieb³⁷⁾, daß bei Störungen, die vom Herzen ausgehen und auf Insuffizienz seiner Systolen beruhen, die kardiale Wirkung das ganze Bild beherrschen muß. Die Verbesserung und Vermehrung des Sekundenvolumens ist die charakteristische Hauptwirkung der Digitaliskörper bei Herzinsuffizienz.

Betrachten wir die Amplitude und die Veränderung, die sie unter Digitalis erfährt, ganz unabhängig von der Frage, ob diese Veränderung die Folge vermehrten Auswurfs des Herzens oder die einer mehr oder weniger davon unabhängigen direkten Gefäßwirkung ist, so werden wir doch bei der Konstatierung stehen bleiben müssen, daß in allen Fällen erfolgreicher Medikation eine starke Vergrößerung der Amplitude zu beobachten ist; sie kann 20, 30 und sogar mehr als 100% betragen. Diese Vergrößerung der pulsatorischen Schwankung durch Substanzen aus der Digitalisgruppe zeigt sich ganz ebenso an dem mit dem Hürthleschen Gummimanometer gezeichneten Tonogramm beim Säugtier (Fraenkel²⁵⁾. Bei der Digitaliswirkung am gesunden Menschen konnte nur eine geringe, anscheinend mit der Pulsverlangsamung in Beziehung stehende Senkung des diastolischen ohne Erhöhung des systolischen Druckes wahrgenommen werden (Fraenkel²⁸⁾, jedenfalls keine Beeinflussung der Amplitude, die der augenfälligen Vergrößerung derselben bei erfolgreicher Strophanthininjektion an Herzkranken gleichkommt. Die Amplitudenvergrößerung ist nicht nur eine markante Wirkung wirksamer Digitalistherapie am Herzkranken, sie ist auch bei der intravenösen Strophanthininjektion außerordentlich leicht zu konstatieren, da sie schon wenig Minuten nach dem Eingriff, etwa gleichzeitig mit der besseren Füllung der Radialarterien, einzutreten pflegt. Für die intravenöse Strophanthininjektion ist das Verhalten der Amplitude der sicherste und zuverlässigste Indikator der Wirkung. Wo er ausbleibt, bleibt auch der therapeutische Effekt aus. Dasselbe gilt auch bei der Digitalistherapie per os, nur tritt da entsprechend der langsameren Resorptionsverhältnisse die Wirkung später, erst nach 12 bis 20 Stunden,

regelmäßig aber vor der Diurese ein (Fraenkel).*) Auch Fellner^{12a)} sah bei wirksamer Digitalismedikation das Steigen der Pulsdruckwerte.

Ein weiterer meßbarer und absolut sicherer Indikator der Digitaliswirkung ist die Diurese. Bei intravenöser Therapie schon oft 2 bis 3 Stunden, bei energischer Behandlung per os nach etwa 20 Stunden einsetzend, bleibt sie, wenn eine kardiale Stauung vorliegt, nie aus.

Einen dritten, aber keineswegs zuverlässigen Indikator für die Wirksamkeit einer Digitaliskur haben wir in der Pulsverlangsamung. Dieser Indikator ist nicht so untrüglich für die beginnende arzneiliche Wirkung als die Amplitudenvergrößerung oder die in Gang kommende Diurese. Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die Pulsverlangsamung durch Digitalis verschiedene Ursachen haben kann. In erster Linie wird es sich, wenigstens zu Anfang der Wirkung, wie bei der Diurese, gar nicht um eine direkte Wirkung der Digitalis handeln. Die infolge Abschwächung der Herzkraft regulatorisch zustande gekommene Beschleunigung der Schlagfolge vermindert sich, sobald unter der therapeutischen Wirkung die Systolen sich verbessern, die Herzkraft sich hebt. Erst bei größeren therapeutischen Gaben wird sich die direkte Wirkung der Digitalis, die auf den Vagustonus, hinzugesellen. Die Erregbarkeit des Vagustonus dürfte als ein nervöser Vorgang bei gesunden und kranken Menschen wohl individuellen Schwankungen in hohem Grade unterworfen sein (Gottlieb).

Bei dem gleichmäßigen Material gesunder Tiere stellte sich bei nichttoxischen Dosen die Pulsverlangsamung als eine so regelmäßige Erscheinung ein, daß sie als Gradmesser für die Digitaliswirkung dienen konnte (Fraenkel²⁷⁾). Aber auch bei diesen Versuchen mußten zeitweise Tiere (Katzen) ausgeschaltet werden, welche, ohne krank zu sein, einen gegen die Norm langsameren Puls zeigten.

Beim kreislaufkranken Menschen treten dagegen die therapeutischen Wirkungen zuweilen, und nicht nur dort, wo die kardiale Insuffizienz ausnahmsweise ohne Pulsbeschleunigung verläuft, also bei langsamem Anfangspuls, ohne Verminderung der Schlagfolge ein. Das Vollerwerden des Pulses dagegen, seine Regularisierung im Falle vorheriger Unregelmäßigkeit, und in den meisten Fällen auch seine Verlangsamung sind, wo sie auftreten, die typischen Begleiterscheinungen echten Digitaliserfolges. Die Bigeminie, welche zuweilen nach Digitalisgebrauch auftritt, insonderheit nach Verbrauch großer Dosen, ist seit Leyden als ein toxisches Symptom aufgefaßt worden. Fauconnet¹⁹⁾ gibt an, daß Bigeminie auch nach geringeren Dosen als unliebes Frühsymptom der Digitaliswirkung aufrete; besonders bei schwerem Klappenfehler (vor allem Mitralsuffizienz im Zustand der Dekompensation). Die Frage der Digitalisbigeminie hat ein erneutes Interesse erfahren, nachdem kürzlich F. Kraus und Nicolai mit dem Elektrokardiogramm eine Dissoziation

*) Die letzteren Beobachtungen konnte Dr. Lust, Assistent an der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, in einigen nicht veröffentlichten, gut beobachteten Kuren mit Digitalis per os, in die er mir freundlichst Einblick gewährte, bestätigen.

(Hemisystolie) im Ablauf des Erregungsvorgang bei der Ventrikel bewiesen haben, die sich in dessen mit der Leydenschen Hemisystolie nicht deckt.

B. Praktischer Teil.

Die Beobachtungen bei der Wiederherstellung eines insuffizienten Kreislaufes durch Digitalis, zeigen uns die Diurese in allen Fällen von kardialem Hydrops als zuverlässigsten Indikator für den Eintritt der Wirkung. Die Pulsverlangsamung ist im Vergleich hiermit ein viel unsichereres Signal der Wirkung. Diese beiden Indikatoren hat schon Withering gekannt und hat empfohlen, bei ihrem Auftreten das Mittel auszusetzen. Die im gleichen Sinn von ihm genannten Magen- und Darmerscheinungen sind nach unserer heutigen Auffassung nicht mehr die Anzeichen therapeutischer, sondern der Ausdruck toxischer Wirkung. Als einen neuen, besonders empfindlichen Indikator von mehr klinischer Bedeutung haben wir die Vergrößerung der Amplitude kennen gelernt.

Ohne das Auftreten eines dieser Indikatoren ist auch keine volle Herzwirkung der Medikation zu erwarten. Sobald aber diese Anzeichen sich eingestellt haben, die Wirkung also auf die erforderliche Höhe gebracht ist, muß auch schon mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß man durch weitere Gaben toxische Erscheinungen herbeiführt. Das Problem wirksamer Digitalistherapie kann demnach dahin formuliert werden: Wie kann man den Eintritt der vollen Wirkung ohne Nebenwirkungen erzielen?

Die erste Sorge der Chirurgen vor einer Operation ist die für gute Instrumente, die des Arztes, der eine Arznei verschreiben will, sei die für ein gutes Präparat. Dieser Satz eines französischen Arztes, mit dem Huchard⁴⁵⁾ seinen Artikel: „Quand et comment doit-on prescrire la digitale“ einleitet, dürfte in keinem anderen gleichwichtigen Falle solange von den Ärzten vernachlässigt worden sein, als der Digitalis gegenüber. Die Pharmakopoe gibt für ganz Deutschland von jeher die gleiche Maximaldosis an, obwohl es seit langem bekannt ist, daß der Gehalt der Digitalisblätter nach dem Standort und nach der Zeit der Ernte erheblichen Schwankungen unterworfen ist. Focke (1, ¹³ u. ¹⁴) hat in einer bis auf Withering zurückreichenden erschöpfenden Zusammenstellung der Digitalis-Casuistik aus der Literatur den Nachweis erbracht, daß zu allen Zeiten und an allen Orten die Schwankungen in der Stärke der Blätter in ganz regelmäßigem Zusammenhang mit der Jahreszeit gestanden haben und daß die alten Blätter im August von den neuen Blättern um das Vierfache an Kraft übertroffen werden. Über die Unterschiede der Qualität der Digitalispräparate verschiedener Landstriche konnten, bevor eine experimentelle Prüfungsmethode bekannt war, richtige Erfahrungen auch von Klinikern gemacht werden, welche in verschiedenen Gegenden Deutschlands eine große Zahl von Herzkranken behandelten. So ist es von Niemeyer bekannt geworden, daß er mit dem in Greifswald gewohnten Infus in der Stärke von $\frac{2}{200}$

in Tübingen toxische Wirkungen erzielte. Es ist erklärlich, daß die meisten dieser wertvollen Beobachtungen nicht publiziert wurden. Umso interessanter war es mir, im Ablauf der Jahre von den sich aufeinanderfolgenden Straßburger Klinikern Kußmaul, Naunyn, Krehl persönlich gehört zu haben, wie jeder (unabhängig von den anderen) an den toxischen Wirkungen früher gewohnter Dosen die Erfahrung machte, daß die Straßburger Digitalis kräftiger sei, als die in dem Orte ihrer vorhergehenden Wirksamkeit, in Freiburg, Königsberg und Tübingen. Kußmaul vor allem rühmte die Vogesendigitalis vor der pfälzischen, (nach seiner humorvollen Art im Vergleiche mit den Weinen) und es ist gewiß kein Zufall, wenn Naunyn (34, 1 Diskussion) gerade in Straßburg zum Ruhmredner des schwächeren Infuses geworden ist. Die Diskussion über das Referat „Herz- und Vasomotorenmittel“ auf dem Kongresse für innere Medizin 1901 zeigte, wie man in klinischen und ärztlichen Kreisen der Frage über die Auswahl des Präparates aus der Digitalisgruppe, der Frage, ob Pulver oder Infus, ob Digitalis oder Strophanthus das beste Präparat sei, viel größeres Interesse entgegenbrachte als dem Wirkungswert der einzelnen Präparate. Gottlieb hat es dann in seinen Schlußworten unter Hinweis auf chemische Untersuchungen verschiedener Digitalis-Jahrgänge (Keller⁴⁸) und auf physiologische Prüfungen einiger Digitalisdialysate am Froschherzen (Jaquet⁴⁷ und sein Schüler Bühner³) als notwendig bezeichnet, daß die in den Apotheken verabfolgten Digitalispräparate gerade so gut auf ihre pharmakologische Wirkung zu prüfen seien wie dies beim Heilserum der Fall ist. Die Berechtigung dieser Forderung wurde bald durch einen Ausfall physiologischer Prüfungen verschiedener Infuse und Tinkturen aus badischen und rheinpfälzischen Apotheken erwiesen. Es fanden sich Wertunterschiede der Infuse im Verhältnis von 2,76:1 und der in gleicher Weise untersuchten Tinkturen von 4:1 (Fraenkel²⁶). In einwandfreierer Weise als es die früheren empirischen Beobachtungen ermöglichten, hat bald darauf Ziegenbein⁹³) den chemischen und physiologischen Nachweis für den wechselnden Giftgehalt der Digitalisblätter gleicher Ernte aus verschiedenen Gegenden Deutschlands erbracht. Er hat auf Anregung der von den verschiedensten Gesichtspunkten für die Frage interessierten Pharmakognosten Arthur Meyer und Pharmakologen Hans Meyer in Marburg Thüringer, Harzer, hessische Blätter sowohl auf ihren Gehalt an Digitoxin, wie auf ihre Wirkung für das Froschherz untersucht und hat konstatiert, daß die Pflanzen, resp. Blätter ein und desselben Jahrgangs je nach ihrem Standort um 100 bis 200 % differieren. Die Harzer Droge war am wirksamsten. Hierher gehören auch die seine historisch-klinischen Studien bestätigenden experimentellen Arbeiten Fockes¹⁵) über das „Altern“ der Digitalisblätter, in denen er die Kraftunterschiede, welche sich durch das Aufbewahren der Blätter einstellen, und die Bedingungen studierte, wie diese Unterschiede ausgeglichen werden können. Er konnte zeigen, daß Folia Digitalis, die Anfang Juli frisch getrocknet einen hohen Giftwert hatten, bei der gewöhnlichen Aufbewahrungsart in luftdichten Gefäßen tat-

sächlich im Laufe des Jahres fast den größten Teil ihrer Wirksamkeit verloren. Diese jahreszeitlichen Schwankungen sind also erwiesenermaßen noch größer als die aus den Standorten sich ergebenden Verschiedenheiten. Für die norwegischen Digitalissorten ist der Rückgang der Wirksamkeit mit dem Alter neuerdings nachgewiesen worden, (Eyvin Wang⁸⁸) und für die in den verschiedenen Apotheken Stockholms käuflichen Strophanthustinkturen wurden schon früher Wirkungsunterschiede von 1:4—5 festgestellt (Santesson⁷³). Diese Feststellungen, welche exakt demonstrierten, mit wie verschiedenen Präparaten behandelt wird, deckten eine in ihrer Bedeutung kaum zu übersehende Fehlerquelle der Digitalistherapie auf.

Unser ganzes therapeutisches Handeln erscheint planlos, wenn wir nicht die Stärke des Mittels kennen. Beim Opium und anderen Drogen ist die Forderung vollwertiger Präparate selbstverständlich, allerdings auch leicht ausführbar. Bei der Digitalis bleibt immer wieder zu betonen, daß man nur unter Berücksichtigung des physiologischen Wirkungswertes des betreffenden Präparates richtig dosieren und nur mit Dosen bekannter Wirkungsstärke überhaupt rationelle Therapie treiben kann.

Eine quantitativ richtig bemessene Digitalistherapie ist möglich, wenn wir die chemisch wohlcharakterisierten und daher in ihrem Wirkungswert unveränderlichen „reinen Körper“ oder wenn wir nur solche galenische Präparate anwenden, deren Wirkungswert physiologisch festgestellt ist. In der Anwendung der „reinen Körper“ sind wir Frankreich gegenüber noch erheblich im Rückstand. Dort gebührt vor allem Huchard⁴⁴) das Verdienst, eine Dosierung derselben gefunden zu haben und sie zu lehren. Bei uns in Deutschland ebenso wie in der Heimat der Digitalistherapie, in England, hat man eine ausgesprochene Vorliebe für die galenischen Präparate bewahrt, und nur einige wenige Kliniker und Ärzte haben überhaupt systematische Versuche mit reinen Körpern gemacht. Viele dieser Versuche sind, worauf ich noch bei Besprechung der einzelnen Körper zurückkommen werde, an einer allzu vorsichtigen Dosierung gescheitert. Bei diesem konservativen Zug der deutschen Ärzte in der Digitalistherapie ist es ein besonderes Verdienst Fockes, daß er sich nicht wie andere damit beschied, durch seine schon genannten zahlreichen Arbeiten die Übelstände der Ungleichheit der Handelsware und ihre Ursachen aufzudecken, sondern daß er auch die Bedeutung der physiologischen Auswertung am Froschherzen als Mittel, diesem Übelstand abzuhelpen, propagiert und diese Methode zu großer Vollkommenheit ausgebildet hat.

Durch andere als durch diese physiologische Methode sind die Digitalisdrogen auf ihren Gehalt an wirksamer Substanz nicht leicht zu prüfen. Focke¹⁶) und vor ihm schon Ziegenbein⁹³) haben durch vergleichende Untersuchungen gezeigt, daß der Digitoxingehalt, der aus einer Sorte Blätter ermittelt wird, in keiner Beziehung steht zu ihrem Giftwert. Sie sahen, daß die Blätterextrakte eine erheblich höhere physiologische Wirksamkeit hatten, als das aus dem gleichen Quantum Blätter dargestellte Digitoxin. Dieser aus dem Gehalt der

Blätter an verschiedenen wirksamen Digitaliskörpern (Digitalin, Digitalin) leicht verständliche Gegensatz überzeugt auch den Chemiker von der Überlegenheit der physiologischen Methode für die Wertbestimmung der Digitalispräparate, die vor der chemischen noch den Vorzug größerer Einfachheit hat.

Die Methode der physiologischen Wertbestimmung am Froschherzen hat verschiedene Wandlungen durchgemacht. Während man früher so vorging, daß man dasjenige Volum des zu prüfenden Präparates aufsuchte, welches bei mittelgroßen Fröschen von ca. 30 g Gewicht (*Ran. temporaria*) überhaupt noch, d. h. innerhalb einer Stunde einen Ventrikelstillstand herbeiführte (Fraenkel²⁶), hatte Focke (l. c.) im Gegensatz zu dieser Methode, die er die Methode „minimaler Dosen“ nennt, die Methode der „mittleren Dosen“ ausgebildet. Bei ihr wird diejenige Dosis gesucht und zum Kriterium gemacht, welche schon nach 7—15' das Phänomen des systolischen Herzstillstandes am Froschherzen herbeiführt. Nach dieser Vorschrift ausgeführte Reihen sollen rascher und mit geringerem Verbrauch an Fröschen zu sicheren Resultaten führen. Neuerdings hat Focke²⁴) festgestellt, daß die Versuche im Sommer und Winter unter möglichst gleicher Temperatur des Untersuchungsraumes ausgeführt werden müssen, weil die Reaktionsfähigkeit der Frösche von der Außentemperatur beeinflusst wird. Den Wirkungswert der Präparate berechnet Focke aus drei Daten: Gewicht = p, Dosis = d, Zeit = t des Versuches. Wenn z. B. bei Fröschen vom Durchschnittsgewicht von 30 g eine Menge von durchschnittlich 0,6 g bekannten Infuses in durchschnittlich 10 Minuten das Herz zum systolischen Stillstand bringt, so würde der Giftwert

$$V = \frac{30}{0,6 \times 10} = 5 \text{ sein.}$$

Natürlich kann man ebensogut die an so und soviel Fröschen von bestimmtem Gewicht innerhalb bestimmter Zeit ermittelte Giftmenge auch auf 100 g Frosch umrechnen. Neuerdings kommen titrierte Pulver mit der Angabe in den Handel, welche Menge des 10% Infuses zur Erzielung des systolischen Stillstandes bei 100 g Frosch notwendig sind. Froschart, Froschgewicht, Außentemperatur und Zeit des Eintritts der Wirkung, diese in der als optimal erkannten Begrenzung (15—30'), müssen nur vom Prüfer festgehalten werden, um zu sicheren Vergleichswerten zu kommen. Dieselben können in verschiedener Weise ausgedrückt werden, es sollte sich aber mit der Zeit eine allgemein akzeptierte Formulierung der Wertbestimmung herausbilden.

Im pharmakologischen Institut in Heidelberg sind wir gewohnt, nach Froscheinheiten zu rechnen, die natürlich ebenfalls willkürlich gewählt sind, und zwar nennen wir diejenige Menge von Digitalispulver, von Tinkturen oder reinen Körpern eine Froscheinheit, welche bei einer *Temporaria* von 30—40 g Gewicht innerhalb 30 Minuten mit Sicherheit systolischen Herzstillstand hervorruft. Braucht man z. B. von einem Digitalispulver 0,2 ccm eines 10%igen Infuses, d. h. 0,02 g Pulver, um den systolischen Herzstillstand hervorzurufen, so ist

0,02 = 1 Froscheinheit, d. h. 1 g des Pulvers enthält 50 Froscheinheiten; der Gehalt 1 g an Einheiten scheint uns eine bequeme Ausdrucksform für die Wirkungsstärke. Nach nicht publizierten Untersuchungen, die Herr Prof. Gottlieb die Güte hatte mir mitzuteilen, beträgt die übliche Stärke eines guten Handelspräparates mindestens 50 Froscheinheiten pro Gramm. Das kommt den Standardwerten Fockes „V = 5“ oder „0,4 g = 100 g Froschgewicht“ etwa gleich. Die Vogesendigitalis, aber bezogen aus der Straßburger Spitalapotheke, enthielt in 1 g 100, einmal sogar 120 Froscheinheiten!

Die deutsche Arzneibuchvorschrift für Digitalisblätter berücksichtigt diese Fortschritte noch unvollkommen. Darauf weist Focke²³⁾ mit Recht hin und macht rationelle Abänderungsvorschriften für die Pharmakopoe. Unterdessen hat sich aber die Drogengroßindustrie den Bedürfnissen der Praxis und dem Stand der Frage angepaßt und bringt seit einigen Jahren titrierte Blätter und Tinkturen in den Handel. Erst bei ausschließlicher Verwendung dieser in ihrem Wirkungswert bekannten Präparate ist es möglich, Digitalistherapie zu treiben, welche pharmakologischer Kritik standhält.

Eine Summe falscher Vorstellungen in der Digitalistherapie dürfte durch Außerachtlassung dieser selbstverständlichen Forderung voller und gleichwertiger Präparate entstanden sein. Ich will nur darauf verweisen, daß sich durch die Gewohnheit, die üblichen Präparate mehr nach dem Volumen, nach hergebrachten Meinungen oder nach Empfehlungen von Fabrikanten als nach ihrem Giftwert zu rubrizieren und zu ordinieren, Anschauungen in die Praxis eingeschlichen haben, als seien die Tinkturen von Digitalis oder Strophanthus schwächer wirkende Präparate. Und doch ist es kein Zweifel, daß man mit genügend großen Dosen dieser Arzneiformen und mit den Dialysaten dieselben therapeutischen Erfolge wird erzielen können wie mit äquivalenten Mengen anderer Digitalis-substanzen. Nur hat man sich bei den Tinkturen daran gewöhnt, Tropfen zu verordnen, und gibt nicht viel davon. Nicht von dem Volumen der angewandten Dosen und nicht von empirischen Eindrücken dürfen wir unsere Beurteilung des Giftwertes der hergebrachten sowohl als der zurzeit zahlreich neu auftauchenden Digitalispräparate abhängig machen, sondern einzig von ihrem physiologischen Wert an wirksamer Substanz. Statt in Gramm, in Tropfen, in Eßlöffel müssen wir in Froscheinheiten zu denken uns angewöhnen.

Wir haben in dem Froschexperiment nicht nur einen exakten Maßstab für den zahlenmäßigen Vergleich gleichartiger Präparate, sondern mit einem gewissen Vorbehalt natürlich sind auch die verschiedenen galenischen Präparate untereinander und diese wiederum mit den reinen Körpern vergleichbar, wenigstens die wasser- und alkohol-löslichen, welche vom Lymphsack des Frosches gut resorbiert werden. Es wäre wünschenswert, unter Berücksichtigung dieser Löslichkeitsunterschiede der wichtigsten Substanzen auf Grund physiologischer Wertbestimmungen und klinischer Prüfungen eine Äquivalenttabelle für die verschiedenen Präparate aufzustellen.

Durch die Anwendung unwirksamer Dosen stark wirkender oder größerer Dosen relativ schwacher Präparate ohne genügende kritische Beachtung des Verhaltens der Indikatoren der Wirkung dürfte auch die vielfach, zuletzt in jener Digitalisdiskussion auf dem 19. Kongreß für innere Medizin ausgesprochene Vorstellung zustande gekommen sein, daß es eine Angewöhnung an Digitalispräparate gebe. Beweiskräftige klinische Beobachtung für diese Behauptung gibt es nicht, dagegen hat die vergleichende Untersuchung über kumulative Wirkung von Digitaliskörpern (Fraenkel²⁷) feststellen können, daß bei keinem derselben eine Angewöhnung zustande kommt, daß im Gegenteil allen untersuchten Körpern Digitoxin, Digitalin und dem Strophanthin eine die Angewöhnung ausschließende Eigenschaft zukommt.

Wir haben die normalen therapeutischen Wirkungen kennen gelernt. Gibt man mehr Digitalis so treten toxische Wirkungen ein (Übelkeit, Erbrechen, extreme Pulsverlangsamung usw.). Im Verlauf der üblichen Kuren pflegen diese Wirkungen nur zur Beobachtung zu kommen, wenn man mehrere Dosen hinter einander gegeben hat, so daß die Wirkung der folgenden einsetzt, ehe die der vorhergehenden abgeklungen ist, wo also die Wirkung mehrerer Dosen sich addiert, wo das Mittel kumuliert. Die Intoxikationserscheinungen werden daher kurzweg als Kumulationserscheinungen bezeichnet. Man hat dieselben bald nach Einführung der Digitalis kennen gelernt. Für Helleborein hat den experimentellen Nachweis der Kumulation schon früher von der Heide⁴²) erbracht; aber erst unsere größere Versuchsreihe an Katzen deckte die Gesetzmäßigkeit dieser Eigenschaft auf und hat gelehrt, daß das allmähliche Wirksamwerden kleiner, für sich allein unwirksamer Dosen und das allmähliche Toxischwerden der gleichen Gaben bei zu langer Anwendung, daß die „therapeutische“ und „toxische Kumulation“ im Prinzip die gleichen Vorgänge bei allen Körpern sind. Graduelle Unterschiede allerdings von sehr erheblicher Bedeutung ergaben sich bei den verschiedenen Substanzen sowohl aus ihrer verschiedenen Resorbierbarkeit wie aus ihrer verschiedenen Neigung zur Verankerung im Herzen. Denn auf einer solchen chemischen Bindung im Herzen muß wohl das längere Festhalten der Wirkung, die Nachwirkung, welche der ganzen Gruppe eigen ist, beruhen, wenn es auch noch nicht gelungen ist, sie exakt nachzuweisen. Von der Festigkeit der einmal im giftempfindlichen Gewebe des Herzens entstandenen Bindung und nicht von der Löslichkeit der Substanz und ihrer Ausscheidbarkeit aus dem Blute dürfte die schwächere oder stärkere kumulative Wirkung eines Körpers dieser Gruppe abhängen. Von den verschiedenen untersuchten Körpern dauert es bei Digitoxin am längsten, bis die Wirkung auf den Puls manifest wird, etwa 24 Stunden (bei subkutaner Applikation). Dabei hat Digitoxin die stärkste Nachwirkung. Der Abstand täglich gereichter wirksamer Gaben von der wirksamen Einzelgabe muß bei Digitoxin von allen Körpern am größten sein, wenn man Vergiftung vermeiden will. Digitoxin kumuliert am meisten. Strophanthin entfaltet seine Wirkung rascher, in einigen Stunden, entbehrt aber auch der Nachwirkung nicht, kumuliert aber

viel weniger stark als Digitoxin. Digitalin steht in der Mitte. Bei der Erkenntnis dieser Charakterunterschiede der einzelnen Digitaliskörper der Digitalisgruppe führte uns die Frage nach dem für intravenöse Anwendungsweise geeignetsten unter ihnen ganz selbstverständlich auf Strophanthin, das schnell wirkt, der Nachwirkung aber nicht entbehrt und das die für diese Applikationsweise besonders wichtige Wasserlöslichkeit besitzt.

Die Versuchsreihen zeigen auch deutlich, wie sich für jede Substanz eine tägliche Gabe ermitteln läßt, durch die bei nochmaliger Anwendung das „therapeutische Stadium“ festgehalten wird; wie aber auch das Überschreiten dieser Tagesdosen nur um Geringes bei allen Substanzen zur toxischen Wirkung führt, die sich bei den Katzen erst durch Freßunlust, dann durch Salivation, schließlich durch Erbrechen kundgibt und steigert.

Auch für Digalen konnte ich diese Wirkungsweise nachweisen. Digalen wurde von Cloetta⁴⁾ mit der Behauptung eingeführt, es sei ein reiner Körper, das Digitoxin in amorpher löslicher Form, das Digitoxinum solubile. Dem ist seither von einem der besten Digitalischemiker, von Kiliani⁴⁹⁾, widersprochen worden. Er ist der Meinung, daß Digalen im wesentlichen ein unreines Digitalein sei. Cloetta hatte weiter behauptet, daß sein Digalen nicht kumuliere, dagegen konnte von mir³²⁾ gezeigt werden, daß Cloetta zu einer irrigen Vorstellung kam, weil er in Katzenversuchen, die den meinen mit den genannten Substanzen analog angeordnet sein sollten, entweder die angewandten Dosen von Digalen zu klein bemessen oder die Versuche zu früh und vor der entscheidenden Gabe abgebrochen hat. Es bedarf nur einer geringen Modifikation der Versuche und man kann sich überzeugen, daß auch beim Digalen die Gaben, die als Einzeldosen unwirksam sind, täglich fortgegeben, mit der Zeit erst therapeutisch, dann toxisch werden, daß also auch Digalen ein kumulierendes Präparat ist. Die Erfahrungen am Menschen, auf die noch einzugehen sein wird, bestätigen diese durch die Tierexperimente begründeten Vorstellungen. Ein Digitaliskörper ohne kumulierende Qualitäten böte auch nicht die Bedingungen für therapeutische Wirkungen.

Die Verhältnisse bei dem Zustandekommen der Kumulation konnten auch an klinischen Beobachtungen näher studiert werden. Schaeffer⁷⁴⁾ hat auf meine Veranlassung mit dankenswerter Erlaubnis des Herrn Prof. von Krehl alle in den Jahren 1904—1906 in der Straßburger medizinischen Klinik mit der bekannten wirkungsstarken elsässischen Digitalis behandelten Fälle zusammengestellt und hat sich unter Beobachtung von Pulsverlangsamung, Diurese und der etwaigen toxischen Erscheinungen die Frage der Beziehung angewandter Dosen zur Kumulation als Aufgabe gestellt. Wurde 1,8 g in 6 Tagen verbraucht, so traten regelmäßig toxische Erscheinungen vom Verdauungsapparat oder Zentralnervensystem aus ein, ebenso wenn 1,4 g in 5 Tagen, 1,2 g in 4, 0,9 in 3, ja sogar wenn 0,6 g in 2 Tagen angewandt wurde. Aber dieselben Mengen und selbst große Mengen bis 3,8 g wurden gut

vertragen, wenn sie über längere Zeit verteilt waren und wenn die Tagesdosen nur um etwas kleiner gewählt waren. 1,0 in 4 Tagen steht an der Grenze. Zweimal führte es zu Übelkeit, zweimal zum gewünschten Erfolg ohne diese. 1,1 g in 5 Tagen hat vollen Erfolg ohne Nebenerscheinungen. Tagesdosen von 0,3 g führten am 3. Tag mit Sicherheit, zuweilen auch schon am 2. Tage zu Magen- und Darmstörungen, etwas kleinere Dosen aber, 0,2 g pro die, wurden lange Zeit gut vertragen. Im Sinne unserer Wertbestimmung dieser Vogesendigitalis, welche wir als mit 1 g = 100 Froscheinheiten kennen gelernt haben, heißt dies, daß tägliche Dosen von Digitalispulver, die mehr als 20 Froscheinheiten enthalten, leicht zur Kumulation führen.

Die Schaefferschen Zusammenstellungen zeigen, wie die gleiche Gesetzmäßigkeit der Erscheinungen der Kumulation, die mit reinen Körpern an gesunden Tieren festgestellt war, auch für die galenischen Präparate und am kranken Menschen gilt. Mit ansteigenden Gaben und in strenger Abhängigkeit von dem Abstand der Gaben untereinander tritt erst die therapeutische Wirkung und bei zu langem Fortgebrauch der Mittel die Kumulation auf.

Die bei längerem Gebrauch etwas zu stark bemessener Tagesgaben auftretenden Kumulationserscheinungen müssen nicht unter allen Umständen eine Gefahr involvieren. Denn der auf Grund des Tierversuches bei intravenöser Injektion großer Dosen als erstes Kumulations-symptom gefürchtete plötzliche Umschlag der Pulsverlangsamung in Pulsbeschleunigung dürfte am Menschen, wenigstens bei der Therapie per os, nicht leicht oder niemals beobachtet worden sein. Die vorangehenden schweren Magen- und Darmstörungen sistieren schon vorher den Fortgebrauch des Mittels und wenden die größere Gefahr der Pulsbeschleunigung ab. Nach dieser Richtung hin dürften wohl die Befürchtungen vielfach zu große und viele Ärzte zu ängstlich sein. Wer nur bei beginnender Übelkeit und bei erstem Erbrechen die Medikation aussetzen läßt, wird keinen bleibenden Schaden anrichten und wird besser kurieren als derjenige, der aus lauter Furcht vor den Schrecknissen der Kumulation mit ungenügenden, verzettelten Dosen, mit schwachen Infusen oder wenigen Tropfen von Tinkturen oder von Digalen eine Scheintherapie treibt. Ganz gleichgültig sind natürlich die durch Fortsetzung kräftiger Dosen über den Eintritt der Indikatoren hinaus auftretenden Magen- und Darmstörungen bei Herzkranken auch nicht und es fragt sich, ob sie im Interesse besonders wirksamer Therapie mit in Kauf genommen werden müssen. Darüber sind die Ansichten in klinischen Kreisen noch nicht geklärt. Jede Schule hat ihre Überzeugung und jede ihre hergebrachte Methode. Wer den Verbrauch einer bestimmten Quantität von 2,5—3 g mit Verteilung in kräftigen Tagesgaben von 0,3 g in kurzer Zeit für richtig hält, gibt damit zu, daß er leichte Nebenerscheinungen mit in den Kauf zu nehmen bereit ist. Die Verteidiger von Kuren mit einem Verbrauch größerer Mengen Digitalis als nur zur Erreichung des einfachen therapeutischen Effekts nötig ist, führen ins Feld, daß die energische Behandlung mit massiven

Dosen eine nachhaltigere Wirkung erzielte als die vorsichtige Verwendung bis zum Eintritt der Wirkung. Zahlenmäßige Belege für eine ausgiebigere Speicherung und dementsprechend längere Nachwirkung, welche gewissermaßen die Schädigung des Patienten durch Kumulation ausgleichen würden, liegen nicht vor. Im Gegenteil ein Vergleich der zwischen einzelnen Kuren liegenden Zeiten der Kompensation eines Kranken der Schaefferschen Tabelle, der zu den Habitués der Klinik gehörte und bei jeder neuen Verschlechterung eintrat, zeigte, daß die Intervalle zwischen den einzelnen Kuren nicht kleiner waren, wenn sie einer Kur mit Kumulation folgten, als dann, wenn ohne diese die Herzinsuffizienz beseitigt worden war. Eine hierauf gerichtete genauere Zusammenstellung der Fälle, der sich Herr Kollege Schaeffer freundlichst unterziehen will, hat als ein allerdings noch nicht abschließendes Resultat ergeben, daß in den untersuchten Fällen sog. kumulierende Kuren nicht von besonders nachhaltiger Wirkung waren. Endgültig kann die Frage nur dadurch entschieden werden, daß bei einem und demselben Kranken in einander folgenden gleichschweren Zuständen von Herzinsuffizienz verschieden starke Kuren ausgeführt und in ihrer Nachhaltigkeit verfolgt werden. Aber auch dann ist der Einwand berechtigt, daß es oft überhaupt nicht und erst an der Digitaliswirkung zu entscheiden ist, wie schwer ein Zustand von Herzinsuffizienz ist.

Im Interesse einer besonders nachhaltigen Wirkung bis an die Grenze der Kumulierung und etwas darüber hinaus zu gehen ist, wenn überhaupt, selbstverständlich nur bei der Behandlung per os und mit den galenischen Präparaten zulässig. Schon für Digitoxin mit seinem geringen Abstand zwischen wirksamer und tödlicher Gabe und daher großer Neigung zur Kumulierung ist dies bei oraler Einverleibung ein Risiko. Erst recht bei der intravenösen Einverleibung, wo die wirksame Substanz auf einmal an die giftempfindlichen Teile des Herzens herangeschwemmt wird und sich dort mit etwa noch gefundenen Resten der vorhergehenden Dosis vereinen kann, muß die Absicht, eine vorhandene Wirkung durch neue Injektion vertiefen zu wollen, eine unverantwortliche Gefahr heraufbeschwören. Gerade die Beobachtungen bei der intravenösen Strophanthinbehandlung, welche berufen erscheint, auch für diese praktisch ebenso wichtige wie theoretisch interessante Frage der Digitalisdosierung experimentell gesicherte Aufklärung zu bringen, zeigen, daß zur Beseitigung von selbst schweren Zuständen von Herzschwäche und starker Hydropsie oft gar nicht besonders große Digitalismengen nötig sind. In dieser Hinsicht sind ungemein instruktive Fälle, wie der bei Fraenkel und Schwartz (l. c. Fall 1), wo eine einzige Injektion von nur 1 mg Strophanthin hinreichte, schwere Herzinsuffizienz bei Myokarditis zu beseitigen (die Diurese, vorher 1600 betragend, stieg am Tag der Injektion auf 6050 und betrug die folgenden Tage 3650, 4200, 3000). Ganz ähnliche Beobachtungen über die Aufhebung von Kreislaufstörungen durch eine einmalige Einverleibung von nur 1 mg Strophanthin finden sich auch in den Publikationen von Schönheim⁷⁹⁾, Schaliij⁷⁵⁾. In dem neuesten Beitrag

zur Casuistik der intravenösen Strophanthintherapie von Lust⁵⁹⁾ findet sich ein Fall beschrieben, wo sogar $\frac{1}{2}$ mgr hinreichte, Harnflut herbeizuführen und starke Ödeme zu beseitigen. Solche Beobachtungen sprechen dafür, daß es in vielen Fällen von Herzschwäche gar nicht darauf ankommt, daß Herz mit Digitalis gewissermaßen zu sättigen. Nehmen wir an, daß die Zustände von Herzschwäche wie verschieden ihre Entstehungsursachen sein können, schließlich und zuletzt durch die Ernährungsstörung ausgelöst werden, die sich das Herz durch schlechtere Füllung seiner eigenen Blutgefäße zufügt, worauf Sahli mit Recht hingewiesen hat, so hat die Vorstellung auch Raum, daß es in vielen Fällen wenigstens gar keiner besonders großen Menge Digitalis und langen Wirkung bedarf. Es müssen nur die Systolen für einige Zeit verstärkt, das Herz selbst wieder kurze Zeit besser durchblutet und so zur Durchbrechung des circulus vitiosus der Kreislaufstörungen der Anstoß gegeben werden.

Außer den kurzen energischen Kuren kennen wir noch die lange sich hinziehende Anwendung kleiner Gaben. Der kontinuierliche Gebrauch gleichbleibender Dosen ist als Behandlungsmethode chronischer Herzinsuffizienz schon lange bekannt gewesen, aber allgemeiner doch wohl erst seit seiner fast gleichzeitigen Empfehlung von Naunyn⁶⁵⁾, Groedel³⁸⁾ und Kußmaul⁶⁴⁾ im Gebrauch. Aber eine Analogie dieser Anwendungsweise mit meinen schon früher erwähnten Katzenversuchen ist doch nur bedingungsweise anzunehmen. Während in jenen Versuchen am Tier bestimmte gleichbleibende Dosen wochen- und monatelang fortgegeben und dabei ein „therapeutisches Stadium“ der Pulsverlangsamung festgehalten werden konnte, dürfte es bei den mit täglichen Gaben behandelten Kranken nicht möglich sein, einen so deutlichen Indikator und eine Wirkung zu erzielen, die verschwindet, sobald man das Mittel einige Tage aussetzt und die wie im Tierexperiment zu toxischer Kumulation umschlägt, wenn die Tagesdose um ein Geringes überschritten wird. Die mit den üblichen Dosen von 0,1 g (= 5 Froscheinheiten) behandelten Kranken bieten trotz fortgesetzter Digitalisbehandlung nicht die Anzeichen fortdauernder Digitaliswirkung. Ihr Zustand verlangt im Gegenteil von Zeit zu Zeit Vermehrung der täglichen Gaben.

Das ist wenigstens so bei dem ausführlich beschriebenen Fall dieser Behandlungsmethode, bei dem Kußmauls. Der Kranke nahm jahrelang täglich 0,1 g Digitalispulver; aber in bald kürzeren, bald längeren Intervallen mußten diese Dosen gesteigert werden, um die auch unter Gebrauch täglicher Dosen stockende Diurese wieder in Gang zu bringen. Ich will damit den Wert fortgesetzter Anwendung kleinerer Gaben nicht in Abrede stellen. Das Zustandekommen ihrer Wirkung kann man sich theoretisch so vorstellen, daß das Herz während einer solchen Kur nicht dauernd, d. i. gleichmäßig unter Digitaliswirkung steht, sondern abhängig von den wechselnden Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen könnten sich in unbestimmbaren Zwischenräumen Ausschläge an den Indikatoren und eine richtige Herzwirkung einstellen, während

für gewöhnlich Aufnahme und Ausscheidung sich aufheben. Das gilt natürlich nur von mittleren Gaben. Die protrahierte Darreichung von 7—14 Tropfen Digalen, 1—2 mal täglich, wie sie jüngst von einer Seite empfohlen worden ist, halte ich für Scheintherapie. Es bleibt die Frage auch offen, ob in schweren Fällen von Herzinsuffizienz die „chronische Digitalistherapie“, wie die Methode auch genannt wird, mit mittleren Dosen (von 5—10 Froscheinheiten) täglich Vorzüge hat vor der Anwendung größerer Dosen in 14 tägigen Abständen und unabhängig von der Indikation des Augenblicks, ein Verfahren, das Penzoldt⁶⁶⁾ als „periodische Digitaliskur“ angegeben und gerühmt hat. Schließlich bleibt zu entscheiden, ob diesen beiden Methoden gegenüber, der der chronischen und der der periodischen Digitalisierung, nicht das Verfahren überlegen ist, welches die Digitalis nur mit bestimmter Indikation und in intermittierenden Kuren anwendet, selbstverständlich, wenn es not tut, auch in häufiger Folge. Gerade in lange vernachlässigten Fällen subacuter und chronischer Herzinsuffizienz kommt man oft mit einmaliger Digitalisierung nicht aus, reussiert aber, wenn man mehrere Kuren hintereinander absolvieren läßt. — Für die „chronische Digitalistherapie“ paßt natürlich nur die Medikation per os. Die intravenösen Injektionen müssen außer Betracht bleiben, wenn die Wirkung neuer Dosen sich hart an die Wirkung der vorangegangenen anlehnen, sich zu ihr addieren soll. Die Behandlung mit Serien intravenöser Strophanthininjektionen, die Hedinger⁴⁷⁾ an Kranken meiner Praxis gezeigt hat, ist von jener Form der Digitalisierung verschieden und berücksichtigt in ihren Intervallen gewissenhaft das Abklingen der Nachwirkung jeder Injektion.

Zusammenfassend können wir, dem heutigen Stand der Digitalistherapie entsprechend, die verschiedenen Arten der Kuren etwa in folgender Weise voneinander abtrennen.

1. Die Medikation per os.

In allen Fällen mit Digitalisindikation, bei denen Gefahr nicht im Verzuge ist, die Beschwerden erträglich sind und der Verdauungsapparat nicht besonders und nicht mehr als es bei Insuffizienz des Herzens meist der Fall zu sein pflegt, in Mitleidenschaft gezogen ist, ist und bleibt die Anwendung per os die übliche. Nicht auf die Anwendung bestimmter relativ großer Mengen kommt es dabei an, sondern darauf, daß das Mittel bis zur deutlichen Wirkung auf Pulsverlangsamung Diurese oder Amplitude — bis zur deutlichen Beeinflussung der Indikatoren — gegeben wird. So kann die Scylla unwirksamer Therapie und die Charybdis der Kumulation vermieden werden.

2. Die einmalige intravenöse Injektion.

Die intravenöse Strophanthininjektion erzielt rasche Wirkung. Bei der akuten Herzschwäche hat sie ihre absolute Indikation und in qualvollen Zuständen chronischer Herzinsuffizienz gibt sie auch dort, wo

Gefahr nicht im Verzuge ist, dem Arzt ein Mittel an die Hand, schnelle Hilfe mit nachhaltiger Wirkung zu bringen.

3. Häufige intravenöse Injektionen.

Besteht bei einem Kranken, dessen Herz der Digitalis bedarf, ausgesprochene Indiosynkrasie gegen die Zufuhr der Präparate per os oder machen heftige Verdauungsstörungen und Neigung zum Erbrechen speziell bei Kranken mit kardialer und renaler Insuffizienz, uraemische Erscheinungen eine energische interne Therapie unmöglich, so bietet die intravenöse Einverleibung von Strophanthin in größeren Intervallen wohl die einzige Möglichkeit, solche Kranke noch unter energische Digitaliswirkung zu bringen.

Hedinger konnte zeigen, wie Kranke mit Schrumpfniere und Herzinsuffizienz, die Digitalis per os nicht mehr vertrugen, durch gehäufte Strophanthininjektionen (bis zu 20 in 3 Monaten) in einen erträglichen Zustand gebracht und in ihm gehalten werden konnten. Jede einzelne Einspritzung hat den subjektiven und objektiven Erfolg einer vollen Digitaliswirkung.

Über ähnliche Beobachtungen berichtet Hoepffner.

4. Diagnostische Medikation.

In diagnostisch schwierigen Fällen kann die intravenöse Injektion die Diagnose und damit den Weg für die Therapie aufklären helfen.

Die von Fraenkel und Schwartz beobachteten „gegen Strophanthin refraktären Fälle“ besonders der bis zum Tode beobachtete, (l. c. Fall 12 p. 95) haben die diagnostische Bedeutung der Digitaliswirkung klar gezeigt. Auch Lust betont diese Seite intravenöser Anwendung von Digitaliskörpern. Erhalten wir in einem Falle von Stauung, dessen Ätiologie nicht klar ist bei genügender Dosierung, z. B. nach 1 mg Strophanthin, keine deutlichen Ausschläge an Amplitude, Pulsfrequenz und Urinmenge, oder bleibt trotz schwacher Ausschläge der Indikatoren die physiologische Wirkung ohne therapeutischen Erfolg, so können wir rückwärts schließen, daß die Ursache der Ödeme wo anders als im Herzen ihren Sitz hat; dann spielt in diesen Fällen das Herz für das Zustandekommen der Stauung keine oder nur eine untergeordnete Rolle.

So können wir durch eine Digitalismedikation den kardialen Anteil eines Krankheitsbildes ausschließen oder feststellen und beseitigen. Natürlich muß diese Digitalismedikation zu therapeutischen Zwecken eine quantitative und besonders planmäßige sein. Auch muß sich zu solchem Zwecke die Dosierung erst recht innerhalb der Grenzen einfach therapeutischer Dosen halten. Nur eine Behandlung bis zum Auftreten der Indikatoren kann feinere Beziehungen zwischen Krankheitszustand und Dosierung aufdecken, die in der Tat zu bestehen scheinen. Schon vor Jahren hat Leyden die Behauptung aufgestellt, daß die zur Beseitigung eines Stauungszustandes nötige Digitalismenge ein Gradmesser für die bestehende Herzinsuffizienz abgeben könne. „Je kleiner

die wirksame Dosis, desto günstiger der Fall“. Das kann so sein, erwiesen ist es noch nicht. Weiteren Untersuchungen bleibt auch die Feststellung noch vorbehalten, inwieweit eine quantitative Medikation per os und die Verfolgung ihrer Wirkung auf die Indikatoren zu den gleichen exakten Beobachtungen und ungezwungenen Schlüssen berechtigt, wie die intravenöse Einverleibung; dann erst wird die allgemeine Praxis durch diese pharmakologische Reaktion eine diagnostische Bereicherung erfahren.

Die drei Wege der Zufuhr von Digitalis, die interne Darreichung, die subcutane, event. intramuskuläre und die intravenöse Injektion unterscheiden sich in bezug auf Zeit des Eintritts und auf die Dauer der Wirkung, wie wir das schon gesehen haben, nicht unwesentlich voneinander. Bei intravenöser Einverleibung kann die Wirkung schon in wenigen Minuten eintreten und sich in einer Stunde voll entwickelt haben und es dürfte etwa 24 Stunden dauern, bis die reine Medikamentwirkung abgeklungen ist. Zu diesem Vorzug rascher und energischer Wirkung kommen als weitere fundamentale Vorzüge dieser Anwendungsweise die Sicherheit der Wirkung, die alle Zufälligkeiten der intestinalen Darreichung ausschließt und das Fehlen derjenigen Störungen des Magen-Darmkanals, die selbst bei vorsichtiger Dosierung als Ausdruck einer Idiosynkrasie hin und wieder auftreten. Die Zuverlässigkeit der Methode haben wir als eine so große kennen gelernt, daß wir ihr über die therapeutische Seite hinaus als einer prompten Reaktion und exaktem pharmakologischen Experiment theoretische Bedeutung vindizieren nicht nur für das Studium der Umgrenzung der Digitalisindikationen, sondern auch für die noch ausstehende feinere klinische Analyse von Stauungszuständen.

Die subcutane Methode kann hier nicht rivalisieren, schon deswegen nicht, weil es bis jetzt mit keinem einzigen Präparate gelungen ist, durch eine einmalige Einspritzung volle Wirkung zu erzielen. Die Glykoside reizen nicht bei direkter Einbringung in die Blutbahn, wohl aber vom Unterhautzellgewebe aus so stark, daß überhaupt nur kleine, für sich allein unwirksame Dosen auf einmal gegeben werden können. Versucht wurde die subcutane Einverleibung von Digitaliskörpern vielfach mit den verschiedensten Präparaten, aber immer wieder bald aufgegeben. In nachdrücklicher Weise empfohlen wurde sie nur von Kottmann⁵¹⁾ für das Digalen. Es will scheinen, als ob diese Empfehlung in den letzten Jahren zu vielfachen unverdienten Nachprüfungen Anlaß gegeben, aber nirgends zu befriedigendem Erfolg geführt habe. Auch die subcutanen Digaleninjektionen sind schmerzhaft, wenigstens in therapeutisch genügend großen Dosen in der Mehrzahl der Fälle, und keinesfalls beherrschen wir die Methode so, daß wir das Eintreten von schmerzhaften Anschwellungen nach der Injektion vermeiden können. Es bleibt aber immer eine prekäre Sache, einem Kranken, der schon unter den Beschwerden insuffizienter Herztätigkeit leidet, auch noch eine mit Schmerzen verbundene Behandlung zuzumuten, zumal es sich nicht um einen einmaligen, sondern um einen sich min-

destens in mehreren Tagen wiederholenden Eingriff handelt. Dasselbe gilt von der intramuskulären Methode. Sie wurde von einigen (Haffter,³⁹) Eulenburg¹¹) gerade wegen der Schmerzhaftigkeit der subcutanen Methode, als Ersatz derselben empfohlen, hat sich aber nach dieser Richtung nicht bewährt. Beide Wege der Zufuhr, der subcutane und der intramuskuläre, haben schon nicht mehr, wie die intravenöse Methode, den Vorzug gleichbleibender Aufnahme des Medikaments. Die Resorption dürfte bei diesen Applikationen schwankend sein und abhängig von dem Grade lokaler Reizerscheinungen. Der subcutane Weg der Einführung wirksamer Mengen eines Digitaliskörpers hätte dem intravenösen gegenüber den Vorzug größerer Einfachheit und vielleicht den der geringeren Gefahr. Aber es besteht wenig Aussicht, in der Digitalin-Gruppe auf einen Körper zu stoßen, welcher local nicht reizend wirkt und welcher vom Unterhautzellgewebe aus leicht resorbierbar ist. Das wäre das Ideale. Gerade mit Rücksicht auf die in der Natur der Digitalisglycoside begründete geringe Aussicht einen solchen Körper zu finden, sollte sich das Interesse der neuen Methode intravenöser Strophanthinbehandlung zuwenden. Ihrer allgemeineren Ausbreitung steht trotz tausendfältiger Erfahrung über die Gefährlosigkeit intravenöser Injektionen von Sublimat (Bacelli) und der jahrelang im Schwunge befindlichen intravenösen Hetolinjektionentherapie der Tuberkulose (Landerer) noch eine in ärztlichen Kreisen weitverbreitete Furcht vor intravenösen Injektionen im Wege. Ohne diese Scheu, gegen die sich auch Mendels⁶²) optimistische Empfehlung intravenöser Anwendungsweise der verschiedensten Arzneimittel nicht durchsetzte, wäre ein weit ausschauender Vorschlag van Aubels,¹) den dieser im Jahre 1894 in einer Sitzung der kgl. belgischen Akademie der Medizin machte, von seinen Hörern freundlicher aufgenommen worden. Er hat, von theoretischen Überlegungen ausgehend, seinen Schüler Corin veranlaßt, im stadium algidum der Cholera als ultima ratio zweimal innerhalb 8 Stunden $\frac{1}{2}$ mg Digitoxin Merck in 1 l Wasser gelöst, intravenös zu injizieren. Der Effekt gegen die Herzschwäche war offensichtlich, der Kranke genas. van Aubel resümiert, daß Injektionen von Digitoxin nicht gefährlich und nicht schwierig seien und daß der Heileffekt sofort eintrete (rapidement et manifestement). Er erkannte die Schwerlöslichkeit des Digitoxins, und die Anwendung der zu seiner Verdünnung nötigen Flüssigkeitsmengen als einen Nachteil der Methode und empfiehlt auf Grund von Versuchen an chloralisierten Hunden das leicht lösliche Strophanthin, allerdings in den zu schwachen Dosen von $\frac{1}{10}$ mg. Versuche am Menschen hat er mit Strophanthin nicht angestellt. Es ist erstaunlich, daß ein so rationeller Vorschlag auf einem so wichtigen therapeutischen Gebiet klanglos verhalte und in der Literatur derart versteckt blieb, daß ich erst jetzt, drei Jahre, nachdem ich aus gleichen Überlegungen die Anwendung des Strophanthins erprobt und empfohlen hatte, zu meiner Genugtuung auf ihn aufmerksam wurde.

Die Hauptbedeutung für die Digitalismedikation behält auch nach dem Fortschritt intravenöser Einverleibung die Zufuhr per os. Es ist

bei Gebrauch wirkungsstarker galenischer Präparate so gut wie mit reinen Körpern möglich, innerhalb des ersten Tages der Anwendung, nach Ablauf von 12—16 Stunden und jedenfalls vor 24 Stunden die Heilwirkung entstehen zu sehen. In meinen Beobachtungen und den schon zitierten Beobachtungen des Herrn Dr. Lust trat bei Benützung guten Pulvers (0,4 g pro die im Werte von ca. 20 Froscheinheiten) in fast allen geeigneten Fällen Pulsverlangsamung und Amplitudenvergrößerung 17, 19, 20 und 22 Stunden nach Einnehmen der ersten Dosis auf und etwa gleichzeitig oder ein wenig später beginnt die Diurese. Die Dauer der arzneilichen Nachwirkung einer Behandlung per os, die energisch ist ohne kumuliert zu haben, ist tierexperimentell nicht studiert, aber sie dürfte sich annähernd wie die des Digitoxins verhalten, welches doch der Hauptbestandteil der wirksamen Substanzen in den Blättern ist.

Zeit des Eintritts und Dauer der Wirkung werden von der bei der Einverleibung per os nicht erheblich abweichen, wenn man wegen Darniederliegens der Magenfunktion oder bestehender Idiosynkrasie die Zufuhr geeigneter Präparate (Infuse, Digitoxinlösung durch Klyisma der jetzt in solchen Fällen möglichen intravenösen Einverleibung vorziehen sollte.

Es erübrigt über die einzeln derzeit in Gebrauch befindlichen Präparate der Digitalisgruppe und über ihre Dosierung noch kurz zu berichten. Von den reinen Körpern eignet sich für die intravenöse Einverleibung vor allem das chemisch wohl charakterisierte wasserlösliche Strophanthin, welches von allen Digitalissubstanzen, die wir darauf untersucht haben, seine Wirkungen am raschesten entfaltet. Strophanthin Boehringer, das wir anwenden, ist ein aus grünen, d. i. Kombésamen nach der von Fraser 1865 angegebenen Methode dargestelltes, amorphes, in Wasser leicht lösliches Glykosid mit der von Feist festgestellten Formel $C_{40}H_{66}O_{19} + 3H_2O$. Es färbt sich mit H_2SO_4 sofort tief smaragdgrün. (Bei Fraenkel-Schwartz³¹) ist irrtümlicherweise die Farbenreaktion als „gelb“ angegeben.) Reine Strophanthinkörper sind am Menschen vorher nicht angewandt worden. Nur Schedel⁷⁶) berichtet von einigen Versuchen innerer Medikation mit Tropfen einer einproc. Strophanthinlösung. Sein Strophanthin Thoms ist aber ein von Strophanthin Boehringer ganz verschiedener, aus *Strophanthus gratus* gewonnener krystallinischer Körper. Die Firma C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof, hat ihr Präparat in sterilen Lösungen in Tuben von 1 ccm = 1 mg Strophanthin in den Handel gebracht.

1 mg Strophanthin (= 15 Froscheinheiten) haben wir als die wirksame Volldosis, die nicht überschritten und nicht vor Ablauf von 24 Stunden wiederholt werden soll, kennen gelernt. Sie kann für sich allein schwerere akute Herzschwäche und lange bestehende Hydropsien beseitigen. In anderen Fällen sind weitere Einspritzungen nötig oder wird nach Beseitigung der akuten Gefahr oder eines quälenden Zustandes durch eine intravenöse Strophanthininjektion die Behandlung mit Digitalispräparaten per os fortgesetzt werden müssen. Die gün-

stigen Resultate die Fraenkel²⁹⁾ und Fraenkel und Schwartz³¹⁾ mitgeteilt haben, sind von van den Velden⁸⁷⁾, Hasenfeld⁴⁰⁾, Starck⁸⁰⁾, Schönheim⁷⁹⁾, Schalijs⁷⁵⁾, Hedinger⁴¹⁾, Lust⁵⁹⁾, Hoepffner⁴³⁾ bestätigt worden. Lust und Hoepffner haben z. T. auch mit Dosen von $\frac{1}{2}$ mg sehr gute Erfolge erzielt. In anderen Fällen schien der Erfolg dadurch beeinträchtigt, daß die Dosis so klein bemessen war. (Hoepffner.)

Gefahren und Unglücksfälle durch die intravenöse Behandlung sind die folgenden publiziert: Fraenkel und Schwartz berichten über einen Fall, in dem möglicherweise eine durch rasch hintereinander gegebene Strophanthinjektionen herbeigeführte Kumulation den Tod verursacht haben kann. Es war im Anfange ihrer Erfahrung, wo sie trotz glänzender Erfolge zweier Injektionen bei einem Nephritiker mit kardialer Insuffizienz und Urämie sich verleiten ließen, zur Festigung dieses Erfolges innerhalb 36 Stunden 3 Einspritzungen zu machen. Ein und eine halbe Stunde nach der dritten Injektion trat plötzlicher Tod ein.

Hoepffner berichtet über einen Todesfall bei schwerer Nephritis mit Herzschwäche, der eine Stunde nach der Injektion im Frost starb.

Diese Gefahren sind jetzt zu vermeiden. Einerseits sind die Intervalle zwischen den Einspritzungen genau festgesetzt (24 Stunden), und andererseits haben sich die mit Frost und Fieber einhergehenden Nebenwirkungen, welche von Fraenkel²⁹⁾ schon in seiner ersten Publikation beklagt worden waren, als bakterieller Natur erwiesen und sind vollständig verschwunden, seitdem die Firma Boehringer auf die peinlichste Sterilisation der Lösungen bedacht ist.

Über einen Todesfall nach Injektion von 0,6 g Strophanthin wurde auch von Kottmann⁵²⁾ berichtet. Doch läßt sich aus der Mitteilung nicht ersehen, ob hier Kumulation oder eine bakterielle Schädigung durch die damals noch nicht so sorgfältig sterilisierten Lösungen des Präparates die Schuld tragen.

Den übrigen Berichterstatlern über die intravenöse Strophanthinbehandlung blieben diese traurigen Erfahrungen erspart, sie wissen nur über gute Resultate zu berichten. Bei den mir auf privatem Weg mitgeteilten ungünstigen Ausgängen hat es sich, soweit ich es überblicken kann, um ganz hoffnungslose Kranke gehandelt, wo nach allem anderen auch Strophanthin versucht werden sollte. Bei der Beurteilung und Verurteilung therapeutischer Maßnahmen in solchen extremen Fällen ist nie zu vergessen, daß bei einer *vita minima* der kleinste Eingriff zum Tode führen kann und ferner, daß Herzranke eben sehr häufig plötzlich sterben. Schon Withering führt zwei Fälle ausführlich an, wo der Tod eintrat noch ehe die von ihm verlangte Medikation seines neuen Mittels angeordnet und ausgeführt war, nur damit man sehen solle, „wie unerwartet und plötzlich hydropische Patienten sterben können und wie behutamt wir sein müssen, die rechte Ursache zu den Wirkungen anzugeben“.

Sterbende sollten keine differente Behandlung mehr erfahren. Wird aber Strophanthin in fast verlorenen Situationen angewandt, oder bei

Greisen, so wird es sich empfehlen, nur halbe Dosen 0,25 bis 0,5 mg zu geben, ebenso sind bei Kindern nur entsprechend kleine Dosen erlaubt (0,2 bis 0,4 mg).

Die Technik der Injektionen ist die übliche. Man soll nicht einspritzen, ehe man etwas Blut in der Spritze sieht. Nur so ist man sicher, in der Vene zu sein. Daher wähle man die Luerschen oder Liebergschen Spritzen, die so leicht gehen, daß das Blut von selbst aus der Vene in die Spritze tritt und bei denen man das Blut besser sehen kann als etwa in einer Spritze mit Metallbeschlag. Die Abschnürung des Armes mit breitem Gummiband und Péanklemme ist dem Anlegen einer Gummibinde vorzuziehen. Eine ungeschickte Assistenz kann beim Abnehmen der Binde die Spritze verschieben, während durch einfaches Abnehmen der Péanklemme die Stauung leicht aufgehoben werden kann, ohne daß der Arm aus seiner Ruhelage kommt. Langsames Injizieren wird von verschiedenen Seiten empfohlen. — Betreffs weiterer Details sei auf die Originalarbeiten verwiesen.

Für die Behandlung per os ist reines Strophanthin noch nicht versucht worden. Es ist nicht ausgeschlossen, daß in geeigneter Dosierung gute Resultate erzielt werden, zumal nachgewiesen ist, daß Strophanthin vom Magensaft nicht angegriffen wird (Loewy⁵⁸). Derjenige reine Körper, der für die interne Medikation derzeit am meisten in Betracht kommt, ist das Digitoxin. Das Digitalinum verum (Boehringer) dürfte kaum mehr im Gebrauch sein. Die 90er Jahre brachten zahlreiche klinische Arbeiten mit dem Bestreben, die Drogen durch reine Körper zu ersetzen. Das Hauptverdienst in dieser Richtung gebührt Unverricht, Naunyn, Immermann, Sahli und deren Schülern. Seit den gänzlich gescheiterten Versuchen auf der Sahlischen Klinik durch Deucher⁸⁾, der das Digitalinum verum „auch nicht annähernd so gut fand wie die übrigen Diuretici“, ist man auf diesen Körper nicht mehr zurückgekommen. Deucher wandte wie vor ihm Pfaff⁶⁷⁾ und Stoitscheff⁸¹⁾, beide unter Immermann Dosen bis 50 mg pro die und bis 5 mg pro Dosis an. Er konnte in einer späteren Untersuchung nachweisen, daß das Digitalin durch künstliche Magenverdauung in seiner Wirksamkeit auf das Froschherz ganz beträchtlich abgeschwächt wird. Weitere Untersuchungen, welche diese Angreifbarkeit des Digitalins durch die Magenverdauung berücksichtigen und die auf Grund einer physiologischen Wertbestimmung mit den aus meinen Versuchen an Katzen sich ergebenden Kenntnissen über Latenzzeit und Nachwirkung des Digitalins eine andere Dosierung als die Deuchersche versuchen, fehlen noch, scheinen mir aber durchaus nicht aussichtslos.

An fehlerhafter Dosierung scheint auch eine allgemeinere Verbreitung des Digitoxin, das E. Merck als Tabletten zu $\frac{1}{4}$ mg in den Handel bringt, gescheitert zu sein, wenigstens bei uns in Deutschland. Unverricht⁸⁶⁾ gebührt das Verdienst, als Erster in Deutschland erfolgreiche therapeutische Versuche mit Digitoxin 1895 gemacht und seither der Anwendung reiner Körper das Wort geredet zu haben. Das

Wesen des Digitoxins, das sich in unseren Katzenversuchen durch eine langsame Resorbierbarkeit und eine langsame Ausscheidung als der Körper der Digitalisgruppe mit stärkster Neigung zur Kumulierung präsentierte, weist darauf hin, daß sich dieser Körper in wenigen vorsichtig dosierten Gaben speziell für kurzdauernde energische Kuren eignen dürfte, nicht aber für länger dauernde Behandlung. Dem entgegen haben die meisten Untersucher kleine Dosen von 0,5—0,75 mg mehrere Tage und Wochen hindurch angewandt und dabei allerdings so viele Nebenerscheinungen erlebt, daß Naunyn z. B., der seine Resultate in einer Dissertation von Marx⁶⁰⁾ zusammenstellen ließ, nicht nur mit der Zeit von dem Gebrauch des Mittels abkam, sondern in jener Diskussion auf dem 19. Kongreß für innere Medizin die reinen Körper überhaupt preisgab. Auch Zeltner⁹²⁾, der vor wenig Jahren unter Penzoldt eine sehr beachtenswerte Untersuchung über die Wirkung von Digitoxin Merck im Vergleich zu Digitalisblättern anstellte, gab Dosen von 0,75 mg mehrere Tage lang bis zum Gesamtverbrauch von 18 Tabletten (= 4,5 mg) Digitoxin. Er erlebte zahlreiche unangenehme gastrische Erscheinungen. Die Vollwirkung trat durchschnittlich erst am 3. Tage ein. Es ist interessant, daß mit den gleichen Gesamtabgaben in anderer Verteilung Masius⁶¹⁾ schon vor vielen Jahren so erhebliche und meines Erachtens nicht genugsam beachtete erfolgreiche Digitoxinbehandlung getrieben hat. Seine Tagesdosen betragen $3 \times 1,5$ mg Digitoxin Merck und sie wurden 2, höchstens 3 Tage hintereinander gegeben. Die Wirkung war schon am 2. Tage voll entwickelt, und kumulative Nebenwirkungen, wie sie Zeltner erlebte, traten so gut wie nie ein.

In noch zweckmäßigerer, dem pharmakologischen Charakter des Digitoxins noch mehr adäquater Weise wird seit Dezennien durch Huchards Einfluß in Frankreich vielfach Digitoxin verwandt. Das Digitaline Nativelle cristallisée der Franzosen ist als identisch dem in Deutschland von Merck in den Handel gebrachten Digitoxin, das Schmiedeberg dargestellt hat, anzusehen. Huchard lehrt verschiedene Anwendung des Mittels, eine sedative schwache Dosierung $\frac{1}{4}$ mg während 3—4 Tagen, eine kardiotonische $\frac{1}{10}$ mg 1—2 Wochen lang in Pausen von $\frac{1}{2}$ —1 Monat zu wiederholen, das Hauptgewicht aber legt er auf die „massive“ Dosierung, i. d. die einmalige Anwendung einer großen Dosis von 1 mg. Mit dieser Dosis erzielt er in Fällen von „Asystolie“ (Herzinsuffizienz mit Stauungen) innerhalb 36—48 Stunden abundante Diurese und Entwässerung. An diese Methode der Dosierungen des Auslandes und speziell auch an die ausgezeichneten belgischen Arbeiten (Masius⁶¹⁾ Corin⁷⁾) müssen die Untersuchungen anknüpfen, die auf eine erfolgreiche Digitoxintherapie abstellen wollen.

Als Digitoxintherapie wird neuerdings auch vielfach die Behandlung mit Digalen bezeichnet. Nach Kilianis Untersuchungen geht es aber nicht mehr an, den in der Glycerinlösung des Präparates „Digalen“ enthaltenen wirksamen Körper als amorphes Digitoxin anzusprechen, wie dies Cloetta tut. Nach meinem Experimente an Katzen ist es ausgeschlossen, dem Digalen ein Freisein von Kumulation zuzu-

schreiben. Wir haben ja die Bedeutung der kumulativen Eigenschaften nicht nur für das Zustandekommen der toxischen, sondern auch der therapeutischen Wirkung kennen gelernt und könnten von wiederholten, an und für sich als Einzelgabe noch nicht wirksamen Gaben eines Körpers, dem diese Eigenschaften fehlen, eine günstige Wirkung überhaupt nicht erwarten. Auch die Erfahrungen am Menschen, soweit sie objektiv und kritisch gewonnen sind, zeigen, daß Digalen bei längerem Gebrauch „Digitalismus“ erzeugt (Romberg⁷¹), Eichhorst⁹). Exakte Versuche über Eintritt und Verlauf von Digitaliswirkungen mit Digalen, die zurzeit in der Heidelberger medizinischen Klinik von Herrn Dr. Les Muller ausgeführt werden, zeigen, daß wirksame Dosen von Digalen, wie die jeder anderen Digitalissubstanz zur Kumulierung führen. Vorstellungen, wie sie die darstellende Fabrik durch sich wiederholende Behauptung, daß Digalen der wirksame Bestandteil der Folia digit. sei und keine kumulative Wirkung ausübe, zu erwecken sucht und die, wie aus zahllosen Publikationen hervorgeht, in ärztlichen Kreisen vielfach Annahme gefunden haben, sind auf Grund experimenteller und klinischer Prüfungen abzulehnen. In Frankreich ist der Versuch, dem Digalen Eingang zu verschaffen, gänzlich gescheitert. Die Société thérapeutique hat sich in 2 Sitzungen und langen Diskussionen mit dem neuen Präparat beschäftigt. Es wurde speziell unter Vorantritt Huchards aus theoretischen Gründen und auf Grund praktischer Versuche fast ohne Widerspruch und in scharfer Verurteilung seiner marktschreierischen Empfehlung verworfen.

Die Aufgabe rationeller Digitalistherapie fällt mit der Frage richtiger Anwendung reiner Körper nicht mehr zusammen, seitdem uns in den physiologisch geprüften galenischen Präparaten Substanzen zur Verfügung stehen, deren Wirkungswert genau so wie der eines reinen Körpers dosierbar ist. Die Firma Georg Schallmeyer (früher Dr. Ziegenbein und Siebert)-Marburg, stellen hochwertige titrierte Tinkturen, Golaz-Saxon und Berger-Wernigerode titrierte Dialysate dar. Die bekannte Drogengroßfirma Caesar und Loretz-Halle bringt ein nach Dr. Fockes Angaben hergestelltes, auf seinen Wirkungswert von diesem fortlaufend geprüftes haltbares Digitalisblätterpulver mit dem Wirkungswert 0,4 g : 100 g Froschgewicht (nach unserer Berechnung 1 g = 50 Froscheinheiten) in den Handel. Ich selbst habe in den früher angeführten Versuchen ein mir von der Firma Knoll & Co. zur Verfügung gestelltes Präparat angewandt und mich von seiner Wirksamkeit überzeugt. Es hat den großen Vorzug, von den unwirksamen Beimengungen und Zersetzungsprodukten der Blätter gereinigt zu sein, wodurch sein Wirkungswert nicht abgeschwächt, seine Haltbarkeit nur verstärkt wird. Die Firma Knoll & Co.-Ludwigshafen a. Rh. bereitet die Verbreitung dieses gereinigten Blätterpulvers in Form von leichtlöslichen, gebrauchsfertigen Tabletten in Glasröhren vor, wodurch dem Arzt ein wirksames, haltbares, galenisches Präparat in einer besonders handlichen Form zugänglich werden wird.

Titrierte Tinkturen aus Digitalis oder Strophanthus und die

sogannnten Dialysate aus Digitalis sind gut wirksame und haltbare Präparate, vor denen ein schwach wirkendes Präparat wie Digalen gewiß nicht den geringsten Vorzug hat. Sie werden nur meist in zu kleiner, oft sogar in ganz unwirksamer Dosis angewandt und deshalb auch in ihrem wahren Werte verkannt. Die gewöhnliche Dosierung lautet 3×10 Tropfen (= 30 Tropfen) täglich. Eine hochwertige Digitalistinktur (Marke S & Z; Wirkungswert 0,4 g = 100 g. Froschgewicht) enthält nach unserer Berechnung in 1 g (= 35 Tropfen) 5 Froscheinheiten. — Die gleiche Menge wirksamer Substanz, wie hier in der Tagesdosis von Tinktur geben wir in der üblichen Einzeldosis 0,1 g eines normalwertigen Pulvers. Die dem Tagesquantum von Pulver (0,2 bis 0,3 g) an Wirkungswert gleiche Menge Digitalistinktur müßte 3 g (= 105 Tropfen) betragen, Dosen, die wohl kaum verordnet zu werden pflegen. Ein besonders hochwertiges Präparat besitzen wir in guter Strophanthustinktur. Die Tinctura strophanthi Marke S & Z besitzt einen Wirkungswert von 0,2 ccm : 100 g Froschgewicht. Nach unserer Berechnung wäre die wirksame Substanz von 1 g Blätter (= 50 Froscheinheiten) in 0,5 g dieser Tinktur enthalten und es besitzen fünf Tropfen dieser Strophanthustinktur den Wirkungswert von ca. 14 Froscheinheiten.

Diese Tinkturen und Dialysate sind an Haltbarkeit und Wohlgeschmack dem Infus gewiß vorzuziehen. Trotzdem sich schon Withering in der Zeit seiner gesicherten Erfahrungen offensichtlich von dem zuerst von ihm verwandten Infus abgewandt und den Pulvern zugewandt hatte, sind seither die Lobredner des Aufgusses der Blätter in Klinik und Praxis nicht verstummt. Und doch ist das Infus eine absolut entbehrliche Präparation von rein historischer Bedeutung mit vielen Nachteilen ohne den geringsten Vorzug vor den Blättern. Die ihm von manchem seiner Freunde nachgerühmte geringe Neigung zur Kumulation ist tatsächlich nicht vorhanden und wird wie bei Digalen nur vorgetäuscht, weil es vielfach in schwächeren Dosen angewandt zu werden pflegt, als das Pulver. Es ist bekannt, daß nur ein Teil etwa $\frac{2}{3}$ der wirksamen Substanz aus den Blättern in das nach der Vorschrift des Arzneiverordnungsbuches hergestellte Infus übergehen (Keller). Die üblichen Tagesdosen der Infuse führen selbst bei längerem Gebrauch nicht zur Kumulierung; aber — sie wirken auch viel langsamer. Schaeffer konnte zeigen, wie Infuse von 0,4 g : 100 Wasser durchschnittlich erst am vierten Tag ihre Wirkung zu entfalten begannen, während 0,3 g Vogesendigitalispulver, das gleiche aus denen die Infuse bereitet wurden, schon am zweiten Tage die Diurese in Gang gebracht hatte. Dem Infus äquivalente Mengen von Pulver, etwa 0,15 g jenes Pulvers pro die, würden ebenso wie Infus die Wirkung erst am dritten oder vierten Tag hervortreten lassen und ebensowenig auch bei länger fortgesetztem Gebrauch zur Kumulierung führen wie das schwache Infus. Die Ansicht, daß Infus nicht so leicht kumuliere, kommt einzig daher, daß man mit einem schwächeren Präparat weniger wirksame Einheiten einführt. Das Infus in der üblichen

Dosierung ist aber nicht nur das schwächere Präparat, es ist auch sehr wenig haltbar. Schon beim Stehenlassen schwächt sich die Wirksamkeit eines Infuses durch eine in ihm enthaltene organische Säure ab, in 24 Stunden um fast die Hälfte, und überdies wird es zum Teil durch den Magensaft zerstört, noch ehe es zur Resorption gelangt ist. Salzsäure in der Konzentration der Magensalzsäure vermindert die Wirksamkeit eines Infuses für das Froschherz sehr erheblich (Löwy⁵⁸). Zu dieser Unsicherheit in Dosierbarkeit und Wirksamkeit kommt noch der schlechte Geschmack des Infuses, der gewiß oft die Schuld daran trägt, daß Herzranke eine weitgehende Aversion gegen das wichtigste uns zu Gebote stehende Mittel haben.

Ein in seiner Haltbarkeit durch entsprechende Präparierung und Konservierung geschütztes Pulver von gutem Wirkungswert (d. i. 1 g = mindestens 50 Froscheinheiten) entspricht allen Anforderungen, die wir derzeit an ein Digitalispräparat stellen müssen. Durch entsprechende Dosierung können wir raschere oder langsamere, schwache oder starke, kurz, jede Wirkung erzielen, die wir von einer Behandlung mit Digitaliskörpern per os zurzeit erwarten können.

Will man Wirkungen rasch und ohne die Aussicht auf Kumulierung erzielen, so gibt man Digitalispulver im Wert von etwa 15—20 Froscheinheiten pro die (von normalwertigem Pulver = drei- bis viermal 0,1 g) drei Tage hintereinander, geht dann auf 10 Froscheinheiten pro die (= zweimal 0,1 g) herunter und macht die Fortsetzung dieser Dosen von dem Eintritt deutlicher therapeutischer Wirkung abhängig. Nach Eintritt dieser Wirkung speziell der auf die Diurese gehe man zu Dosen von fünf Froscheinheiten (= 0,1 g) über, die nicht mehr kumulativ wirken und nach Belieben längere Zeit hindurch gegeben werden können. Ob die Verabfolgung solcher nicht kumulierenden Dosen während einer im Gange befindlichen Digitaliswirkung zur Vertiefung der Wirkung beiträgt, ist bisher nur die allgemeine Annahme aber noch nicht sicher erwiesen.

Bei solchem Vorgehen ist eine tägliche zweimal sich wiederholende oder auch nur tägliche Beobachtung des Kranken nicht erforderlich. Der Kranke muß nur instruiert sein, wie er bei einsetzender Diurese und andererseits bei eintretender Übelkeit die Dosen vermindern resp. auszusetzen hat. Ein unbedingtes Erfordernis jeder, auch nicht klinischen Digitalisbehandlung ist allerdings die Diuresenbeobachtung. So gut es keine Fieberbehandlung ohne Temperaturbestimmung gibt, so wenig ist die Behandlung von Kreislaufstörungen ohne Wasserbilanz möglich.

Will man rascher zum Ziele energischer Wirkung kommen, so kann man auch die Dose von 0,1 g sich anfangs häufiger folgen lassen, in Zwischenräumen von 3—5 Stunden. Dabei muß man die Indikatoren unausgesetzt beobachten, um bei eintretender Wirkung mit den Dosen in der gleichen Weise, wie vorher gesagt, herunter zu gehen.

Das Pulver wird am besten in Oblaten oder Tabletten nicht vor, sondern mit der Mahlzeit oder unmittelbar nach ihr gegeben. Im

leeren Magen ist die Reizwirkung, auf der Höhe der Verdauung die Gefahr der Abschwächung durch freie Salzsäure am größten.

Der Ausbau der Methode der Anwendung reiner Körper und die Differenzierung ihrer Wirkungen auf die verschiedenen Formen und Grade der Kreislaufstörung bleibt ein Desiderat der Zukunft, das hoffentlich bald erfüllt wird.

Eine von den pharmakologischen Gesichtspunkten ausgehende Methodik führt zu erfolgreicher Digitalistherapie und gibt allein dem Arzt die Sicherheit des Verfahrens, die er bei diesem wichtigsten Mittel seines Arzneischatzes nötig hat.

IV. Ikterus.

Von

Hans Eppinger-Wien.

Literatur.

I. Allgemeine Pathologie.

1. Abramow und Samoilewicz, Pathogenese des Icterus. Virch. Arch., 177, S. 199 u. Virch. Arch. Bd. 181, S. 201.
2. Affanasiew, Ikterus und Hämoglobinurie. Zeitschrift für klin. Medizin, 6, 1892.
3. Brauer, Untersuchungen über die Leber. Zeitschr. für phys. Chemie, 40, S. 182.
4. Browicz, Pathogenese des Ikterus. Wien. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 35. Virch. Arch., 142. Akad. der Wissenschaften in Krakau, 1897, 1898, 1899, 1900, 1901.
5. Eppinger, Zur Pathogenese des Ikterus. I. Mitteilung; Zieglers Beiträge, 31, S. 230. II. Mitteilung Zieglers Beiträge, 33, S. 123.
6. Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. 1858.
7. Jagič, Normale u. pathologische Histologie der Gallencapillaren. Zieglers Beiträge, 33, S. 302.
8. Kunkel, Über das Auftreten verschiedener Farbstoffe im Harn. Virch. Arch., 59, S. 455.
9. Lang, Beiträge zur Lehre vom Ikterus. Zeitschr. für exp. Path. u. Therapie III, S. 473.
10. Lehmann. Bidrag til Laeren von Gulost. Ugestkrift for Laeger VI, Nr. 24.
11. Lehmann, Om den saakaldte Albuminoholie ugeskript for Laeger IV, Nr. 17 u. 18. Referiert: Zentralbl. für die med. Wissenschaften V, S. 712.
12. Liebermeister, Zur Pathogenese des Ikterus. Deutsche med. Wochenschr. 1893, Nr. 16.
13. Minkowski, Pathogenese des Ikterus. Zeitschr. für klin. Med., 55, S. 34, Ikterus und Leberinsufficienz. Deutsche Klinik V, S. 651.
14. Minkowski, Verhandl. d. Kongr. für innere Mediz. 1892, S. 127. Störungen der Leberfunktion. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse II, 1895.
15. Moleschott, Arch. de biol. Stat., 8, 1887, S. 90.
16. Naunyn und Minkowski, Beiträge zur Pathologie der Leber und des Ikterus. Arch. für exp. Path., 21 S.
17. Nauwerk, Pathogenese des Ikterus. Münch. med. Wochenschr. 1897. II.
18. Pick, Über Entstehung des Ikterus. Wien. klin. Wochenschr. 1894, Nr. 26/29.
19. Saunders, Abhandlung über die Struktur der Leber. Leipzig 1875, S. 60.
20. Stadelmann, Der Icterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891.
21. Virchow, Über die pathologischen Pigmente. Virch. Arch., 1, S. 379.

II. Spezielle Pathologie.

22. Abramow, Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Virch. Arch., 176, S. 255, u. Virch. Arch., 181, S. 201.
23. Ackermann, Histogenese und Histologie der Lebercirrhose. Virch. Arch., 115, S. 216.
24. Birch-Hirschfeld, Virch. Arch., 87, S. 1.
25. Botkin, zitiert nach Kissel, Jahrbuch für Kinderheilk. 1898, 48, S. 235.
26. Brissaud und Sabuorin, Deux cas d'atrophie du lobe gauche de foie d'origine biliaire. Arch. de phys. 1884, I, S. 444.
27. Browicz, Pathogenese des Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. 1900.
28. Bürger, Studien über die Leber. Pflügers Arch., 83, S. 241.
29. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, 2, S. 76.
30. Czerny und Keller, Des Kindes Ernährung, 1, S. 12.
31. Eppinger, Weitere Beiträge zur Pathogenese des Ikterus. Zieglers Beiträge, 33, S. 123.
32. Epstein, Über die Gelbsucht des Neugeborenen. Volkmanns Sammlung Nr. 180.
33. Fleischel, Von der Lymphe und den Lymphgefäßen der Leber. Arbeiten a. d. phys. Anstalt zu Leipzig 1874, IX.
34. Foa und Salvio, Untersuchungen über den Ikterus. Zentralbl. für die med. Wissenschaften 1878, Nr. 33.
35. Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. 1861.
36. Frey, Über Unterbindung des Gallenganges und Milchbrustganges bei Hunden. Kongreßverh. für innere Med. 1892.
37. Gerhardt, Leberveränderungen nach Gallengangsunterbindung. Arch. für exp. Path., 30.
38. Gerhardt, Zur Pathogenese des Ikterus. Kongreßverh. für innere Med. 1898.
39. Grawitz, Veränderungen der Blutmischung. Deutsches Arch. für klin. Med., 54.
40. Griesinger, Virchows exp. Path., 2; 1864. S. 203.
41. Hanot et Boix, Sur une forme de cirrhose. Arch. gener. de Méd. 1894, I, S. 749.
42. Harley, Leber und Galle während dauerndem Verschuß von Galle und Brustgang. Arch. für Anat. u. Phys. 1893.
43. Hennig, Über epidemischen Ikterus. Volkmanns Hefte 1890, Nr. 8.
44. Jagić, Normale und pathologische Histologie der Gallencapillaren. Zieglers Beiträge, 33, S. 302.
45. Joannovics, Experimentelle Untersuchungen über Ikterus, Zeitschr. für Heilkunde 1904, Heft 1.
46. Kehler, Österreichisches Jahrbuch für Pädiatrik 1871, S. 71.
47. Knöpfelmacher, Entstehung des Ikterus neonatorum. Wiener med. Wochenschr. 1907, 19 und Jahrbuch f. Kinderheilk., 67, H. 1.
48. — Das Verhalten der roten Blutkörperchen beim Neugeborenen. Wiener klin. Wochenschr. 1896, S. 43.
49. Kretz, Über Lebercirrhose. Wiener klin. Wochenschr. 1900.
50. Kufferath, Du Bois Arch. 1880, p. 92.
51. Lang, Deutsche med. Wochenschr. 1891.
52. Liebermeister, Deutsche med. Wochenschr. 1893, S. 365.
53. Marchand, Über Ausgang der akuten Leberatrophie. Zieglers Beiträge, 17, S. 206.
54. Meder, Über akute Leberatrophie. Zieglers Beiträge, 17, S. 143.
55. Melzger, Über menstruellen Ikterus. Zeitschr. für klin. Med.
56. Minkowski, Störungen der Leberfunktion. Lubarsch, Ergebnisse II, 1895.
57. Minkowski, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1900.
58. Naunyn, Arch. f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Medizin 1869, S. 579.
59. Paltauf, Lubarsch, Ostertag, Ergebnisse III.
60. Pick, Über Entstehung des Ikterus. Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 26/29.
61. Pick, Zur Kenntnis des Touylendiamin-Ikterus. Wien. klin. Wochenschr. 1893, 16.

62. Popoff, Pathologische Erscheinungen nach Unterbindung des Ductus choledochus. Virch. Arch., 81, S. 524.
63. Quincke, Archiv f. exp. Path. u. Pharm., 19, S. 34.
64. Rosenstein, Über chronische Leberentzündung. Kongreßverh. für innere Med. 1892.
65. Ryska, Ein Fall von Ikterus catarrhalis mit tödlichem Ausgang. Prager med. Wochenschr. 1902, S. 183.
66. Senator, Berliner klin. Wochenschr. 1872, Nr. 67.
67. Sommer, Über Icterus catarrh. im Kindesalter. Dissert. Kiel, 1896.
68. Stadelmann, Archiv f. experim. Path. u. Pharm., 14, S. 231 u. 15, S. 336.
69. Stadelmann, Ikterus und seine verschiedenen Formen. 1891.
70. Stadelmann, Über chronische Leberentzündung. Kongreßverh. für innere Med. 1892.
71. Steinhaus, Folgen des dauernden Verschlusses des Ductus choledochus. Arch. für exp. Path., 28, S. 432.
72. Stroebe, Zur Kenntnis der sogenannten akuten Leberatrophie. Ziegler's Beiträge, 21, S. 379.
73. Toelg und Neusser, Ein Fall von Ikterus catarrhalis mit letalem Ausgang. Zeitschr. für klin. Med., 7, S. 321.
74. Virchow, Gesammelte Abhandlungen, S. 587.
75. Virchow, Über das Vorkommen und den Nachweis des häpatothogenen, besonders des katarrhalischen Ikterus. Virch. Arch., 32, S. 117.
76. Weil, Über eine eigentümliche mit Ikterus einhergehende Infektionskrankheit. Deutsches Arch. für klin. Med., 29, S. 209.
77. Wermel, Ikterus bei Neugeborenen. Diss. Moskau, 1898. — Ref. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 46, S. 461.

I. Allgemeine Pathologie des Ikterus.

Gelbfärbung der Haut durch Gallenfarbstoffe — Ikterus*) — findet sich bei den verschiedensten Erkrankungen: bei Verschlus der großen Gallenausführungsgänge durch Gallensteine, Narben oder durch Neubildungen; auch bei Verlegung der großen und kleineren Gallengänge innerhalb der Leber durch in das Leberparenchym eingesprengte primäre Geschwülste und Metastasen oder durch so lokalisierte Entzündungsprozesse; ferner beim Übergreifen schwerer Duodenalkatarrhe auf die Mündung des Gallenausführungsganges. Bei gewissen diffusen Lebererkrankungen, zu denen man die verschiedenen Formen der Cirrhose und eine bestimmte Art der angeborenen Syphilis der Leber zählen muß, kommt es ebenfalls zur Ausbildung eines teils kürzer, teils länger währenden, teils bleibenden Ikterus. Bei stürmisch einhergehenden Degenerationen, wie es die akute gelbe Leberatrophie ist, tritt Gelbsucht als Begleiterscheinung hinzu. Auch bei Erkrankungen, die nicht direkt mit der Leber in Zusammenhang zu stehen scheinen, wie bei Zirkulationsstörungen, bei Pneumonie und anderen Infektionskrankheiten können wir dann und wann ikterische Verfärbung der Haut und Schleimhäute wahrnehmen. Weiter wissen wir, daß im Verlaufe mancher Ver-

*) Während das Wort „Gelbsucht“ von dem auffallenden Zeichen dieses Symptomes hergeleitet ist, bezieht sich das Wort „Ikterus“, auf einen alten Mythos: *ικτερος*, das ist die griechische Bezeichnung eines kleinen gelben Vogels. Beim Anblick dieses Tieres glaubte man, von der Gelbsucht geheilt werden zu können.

giftungsfälle, so bei Phosphorintoxikation, Ikterus auftreten kann, und es lassen sich auch aus der experimentellen Pathologie genügend viele Beobachtungen über Auftreten der Gelbsucht nach verschiedensten Toxinen ableiten: Toluylendiamin, Arsenwasserstoff, Chloroform. Auch im Gefolge physiologischer Zustände kann es zu vorübergehender Gelbsucht kommen, wie dies von dem reinen Ikterus neonatorum her bekannt ist. Endlich wird behauptet, daß nach psychischen Insulten kurzwährender Ikterus auftreten kann.

Aus diesen aufgezählten Tatsachen, die aus der Pathologie herausgegriffen worden sind, soll nur abgeleitet werden, daß die Gelbsucht nicht eine Krankheit *sui generis* ist, sondern bloß ein Symptom, das die verschiedensten pathologischen Zustände begleiten kann. Der Ikterus gibt sich durch eine mehr oder weniger intensive Gelbfärbung, namentlich der äußeren Haut und der Schleimhäute, vorwiegend der Skleren, und weiterhin auch der übrigen Organe und Gewebe zu erkennen. Meist beobachtet man dabei einen mehr oder weniger dunkel gefärbten Harn, der beim Schütteln einen gelben Schaum absetzt, und nur zu oft graue, selbst ganz entfärbte Stühle. In vielen Fällen bestehen allgemeine Störungen; eine der häufigsten ist Pulsverlangsamung.

Verfolgt man die historische Entwicklung der Lehre des Ikterus aus früherer Zeit, in welcher nur auf Grund der Beobachtung versucht wurde, sich über die Pathogenese der Gelbsucht zu orientieren, so begegnet man der Einteilung des Ikterus in einen symptomatischen, als Symptom der akuten und chronischen Leberentzündung, der Abscesse, der Entartungen des eigentümlichen Gewebes der Leber. Die zweite Form des Ikterus wäre der spasmodische Ikterus, bei welchem die Gallenabsonderung momentan durch den Krampf der hepatischen Wege, insbesondere durch den allgemeinen Krampf des Individuums unterbrochen wird. Wenn das Parenchym der Leber gesund ist, die Gallenabsonderung aber wegen Obliteration der Ausführungswege behindert ist, so entsteht eine dritte Art des Ikterus. Schließlich spricht man von galliger Plethora, sobald die Gelbsucht das Resultat eines Mangels an Gleichgewicht ist zwischen der Ernährung, welche die Stoffe der Galle im Blute erzeugt und der Tätigkeit der Leber, welche diese Stoffe von dem Blute nimmt. Erst einige Zeit später machten sich betreffs der Pathogenese des Ikterus hauptsächlich zweierlei Anschauungen geltend. Die eine geht dahin, den Ikterus als eine funktionelle Störung der Leber zu betrachten, die abhängig sei von nicht näher definierten Anomalien der Gallenabsonderung, und somit als Symptom eines Leberleidens aufzufassen sei. Die andere knüpft sich an folgende Vorstellung: im Blute werden unter normalen Verhältnissen ohne Mitbeteiligung der Leber Substanzen gebildet, welche entweder der Galle an Farbe gleichen oder mit ihr identisch sind, und die unter pathologischen Umständen in exzessiver Menge produziert werden. Während die erstere Anschauung sich vor allem auf die Erkenntnis stützt, daß die Leber mit dem Vorgange der Gallenbereitung in innigem Zusammenhang steht, gipfelt die andere Theorie darin, daß der Blutfarbstoff als

Grundlage aller Pigmente aufzufassen, und daß daher das gelbe Gallenpigment auf eine Metamorphose des Blutfarbstoffes zurückzubeziehen sei. Als Sitz dieser Umwandlung wird kein bestimmtes Organ aufgefaßt. Vermittelnd zwischen diesen beiden Theorien stand die Lehre, daß zwar der Bildungsherd der Galle das Blut sei, daß aber gelegentlich das Organ, aus dem unter normalen Verhältnissen die Galle herausbefördert wird, nämlich die Leber, Schaden gelitten hat, und daß wegen Erkrankung derselben es zu einer Ansammlung des Gallenpigmentes im Blute kommen muß.

Eine festere Grundlage für die Pathogenese des Ikterus wurde erst geschaffen, als sich auf Grund eifriger Studien der anatomischen Verhältnisse die Anschauungen dahin klärten, daß für viele Fälle die Ursache des Übertrittes der Galle in das Blut die gestörte Entleerung des in der Leber gebildeten Sekretes sei. Zu einem gewissen Abschlusse schien diese Anschauung zu gelangen, als Saunders zuerst auf experimentellem Wege durch Unterbindung der Gallengänge einen Übergang der Galle in das Blut verfolgen konnte. Man ging infolgedessen darauf aus, für alle Fälle und Formen des Ikterus Ursachen zu suchen, welche den normalen Abfluß der Galle in dem Darm stören könnten. Für viele Fälle war es nicht schwer, handgreifliche Ursachen zu finden. So freigebig man auch mit der Annahme war, daß katarrhalische Veränderungen die Gallenwege verengen könnten, so ließ sich doch dafür kein sicherer Nachweis erbringen; deshalb mußte man zu bloßen Mutmaßungen, wie spastische Verschließung der Gallenwege, die sich nach dem Tode wieder lösen, greifen. Diese Fälle, es waren ihrer nicht wenige, schienen ungeklärt und sie gaben vor allem Anlaß, teils neue Theorien aufzustellen, teils immer wieder zu alten Vorstellungen, wie z. B. daß die Galle nicht in der Leber selbst, sondern bereits im Blute entstände, zurückzukehren. Neue Anhaltspunkte gewann diese Theorie durch die Untersuchungen Virchows, der in alten Blutextravasaten histologisch und chemisch einen Übergang von Hämatin in einen gelben Farbstoff ermittelte, der in seinem Verhalten gegen Lösungsmittel und Reaktionen zum Gallenfarbstoff in Beziehung gebracht werden konnte. Weiter fundiert wurde die Anschauung, daß im Blute gewisse Vorstufen der Gallenbestandteile zirkulieren, jedoch unter gewissen pathologischen Umständen schon im Blute ganz oder teilweise zu Farbstoffen der Galle werden, durch Experimente, mittels derer es gelang, bei Einverleibung der verschiedensten Mittel eine Auflösung der roten Blutkörperchen zu erzielen, was sodann die Sekretion eines gallenfarbstoffreichen Harnes zur Folge hatte. Als es dann auch gelang, die in alten Blutcysten von Virchow zuerst beobachteten Krystalle mit Bilirubin zu identifizieren, schien die Provenienz des Gallenfarbstoffes aus dem Farbstoff der Blutkörperchen erwiesen. Diese, wenn auch etwas erweiterte, in jüngster Zeit aber wiederum auftauchende Hypothese, daß die Galle zwar nicht in der Leber gebildet, sondern nur durch dieselbe ausgeschieden werde, nachdem sie in allen oder einigen ihrer Bestandteile im Blute präformiert worden sei, wurde stark erschüttert durch Ver-

suche von Lehmann und Moleschott, die niemals im Pfortaderblute, selbst nach Totalexstirpation der Leber (bei Fröschen), Gallenbestandteile im Blute finden konnten. Auch einer Theorie, die speziell von Frerichs vertreten wurde, soll gedacht werden. Ein Teil der in den Darm gelangten Galle wird nach allmählicher Resorption nicht in normaler Weise zerstört, sondern bleibt in den Gefäßen. Unmöglichkeit oder Behinderung der Verarbeitung der in normaler Menge resorbierten Galle oder auch eine gewisse Insuffizienz des Darmes große Mengen an Gallenfarbstoff, welche infolge einer Übersekretion der Leber produziert wurden, zurückzuhalten, könne ebenfalls Anlaß zu Imbibition der Organe mit Gallenfarbstoff geben. Daß die Leber gelegentlich Gallenfarbstoff in übergroßer Menge zu produzieren vermag (Polycholie), hat zuerst Kunkel zeigen können, indem er nachwies, daß überreicher Zerfall roter Blutkörperchen in der Leber zur Bildung von viel Bilirubin Veranlassung gibt.

Jene Fälle nun, bei denen man keine sichtbare Behinderung des Abflusses der Galle gegen den Darm zu finden konnte, wollte man durch eine der erwähnten Hypothesen erklären; und weil man einerseits die Leber nicht in ursächlichen Zusammenhang bringen konnte, aber andererseits an die Möglichkeit einer Bildung von Gallenfarbstoff im Blute dachte, belehnte man diese Formen der Gelbsucht mit dem Namen: hämatogenen Ikterus, um sie denen des hepatogenen Ikterus gegenüberzustellen. Die Autoren, welche die Auffassung vertraten, daß die Vorstufen der Galle im Blute gebildet und nur durch die Leber ausgeschieden werden, daß somit die Galle ein Exkretions-, nicht ein Sekretionsprodukt der Leber sei, wollten diese Unterart der hämatogenen Form der Gelbsucht als Suppressions-Ikterus bezeichnet wissen.

Gänzlich widerlegt schien nun die Lehre vom hämatogenen Ikterus durch die Versuche von Naunyn und Minkowski. Auf Grund der Versuche mit Leberexstirpation bei Vögeln kann es nun als sicher angesehen werden, daß Gallenfarbstoff nur durch die Funktion der Leber gebildet werden kann. Speziell Arsenwasserstoff, welcher binnen zwölf Stunden beim normalen Tiere einen sogenannten hämatogenen Ikterus auslösen kann, bleibt ohne Wirkung, wenn alle zu- und abführenden Gefäße und Gänge abgebunden werden. Wenn auch diese Versuche als schwer und eingreifend bezeichnet werden müssen, so sind sie trotzdem einwandfrei und beweisen uns, daß Ikterus nach Arsenwasserstoffvergiftung ohne Leber nicht hervorgerufen werden kann. War auf diese Weise der Lehre vom hämatogenen Ikterus der Boden entzogen, so wurde diese Terminologie noch immer von vielen beibehalten. Wenn man von dieser Seite geltend machen wollte — insoweit man das Material der Galle in Betracht zog —, daß zuerst die Blutkörperchen geschädigt werden, dann müßte jeder Ikterus als ein hämatogener bezeichnet werden, weil in letzter Linie jeder Ikterus ebenso wie die normale Galle hämatogenen Ursprungs ist. Um diesen tatsächlichen Verhältnissen Rechnung zu tragen, und um Unklarheiten und Diskussionen zu vermeiden, schien die Bezeichnung hämolytischer Ikterus mehr geeignet.

Einen wesentlichen Beitrag zur Pathogenese des Ikterus nach Zerfall der roten Blutkörperchen lieferten die Arbeiten von Stadelmann, die in ihrer Gesamtheit in der großen Publikation: „Der Ikterus und seine verschiedenen Formen“ niedergelegt wurden. Unter ihnen beansprucht die über Toluylendiamin-Ikterus besondere Beachtung, da sie für das Wesen des hämolytischen Ikterus grundlegend ist. Toluylendiamin ist ein Gift, welches sich leichter dosieren läßt als Arsenwasserstoff, dabei aber einen ebenso schweren, aber nicht tödlichen Gewebsikterus hervorruft. Dieser Ikterus ähnelt in vieler Beziehung jenen Formen, welche man noch vor kurzer Zeit zu den hämatogenen gezählt hätte, indem bei demselben eine Beteiligung der Leber und der großen Gallenwege nicht nachweisbar war, und auch die Anwesenheit von Galle im Darm nie vermißt wurde. Das Wesentliche dieser Untersuchungen läßt sich dahin zusammenfassen, daß nach Vergiftung mit Toluylendiamin, ähnlich wie nach Injektion von Blutfarbstoff, aus der Gallenfistel eine gallenfarbstoffreichere Galle herausbefördert wird. Auf der Höhe des Ikterus tritt an Stelle der farbstoffreichen Gallenflut eine zirka 60 bis 70 Stunden lang währende Periode, in welcher nur ein schleimig-zähes Sekret produziert wird, welches nur sehr geringe Gallenfarbstoffmengen mit sich führt. Nach diesem Stadium kommt es abermals zu einer reicheren Gallenfarbstoffsekretion, die aber bereits mit dem sichtbaren Abklingen der Gelbsucht Schritt hält. Ähnliche Resultate konnte Stadelmann auch bei Phosphorvergiftung und bei Intoxikation durch Arsenwasserstoff erhalten, und er ist geneigt, dieses Verhalten für viele Formen des hämolytischen Ikterus zu verallgemeinern. Durch Zerstörung großer Mengen von Blutkörperchen — bekanntlich kommt es ja nach Vergiftung mit Toluylendiamin und Arsenwasserstoff auch stets zu Hämoglobinurie, — wird ähnlich wie bei künstlicher Zufuhr von Hämoglobin mehr Material für die Lebertätigkeit geliefert. Anfangs ist das enge Gangsystem der Leber noch imstande die farbstoffreiche und daher eingedickte Galle herauszubefördern; diese wird schließlich sich selbst beim Abfließen ein Hindernis und gerät in Stockung. Die natürliche Folge ist: Verstopfung der Gallenwege, Stauung der Galle dahinter, Ikterus, somit Verhältnisse, die sich ähnlich gestalten, wie nach mechanischer Verlegung der großen Gallenwege (mechanischer Ikterus).

Von Affanasiew wurde darauf aufmerksam gemacht, daß Ikterus nach experimenteller Unterbindung des Ductus choledochus viel später (erst nach 2—4 Tagen) einsetzt, als nach Vergiftung mit Toluylendiamin oder Arsenwasserstoff (nach 24 Stunden). Auf Grund histologischer Untersuchungen und darauf basierender Überlegungen schließt er, daß die Galle nach Unterbindung der äußeren Gallenwege, bevor sie sich neue Wege bahnen muß, in der Gallenblase Platz findet, während beim Icterus nach Blutgiften das Hindernis für die normale Gallenabsonderung in den feinsten Leberverzweigungen liegen müsse. Zugunsten dieser Anschauung spricht das Experiment, indem nach Injektion von Wachse-
mulsion in die interlobulären Verzweigungen des Gallensystemes sehr

rasch Gelbsucht auftritt. Als eigentliches Hindernis erblickt er nicht so sehr die Konsistenzänderung der Galle, als vielmehr gewisse Folgen der Giftwirkung, die sich in ödemartigen Schwellungen des interlobulären Bindegewebes, sowie in Rundzellinfiltrationen äußern. Bereits von ihm wird eigentümlicher „Leberzylinder“ gedacht, welche Ausgüsse der größeren und kleineren Gallenwege darstellen und vorwiegend aus eingedickter Galle bestehen. Merkwürdigerweise wurde diesen, auf chemischen und histologischen Untersuchungen fußenden Anschauungen über die Pathogenese des toxischen Ikterus wenig Gewicht beigemessen, obwohl durch dieselben auch der polycholische oder hämolytische Ikterus vollkommen erklärt und in die Reihe der mechanisch bedingten Formen der Gelbsucht eingefügt werden konnte. Diese experimentellen Tatsachen geben natürlich Anlaß, die von Stadelmann und Affanasiew vertretene Theorie auch auf andere Arten des Ikterus auszudehnen, über deren Pathogenese man noch nicht im klaren war. Insbesondere wurde von verschiedenen Seiten versucht, ähnliche Verhältnisse bei Ikterus neben Lebercirrhose, beim Icterus neonatorum und bei der Gelbsucht der Herzkranken anzunehmen, ohne aber in irgend einer Weise für die Theorie der Polycholie positive Beweise anführen zu können.

Neuerdings macht sich das Bestreben geltend, das mechanische Moment bei der Erklärung des Ikterus als möglichst belanglos hinzustellen. So kam eine neue Theorie auf, die, wenn auch ohne positive Beweise, sich wiederum auf Funktionsanomalien zu stützen trachtete. Die Leberzellen, geschädigt durch die verschiedenartigsten Noxen, sollten nicht mehr ihr Sekret in normaler Weise gegen die Gallencapillaren abfließen lassen, sondern infolge ihrer pathologischen Beschaffenheit zurück in die Blutbahnen — vielleicht auf dem Umwege der Lymphbahnen.

Minkowski, der zuerst diese Hypothese in ihren Grundzügen formulierte, erinnert an Störungen, die ebenfalls auf funktionelle Beeinflussung zurückgeführt werden müssen (z. B. Ausscheidung von Eiweiß bei Nephritis) und zieht Analogien, die in dem Auftreten beider Arten von Störungen — Ikterus und Albuminurie — bei Infektionskrankheiten, Intoxikationen und Krankheiten der Zirkulationsorgane gegeben seien. Dieser Vorgang, daß unter Umständen die von der kranken Leberzelle schon bereiteten Gallenbestandteile direkt in der Richtung gegen die Blutgefäße abgegeben werden können, wurde als Parapedesis der Galle bezeichnet. In ähnlicher Weise vertritt Liebermeister seine Anschauungen und spricht von einem akathektischen Ikterus. Auch Pick hält eine falsche Strömungsrichtung der Galle bei vielen Ikterusformen für möglich. Eine Revision der Untersuchungen Stadelmanns durch viskometrische Messungen der abfließenden Galle nach Toluyldiaminvergiftung belehrte ihn, daß eine Änderung der Konsistenz der Galle erst dann beobachtet wird, nachdem es bereits zu sichtbarem Ikterus gekommen ist. Die gestörte Funktion der Leberzelle, welche eine Änderung der Strömung der Galle,

nämlich direkt in die Blutbahn, bewirkt, ist Ursache des Ikterus und wird Paracholie genannt. Nach Analogie des experimentellen Befundes, demzufolge vom IV. Ventrikel Glykosurie ausgelöst werden kann, wurden Zentren im Gehirn supponiert, die bei eventueller Gleichgewichtsstörung die Funktion der Leberzellen in der Art umschalten können, daß es zu plötzlichem Ikterus kommen müsse. Die wenigen, klinisch sehr wenig gefestigten Befunde von plötzlich auftretendem „nervösen“ Ikterus gaben zu dieser Theorie Anlaß. Auch in dem Ductus choledochus eingeklemmte Gallensteine sollten nicht so sehr mechanische Hindernisse für den Gallenabfluß sein; der Reiz des Steines sollte auf dem Umwege eines Nervenreflexes zuerst das Sekretionszentrum der Leber irritieren, woraufhin erst Gelbsucht auftritt. Wenn auch nicht alle Autoren so weit gingen, wie Pick, so wurde die Hypothese der Paracholie doch vielfach benutzt, um die Pathogenese verschiedener Formen von Ikterus zu erklären. Eine gewisse Grundlage schien die erwähnte Theorie zu erhalten, als von Nauwerck und Browicz auf Grund histologischer Untersuchungen die Meinung vertreten wurde, daß sich in den Leberzellen nicht nur Kanälchen befinden, die in das Gallengangsystem sich öffnen, sondern auch solche, die mit den Blutcapillaren in offener Kommunikation stünden. Es ist schwer, für diese letzteren Kommunikationsröhrchen einzutreten, nachdem sie seither von niemandem mehr gesehen wurden; denn würden sie existieren, so müßte man sie als freiliegende Röhrchen, die die Lymphräume traversieren, sehen.

Überblickt man nun die bis jetzt besprochenen Vorstellungen über die Entstehung des nichtmechanischen Ikterus in ihrer Gesamtheit, so muß man sie wohl als recht unsicher bezeichnen. Während man sich auf der einen Seite bemühte, auch diese Ikterusform durch mechanische Momente erklären zu wollen, gab sich auf der anderen Seite das Bestreben zu erkennen, allen Ikterusarten eine gemeinsame Ursache, nämlich eine allerdings nicht sichtbare und daher nur hypothetische Schädigung der Leberzellen zugrunde zu legen.

Einen großen Fortschritt in der Pathologie des Ikterus mußte man erwarten, wenn es gelingen würde, den eigentlichen Bildungsstätten der Galle auch histologisch nähertreten zu können. Wenn es auch bereits durch Injektionsversuche sichergestellt war, daß in der Leber überhaupt Sekretcapillaren bestehen, so war es bis vor jüngster Zeit nicht gelungen, diese Gebilde auch am menschlichen Leichenmaterial deutlich nachzuweisen. Und doch mußte man sich von der Möglichkeit, die menschlichen Gallencapillaren zur Darstellung zu bringen, große Erfolge in der Beurteilung des Ikterus, namentlich betreffs seiner Pathogenese erhoffen. Man war bemüht, eine derartige Methode auszuarbeiten; aber selbst an tierischen Organen, wo sonst die histologischen Methoden meist mehr zu leisten vermögen, konnte man nur in unsicherer und recht unvollständiger Weise den Verlauf der Gallencapillaren erkennen. Es gelang mir, eine Methode auszuarbeiten, mittels welcher man imstande ist, die menschlichen Gallencapillaren in ein-

wandfreier Weise spezifisch färben zu können, und so war ich in der Lage, die Gallencapillaren des Menschen in ihrem Verhalten und Verlaufe genau zu verfolgen.

Es scheint mir für die weitere Beurteilung der Pathogenese des Ikterus notwendig, in gedrängter Weise den normalen histologischen Aufbau der Gallencapillaren des Menschen, wie ich ihn beschrieben habe, zu skizzieren. Ich fühle mich dazu berechtigt, da meine Befunde von verschiedenster Seite bestätigt wurden und als allgemein anerkannt betrachtet werden können. Die Gallengänge werden in dem Maße, als sie sich dem Eintritt in die Leberacini nähern, immer enger. In demselben Maße verflacht sich das auskleidende Zylinderepithel, bis daß es in denjenigen Gängen, die in die Leberacini sich einsenken und dann in die Capillaren übergehen, zu Plattenepithel wird. Diese präcapillaren Gangstücke erweitern sich gegen die Capillaren trichterförmig; ich nannte sie Schaltstücke, da aus dem breiteren Ende 2—3 Capillaren entspringen können. Diese Capillaren verlaufen zwischen Zellen der Leberzellbalken als doppelt konturierte Kanälchen, deren Wände mit den Cuticularsäumen der Leberzellen verschmelzen. Andererseits stellen sie die Fortsetzung des Cuticularsaumes der Epithelzellen der präcapillaren Gallengänge vor. Das sind die Lumina der Leberzellbalken oder die sogenannten trabekulären Gallencapillaren. Die Leberzellbalken sind vergleichbar mit Drüsenschläuchen, nur daß sie untereinander zahlreiche Anastomosen eingehen. Gerade so wie innerhalb eines jeden Drüsenschlauches ein Lumen sich befindet, ebenso verlaufen auch in den Leberzellbalken entlang der Längsachse derselben die Gallencapillaren, und zwar eben die trabekulären Gallencapillaren, die analog den Anastomosen benachbarter Leberzellbalken an entsprechenden Stellen untereinander kommunizieren. Auf diese Weise entstehen netzartig angeordnete Capillarsysteme, die geeignet erscheinen, den tubulären Charakter der Leberzellbalken zu verwischen. Von den trabekulären Gallencapillaren zweigen sich zumeist unter rechtem Winkel Fortsetzungen der Gallencapillaren ab, die zwischen die Leberzellen eindringen und nach kurzem Verlaufe blind endigen. In der normalen menschlichen Leber erreichen diese intercellulären Gallencapillaren nur manchmal die vaskuläre Grenze der Leberzellräume; meist ziehen sie nur bis zur Hälfte der Grenzlinie zwischen benachbarten Leberzellen; oft sind sie nur als kleine Ausbuchtungen der trabekulären Capillaren ausgesprochen. Die Leber hat den Charakter einer tubulären Drüse. Wie bei den echten tubulären Drüsen das Gangsystem nur innerhalb und in der Richtung der Längsachse des Tubulus verläuft, ebenso findet man bei der menschlichen Leber die Gallencapillaren nur im Innern der Leberzellbalken. Eine Lagerung derselben zwischen Blutcapillaren und Leberzellreihen, im Bereiche der Lymphspalten habe ich nie gesehen. Ich bemerke dies, da neuerdings Browicz ein solches Verhältnis beschreibt und abbildet. Es muß dies als Irrtum bezeichnet werden. Auch v. Ebner stellt ein solches Verhalten in seiner berühmten Darstellung der Leberhistologie entschieden in Abrede. Außer

den intercellulären Gängen zweigen sich von den trabekulären Gallencapillaren noch Nebenäste ab, die in die Zellen selbst einzudringen scheinen. Dieselben sind meist kürzer, können aber trotzdem Verzweigungen aufweisen, die dann und wann den Zellkern umgreifen. Ich nenne diese Gebilde intracelluläre Gallencapillaren. Die Zellbalken selbst sind in Maschenräume eines Netzsystemes von Blutcapillaren eingelagert, so daß zu beiden Seiten eines Leberzelltubulus ein Blutraum liegt. Zwischen Blutcapillaren und Leberzellen ist noch ein Raumsystem eingeschaltet, das ich Lymphcapillar- bzw. Saftkanalsystem bezeichnen möchte. Zwischen diesen und den Blutcapillaren scheint eine Membran ausgespannt zu sein, die zum Teil aus den v. Kupfferschen Sternzellen besteht. Im wesentlichen sind dieselben jedoch nichts anderes, als die Endothelzellen der Blutcapillaren. An die Darstellung der normalen Verhältnisse des Aufbaues der Gallencapillaren im Leberacinus reihe ich die histologischen Veränderungen an, wie sie sich bei den verschiedenen Formen des Ikterus gestalten. Zum besseren Verständnis desselben bringe ich zuvor in Abb. 1 ein getreues Bild des gegenseitigen Verhältnisses zwischen den Leberzellen, Gallencapillaren, Lymphräumen und Blutcapillaren, wie es sich auf Grund meiner Untersuchungen darbietet.

Studiert man nun die Verhältnisse, die sich ergeben bei einem rein mechanischem Ikterus, z. B. nach dauerndem Verschuß des Ductus choledochus an der Papilla Vateri, so zeigen nach meiner Methode gefärbte Präparate folgende Bilder: vor allem fällt die enorme Erweiterung der Gallencapillaren auf. Dieselben erscheinen wie aufgeblasen; besonders an Stellen, wo sich die trabekulären Capillaren benachbarter Leberzellbalken treffen, kommt es zur Bildung eigentümlicher lakunärer Ausbuchtungen. Die Erweiterung des Lumens der Gallencapillaren ist in allen Teilen aller Acini zu erkennen. Am stärksten prägen sich die Erscheinungen des erhöhten Druckes an den intercellulären Kapillaren aus. Es kommt zu einer Verlängerung dersellen in der Richtung ihrer distalen Enden. Sie drängen sich bis gegen die Lymphräume

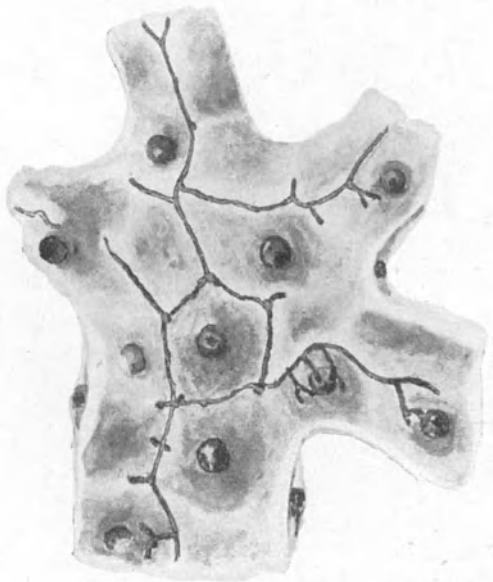


Abb. 1.

Schnitt aus einem normalen Leberacinus. Die Zellencapillaren sind verhältnismäßig eng; die intercellulären Capillaren erreichen nie die äußeren Zellgrenzen. An vier Stellen sind intercelluläre Gänge zu sehen. Zwischen Kupfferschen Zellen und Leberzellbalken sind Lymphräume sichtbar.

vor, schwellen hier ampullen- oder hammerartig an. Schließlich scheinen sie, dem in dem Gallencapillarsystem herrschenden Drucke nicht mehr widerstehen zu können, und müssen an Stellen, wo dem Drucke die geringsten Hindernisse entgegengesetzt werden, — das ist eben an den Enden der intercellulären Capillaren —, einreißen. So stellen sich offene Kommunikationen zwischen dem Lumen der Gallencapillaren und den zwischen Leberzellen und Blutcapillaren befindlichen Lymphräumen her. Die ampullenartigen Enden der intercellulären Capillaren werden zu offenen Rißtrichtern; die Leberzellen, welche den Riß begrenzen, werden scheinbar unter dem Einfluß der ausströmenden Galle auseinandergedrängt; es kommt zur Spaltung der intercellulären Gallencapillaren ihrer ganzen Länge nach und kann sich dieser Riß bis in den zugehörigen trabekulären Gang fortsetzen. Bewirkt die Fortsetzung des Risses in den trabekulären Gang eine Abspaltung von Leberzellen, so kann dieser Vorgang noch größere Dimensionen annehmen, indem durch Weitergreifen des ersten Risses immer mehr und mehr Leberzellen aus der Kontinuität mit den anderen abgetrennt werden. So abgelöste Leberzellen, welche zwischen den zerrissenen Leberzellbalken und den Blutcapillaren liegen, können weitergeschleppt werden, verfallen aber meist dem nekrotischen Zerfall, wodurch inselförmige Lücken mit Leberzelltrümmern in einzelnen Teilen des Acinus gebildet werden. Jedenfalls kommt es auf diese Weise zu breiten und zahlreichen Kommunikationen zwischen dem Gallensystem und den perivaskulären Lymphräumen. Aus anatomisch-physiologischen Gründen kann Galle weiterhin auf dem Wege der Lymphbahnen ins Blut gelangen und durch Ablagerung des Gallenfarbstoffes in die Gewebe Gelbsucht des Organismus bewirken. An manchen Stellen kann es durch die ausgedehnten Zellenekrosen selbst zum sekundären Einreißen der Blutcapillaren kommen, wodurch ein direktes Ergießen der Galle in das Blutsystem ermöglicht ist; primär ist aber stets das Eindringen der Galle in das Lymphsystem.

Durch diese meine Untersuchungen wurde zum ersten Male klar und deutlich gezeigt, daß bei mechanischem Verschuß eines Gallenganges die im Bereich der Gallencapillaren sich anstauende Galle aus ihren Bahnen tritt und direkt in die Lymphbahn strömt. Durch diesen positiven Befund ist überhaupt erst eine feste Grundlage für die Pathologie des Ikterus geschaffen worden. Die Bilder aus Präparaten, die durch meine Methode gewonnen werden, zeigen überdies in eindeutiger Weise, daß die Leberzelle weiter Galle zu sezernieren scheint und zwar ganz so wie unter normalen Umständen, nämlich in der Richtung des Darmes, denn sonst käme es nicht zu jener enormen Erweiterung der Gallencapillaren. Daß die Leberzelle trotz des Druckes im Gallensystem in ungestörter Weise die Galle gegen die Gallencapillaren zu produziert, ist ein Beweis für die ungestörte Funktionstüchtigkeit der Leberzelle. Abb. 2 zeigt die Verhältnisse beim rein mechanischen Ikterus.

Ohne ins Detail auf die verschiedenen Formen des Ikterus einzugehen, möchte ich jetzt auf einen Typus der Gelbsucht zu sprechen

kommen, bei welchem makroskopisch keinerlei Anhaltspunkte für eine mechanische Stauung der Galle ermittelt werden konnten; gerade solche Fälle waren es, die hauptsächlich zur Theorie vom hämatogenen Ikterus Veranlassung gaben. Ich wähle einen Fall von rasch verlaufender Phosphorvergiftung. Auch hier konnte ich eine enorme Erweiterung der Gallencapillaren, die sich ebenso wie in der normalen Leber prächtig färbten, konstatieren. An vielen Stellen sieht man jedoch die

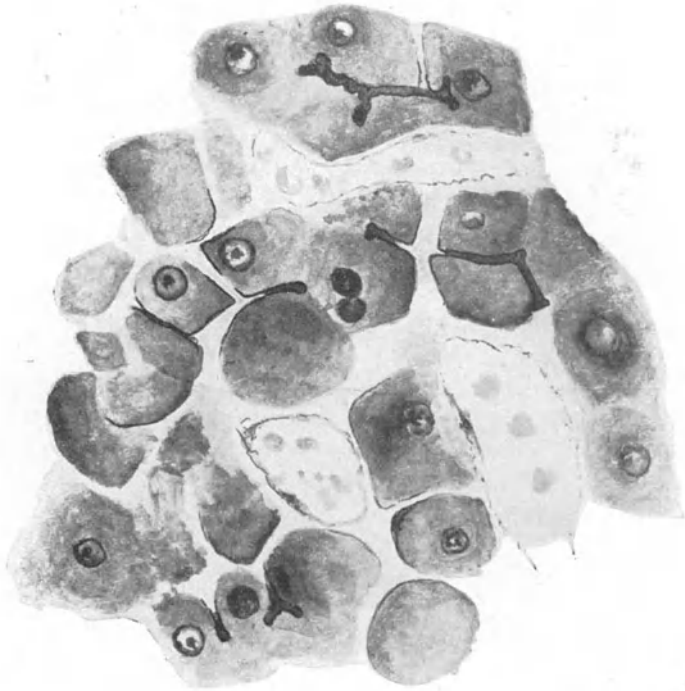


Abb. 2.

Schnitt aus einer Leber mit mechanischem Ikterus (laut Anamnese Dauer desselben 3 Monate). Die Gallencapillaren sind stark erweitert und zeigen an vielen Stellen Einrisse und so Kommunikationen zwischen ihren Lumina und den Lymphspalten. Die Einrisse erstrecken sich selbst in die trabeculären Capillaren und bewirken so Querspaltung des Leberzellbalkens. Die Dissoziation der Leberzellen kann so weit gedeihen, daß an manchen Stellen nur noch Reste von Leberzellen nachweisbar sind.

enorm dilatierten Gallencapillaren mit einer nach meiner Methode sich dunkel, fast schwarz färbenden Masse ausgefüllt. Diese Massen, die man bei gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosinpräparaten als grünlich bis gelbbraun verfärbte, in den Zellen eingelagerte Klumpen sieht, habe ich bei rein mechanischem Stauungsikterus nicht finden können. Zeigten schon die mächtig dilatierten Gallencapillaren, die sich an vielen Stellen sackartig, zu förmlichen Varicen erweiterten, daß man es mit einer Stauung der Galle zu tun hat, so belehrten uns die zahlreich auffindbaren Einrisse der Gallencapillaren umso mehr, daß ähnliche Verhält-

nisse wie beim mechanischen Ikterus vorliegen müssen. Ebenso wurden da und dort im Anschluß an das primär eingerissene Gallencapillar weitere Folgen des Risses, wie Fortsetzung desselben in den trabekulären Gang mit Abspaltung der zugehörigen Leberzellen und Bildung kleinster Nekrosen beobachtet. Diese klaren Befunde genügten, sich die Vorstellung zu bilden, daß es sich bei der Phosphorvergiftung um mechanische Verhältnisse in den Gallencapillaren handeln müsse, die den Ikterus nach sich ziehen, und daß man es bei der Phosphorvergiftung eigentlich auch mit einem mechanischen Ikterus zu tun haben müsse. Die Tatsache, daß diese schwarzen Inhaltmassen in den Capillaren nie beim mechanischen Ikterus zur Beobachtung kommen, ließ

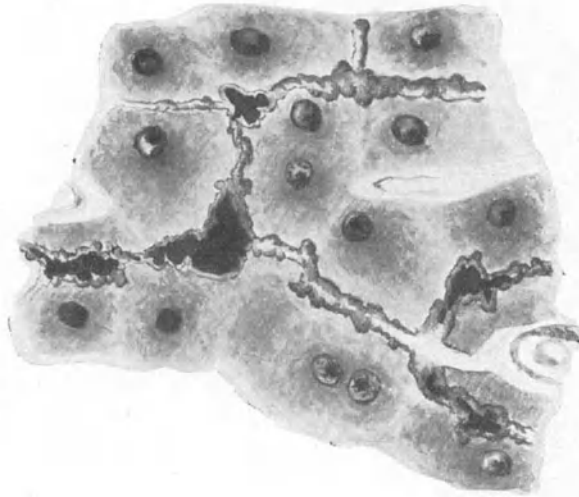


Abb. 3.

Klinische Phosphorvergiftung. Mächtig erweiterte Gallencapillaren. Daneben wieder solche von normaler Weite. In ihnen sind sowohl größere als auch kleine Gallenthromben nachweisbar. An mehreren Stellen erscheint das Lumen der Gallencapillaren gegen die Lymphräume zu geöffnet.

die Vermutung aufkommen, ihnen eine spezifische Eigenschaft zuzumessen zu müssen. Berücksichtigt man die Lageverhältnisse dieser Massen, so findet man, daß sie einzeln oder zusammengehäuft vorzugsweise an Kreuzungsstellen der trabekulären Gänge vorkommen und in das Anfangsstück eines Seitenastes gleichsam hineingepfercht erscheinen und analog den Blutgefäßthromben den Verzweigungspunkten aufsitzen. Wegen dieser bildlichen Ähnlichkeit und andererseits wegen der gleich zu erwähnenden Bedeutung derselben habe ich diese Pfröpfe als Gallenthromben bezeichnet. Siehe Abb. 3. Wichtig erscheint der Befund, daß in unmittelbarer Fortsetzung solcher Gallenthromben die Gallencapillaren nach der einen oder anderen Richtung hin besonders erweitert erscheinen, und daß sich auch noch vorgeschrittenere Veränderungen infolge von Gallenstauung, wie lakunäre Erweiterungen und hauptsächlich Einrisse der Gallencapillaren erkennen ließen. Es lag der Gedanke nahe, diese ursprünglich nur bildlich thrombenähnliche Massen als die Hindernisse für den normalen Gallenabfluß zu bezeichnen und ihnen deswegen auch den Charakter von Thromben zuzusprechen. Da man in den Rissen der Gallencapillaren und in dem dadurch möglichen Entquellen der Galle aus denselben in die perivaskulären Räume den endlichen Grund des Ikterus erblicken

die Vermutung aufkommen, ihnen eine spezifische Eigenschaft zuzumessen zu müssen. Berücksichtigt man die Lageverhältnisse dieser Massen, so findet man, daß sie einzeln oder zusammengehäuft vorzugsweise an Kreuzungsstellen der trabekulären Gänge vorkommen und in das Anfangsstück eines Seitenastes gleichsam hineingepfercht erscheinen und analog den Blutgefäßthromben den Verzweigungspunkten aufsitzen.

kann, so ist man berechtigt daraus die Konsequenz zu ziehen, daß der Ikterus bei Phosphorvergiftung auch auf mechanische Verhältnisse zurückzuführen ist. Es scheint in irgend einer Weise zufolge eines pathologischen Prozesses der Inhalt der Gallencapillaren zu erstarren und deshalb den Abfluß der nachströmenden Galle zu behindern, so daß sie, um überhaupt abfließen zu können, neue Wege und zwar gegen die Lymphräume zu suchen muß. Viel schwieriger als die Konstatierung, daß die gedachten Gallenthromben die Ursache der Gallenstauung abgeben müssen, und daß es sich beim Phosphorikterus wirklich um eine eigene Art des mechanischen Ikterus handelt, war es, sich ein Urteil zu bilden über die Entstehung dieser Thromben. Anhaltspunkte für die Entstehung derselben glaube ich in jenen wichtigen chemischen Gallenveränderungen, wie sie Stadelmann feststellen konnte, zu besitzen. Nachdem er konstatierte, daß bei den verschiedenen Vergiftungen, wie mit Phosphor, Arsenwasserstoff und Toluyldiamin, eine Vermehrung der Gallenkonsistenz auftritt, schien es mir zulässig, in den beschriebenen Thromben einen sichtbaren Ausdruck einer Eindickung der Galle unter besonderer Beteiligung des Gallenpigmentes erblicken zu müssen. Jedenfalls glaube ich aber, in diesen Thromben etwas für diese Form des Ikterus Spezifisches zu erkennen, denn weder in den Gallencapillaren der gesunden, noch in der mit Galle überstauten Leber lassen sie sich mikroskopisch nachweisen. Ich bin daher geneigt den Ikterus nach Phosphorvergiftung so zu erklären, daß wegen der infolge der Toxe gehäuften Zerstörung der roten Blutkörperchen es zu einer gesteigerten Produktion der Galle kommt, wobei ich es nicht als ausgeschlossen ansehe, daß die Galle nicht nur quantitativ modifiziert gegen die Gallencapillaren abgeschieden wird, sondern auch qualitative Veränderungen zeigt.

Eine solche von den Leberzellen produzierte Galle scheint zäh und dickflüssig zu sein und bereitet sich daher selbst ein Hindernis. Die weitere Folge ist, daß die nachfließende Galle in Stockung gerät, der Druck im Capillarsystem steigt, und die Galle aus ihren normalen Wegen gegen die Lymphräume zu herausgedrängt wird. Es besteht daher kein Grund, welcher uns zwingen würde zur Erklärung des Ikterus an Hypothesen, wie es z. B. die der Paracholie ist, denken zu müssen. Denn im ursprünglichen Sinn der Paracholie müßte man sich vorstellen, daß die Leberzellen die Galle nicht gegen die Gallencapillaren zu sezernieren, sondern um bildlich zu sprechen, zurück gegen jene Bahnen, aus denen die Vorstufen der Galle gekommen sind. Würden wir uns das histologische Bild dazu konstruieren, so müßten die Gallencapillaren eng, fast zusammengefallen sein.

Meine Untersuchungen sind von mehrfacher Seite überprüft und in ihren Grundzügen vollkommen bestätigt worden. Ganz abgesehen davon, daß meine Methode zur Darstellung der menschlichen Gallencapillaren, welche eigentlich den Schlüssel zur ganzen Pathogenese des Ikterus bildete, allgemein Anklang gefunden hat, läßt sich konstatieren, daß die meisten Autoren mit Ausnahme jener, welche nur auf rein

spekulative Weise den Ikterus erklärt wissen wollten, auch meine Anschauungen über den Ikterus geteilt haben, Insbesondere konnten Abramow und Samoilowicz durch ihre ausgedehnten Untersuchungen neue Beweise für die von mir vertretene Lehre der Pathogenese des Ikterus vorbringen. Einige nebensächliche Varianten im anatomischen Verhalten der Gallencapillaren werden hinzugefügt; in der Hauptsache aber stehen auch sie auf dem Standpunkte, daß ein freier Abfluß der Galle in die perivaskulären Lymphbahnen als unerläßliche Vorbedingung für die Entstehung des Ikterus angenommen werden muß. Die Bedeutung der Gallenthromben für die Entstehung der Gelbsucht wird von ihnen in gleicher Weise gewürdigt; nur wird ihnen das spezifische Vorkommen insofern abgesprochen, als sie ähnliche Gebilde auch bei rein mechanischen Fällen von Ikterus gefunden haben wollen. Die Untersuchungen von Jagic (17) erstrecken sich vorwiegend auf Fälle von rein mechanischem Ikterus; auch sie bieten eine Bestätigung meiner Arbeiten. Minkowski (18), der Hauptvertreter der Hypothese der Paracholie hält, wiewohl er auf Grund eigener Untersuchungen meine Einwände anerkennt, an der Bedeutung einer fehlerhaften Sekretionsrichtung der Leberzellen für die Entstehung der Gelbsucht fest. Die von mir erhobenen Tatsachen, daß die Leberzellen eine scheinbar veränderte Galle gegen die Gallencapillaren sezernieren, sollten im Sinne einer Art Parapedesis der Leberzellen gedeutet werden, weil infolge einer gestörten Funktion der Leberzelle eine andere Galle produziert wird. Nicht vereinbar sind sie jedoch mit der ursprünglich von Minkowski aufgestellten Hypothese, nach der verlangt wird, daß die Leberzellen infolge einer Intoxikation überhaupt keine Galle gegen die Gallencapillaren zu senden, nachdem das Hindernis als gleichsam in der Leberzelle selbst verborgen angenommen wird. Viel zur Klärung der Beschaffenheit der von mir eruierten Gallenthromben tragen die Arbeiten von Brauer und von Lang (siehe weiter unten) bei. Als Ursache dessen, daß es in der Galle zur Bildung von geronnenen Massen kommen könne, habe ich bereits chemische Veränderungen der sezernierten Galle angenommen; daß zur Entwicklung derselben Eiweißkörper in Betracht zu ziehen seien, habe ich vermutet, jedoch nicht beweisen können. Daß durch die Galle gelegentlich Eiweiß ausgeschieden werden kann, darauf hat schon Lehmann hinweisen können, und es ist auch von ihm der Ausdruck Albuminocholie in die Pathologie eingeführt worden. Auch die bereits von ihm ermittelten Befunde, daß gerade bei Stauungserscheinungen und bei Infektionskrankheiten Eiweiß durch die Galle herausbefördert werden kann, wurden neuerdings von Brauer betont. Lang studierte bei Gallen fistelstieren, die durch hämolytische Gifte ikterisch gemacht wurden, die Ausscheidung der Eiweißkörper der Galle. In einem Falle von Phosphorvergiftung gelang es ihm nicht nur koagulierbares Eiweiß nachzuweisen, sondern auch Fibrinogen. Lang verspricht die Untersuchungen in dieser Richtung noch weiter fortzusetzen; jedenfalls würde auf diese Weise eine ungezwungene Erklärung der Gallenthromben ermöglicht und so ein neuer

Beweis für meine Anschauung über die Entstehung des Ikterus bei Intoxikationen durch Blutgifte erbracht werden. Ich habe erwähnt, daß die Gallenthromben ein Charakteristikum des hämolytischen Ikterus darstellen, und auch betont, daß ich diese Gebilde nie bei rein mechanischem Stauungsikterus nachweisen konnte, eine Beobachtung, die Minkowski auf Grund seiner Untersuchungen auch anerkennt. Abramow hat in seiner zweiten Arbeit erwähnt, daß er auch Fälle untersucht habe, wo bei bloß mechanischen Stauungen sich trotzdem thrombenartige Bildungen nachweisen ließen. Ich selbst habe in meiner zweiten Mitteilung Erwähnung getan, daß ich unter den vielen Fällen, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, ebenfalls auf einen Befund gestoßen bin, wo bei mechanischem Stauungsikterus trotzdem eine Kombination von beiderlei Bildern bestand, indem, neben den typischen Veränderungen einer bloßen Gallstauung, an einzelnen Stellen auch noch Gallenthromben gefunden wurden. Warum soll nicht eine Kombination beiderlei Formen vorliegen können? Ein sehr lang währender Stauungsikterus (in meinem Fall hatte der Ikterus anamnestisch elf Monate lang gedauert) führt zu Cholämie, in deren Verlauf die in der allgemeinen Zirkulation kreisenden Gallensäuren giftig wirken. Die Widerstandsfähigkeit der roten Blutkörperchen gegen Gallensäuren ist eine geringe, was schon seit Frerichs her bekannt ist, wodurch eine Hämoglobinämie entstehen kann, unter deren Einfluß die Gallenthrombenbildung möglich ist.

In diesem einleitenden Kapitel über die allgemeine Pathogenese des Ikterus habe ich mich bemüht, eine Erklärung über die Entstehung des Ikterus überhaupt zu geben. Ich habe ohne Berücksichtigung der einzelnen klinischen Formen die beiden, meiner Ansicht nach wichtigsten Typen herausgegriffen. Ich bin weit entfernt davon, aus vorstehendem zu folgern, daß auch in histologischer Beziehung ein Kollektivbegriff: Ikterus aufrecht erhalten werden müsse, nachdem es auch nicht den Tatsachen entspricht, wenn für alle Formen der Gelbsucht gleiche histologische Bilder vorausgesetzt werden. Resumiere ich nunmehr noch einmal das Wesentliche betreffs der beiden Typen des Ikterus, in die sich nach histologischer Betrachtung die verschiedenen Ikterusformen unterbringen lassen, so kann ich sagen: Besteht ein deutlich nachweisbares Hindernis des Gallenabflusses im Ductus cholodochus, so wird nicht nur eine Erweiterung der großen Gallenwege nachgewiesen werden können, sondern die Erscheinungen der Überdehnung setzen sich selbst in die feinsten Gallencapillaren hinein fort. Nachdem die Gallensekretion vonseiten der Leberzellen weiter fortbesteht, steigt der Druck immer mehr und mehr, und es muß sich daher die überstaute Galle neue Wege suchen, die sich auch nach Riß der intercellulären Gallencapillaren in die Lymphspalten hinein herstellen. Beim Ikterus infolge von Phosphorvergiftung läßt sich eine Gallenveränderung in den Gallencapillaren in Form der Gallenthromben nachweisen. Außerdem finden sich hinter den Gallenthromben die histologischen Erscheinungen der Gallenstauung nebst Riß der Gallencapillaren. Indem ich in den Thromben die mutmaßliche Ursache für die Gallenstauung erblicke,

möchte ich diese Form der Gelbsucht, soweit man das histologisch beurteilen kann, als eine Spezies des mechanischen Ikterus bezeichnen. Die Gallenthromben selbst sind der Ausdruck einer Galleneindickung, die vielleicht mit einer Gerinnung von unter pathologischen Umständen ausgeschiedenem Eiweiß zusammenhängen dürfte. Die eigentliche Ursache scheint aber eine stärkere Hämolyse der roten Blutkörperchen zu sein, wodurch die Leber gezwungen wird, mehr Material zu Gallenfarbstoff zu verarbeiten. Da dabei gleichzeitig die Leber für Eiweiß, das auch gelegentlich gerinnen kann, durchgängig wird, so sind genügend Momente vorhanden, welche eine mechanische Stauung im feinsten Gallengangssystem verursachen können.

II. Spezielle Pathologie des Ikterus.

a) Mechanischer Ikterus.

Die Wege, welche die Leber besitzt, um die Sekrete ihrer Zell-tätigkeit herauszubefördern, sind die Gallengänge, unter Umständen die Lymphbahnen und die Blutgefäße. Jedem dieser Wege ist übrigens eine bestimmte physiologische Funktion zugemessen, so daß er teils als Zuführungs-, teils als Ausführungssystem zu dienen hat. Ändern sich die Bedingungen des normalen Ablaufes der ineinandergreifenden Funktionen, so müssen sich auch die Wege ändern, die unter physiologischen Umständen den einzelnen Stoffen angewiesen sind. Bei experimentellem Verschuß des Ductus choledochus ist der Abfluß der Galle, die zum größten Teil als Stoffwechselschlacke der Leber aufgefaßt werden kann, gegen den Darm zu aufgehoben. Trotzdem baut die Leberzelle die im Organismus freiwerdenden Pigmente weiter zu Gallenfarbstoff ab und sezerniert auch weiterhin Galle. Damit diese Körper aus dem Kreislauf der Leber herausbefördert werden können, bahnt sich der Gallenstrom neue Wege, nämlich gegen das Lymphsystem und aus diesem in das Blutgefäßsystem, so daß schließlich die Galle durch die Nieren den Organismus verlassen kann. Die Passage der Galle durch das Blut geht vor sich mit Imbibition der Organe mit Gallenfarbstoff, was zur Ausbildung der Gelbsucht Anlaß gibt. Bilden sich im menschlichen Körper ähnliche Verhältnisse wie in jenem Experimente, so daß bei bestehender Gelbsucht ein Hindernis in den Gallenwegen gefunden wird, welches den Abfluß der Galle gegen den Darm zu aufhebt, so spricht man von mechanischem Ikterus. Da die maximale Steighöhe der Galle im Ductus choledochus des Hundes nach Bürger nur 200 mm Hg beträgt, so wäre es begreiflich, daß auch unbedeutende Störungen in dem Abfluß der Galle ausreichen können, um eine Gallenstauung und konsekutive Gelbsucht hervorzurufen. Dieser Umstand hat es mit sich gebracht, daß man in vielen Fällen, wo man ein deutliches Hindernis für eine eventuelle Störung des Gallenabflusses nicht finden konnte, trotzdem versucht hat, in ihm eine Erklärung für die Gelbsucht finden zu wollen. Ich

selbst rechne zum Typus: mechanischer Ikterus zunächst jene Fälle, in denen es einwandfrei gelingt, ein anatomisches Hindernis vorzufinden, welches wirklich den Abfluß der Galle gegen den Darm zu اسپerrt, was am besten daran zu erkennen ist, daß bei Obduktionen oberhalb des Hindernisses Galle nachweisbar ist, unterhalb desselben gegen den Darm zu acholische Massen sich zeigen.

Die Ätiologie eines solchen mechanischen Ikterus ist begründet in dem Nachweis eines deutlichen Hindernisses: Krebs, eingeklemmter Stein, Striktur, Knickung oder Verlegung und Verschuß des Ganges durch von außen auf den Gang drückende Tumoren etc. Je nachdem, ob der gemeinsame Gallengang geschlossen ist, oder ob ein verschließender Prozeß sich bloß auf größere oder kleinere Gallengänge beschränkt, ist das wichtigste Symptom der Gelbsucht, nämlich die Verfärbung der Haut und der Schleimhäute, auch verschieden intensiv, und man kann sagen, daß die Intensität des Ikterus der Größe der verschlossenen Gallengänge ungefähr proportional ist. Zur Kategorie: mechanischer Ikterus zähle ich auch jene, meist nicht sehr stark entwickelten Formen der Gelbsucht, welche nicht selten bei Anwesenheit von diffus im Leberparenchym zerstreuten Krebsmetastasen zur Beobachtung kommen können. Ganz abgesehen von der rein aprioristischen Überlegung, daß die Metastasen die feineren Gallengänge, welche bei der Sektion mit der anatomischen Schere kaum mehr erreichbar sind, drücken können, habe ich durch histologische Untersuchungen nur in den entsprechenden Partien, die meist infarktartig angeordnet waren, erweiterte Gallencapillaren und Einrisse derselben nachweisen können. Beim Menschen findet sich nur selten Gelegenheit, sich ein Urteil darüber zu verschaffen, wie lange ein völliger Verschuß des Gallenganges bestehen muß, bis daß es zur deutlichen Ausprägung der Gelbsucht kommen kann. In einem solchen seltenen Fall, den ich in meiner ersten Arbeit über den Ikterus verwertet habe (während der Resektion des Pyloros wurde gelegentlich einer schweren Blutung auch der Ductus choledochus mit ins Bereich einer Umstechungsligatur genommen) konnte ich feststellen, daß 48 Stunden nach der Unterbindung bereits Verfärbung der Skleren zu erkennen war; desgleichen war auch schon Gallenfarbstoff im Harn enthalten. Dagegen verfügen wir über zahlreiche experimentelle Tatsachen. Ganz abgesehen davon, daß der Ikterus nach Unterbindung des Gallenausführungsganges (nämlich beim Hund) nie sehr hohe Grade erreicht, kann gesagt werden, daß derselbe erst nach 4—5 Tagen einsetzt, ganz im Gegensatz zur Gelbsucht infolge von Intoxikationen durch Blutgifte (Joannovicz).

Die Folgen des mechanischen Ikterus sind bei verschiedenen Tieren verschieden; während Meerschweinchen der Gallenstauung oft schon nach wenigen Tagen erliegen, scheint sich der Hund gegenüber einem Verschuß des Gallenganges ähnlich zu verhalten wie der Mensch, der bekanntlich einen ununterbrochen anhaltenden Ikterus monatelang ohne Beeinträchtigung des Lebens vertragen kann. Scheinbar stehen dem Hunde ähnliche Regulationsvorkehrungen gegenüber der Intoxikation

mit Gallenbestandteilen wie dem Menschen zur Verfügung. Die Vorstellung, daß infolge der Gallenstauung die Leberzelle so geschädigt wird, daß sie verhältnismäßig weniger Gallensekret produziert und deshalb die langwährenden Formen der Gelbsucht immerhin noch ertragen werden, kann nur zum Teil als richtig angenommen werden. Es müssen doch, falls der Organismus weiter bestehen soll, die wichtigsten Funktionen der Leber aufrecht erhalten bleiben; außerdem kann die Leber nur die Vorstufen der Galle weiter abbauen; und schließlich können wir auf Grund unserer histologischen Untersuchungen sagen, daß, obwohl durch die Gallenstauung das Leberparenchym schwer geschädigt wird, sich infolge der mächtigen Regenerationsfähigkeit der Leberzellen noch genügend reichliche intakte Leberzellenkomplexe nachweisen lassen. Außerdem scheint der Export der Gallenbestandteile durch die Niere auf dem Wege der Blutgefäße für den sonst gesunden Organismus nicht sehr schädlich zu sein; denn sonst wäre es kaum verständlich, daß die Gelbsucht nach Verlegung der Gallengänge monatelang verhältnismäßig gut vertragen wird. Der menschliche Organismus geht, soweit man es auf Grund der klinischen Erfahrung beurteilen kann, meist nicht an den direkten Folgen der Gelbsucht zugrunde, sondern an deren Ursachen.

Warum gehen nun manche Tiere infolge der Gallengangsunterbindung früher zugrunde? Und wieso kann der Mensch langwährende mechanische Gallenstauung ziemlich gut vertragen, und ebenso manche andere Tiere? Beim Kaninchen und Meerschweinchen führt der mechanische Verschuß der Gallengänge in verhältnismäßig kurzer Zeit zu schweren anatomischen Veränderungen der Leber, die sich vorwiegend in ausgedehnten Nekrosen des Parenchyms äußern. Bei Hunden und Katzen dagegen folgen der Unterbindung des Ductus choledochus vorwiegend Erweiterungen der Gallengänge und der Gallenblase und scheinen die Leberzellen selbst viel weniger gefährdet zu sein, da nur geringe Zellnekrosen vorgefunden wurden. Ähnlich scheint sich der Mensch zu verhalten. Trotz langwährendem und ununterbrochen anhaltendem Ikterus treten in manchen Fällen die Nekrosen ganz in den Hintergrund, und wir müssen dabei an eine lebhaftere Regeneration der Leberzellen denken. Nur manchmal — und ich möchte darauf bei Besprechung der Cholaemie noch einmal zurückkommen — habe ich schwere destruirende Prozesse des Leberparenchyms beobachten können. Auf alle die Tatsachen aufmerksam gemacht zu haben, ist ein Verdienst von Steinhaus, Gerhard, Foa und Salvioli und Popoff. Ob man diese Verschiedenheiten in den Folgen der Unterbindung des Ductus choledochus auf größere Gallenabsonderung mit konsekutiver stärkerer Drucksteigerung im Gallensystem zurückführen soll, oder ob ein leichter Abfluß der Galle durch das Lymphsystem ermöglicht ist, kann derzeit noch nicht entschieden werden. Jedenfalls scheint aber der Tod der Tiere nicht mit einer Überhäufung der allgemeinen Zirkulation mit Gallenbestandteilen in Zusammenhang zu stehen, sondern eher mit einer Schädigung der Leberzellen und Ausfall der gesamten

Leberfunktion. Als endlicher Effekt einer chronischen Gallenstauung wird für manche Fälle eine Form der Leber-Cirrhose beschrieben, wozu Anlaß gaben Fälle von Brissaud und Sabourin, in denen ein Gallenstein bloß den einen Ductus hæpaticus verlegt hatte. Jener Leberlappen, der dem abgesperrten Gallengang entsprach, war cirrhotisch verändert, während die nicht gestaute Partie normale Verhältnisse aufwies. Ich habe bei meinen ausgedehnten Untersuchungen auf dieses Moment stets geachtet und kam zu dem Resultate, bei reinen Fällen von langwährendem mechanischen Ikterus nicht von einer Cirrhose, sondern bloß von einer ikterischen Atrophie der Leber sprechen zu sollen. Kommt es überhaupt zu einer Anhäufung der Nekrosen, so daß ganze Acini zerfallen erscheinen, dann sieht man infolge fortschreitenden Schwundes des Leberparenchyms ein Zusammenfallen der bindegewebigen Elemente, die schließlich eine Verdickung der Septa vortäuschen können. Bei fortgesetzter Nekrose und Regenerationsschwäche der Leberzellen kann dieser Kollaps des interstitiellen Bindegewebes große Dimensionen annehmen und sich histologisch ähnlich wie bei Cirrhose der Leber darbieten. Häufig jedoch ist der Verschuß der Gallenwege kein reiner, sondern es besteht meist noch eine Komplikation mit anderen Erkrankungen, z. B. mit Infektion der Gallenwege, so daß sich alsdann die Verhältnisse recht kompliziert gestalten können und infolgedessen mitunter echte Cirrhose entstehen dürfte. Tritt Verschuß der Gallenwege auf, so muß die Galle andere Wege einschlagen, um den Organismus verlassen zu können. Während früher eine direkte Diffusion gegen die Blutgefäße zu angenommen wurde, neigt man derzeit mehr zur Ansicht, daß die Galle sich zuerst in die Lymphbahnen ergießen muß. Durch mehrere Experimente wurde diese Anschauung fast zur Tatsache erhoben. Speziell die Versuche von Fleischel und Kufferath mußte man in einem solchen Sinne deuten, nachdem sie bei Hunden nach Unterbindung des Hauptgallenganges zwar die Lymphe aus einer Fistel des Ductus thoracicus, nicht aber das Blut gallenfarbstoffhaltig vorfanden. Auch die Versuche von Harley und Frey sind zugunsten dieser Anschauung zu verwerten, da aus ihnen hervorgeht, daß bei gleichzeitiger Unterbindung des Ductus thoracicus und des Hauptgallenganges der Harn durch viele Tage hindurch frei von Gallenbestandteilen bleibt. Wenn auch Gerhardt bei gleichzeitiger Unterbindung des Gallen- und Brustganges Ikterus nicht auftreten sah, so ist dadurch noch kein Beweis gegen die Annahme, daß die Galle bei Stauung sich primär in die Lymphgefäße ergießen müsse, erbracht, nachdem es nur schwer gelingt, durch Unterbindung des Ductus thoracicus den Abfluß der Lymphe gegen das Blutsystem völlig zu unterbrechen. Auf Grund meiner bereits im ersten Kapitel erwähnten histologischen Untersuchungen und ihrer Resultate muß ich den Standpunkt vertreten, daß bei mechanischer Stauung die Galle zuerst in die Lymphspalten ergossen wird.

Von einer eigentlichen histologischen Pathologie des mechanischen Ikterus kann erst gesprochen werden, seitdem es gelingt, den eigent-

lichen Bildungsstätten der Galle, nämlich den Gallencapillaren, auch histologisch näherzutreten; insofern bin ich berechtigt, alle Untersuchungen, die vor meiner Publikation erschienen sind, zu übergehen. Die Verhältnisse jedoch, wie sie sich bei mechanischer Verlegung der großen Gallenwege gestalten, wurden bereits genauestens berücksichtigt, und ich habe die Veränderungen, wie sie sich bei diesen relativ einfachen Bedingungen ergeben, als einen Typus einer Form des Ikterus hingestellt, so daß ich bei Besprechung der speziellen Pathologie des mechanischen Ikterus mich auf das dort Gesagte beziehen kann.

Einer merkwürdigen Tatsache soll noch gedacht werden: Jagić hat mit meiner Methode die Veränderungen der Gallencapillaren bei Kaninchen nach experimentellem Verschuß der Gallenwege studiert. Bei Tieren, denen der Ductus choledochus abgebunden wird, ist innerhalb der ersten 24 Stunden keine Erweiterung der Gallencapillaren zu erkennen, sondern im Gegenteil — im Vergleich zu normalen Verhältnissen — eine starke Verengung, die manchmal so hochgradig sein kann, daß kaum ein Lumen derselben zu erkennen ist. Inwieweit man diese Veränderungen zugunsten einer shockartigen, also nervösen Wirkung auf die Leberzellen verwerthen soll, die nach Ansicht von Jagić nicht mehr imstande sind, soviel Galle als wie normal zu produzieren, ist Sache weiteren Studiums, das allerdings die Klarlegung der feinsten Nervatur des Leberparenchyms zur Voraussetzung hat. Ich möchte übrigens dem nur entgegenstellen, daß ich mich von ähnlichen Verhältnissen bei Menschen nicht überzeugen konnte, denn in meinem Fall von 48stündigem Ikterus habe ich bereits alle typischen Veränderungen des mechanischen Ikterus, wie Ectasie der Gallencapillaren, sowie Einriß derselben beobachten können.

Schließlich sei nochmals betont, daß ich den Ausdruck: mechanischer Icterus nur für jene Fälle gebraucht wissen möchte, wo anatomisch sich ähnliche Verhältnisse auffinden lassen, wie im Experimente nach Unterbindung des Gallenganges. Zur Verlegung der Lichtung des Gallenganges können unter anderem Anlaß geben: Gallensteine. Selbstverständlich dürfen nur solche Fälle in Betracht gezogen werden, wo die Gallensteine wirklich einen Verschuß der Ausführungswege bewirkten. Meist veranlaßt der eingekeilte Gallenstein Entzündung, so daß dann erst der Verschuß ein vollständiger ist. Jene Fälle, bei denen der Gallenstein nicht im Lumen eines Hauptausführungsganges liegt und auch durch seine Lage nicht unmittelbar die Gallenpassage schädigt, wo aber die um den Gallenstein entstandene Entzündung größere Dimensionen angenommen hat, so daß sie bis in das Leberparenchym vorgedrungen ist und anatomische Veränderungen herbeigeführt hat, sind meist auch in die Gruppe des mechanischen Ikterus einzubeziehen. Fälle dieser Art, die nie sehr intensiven, aber lang anhaltenden Ikterus nach sich ziehen, habe ich untersuchen können und mich an histologischen Präparaten überzeugt, daß hier wirklich die geschilderten mechanischen Momente vorgelegen haben. Interessant ist, daß an Stellen, wo sich zelliges Exsudat und Gallensekret berühren, es zur Bildung ähnlich gefärbter

Massen kommt, wie ich sie bei Phosphorvergiftung beschrieben habe. Ausdrücklich soll aber erwähnt werden, daß diese Massen sich nicht in die Gallencapillaren hinein verfolgen ließen, sondern bloß in die größeren Gänge, die von einem eigenen Epithel ausgekleidet waren.

Um über die Pathogenese eines Ikterus entscheiden zu können, muß vor allem eine genaue anatomische Untersuchung ausgeführt werden, bei welcher ganz besonders das Verhalten der Gallencapillaren zu berücksichtigen ist. Findet man an ihnen keine anatomischen Veränderungen, dann allerdings kann man zu Hypothesen greifen. Solange man aber nachweisbare anatomische Anhaltspunkte haben kann, müssen diese zunächst berücksichtigt werden. Auf eine eigentümliche Form des Ikterus, bei der gedachte anatomische Veränderungen der Gallencapillaren nicht gefunden werden, wie z. B. bei akuten Anfällen von Cholecystitis, soll später eingegangen werden.

b) Icterus simplex.

Es gibt Fälle von gutartig verlaufenden Formen von Gelbsucht, welche in ihren Hauptzügen ein einheitliches Krankheitsbild darstellen, und die man auch versucht hat, ätiologisch auf einheitliche Weise zu erklären. Da diese Fälle von Ikterus meist leicht sind und fast immer in Genesung übergehen, so ist es nur Zufall, wenn man Gelegenheit haben sollte, diesen Formen pathologisch-anatomisch näherzukommen. Einerseits ausgehend von der Erfahrung, daß diese Form der Gelbsucht meist im Gefolge einer Magendarmstörung besonders nach akuten Gastro-Enteritiden zur Beobachtung kommt, und andererseits bei der Neigung, alle Arten von Gelbsucht auf mechanische Weise, nämlich durch Absperrung der Gallenwege, erklären zu wollen, wurde versucht, einen vom Duodenum auf die Schleimhaut der Vaterschen Papille übergreifenden Katarrh als ursächliches Moment dieses Ikterus zu betrachten. Insbesondere auf der Tatsache fußend, daß bereits geringer Druck genügen kann, um die Sekretion der Galle zum Stocken zu bringen, versuchte man in einer katarrhalischen Verdickung der Schleimhaut der Gallenwege schon eine genügende Ursache gefunden zu haben, welche diese Gelbsucht mechanisch erklären könnte. Diese ursprünglich von Virchow (14) aufgestellte Hypothese konnte auch einigemal pathologisch-anatomisch erhärtet werden, so daß es als feststehend angenommen werden kann, daß man bei Erklärung einer solchen Form an einen Katarrh der Gallenausführungswege denken kann. Die Fälle von Toelg und Neußer (15) und von Ryska (16) beweisen das. In beiden Fällen war der untere Teil des Ductus choledochus durch zähen Schleim verlegt. Daneben sei aus den Obduktionsbefunden hervorgehoben, daß oberhalb der Schleimansammlung reichliche Galle enthaltende und erweiterte Strecken der Gallenausführungsgänge nachweisbar waren, um darzulegen, daß der Abfluß der Galle aus der Leber selbst kaum gestört war. Außerdem konnte in beiden Fällen ein stark schleimabsondernder Katarrh des Magens und Duodenums beobachtet werden. Ich selbst verfüge über einen ähnlichen Fall von einem Kinde. Dabei gelang es

mir, nicht nur schwer katarrhalische Veränderungen in den Gallengängen nachzuweisen, sondern auch die typischen histologischen Verhältnisse im Bereiche des Gallencapillarsystemes, wie ich sie für den mechanischen Stauungsikterus beschrieben habe, zu ermitteln. Ist also hiermit für diese Form des Icterus simplex, welcher sich häufig zu schweren gastroduodenalen Katarrhen hinzugesellt, ein ätiologisches Moment geschaffen, und kann der Ikterus als eine konsekutive Erscheinung des Darmkatarrhs aufgefaßt werden, so ist der Name: Icterus catarrhalis berechtigt. Doch wurden in diese Gruppe auch Fälle mit einbezogen, in denen wegen Fehlens der Magen- und Darmstörungen kein direkter Anhaltspunkt für einen sekundären Katarrh der Gallenwege zu eruieren war, und bei denen bloß der Umstand maßgebend sich zeigte, daß die Gelbsucht vorübergehend war, keinerlei schwere Symptome hervorrief, und sich auch kein Anlaß erkennen ließ, andere Verhältnisse ätiologisch in Betracht zu ziehen. Nun nahm man an, daß die verschiedensten Krankheitsursachen auf die Leber und speziell auf die Gallenwege so einwirken können, daß es zu einem Katarrh im Ductus choledochus kommen könne. Das brachte aber mit sich, daß für diese Form des Icterus catarrhalis die Grenzen sehr weit gesteckt erschienen, und die Versuchung vorlag, viele Arten der Gelbsucht in dieser Weise erklären zu müssen. Es werden sich aber unter den Fällen, welche man schlechtweg als Icterus catarrhalis bezeichnet, viele finden können, welche nicht mehr im ursprünglichen Sinne der Erkrankung als lokale Erkrankungen der Gallenwege gelten können, sondern wegen der mannigfachen sonstigen Symptome als Teilerscheinung einer allgemeinen Schädigung aufgefaßt werden müssen. Diese Fälle zeigen im Gegensatz zum typischen Icterus catarrhalis nach Magendarmstörungen Fiebererscheinungen, intensive Prostration, Vergrößerung der Milz und Leber und manchmal sogar leichte Nephritis. Häufig gehen auch diesen Fällen gastrische Störungen wie Erbrechen, Dyspepsie und Diarrhöen voraus; doch ebenso häufig vermischen wir bei ihnen jene für den Katarrh der Gallenwege ätiologischen Ursachen. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß wiederholt auf gehäuftes Auftreten von Ikterusfällen, die ihrem Verlaufe nach das klinische Bild einer katarrhalischen Gelbsucht darbieten, aufmerksam gemacht wurde.

Wenn man sich nun fragt, welche Momente überhaupt Anlaß gaben, diese verschiedenen Formen von Gelbsucht dem Icterus catarrhalis anzugliedern, so muß man sagen, daß bloß der Umstand, daß diese Formen meist vorübergehend sind, selten länger dauern und wegen Fehlens von Schmerz und höherem Fieber und deswegen, weil man keinerlei andere Ursachen (Steine u. A.) ausfindig machen konnte, maßgebend war, diese sämtlichen Fälle von Gelbsucht, die sich nur klinisch ähneln, in eine größere Gruppe zusammenzufassen. Der Umstand, daß ein Teil dieser Fälle wahrscheinlich doch mit katarrhalischer Papillitis in Zusammenhang stehen dürfte, veranlaßte es, daß man für die Gruppe aller dieser Fälle einen zusammenfassenden Namen: Icterus catarrhalis gebrauchte. Doch ist diese Bezeichnung nicht allgemein gut

geheißen und dafür ein weniger ätiologischer Namen vorgeschlagen worden, nämlich: *Icterus simplex*. Ich bevorzuge diese Bezeichnung, weil ich mich auch jenen anschließe, welche gegen die Auffassung sind, daß alle diese Formen von *Icterus* immer auf einen Katarrh der Gallenwege zurückzuführen sind. Man muß sich nur daran erinnern, daß durchaus nicht in allen Fällen Symptome vorhanden sind, welche die Möglichkeit einer Fortpflanzung des Duodenalkatarrhs erklären könnten; denn wenn man diese Fälle eingehend anamnestisch auf das Vorhandensein irgendwelcher gastrischer Störungen prüft, so läßt sich sehr oft nicht der geringste Anhaltspunkt für eine dergleichen Ursache erbringen. Die Annahme, daß das schädliche Agens erst nach Passage durch den Magen bloß im Duodenum sich entwickelt und hier erst wirkt, wird wohl schwer zu beweisen sein. Desgleichen fehlt, da Fälle dieser Krankheit so gut wie niemals zur Obduktion gelangen, der anatomische Beweis. Auch sind wir gewohnt, bei rein mechanischem *Icterus* meist einen Gallenblasentumor zu beobachten. Da dieses Symptom fast immer fehlt, so dürfte dieser Umstand eher gegen, als für die mechanische Genese ausgebeutet werden.

Wichtig ist ferner, daß Fälle von Gelbsucht, die klinisch alle Zeichen eines sogenannten katarrhalischen *Icterus* darbieten, zu gewissen Zeiten gehäuft, ja selbst in Form von kleinen Epidemien auftreten können. Diese Tatsache des epidemischen *Icterus catarrhalis* ist eine Hauptstütze für die Annahme einer infektiösen Ätiologie gewesen. Wie wir später sehen werden, gibt es einen infektiösen Symptomenkomplex — die Weilsche Krankheit — welcher unter schweren Allgemeinerscheinungen oft in kurzer Zeit zum Tode führt. In diesem noch völlig ungeklärten Krankheitsbilde tritt *Icterus* stark in den Vordergrund. Infolge der Kenntnis dieser Krankheit kam allmählich die Meinung zum Durchbruch, daß der *Icterus catarrhalis*, welchen man bis dahin stets für einen Magendarmkatarrh unter Mitbeteiligung der Schleimhaut des *Ductus choledochus* hielt, nur ein Symptom einer Allgemeinerkrankung ist (*Botkin*). Man ging sogar so weit, daß man sagte: *Icterus catarrhalis*, *Icterus infectiosus* und *Morbus Weili* seien überhaupt nicht scharf zu trennen. Der Unterschied, der zwischen diesen einzelnen Krankheiten besteht, sei nur ein gradueller, nur durch die Empfindlichkeit des erkrankten Individuums bedingter (*Sommer*).

Wenn man unter Einfluß dieser Vorstellungen annehmen wollte, daß der sporadische und epidemische *Icterus „catarrhalis“* Infektionskrankheiten sind, so müßte man sich aber auch fragen, wie der Infekt wirkt, damit es zu einer Gelbsucht kommen kann. Darüber bestehen nur Vermutungen, die vorderhand jeder anatomischen Grundlage entbehren. So stellen sich z. B. einzelne vor, daß das spezifische Bakterium die Eigenschaft hat, sich nur im Duodenum anzusiedeln, sich hier zu vermehren und aufsteigend eine spezifische Cholangitis zu erzeugen.

Die so mannigfache Auffassung des klinischen Krankheitsbildes und besonders der Mangel, die Verhältnisse anatomisch zu ergründen, gaben

den verschiedensten Hypothesen reichliche Handhaben, insbesondere jenen, die sich von der mechanischen Genese des Ikterus überhaupt vollkommen lösen und versuchen wollten, alle Formen von Ikterus mit ungeklärter Pathogenese durch funktionelle Störungen der Leberzellen zu erklären.

Pick, der sich ganz besonders für diese Anschauung erwärmt, denkt sich den Zusammenhang so: Bakterien, Ptomaine und Toxine, die im Darm wuchern, beziehungsweise infolge pathologischer Verhältnisse erst zur Entwicklung gelangen, werden durch die Pfortader der Leber zugeführt und schädigen hier die Leberzellen so, daß sie aufhören, ihr Sekret gegen den Darm zu dirigieren, und es gegen das Blut zurückführen. Diese Hypothese, die in ihren Grundzügen eigentlich zuerst von Minkowski aufgestellt wurde, entbehrt jeder anatomischen Basis, zumal sie nur auf eine funktionelle Zellschädigung appelliert. Da diese Hypothese anatomisch nicht faßbar ist, ist es unmöglich, gegen dieselben irgendwelche Argumente vorzuführen. Ich stelle mich auf den Standpunkt, daß man erst dann auf Hypothesen zurückgreifen soll, wenn wirklich keine anatomischen Anhaltspunkte für die Genese des Ikterus vorgefunden werden können, und es liegt vorderhand die Sache so, daß für den Icterus catarrhalis seines Verlaufes wegen anatomische Untersuchungen bis jetzt vereinzelt und unzureichend vorliegen. Ich spreche mich deswegen über die Ätiologie des Icterus catarrhalis seu simplex im allgemeinen nicht aus, sondern will jeden Fall individualisieren, und kann nur dann ein Urteil über die Genese der Gelbsucht dieses eines Falles abgeben, wenn ich auch anatomisch die Verhältnisse klar vor mir sehe. Erst wenn ich mikroskopisch an mit meiner Methode gefärbten Präparaten, welche die Gallencapillaren und ihre Veränderungen zur Anschauung bringen, nichts Abnormes vorfinde, dann will ich geneigt sein, auf Hypothesen mich einzulassen. Derzeit stehen aber solche Untersuchungen noch aus, weswegen man ein abschließendes Urteil über die Pathogenese des Icterus simplex noch nicht abgeben kann.

c) Ikterus bei Lebercirrhose.

Die Gelbsucht wird sehr häufig bei der chronischen Leberentzündung angetroffen. Sie ist dann in vieler Beziehung ein so wichtiges Symptom, daß sie als Differenzialdiagnostikum der einzelnen Formen von Lebercirrhose verwertet wird. Bevor ich auf die Pathogenese dieser Form von Ikterus eingehe, möchte mit nur wenigen Worten der Pathologie der Lebercirrhosen überhaupt gedacht werden. Gerade so, wie man bei der chronischen Nephritis beobachtet hat, daß in den einen Fällen die Bindegewebswucherung mehr um die Glomeruli sich entwickelt, in anderen Fällen vor allem die Tubuli in Mitleidenschaft gezogen werden, ebenso nimmt man bei der chronischen Leberentzündung an, daß die Bindegewebswucherungen einmal mehr längs der Gallengefäße zur Ausbildung gelangen, ein andermal den portalen Blutgefäßen folgen. In letzterer Beziehung wären zweierlei Möglichkeiten zu

unterscheiden. Entweder handelt es sich um Bindegewebswucherung um die interacinös verlaufenden Blutgefäße, so daß die einzelnen Acini oder Acinigruppen von Bindegewebszügen förmlich umkreist werden. Diese Art der chronischen Entzündung führt schließlich zu jener Veränderung der Leber, die mit der Bezeichnung Laenecscher Cirrhose belehnt wird. Oder aber die Bindegewebswucherung betrifft vorzugsweise das intraacinöse Blutgefäß-System. Sie ist gewöhnlich reichlicher und führt zur Vergrößerung der Leber, so daß dieses Symptom besonders auffällig wird. Solch eine chronische Leberentzündung ist von Ackermann und Hanot ganz besonders berücksichtigt worden und heißt auch Hanotsche, bzw. hypertrophische Lebercirrhose, im Gegensatz zur Laenecschen, die auch die atrophische Lebercirrhose genannt wird. Es darf aber nicht unberücksichtigt bleiben, daß Fälle von alleiniger interacinöser und solche von reiner intraacinöser Bindegewebswucherung um die Blutgefäße herum zu den Seltenheiten gehören, was verständlich wird, wenn man voraussetzen muß, daß die Ursache hämatogener Natur d. h. in in dem Blute kreisenden Schädlichkeiten begründet ist, und somit vom Blute sowohl der interacinösen, als auch der intraacinösen Gefäße aus wirkt und Bindegewebswucherung bald da, bald dort, meistens wohl beiderseits auslöst. Ein prinzipieller anatomischer Unterschied wird sonach zwischen Laenecscher und Hanotscher Cirrhose kaum zu konstruieren sein. Dagegen muß vom klinischen Standpunkte aus, wie alsbald betont werden wird, eine Unterscheidung aufrechterhalten werden.

Ich möchte nur darauf hinweisen, daß auch in anderer Beziehung eine Ähnlichkeit in der Auffassung der chronischen Entzündung der Leber und Niere besteht, indem bei beiderlei Organen von chronisch parenchymatöser und chronisch interstitieller Entzündung gesprochen wird. Betreffs der Leber dürfte eine solche Einteilung durch die Arbeiten von Kretz über Lebercirrhose eingeleitet worden sein, denen zufolge die konsekutive oder sekundäre Lebercirrhose nach Parenchymschwund (akute gelbe Leberatrophie — Phosphorleber — Säuferleber) als chronischparenchymatöse und die genuine chronische Leberentzündung als interstitielle Lebercirrhose angesprochen werden könnte.

Bei jeder der soeben angeführten Formen der Lebercirrhose kann Ikterus beobachtet werden; doch bei der Hanotschen Lebercirrhose gehört es fast zur Regel, daß, wenn klinisch neben deutlich wahrnehmbaren Symptomen der Lebercirrhose: Vergrößerung der Leber und Milz, Ikterus, jedoch kein Ascites nachgewiesen werden kann, und andere Tumoren der Leber differentiell ausgeschlossen werden, die Hanotsche Lebercirrhose diagnostiziert wird. Die Laenecsche Cirrhose geht immer mit Ascites und Milztumor, nur dann und wann mit Ikterus einher. Daher werden die beiden Formen vom klinischen Standpunkte auseinandergelassen und als selbständige Formen der Lebercirrhose betrachtet. Hanot und ihm nach die französischen Pathologen halten besonders fest an dieser Unterscheidung und erklären das stete Vorhandensein des Ikterus und den Mangel an Ascites dadurch, daß die intraacinösen

Bindegewebswucherungen nur die Gallenwege beeinträchtigen und die Blutbahnen frei lassen. Bei der zweiten Form der Cirrhose kommt es vorzugsweise zu einer pathologischen Wucherung des zwischen den Acini gelegenen periacinösen Bindegewebes. Da hier die Übergänge sowohl der Gallenwege als auch der Blutbahnen gegen den Acinus liegen, können beiderlei Systeme Schaden leiden. Vor allem scheinen die Blutbahnen in ihrer normalen Zirkulation gehemmt zu werden, so daß die Erscheinungen einer Pfortaderstauung in den Vordergrund treten, während die Gelbsucht sich häufig nur in mäßigen Grenzen hält. Diejenige Form der Lebercirrhose, die durch Bindegewebswucherung längs der meist dilatierten Gallenwege ausgezeichnet ist, hat hauptsächlich rein pathologisch-anatomisches Interesse. Sie ist dann und wann eine konsekutive Erscheinung des mechanischen Ikterus und soll später noch des Genaueren Erwähnung finden.

Die Art und Weise der Entstehung des Ikterus bei den einzelnen Formen der Lebercirrhose gab zu verschiedenen Hypothesen Veranlassung. Besonders wegen Mangel eines handgreiflichen mechanischen Hindernisses und auch wegen der bekannten Beobachtung, daß häufig trotz Ikterus die Stühle nie vollkommen farblos werden, suchte man in allen anderen Momenten eher die Ursache der Gelbsucht, als in einem mechanischen Hindernis. Insbesondere sind es Minkowski und Rosenstein, die der Anschauung folgen, daß die Lebercirrhose auslösende Noxe nicht nur an den Bindegewebezellen angreift, sondern auch die Leberzellen selbst so schädigt, daß sie nicht mehr die Galle in normaler Richtung absondern, sondern zurück gegen die Blutbahnen (Parapedesis). Nur Stadelmann vertritt die Anschauung, daß das neu gebildete Bindegewebe in schrumpfendem Zustande die Gallengänge, respektive Gallencapillaren komprimiere. Durch die Vorstellung, daß nicht in allen Partien der Leber gleichzeitig, gleich rasch und intensiv die Bindegewebewucherung vor sich geht, will er die Tatsache, daß dennoch Galle aus gesunden Leberacini gegen den Darm abfließen kann, erklärt wissen. Damit steht auch im Zusammenhang die schwankende Intensität der Gelbsucht. Ähnliche Verhältnisse will Stadelmann auch für die hypertrophische Form der Lebercirrhose angenommen wissen. Schließlich räumt er den Detritusmassen und degenerierten Epithelien, welche die Gallengänge verstopfen können, eine gewisse Rolle ein, so daß auch auf diese Weise eine mechanische Stauung der Galle begünstigt werden kann.

Bevor ich auf meine eigenen Untersuchungen eingehe, möchte ich erwähnen, daß ich bis jetzt, trotz eifrigen Verfolgens des Gegenstandes, niemals Gelegenheit gehabt habe, eine sogenannte hypertrophische Form der Lebercirrhose anatomisch zu beobachten. (Möglich, daß dies mit der geographischen Verbreitung gewisser Erkrankungen zusammenhängt.) Meine Untersuchungen erstrecken sich daher bloß auf atrophische Formen von Lebercirrhose. Untersuchungen solcher Fälle haben mich belehrt, daß man es auch hier sicher mit Stauungsverhältnissen der Galle zu tun haben müsse, indem — natürlich

nur, wenn die betreffenden Individuen mit Gelbsucht behaftet waren — sich stets Veränderungen nachweisen ließen, wie ich sie beim mechanischen Ikterus beschreiben konnte. An zahlreichen Stellen finden sich nicht nur enorm erweiterte, sondern auch eingerissene Gallencapillaren. Interessanterweise ließ sich weiter feststellen, daß sich nicht in allen Acini, die sich bei atrophischer Cirrhose sehr deutlich voneinander trennen und unterscheiden lassen, Erscheinungen eines Stauungsikterus zeigten. Auf Grund mühevoller Untersuchungen, die im wesentlichen im Studium von Serienschritten bestanden, konnte ich nachweisen, daß das Bindegewebe, welches sich zirkulär um die einzelnen Acini herum vorfindet, die Übergänge zwischen den Gallengängen und Gallencapillaren — die präcapillären Gänge — abschnürt, so daß auf diese Weise ein gehöriger Abfluß der Acinusgalle aufgehoben erscheint. Indem dieser Prozeß nicht überall in gleichem Ausmaße ausgebildet ist, ist es begreiflich, daß einerseits in einigen Acini keine Gallenstauung erfolgen muß und daher nur normale Gallencapillaren aufgefunden werden und andererseits, wo sich erweiterte Capillaren zeigen, man annehmen muß, daß das Bindegewebe hierselbst mehr geschrumpft ist, als an anderen Stellen. Nachdem ich dies durch meine Untersuchungen feststellen konnte, stempelt sich der Ikterus bei der atrophischen Lebercirrhose zu einer Unterart des mechanischen Ikterus. Der Unterschied zwischen dem gewöhnlichen Stauungs- und dem Ikterus der Lebercirrhose liegt nur darin, daß der Verschuß bei ersterem den Ductus choledochus oder einen weiteren größeren Ductus hepaticus betrifft, während bei der Lebercirrhose bloß die feinsten mit freiem Auge nicht mehr sichtbaren Gallengänge ergriffen werden. Eine gewisse Schwierigkeit wird sich stets ergeben, wenn es sich darum handelt, die klinisch zu beobachtende Tatsache zu erklären, daß in dem einen Fall von atrophischer Lebercirrhose Ikterus zur Beobachtung kommt und in einem anderen nicht. Es wäre leicht, alle möglichen Ursachen, z. B. verschiedene Grade der Schrumpfung des Bindegewebes, Richtung der Bindegewebsfasern gegen die Gallengänge usw. zugunsten dieser Verhältnisse zu konstruieren. Genug an der Tatsache, daß das Bindegewebe wirklich Gallengänge abknicken kann und deswegen Ikterus auftreten muß. Ich habe zahlreiche Fälle von atrophischer Lebercirrhose untersuchen können und kann sagen, daß ich stets für den eventuell bestehenden Ikterus mit meiner mechanischen Erklärung der Gelbsucht ausgekommen bin. Ich will damit noch lange nicht gesagt wissen, daß jeder Fall von Ikterus bei atrophischer Lebercirrhose so erklärt werden soll, stets aber verlange ich eine genaue histologische Berücksichtigung der Gallencapillaren; erst wenn diese keine handgreifliche Erklärung für die Pathogenese des mechanischen Ikterus abgibt, dann bin ich bereit, anderen Theorien beizupflichten. Meine Untersuchungen konnten sowohl in den Arbeiten von Abramow als auch in den von Jagič Bestätigung finden.

Bevor ich das Kapitel: Ikterus bei Lebercirrhose verlasse, möchte ich mit einigen Bemerkungen der sogenannten biliären Lebercirrhose

gedenken; zum Teil ist davon bereits Erwähnung geschehen. Daß es bei Kaninchen und Meerschweinchen nach Unterbindung des Gallenganges zur Bildung von Nekrosen im Leberparenchym kommt, konnte durch zahlreiche Experimentatoren ermittelt werden, und ebenso ist erwähnt worden, daß unter diesen Verhältnissen es sekundär zu einer Wucherung des Bindegewebes in den interlobulären Räumen kommen könne. Diese Befunde versuchte man auf die menschliche Pathologie zu übertragen und konstruierte ein sowohl klinisch, als auch anatomisch abgegrenztes Krankheitsbild, nämlich die biliäre Cirrhose. Im allgemeinen kann man sagen, daß nur sehr selten die Folgen einer langbestehenden Gallenstauung so schwerwiegend werden können, daß die daraus erwachsende Bindegewebswucherung ähnliche Verhältnisse nach sich ziehen kann, wie sie die atrophische Lebercirrhose mit sich bringt. Ich habe die Verhältnisse bei langwährendem Ikterus genau verfolgt und bin zu der Überzeugung gelangt, daß die histologischen Bilder, die sich dabei ergeben, auch in anderem Sinne gedeutet werden können. Jedenfalls glaube ich, daß man einem selbst langwährenden, mechanischen Ikterus kaum jene große Rolle als veranlassendes Moment der chronischen Leberentzündung wird beimessen können, wie es von vieler Seite geschieht. Häufig genug ist der rein mechanische Verschuß der Gallengänge insofern kompliziert, als auch infektiöse Vorgänge in der gestauten Galle vor sich gehen können. Nachdem aber gerade die biliäre Form der Lebercirrhose bei mechanischem Ikterus, der hervorgerufen worden ist durch eingeklemmten Stein, zur Beobachtung gelangt, so ist die Möglichkeit einer gleichzeitigen Infektion der Gallenwege nicht ausgeschlossen. Daß aber gerade interstitielle Wucherung nicht selten im Verlauf und noch mehr nach Ablauf der hinzugetretenen bakteriellen Infektion gesteigert werden kann, wissen wir aus anderen Kapiteln der allgemeinen Pathologie.

d) Ikterus bei akuter gelber Leberatrophie.

Über die Krankheit, welche man als akute gelbe Leberatrophie bezeichnet, liegt in vieler Beziehung noch starkes Dunkel. Meist beginnt die Krankheit wie ein katarrhalischer Ikterus nebst den gewöhnlichen Erscheinungen eines Magendarmkatarrhes. Je länger der Prozeß jedoch währt, desto stärker tritt der Ikterus in den Vordergrund. Erst in dem Momente, wo die Krankheit oft plötzlich ihren eigentümlichen Charakter annimmt, kommt es zu starker Benommenheit, Delirien und selbst Tobsuchtsanfällen. In dem Maße, als die Krankheit schwere Allgemeinerscheinungen in ihr Symptomenbild aufnimmt — Erbrechen, Krämpfe —, läßt sich eine von Tag zu Tag zunehmende Verkleinerung der Leber konstatieren. Meist geht dem Tode ein eigentümlicher komatöser Zustand voraus. Die Gelbsucht nimmt in den Höhestadien der akuten Leberatrophie, wo es auch zu blutigem Erbrechen und Blutabgang aus Blase, Darm und Genitalien kommen kann, meist zu; manchmal läßt sie an Intensität etwas nach. Bei den Obduktionen steht im Mittelpunkt des Befundes die Leber, an welcher

sich sowohl anatomisch, als auch histologisch Veränderungen einer schweren Entartung, fettige Degeneration und Zerfall ausgedehnter Bezirke, ja selbst der ganzen Masse des Lebergewebes nachweisen lassen. Die Leber gewinnt das bekannte eigentümliche Aussehen. In frischen Fällen ist dieselbe größer, in subakuten etwas kleiner, dabei äußerst schlaff, förmlich kollabiert, sehr morsch, anfänglich gleichmäßig dunkel bis grünlichgelb verfärbt. In allen Fällen subakuterer Form treten rote bis braune einsinkende Stellen auf, die nach längerem Verlaufe größer werden, konfluieren, so daß endlich die kleiner gewordene Leber ziemlich gleichmäßig dunkelrotbraun geworden ist; das ist dann das atrophische Stadium der gelben akuten Leberatrophie. Der schwere Ikterus der Leber ist das auffallendste Merkmal.

Die Vorstellungen über die Ätiologie des Ikterus bei dieser Krankheit sind höchst unklar. Nach der einen Richtung wird versucht, den Ikterus nur als prädisponierendes Moment für die auf dem Boden desselben sich entwickelnde Erkrankung der gelben Leberatrophie zu deuten, nach der anderen wird angenommen, daß der Ikterus mit der anatomischen Veränderung der Leber selbst in Zusammenhang stehen könnte, und daß man ihn als Ausdruck der Funktionsstörung des schwer geschädigten Leberparenchyms aufzufassen hätte. Der Umstand, daß die akute gelbe Leberatrophie in vieler Beziehung gewisse Ähnlichkeiten mit der bei Phosphorvergiftung einhergehenden Veränderung der Leber darbietet, hat es mit sich gebracht, nicht nur an gleiche ätiologische Momente bei Beurteilung der Pathogenese des Ikterus zu denken, sondern hat auch den Gedanken aufkommen lassen, daß der ganze Prozeß der akuten gelben Leberatrophie auf irgend eine Giftwirkung zurückzuführen sei. Namentlich Paltauf vertritt die Anschauung, daß es sich um Wirkung giftiger Galle auf das Parenchym handelt. Dem Umstande, daß manchmal in den Gefäßen reichliche Ansammlungen der verschiedensten Bakterien zu finden sind, ist es zuzuschreiben, daß von mancher Seite die akute Leberatrophie als rein infektiöse Erkrankung gedeutet wurde. Die bloß histologischen Untersuchungen geben wenig Anhaltspunkte, die zur Beurteilung irgend eines ätiologischen Momentes herangezogen werden könnten. So finden sich, wenn man die zahlreichen histologischen Untersuchungen über die akute gelbe Leberatrophie zusammenfaßt, ausgedehnter Zerfall des Leberparenchyms, der nach Paltauf unter Verlust der Kernfärbung im Zentrum des Acinus beginnt und gegen die Peripherie fortschreitet. Er erstreckt sich oft über ganze Acini und Acinigruppen, so daß eine Abgrenzung der Zellen fast unmöglich wird. Während und nach diesen reinen autolytischen Vorgängen, denen Resorption folgt, zeigen sich mitunter Wucherungserscheinungen, besonders längs der Bindegewebszüge. Im weiteren Verlaufe findet sich herd- und fleckenweise überlebendes, entweder dem Zerfall entgangenes oder regeneriertes Lebergewebe. Speziell im letzteren können die Leberzellen in lebhaftes Proliferation auf dem Wege typischer Mitose geraten, so daß Vergrößerung der ganzen Leberläppchen und Verbreiterung einzelner Leberbezirke herbeigeführt werden können. In

diesen Herden scheinbar intakten Lebergewebes, die als Zeichen eines regenerativen Ersatzes für untergegangenes Leberparenchym aufzufassen sind, wurden Gallencapillaren erkannt, die bis in ihre feinsten Verzweigungen hinein mit Gallenmassen erfüllt schienen. Aber auch das Bindegewebe selbst dürfte, wie bereits erwähnt, speziell an den Randparteien einzelner Acini in beträchtliche Wucherung geraten sein. Desgleichen ist eine Proliferation von Gallengängen, namentlich der Präcapillaren zu erkennen. Ein solches durch Wucherung des Bindegewebes und Neubildung der Gallengänge verändertes Lebergewebe kann nachträglich abermals der Degeneration verfallen. Diese und ähnliche Ergebnisse, welche wir hauptsächlich Marchand, Meder und Stroebe verdanken (übrigens die diesbezügliche Literatur siehe bei Kretz, Lubarsch - Ostertag Bd. 8, Abt. 2, S. 473), lassen erkennen, daß es sich bei der akuten Leberatrophie um einen Prozeß handelt, der vor allem schädigend auf das Leberparenchym einwirkt. Gleichgültig, welches veranlassende Moment in Betracht kommt, es werden jedenfalls ausgedehnte Leberzellbezirke zerstört. Je nachdem die Regenerationsfähigkeit der Leber standhält oder unterliegt, ist davon das weitere Fortbestehen des Organismus abhängig. Daß jedoch die Leber das Bestreben hat, den angerichteten Schaden so gut wie möglich auszugleichen, müssen wir aus den Regenerationsversuchen des Organismus erkennen. Scheinbar besteht die Noxe aber noch weiter, so daß auch diese regenerierten Elemente zerfallen, und alsdann das weitere Leben wegen Fehlens gut entwickelten Leberparenchyms unmöglich wird.

Ebenso wie die Frage nach den eigentlichen Ursachen der akuten gelben Leberatrophie noch unklar erscheint, ist die Ätiologie des dabei bestehenden Ikterus in völliges Dunkel gehüllt. Beobachtungen, welche sich mit der Ätiologie des Ikterus bei dieser Krankheitsform beschäftigen, liegen nicht vor, so daß ich bei Besprechung dieses Gegenstandes nur auf eigene, noch nicht veröffentlichte Untersuchungen einzugehen habe. Das einzige, was man in der Frage des jetzt besprochenen Ikterus aus den verschiedenen älteren Mitteilungen hervorheben könnte, wären die Befunde, daß an jenen Stellen, wo in Regeneration befindliches Lebergewebe sich zeigte, die Gallencapillaren als mit Galle tingierte Gebilde zu erkennen sind. Ich habe auf Grund meiner Untersuchungen darauf hinweisen können, daß diese in gewöhnlichen Schnitten sich grünlich darbietenden Massen, welche vielfach als Gallencapillaren selbst angesprochen wurden, nichts anderes sind als die schon früher erwähnten Gallenthromben. Da Bilder solcher Gallenthromben sich in den meisten Beschreibungen, die sich auf akute gelbe Leberatrophiefälle beziehen, vorfinden, so wird man denselben wohl eine gewisse Spezifität zuschreiben können. In den Fällen, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, ließen sich wegen der schweren autolytischen Veränderungen des Leberparenchyms nur an wenigen Stellen Gallencapillaren erkennen. Meist zeigten sich diffus ausgebreitete Detritusmassen statt der Acini, und auch diese selbst waren voneinander sehr schwer abzugrenzen, nachdem durch Wucherung der Bindegewebs-

züge und der daselbst bestehenden entzündlichen Vorgänge nur schwer eine genaue Scheidung der einzelnen Leberläppchen möglich war. Es gestaltete sich dadurch das histologische Bild der auch nach meiner Methode gefärbten Präparate höchst einförmig, indem durch viele mikroskopische Gesichtsfelder hindurch nichts als nur nekrotische Massen ohne irgendwelche regelmäßige Anordnung zu sehen waren. Bloß an jenen Stellen, die sich schon makroskopisch als erhaltene bezw. regenerierende Partien verrieten, ließen sich Leberzellbalken mit deutlich ausgebildeten Gallencapillaren nachweisen. Doch diese zeigten sich schwer verändert, indem sie teils Erweiterungen, teils Einrisse darboten. In den weiten, oft ampullenförmig ausgedehnten Lumina derselben waren deutlich jene Gallenthromben auffindbar, wie ich sie schon früher beschrieben habe. Diese Gallenthromben zeigten eine außerordentlich verästelte Form, und es ließen sich Teile und Fortsätze derselben bis tief hinein in die Leberzellen verfolgen. Dergleichen Bilder weisen unbedingt auf Stauung der Galle in den Gallencapillaren und deren Eröffnung hin. Da nun die Gallencapillaren in vielfache Kommunikation mit den um die Leberzellen gelegenen Räumen geraten, können solche Gallenmassen auch außerhalb der Gallencapillaren zur Beobachtung gelangen. Ohne mich in die einzelnen Details meiner hierher gehörigen Präparate einzulassen, glaube ich schon nach dem soeben Vorgebrachten sagen zu dürfen, daß mechanische Momente eine große Rolle zu spielen scheinen. Inwieweit die Gallenthromben selbst oder andere mechanische Bedingungen Einfluß nehmen, kann ich im allgemeinen noch nicht entscheiden.

Auf einige Verhältnisse, die sich aus meinen, vorliegenden Gegenstand betreffenden Studien ergaben, will ich noch aufmerksam machen. Es kommt nämlich sehr häufig vor, daß den stürmischen Erscheinungen der akuten gelben Leberatrophie ein Stadium vorausgeht, das man nach der allgemeinen Auffassung als ein Stadium eines einfachen, vielleicht katarrhalischen Ikterus auffassen möchte. Nun erscheint es denkbar, daß es wirklich im Anfang sich nur um eine Art katarrhalischen Ikterus handelt, in dessen Verlauf es ähnlich, wie es beim mechanischen Ikterus beschrieben wurde, zu einer Dissoziation der Leberzellen kommen kann. Tritt nun zu diesem Zustande der Leber irgend eine Infektion oder Intoxikation oder sonst ein Vorgang hinzu, welcher eine schwere Schädigung der Leberzellen bewirken kann, dann werden die Accedentien eine um so ausgiebigere Wirkung ausüben, als sie sich auf dem Boden des durch die Gallenstauung schon geschädigten Leberparenchyms besser entfalten, und daher auch tiefgreifendere Strukturveränderungen nach sich ziehen können.

Der weitere Verlauf dürfte dann abhängig sein davon, ob der Organismus die Fähigkeit hat, funktionstüchtige Leberzellen wieder zu regenerieren oder nicht. Hält die neue Entwicklung dem zerstörenden Einfluß stand, dann kann die Erkrankung in Genesung ausgehen; fehlt jedoch die Regenerationsfähigkeit, dann kommt es eben zu Leberinsuffizienz.

Ich glaube, sonach bei Beurteilung des Ikterus im Verlaufe der akuten gelben Leberatrophie zwei Momente berücksichtigen zu müssen, welche entsprechend den verschiedenen Stadien verschiedener Abkunft sein dürften. Im ersten Stadium, wo man klinisch noch an einen einfachen, vielleicht katarrhalischen Ikterus denkt, dürften mechanische Verhältnisse vorliegen. Erst im zweiten Stadium, wo bereits die Erscheinungen einer Leberinsuffizienz sich hinzugesellen, kommt es sicher auch zu einer Zerstörung der roten Blutzellen und sekundär zur Bildung von Gallenthromben. Daß auch diese die Erscheinungen einer Gelbsucht nach sich ziehen und daher dieselbe noch zu steigern imstande sind, ist auf Grund meiner früheren Untersuchungen klargestellt, bzw. durch die Kummulierung von zweierlei Momenten begründet. Auf die genaue Besprechung der hier nur kurz berücksichtigten Tatsachen und auf die Fälle, aus denen sie gewonnen wurden, soll an anderer Stelle eingegangen werden.

e) Toxischer oder hämolytischer Ikterus.

Bei einer Reihe von Vergiftungen kann es zu mehr oder weniger schweren Formen von Gelbsucht kommen. Fast immer besteht nach Verabreichung dieser Gifte eine Auflösung der roten Blutkörperchen, so daß man schon deswegen gezwungen ist, an einen ätiologischen Zusammenhang dieser beiden pathologischen Phänomene zu denken. Solche die Blutkörperchen auflösenden Gifte, welche gleichzeitig Hämoglobinurie und Ikterus nach sich ziehen, sind vor allem: Arsenwasserstoff, Glycerin, Toluyldiamin und einige Pilzgifte, wie Helvellasäure und Phallin. In weniger ausgedehntem Maße läßt sich das von den Gallensäuren behaupten. Während diese Substanzen vorwiegend einen Austritt von Hämoglobin aus den Blutzellen bewirken, also Hämolyse erzeugen, können auch jene Gifte, welche den Blutfarbstoff schon in den Blutbahnen zu Methämoglobin verändern, bei einigen Tieren Ikterus nach sich ziehen. Hierher wären zu zählen: Pyrrogallol, chlorsaure Salze, Anilin und viele seiner Derivate, von denen namentlich Lactophenin und Antifebrin wegen ihrer klinischen Bedeutung erwähnenswert sind. In diese Gruppe von vorwiegend auf experimenteller Grundlage erzeugten Ikterus dürften wegen ihrer mutmaßlich gleichen Ätiologie auch jene Formen von Gelbsucht einzubeziehen sein, welche klinisch bei Hämoglobinurie zur Beobachtung kommen. Die Verhältnisse bei dem nun in Betracht zu ziehenden Ikterus sind vorwiegend auf Grund genauester Experimente erforscht worden, mit welchen sich vor allem Stadelmann in ausgedehnter Weise beschäftigte. So konnte er nachweisen, daß die Blutgifte Hämoglobin aus den roten Blutscheiben frei werden lassen, und es daraufhin zu vermehrter Gallenabsonderung (Polycholie) kommt. Indem er zeigte, daß es sich vorwiegend um eine Vermehrung des Gallenfarbstoffes handelt, wurde dieser Veränderung durch den Ausdruck Pleiochromie Rechnung getragen. Mit oder infolge der Vermehrung oder des Farbstoffreichtums findet eine Eindickung der Galle statt, die als mechanisches Moment wirkt. Demgemäß entstand

die Vermutung, daß der normale Abfluß der Galle wegen Änderung ihrer Konsistenz behindert erscheint und damit Anlaß zur Sekretstauung im Innern der Leber gegeben ist. Gegen diese verhältnismäßig einfache Auffassung des Ikterus nach Darreichung gewisser Gifte wurde von verschiedenen Seiten Stellung genommen; insbesondere wurde angeführt, daß die Schädigung der roten Blutkörperchen doch nicht bei allen vorhin aufgezählten Vergiftungen so ausgreifend auftritt, wie es die Heftigkeit des Ikterus voraussetzen würde. Wegen der Inkongruenz der Intensität des Ikterus und der gleichzeitig einhergehenden Hämoglobinurie glaubte man annehmen zu sollen, daß die Hauptsache bei Entstehung dieser Form des Ikterus nicht auf einer Wirkung der Gifte auf das Blut beruhe. Da diese Gifte gleichzeitig degenerative Schädigungen der Leberzellen bewirken, so kam man dazu, die Pleiochromie mehr in den Hintergrund drängen zu wollen und auch für diese Ikterus-Formen funktionelle Schädigungen der Zellen als Ursache anzunehmen.

Der häufigste toxische Ikterus, welcher in der menschlichen Pathologie zur Beobachtung gelangt, ist der nach Phosphorvergiftung. Wenn auch die Wirkung dieses Giftes auf die roten Blutzellen nicht so augenfällig ist, so müssen wir ihn doch auf Grund der Untersuchungen von Stadelmann zu dieser Gruppe rechnen, um so mehr, als sich bei ihm auch Steigerung des Farbstoffgehaltes in der Galle zeigte. Während wir aus der experimentellen Pathologie wissen, daß nach verschiedenen oben bezeichneten Blutgiften Ikterus fast regelmäßig zur Beobachtung gelangt, ist es ebenso bekannt, daß nicht jede Phosphorvergiftung von Ikterus gefolgt zu sein braucht. Es scheinen dabei noch Faktoren mit im Spiele zu sein, von denen wir uns vorderhand keine richtige Vorstellung bilden können. Vielleicht übt die Milz einen vermittelnden Einfluß bei Entstehung des Ikterus aus. In diesem Sinne erscheinen deswegen die Versuche von Joannovics beachtenswert, aus denen sich ergibt, daß die Funktion der Milz die Entwicklung des Ikterus in solchen Fällen begünstigt, in denen die Milz aktiv an der Zerstörung der geschädigten Blutkörperchen beteiligt ist. Seit den Studien Stadelmanns, die sich auf wertvolle positive Untersuchungen stützen, ist eigentlich auf dem Gebiete des toxischen Ikterus fast nur kasuistisches Material aufgehäuft worden, und dadurch nur sehr wenig Tatsächliches hinzugekommen. Dadurch, daß die grundlegenden Untersuchungen Stadelmanns durch Pick, der an Gallenfistelhunden die Viskositätsverhältnisse der Galle nach Toluyldiaminvergiftung studierte und fand, daß eine Eindickung erst dann beobachtet wird, nachdem es bereits zu sichtbarem Ikterus gekommen, widerlegt zu sein schienen, sind die Wege zu neuen Theorien eröffnet worden. Vor allem schien eine Hypothese allen Widersprüchen gerecht zu werden, die dahin ging, daß unter dem Einfluß irgendeines Giftes es zu einer Änderung der Strömungsrichtung der Galle in der Leberzelle kommen könne, und deswegen Ikterus entstehen müsse. Diesbezügliche histologische Untersuchungen sind in genug reichlichem Maße angestellt worden, jedoch

stets ohne Berücksichtigung der eigentlichen Quellen der Galle, nämlich der Gallencapillaren. Es war daher geboten, zu versuchen, ob meine Untersuchungsmethode zur Klärung dieser Frage beitragen kann. Nachdem sich meine Betrachtungen vorwiegend auf Untersuchungen von menschlichem Leichenmaterial bezogen, so habe ich zunächst von dem typischen Ikterus nach Toluylendiaminvergiftung oder nach Intoxikation mit Arsenwasserstoff absehen müssen, und beschäftigte ich mich vorwiegend mit Fällen menschlicher Phosphorvergiftung. Es muß gleich vorweg bemerkt werden, daß man bei Obduktionen von Phosphorleichen selten Gelegenheit hat, Anfangsstadien der Phosphorintoxikation zu Gesicht zu bekommen. Meist sehen wir fast nur den Endeffekt der Vergiftung, was sich hauptsächlich auch an der Leber äußert, in welcher es nur sehr schwer gelingt, intaktes Leberparenchym aufzufinden. Es ist notwendig, gerade die Anfangsstadien zu untersuchen, um das Entstehen des Ikterus abschätzen zu können; denn ist die Intoxikation bereits längerwährend gewesen, dann ist auch in der Leber nur mehr detritusartig zerfallenes Gewebe auffindbar, in und zwischen welchem ein Auffinden oder gar eine Bewertung der Gallencapillaren unmöglich ist. Bloß an einzelnen Stellen, von denen aus es zur Regeneration kommen dürfte, lassen sich noch Leberzellreihen erkennen. Gerade diese Partien sind aber außerordentlich wichtig, indem sich in ihnen die Gallencapillaren und ihre anfänglichen Veränderungen auffinden lassen.

Ich habe nun bei Ikteruslebern nach Phosphorvergiftung finden können, daß in solchen Partien die Gallencapillaren nicht nur nachweisbar waren, sondern daß sie sich auch enorm erweitert zeigten. Boten schon die ampullenartig angeschwollenen Ausläufer der Gallencapillaren Anhaltspunkte dafür, daß man es auch hier mit mechanischer Gallenstauung in Leberacinus zu tun haben müsse, so waren Befunde von eingerissenen Gallencapillaren und Abspaltung von Leberzellen unter Eröffnung des Gallensystems gegen die Lymphbahnen zu um so beweisender. Außerdem konnte ich mit meiner Methode in den Gallencapillaren schwarz gefärbte Klumpen nachweisen. Da dieselben, scheinbar infolge der Härtung, etwas in vorteilhafter Weise geschrumpft waren, so war es leicht, um die Pfröpfe herum die deutliche Kontur der intensiv schwarz gefärbten Gallencapillarwandungen zu erkennen, wodurch eben die Lagerung dieser Massen innerhalb des Capillarsystems bewiesen erschien. Diese Massen, welche geweihartig verzweigt erscheinen, sind identisch mit jenen grün gefärbten Gebilden, welche man auch bei anderen Formen von Ikterus, schon bei Anwendung gewöhnlicher Färbungsmethoden, in den Leberzellbalken abgelagert sieht. Sie finden sich aber vorwiegend beim toxischen Ikterus, und sie wurden schon früher als Ausgüsse von Gallencapillaren erkannt.

Verfolgt man die topographische Anordnung dieser Gebilde, so finden sie sich am gehäuftesten im Zentrum eines Acinus, ohne aber in der Peripherie desselben zu fehlen. Zwischen den größeren Massen, welche die Capillaren ganz auszufüllen scheinen, sieht man rosenkranzartig angeordnete kleine Klümpchen. Auf diese Verhältnisse muß man

um so mehr Rücksicht nehmen, als ähnliche Gebilde unter normalen Umständen und auch bei reiner mechanischer Gallenstauung nie gefunden werden. Solche Klumpen finden sich vor allem an Kreuzungsstellen der trabekulären Gänge, und man hat bei genauer Beobachtung den Eindruck, als würden solche Massen von verschiedenen Seiten zusammengepfercht werden, und daß dadurch ihr weiteres Vordringen in das enge Röhrensystem der Gallencapillaren behindert wird. Nachdem diese Gebilde in den verschiedenen Verzweigungsästen wie Fremdmassen eingekeilt erscheinen, wurden sie ursprünglich nur wegen der bildlichen Ähnlichkeit als Gallenthromben angesprochen. Es war nun wichtig, nachgewiesen zu haben, daß gerade im Anschluß an solche Gallenthromben die Gallencapillaren nach der einen Richtung (aber immer in der Richtung des Gallenzufusses) erweitert erschienen, während auf der anderen Seite eines solchen Thrombus (in der Richtung des Gallenabflusses) das Lumen des Gallencapillars ganz eng erschien. Von ausschlaggebender Bedeutung war jedoch, daß gerade hinter einem solchen Thrombus neben den Erweiterungen der Gallencapillaren sich auch Einrisse derselben zeigten, so daß man daran denken mußte, die thrombenähnlichen Massen als Hindernisse für den gehörigen Gallenabfluß aufzufassen und ihnen deswegen auch den Charakter von Thromben zuzuweisen. In diesen Gallenthromben erblicke ich, weil sie einerseits die Gallencapillaren obturieren und andererseits Anlaß geben zu einer Stauung im Abfluß der Galle aus dem Acinus, die eigentliche Ursache für das Zustandekommen des Ikterus bei Phosphorvergiftung. Ich brauche nicht erst zu erwähnen, daß wegen der Lokalisation eines Thrombus im System der trabekulären Gallengänge sich die Stauung in den Gallencapillaren auf kleinste Bezirke des Acinus beschränken wird. Wenn man aber bedenkt, daß sich diese Bildung von Thromben mehrfach durch den ganzen Acinus hindurch erstrecken kann, so daß ein solches Leberläppchen wie mit Injektionsmasse ausgefüllt erscheint, dann wird man auch annehmen müssen, daß diese multiplen Hindernisse den Abfluß der gesamten Galle eines ganzen Acinus aufhalten können. Meine Methode ist insbesondere für menschliche Lebern geeignet und läßt bei Untersuchungen an tierischem Material, speziell an Lebern von Hunden, oft im Stich. Es war mir daher nicht möglich, die Veränderungen der Gallencapillaren bei experimenteller Toluyldiamin- und Arsenwasserstoffintoxikation zu studieren. Trotzdem glaube ich, daß man berechtigt ist, und zwar auch schon auf Grund der Bilder aus mit gewöhnlichen Methoden hergestellten histologischen Präparaten von dergleichen Hundelebern, an ähnliche Verhältnisse zu denken, wie ich sie für den menschlichen Phosphorikterus beschrieben habe. Auch Joannovics weist darauf hin, daß in den Lebern von mit Toluyldiamin vergifteten Hunden die Gallencapillaren so mächtig, erfüllt erscheinen von jenen grünlichgelben Massen, daß man schon auf Grund des bloßen Nachweises derselben sich veranlaßt sehen muß, die eigentliche Stauung der Galle in den Acinus selbst zu verlegen, womit er sich vollkommen meinen Anschauungen anschließt. Der Um-

stand, daß das Hindernis für den Abfluß der Galle eigentlich in nächster Nähe der Bildungsstelle derselben gelegen ist, macht es auch erklärlich, warum der Ikterus nach den verschiedenen Vergiftungen viel früher einsetzt, als nach der Unterbindung der Gallengänge (Joannovics). Ist das Hindernis an der Papilla Vateri gelegen, so kann die nachrückende Galle unter dem Nachlassen des Tonus der Gallenblase und Gallengänge sich zuerst außerhalb der Leber anstauen; erst allmählich setzt sich der Druck gegen das Leberparenchym selbst zu fort, worauf erst Einreißen der Gallencapillaren erfolgen kann. Der toxische Ikterus dagegen setzt sehr bald nach Applikation des Giftes ein, weil die Stauung der Galle alsbald in den Capillaren selbst erfolgt. Sehr wichtig und beachtenswert erscheinen mir die bereits erwähnten Versuche von Pick, die darzulegen trachten, daß der Ikterus nach Toluyldiaminvergiftung nicht mit einer Stauung infolge Eindickens der Galle in Zusammenhang gebracht werden kann, weil die Zunahme der Viscosität der Galle erst nach Abklingen des Ikterus einsetzt. Auf Grund einfacher Überlegungen glaube ich trotzdem, diese Versuche zugunsten meiner Anschauungen auslegen zu können. Ist die Galle im Capillarkreislauf wirklich so dickflüssig geworden, daß sie ein Hindernis abgibt zum Nachrücken der folgenden Galle, dann wird diese letztere, wenn auch nur zum Teil (denn der andere Teil fließt durch die Risse ab), nicht sofort in den größeren Gallengängen erscheinen können. Das stimmt auch mit den Versuchen Picks insofern überein, als er bald nach Einsetzen des sichtbaren Ikterus nur schleimhaltiges, fast farbloses Sekret in der Fistelgalle nachweisen konnte. Sobald jedoch der Ikterus wieder nachläßt, die Gallencapillaren wegsamer werden, kann das nachrückende Lebersekret jetzt erst die zähere und dickflüssige Galle vor sich her drängen. Ich habe ähnliche Versuche, wie Pick sie gemacht hat, durchgeführt und habe in der Fistelgalle nach Abklingen des Ikterus ähnliche, jedoch freie Gebilde gesehen, wie sie sich histologisch in den Gallencapillaren gestaut vorfinden. Der Umstand, daß sich dann, wenn der Ikterus bereits abzuklingen anfängt, sich in den Präcapillaren und in den bereits mit Epithelien besetzten Gängen Thrombenmassen histologisch nachweisen lassen, ist im selben Sinne zu verwerten, indem diese Veränderungen der bildliche Ausdruck dafür sind, daß die kompakteren Elemente — die Gallenthromben — erst später doch noch in die Gallengänge gelangen können, nachdem sie im Capillarbereich Anlaß zu Stauung gegeben haben.

Stadelmann hat nun beobachten können, daß es nach Injektion von Blutfarbstoff ebenfalls zu Pleiochromie kommen könne. Ich habe ähnliche Versuche vorgenommen und dabei besonders auf die histologischen Veränderungen geachtet, wobei ich feststellen konnte, daß es unter gedachten Bedingungen nicht zu Thrombenbildungen kommt, obwohl die Galle sich farbstoffreicher zeigte. Das weist darauf hin, daß bloße Vermehrung der Galle an Farbstoffen nicht allein Ursache ist bei Bildung von Gallenthromben. Nachdem auch kein Ikterus zur Beobachtung kam, so ist das gleichzeitige Vorkommen von Thromben-

massen und Auftreten von Ikterus für die gegenseitige ätiologische Beziehung um so beweisender, und andererseits zwingt der Mangel des Ikterus, anzunehmen, daß bei Bildung der von mir beschriebenen Thromben außer der Pleiochromie noch andere Momente berücksichtigt werden müssen. Irgendwelche sichere Vorstellungen hierüber kann man sich derzeit noch nicht bilden. Die Versuche von Lang und die schon längst bekannte Tatsache, daß gelegentlich durch die Galle Eiweiß herausbefördert werden kann, läßt die Vermutung aufkommen, daß unter pathologischen Umständen die Leber ähnlich wie die Niere für Substanzen durchlässig werden kann, die unter normalen Umständen von den intakten Zellen zurückgehalten werden sollen. Insbesondere wenn sich die Befunde von Lang, daß gelegentlich Fibrinogen und Eiweiß durch die Galle zur Ausscheidung gelangen können, verallgemeinern sollten, hätten wir einen großen Schritt vorwärts getan in der Erklärung der Pathologie des Ikterus.

Diese meine Vorstellungen über die Entstehung des Ikterus nach Vergiftungen stehen im Gegensatz zu Vermutungen Minkowskis und aller jener, welche die Entstehung der Gelbsucht durch Parapedesis der Galle in den Leberzellen erklärt wissen wollen. Allerdings kommt es insofern zu einer Art Parapedesis, als wirklich unter dem Einfluß einer Toxe Substanzen, vielleicht Eiweiß und Fibrinogen, in die Gallencapillaren gelangen, die eigentlich bei normaler Funktion der Leberzelle zurückgehalten werden sollen. Diese Vorstellung deckt sich durchaus nicht mit der ursprünglichen über die Parapedesis, nach der die Leberzelle gar keinen Gallenfarbstoff in der Richtung der Gallencapillaren entsenden soll, sondern wegen Störung der Zelle zurück gegen das Blut gelangen läßt. Wiewohl diese Vorstellung der Parapedesis die noch immer herrschende ist, möchte ich doch den Ausdruck der Parapedesis für jene Formen von Ikterus, wie sie bei Phosphorvergiftung und bei Intoxikation durch Arsenwasserstoff und Toluylendiamin zur Beobachtung kommen, vollkommen vermieden wissen. Meine Untersuchungen, die übrigens von verschiedener Seite bereits Bestätigung gefunden haben, lehren vielmehr, daß es nach den einschlägigen Vergiftungen zu einer Art diffuser Gerinnung der Galle im Bereiche der Gallencapillaren kommt, so daß die neu produzierte und nachrückende Galle alsbald nach ihrer Entstehung in den Leberzellen gestaut wird und sich dann durch die eröffneten Wege gegen die Lymphe Bahn suchen muß, wonach es zur Ausbildung einer allgemeinen Gelbsucht kommen kann.

f) Cyanotischer Ikterus.

Bei zweierlei Störungen der Blutzirkulation in der Leber soll es zu Veränderungen kommen, durch welche Ikterus hervorgerufen werden kann: nämlich sowohl bei der Stauung des Blutes in den Venen als auch bei Sinken des Blutdruckes in der Pfortader und in der Leberarterie. Speziell Frerichs spricht sich dafür aus, daß sich beim Sinken des Blutdruckes im Pfortadersystem Ikterus entwickeln kann.

Stadelmann stellt diese Möglichkeit der Entstehung des Ikterus auf Grund theoretischer Überlegungen sehr in Frage und macht auch auf die klinischen Erfahrungen aufmerksam, nach denen selbst bei Thrombose der Pfortader, die sich langsam entwickelt, Ikterus zu den Seltenheiten gehört. Etwas anders steht es mit der Annahme, daß bei Steigerung des Druckes in den Lebervenen und bei Stauung in deren Gebiete, es zu Ikterus kommen könne. Man versuchte diese Form von Gelbsucht dadurch zu erklären, daß man annahm, daß die durch Stauung des Blutes weit gewordenen Venen mechanisch eine Kompression der kleinen Gallenwege bewirken, und so Bedingungen geschaffen werden, welche eine Resorption der Galle durch die Blutgefäße ermöglichen. Stadelmann hält diese Erklärungsweise des Ikterus bei chronischen Stauungen im Bereiche der Lebervenen für möglich, gibt aber doch zu bedenken, daß die Lebervenen ungemein weit und starrwandig sind (natürlich nach lange dauernder Stauung, denn im normalen Zustande sind sie auffallend dünnwandig), und daß auch die Lebercapillaren so reichlich sind, daß auch bei einer starken Stauung der Blutdruck in der Leberarterie ein niedriger ist, und die Ausdehnung der Venenäste in dem interlobulären Zellengewebe sich demnach neben den gewöhnlich, vielleicht sogar weniger gefüllten Leberarterien, leicht, und ohne Kompression auszuüben, vollziehen kann. Auch die Erfahrung, daß es Fälle von höchster venöser Blutstauung gibt, ohne daß es zur Ausbildung von Ikterus kommt, spricht entschieden gegen die Möglichkeit einer mechanischen Kompression der kleinen Gallengänge durch die erweiterten Blutgefäße. Desgleichen ließ sich die Annahme, daß die Stauung sich speziell auf die Venen in der Wand des Ductus choledochus lokalisieren solle und hier einen Stauungskatarrh bewirke, anatomisch nicht bestätigen. Auch ist es Tatsache, daß, wiewohl in gedachten Fällen stets eine Stauungsleber gesehen wird, die alle möglichen Abstufungen der venösen Induration, von der einfachen Induration an bis zur cyanotischen Atrophie, darbieten kann, der eventuelle Ikterus durchaus nicht bei dieser oder jener Abstufung der Stauungsleber zur Entwicklung kommen muß. Man kann daraus entnehmen, daß weder in der Grundkrankheit, noch in den histologischen Verhältnissen, wie sie sich bei den verschiedenen Graden der Induration der Leber ergeben, der Grund des Ikterus gesucht werden kann, und daß man sich in dieser Hinsicht gezwungen sehen muß, nach anderen, eventuell für alle einschlägigen Fälle zutreffenden Ursachen zu fahnden. Ich will mich in die Kritik der Theorie der Parapedesis, die auch beim cyanotischen Ikterus geltend gemacht wird, nicht wieder einlassen. Daß aber auch bei dieser Form von Ikterus diese Lehre viele Anhänger gefunden hat, ist begreiflich, da ja die Frage nach der anatomisch nachweisbaren Ursache der Gelbsucht bei inkompensierten Herzfehlern noch unentschieden war. Vertreter gedachter Theorie sind vor allem neben Minkowski Liebermeister, Pick und Browicz.

Ich habe Gelegenheit gehabt, Fälle von Ikterus bei unkompen-
sierten Herzfehlern — diese Art der Gelbsucht bezeichnete ich als

cyanotischen Ikterus — untersuchen zu können, und bin auf Grund meiner zahlreichen und ausgedehnten Studien zu der Überzeugung gekommen, daß es sich bei vielen Fällen um ähnliche Verhältnisse handeln dürfte, wie ich sie für den toxischen Ikterus beschrieben habe. Es finden sich nämlich auch hier innerhalb der Gallencapillaren jene eigentümlichen Gebilde, die ich als Gallenthromben bezeichnet habe. Es dürften auch hier neben Eindickung von Galle Anomalien bestehen, die ein Durchdringen von gerinnungsfähigen Substanzen zulassen, so daß es zu einer Erstarrung der bereits von der Leberzelle in normaler Richtung sezernierten Galle in den Gallencapillaren kommt. Sind diese Thrombengebilde so gelagert, daß der Gallenabfluß behindert ist, dann geben sie zur Stauung im Gallenkreislaufe Veranlassung. Die weiteren Folgen sind die bekannten: Ektasie und Varicosität der Gallencapillaren, Risse der intercellulären Gallencapillaren und dadurch ermöglichter Abfluß der Galle in die allgemeine Zirkulation. Alle diese Veränderungen lassen sich in der Leber bei den meisten Fällen von cyanotischem Ikterus nachweisen, und es wurden diese meine Befunde auch von Abramow und Samoilowitsch bestätigt. Abramow tritt in seiner zweiten Arbeit dafür ein, daß nicht in allen Fällen von Ikterus die Gallenthromben als ätiologisches Moment beschuldigt werden können, nachdem in einigen Fällen diese Gebilde nicht auffindbar waren. Auch ich habe in meiner Arbeit über einen Fall berichten können, wo ich Gallenthromben vermißte. Inwieweit die Vermutung von Abramow, daß auch der Untergang der zentralen Leberbalken und die Entwicklung von periportalem Bindegewebe mit allen ihren Folgen zu berücksichtigen seien, zutrifft, bedarf noch einer genauen Erwägung. Jedenfalls steht auch er auf Seite derer, welche die mechanische Lehre vom Ikterus vertreten. Auf Grund der Tatsache, daß es beim cyanotischen Ikterus zur Thrombenbildung innerhalb der Gallencapillaren kommen kann, muß es befremden, daß es nicht in jedem Fall von venöser Stauung zur Gerinnung der Galle und somit zur Ausbildung von Ikterus kommen muß. Grawitz konnte finden, daß im abgesetzten Blutserum von Fällen mit chronischen Zirkulationsstörungen beträchtliche Mengen von freiem Hämoglobin sich nachweisen lassen. Daß der Blutfarbstoff im zirkulierenden Blute frei kreise, glaubt er nicht annehmen zu dürfen: vielmehr vertritt er die Anschauung, daß im hochkonzentrierten Stauungsblute das Hämoglobin abnorm lose an das Stroma der roten Blutzellen gebunden sei. Er vermutet daher, daß es sich unter derartigen Bedingungen um einen abnorm gesteigerten Blutzerfall in der Leber handeln dürfte, aus dem sich dann die gesteigerte Gallenbildung, insbesondere des Gallenfarbstoffes ergibt, so daß Ikterus im Sinne von Stadelmann durch Pleiochromie entstehen könne. Daß eine vermehrte Gallenfarbstoffbildung nicht allein Ursache für die Bildung von jenen Gallenthromben sein dürfte, habe ich beim toxischen Ikterus erwähnt. Ich glaube, daß auch hier ähnliche Momente in Betracht gezogen werden dürften wie dort, nämlich, daß die Leberzellen gelegentlich nicht nur Galle, die auch farbstoffreicher sein mag, gegen die Gallen-

capillaren durchlassen, sondern auch eiweißartige Substanzen, die alsdann zu Gerinnungen im Gallensystem Anlaß geben.

g) Ikterus bei Infektionskrankheiten.

Im Verlaufe einzelner akuter Infektionskrankheiten kann es zur Ausbildung von Ikterus kommen. Allerdings können den Ikterus bedingende Momente (Cholecystitis, akuter Nachschub einer Cirrhose) den Verlauf einer Infektionskrankheit komplizieren. Bei gewissen akuten Infektionskrankheiten jedoch wird der Ikterus so häufig beobachtet, daß man gezwungen ist, einen inneren Zusammenhang zwischen dieser Krankheit und der Gelbsucht zu suchen. So konnte Griesinger auf eine fraglos epidemische Krankheit hinweisen, die er in Ägypten beobachtete, und die sich insbesondere durch Fieber, Leber- und Milzschwellung, Icterus gravis und Nephritis äußerte. Auch von anderer Seite wurde auf solche Formen von Ikterus aufmerksam gemacht. Der auffallendste Umstand, daß dergleichen Fälle epidemisch auftraten und mehr oder weniger ausgesprochene Erscheinungen einer allgemeinen Infektion — Fieber, Milzschwellung, eventuell Nephritis — darbieten, war bestimmend, in diesen Fällen von einer selbständigen Krankheit zu sprechen. Daß solche Erkrankungen nicht gar so selten zu sein scheinen, beweist eine Arbeit von Hennig, der aus der Literatur 86 solche größere und kleinere Epidemien zusammenstellen konnte. Die Intensität der beobachteten Erkrankungen war stark wechselnd; in leichteren Fällen waren die Erscheinungen einer allgemeinen Infektion kaum angedeutet und auch selten von langer Dauer. Im Gegensatz dazu gibt es Fälle, die mit den schwersten fieberhaften Allgemeinerscheinungen einhergehen, und wo die Gelbsucht nur als eine nebensächliche Teilerscheinung der ganzen Krankheit aufzufassen wäre. Man hat versucht, diese Fälle von epidemischem Ikterus als eine besondere Infektionskrankheit hinzustellen, und sich auch andererseits veranlaßt gesehen, vereinzelte Fälle eines solchen Ikterus als sporadische Fälle dieser Infektionskrankheit aufzufassen. Besonders Weil hat auf Fälle aufmerksam gemacht, welche akut auftretend unter schweren Allgemeinerscheinungen und starkem Ikterus nach mehrwöchentlicher Dauer dann und wann einen tödlichen Verlauf zeigten. Zahlreiche Veröffentlichungen sind seither über dieses dunkle Krankheitsbild erschienen. So wie sich die Ansichten über den Symptomenkomplex bei dieser Krankheit verschieden gestalten, ebenso weichen die Vermutungen über den mutmaßlichen Erreger auseinander. Während Weil und einige andere Autoren auf dem Standpunkt stehen, daß es sich um eine durch einen spezifischen Erreger hervorgerufene Infektionskrankheit handelt, vertreten andere die Ansicht, daß die verschiedensten Ursachen Krankheitsbilder erzeugen können, die große Ähnlichkeit zeigen mit jenen Fällen, die von Weil als einheitliche Krankheit aufgestellt wurden. Ebenso wie die Versuche, spezifische Krankheitserreger zu isolieren, zu keinem Ziele führten, ebenso scheiterten die Versuche, die Frage nach dem Wesen der Weilschen Krankheit auf pathologisch-anatomische

Weise zu lösen. Sicher scheint es zu sein (das beweisen die Angaben über das epidemische Auftreten), daß Fälle von solchen Ikterusformen auf gemeinsame Ursachen zurückzuführen seien; deswegen aber alle diese Formen wegen eines einzigen Symptomes — der Gelbsucht — einheitlich auffassen zu wollen, ist sicher zu weit gegangen. Vielmehr muß man sagen, daß alle möglichen Schädlichkeiten zu Gelbsucht führen können; deswegen aber ist der Ikterus ein Symptom, das die verschiedensten Infektions- und Intoxikationskrankheiten zu komplizieren vermag.

Aber auch bei einigen ätiologisch ganz sichergestellten Infektionskrankheiten — da ist vor allem die Febris recurrens, die Pneumonie und die Sepsis — kommt es manchmal zu schweren Formen von Ikterus. Da in diesen Fällen die Stühle sich stets gefärbt zeigen, und auch pathologisch-anatomisch keinerlei Anhaltspunkte für ein Gallenabflußhindernis eruiert werden konnte, so waren es ganz besonders diese Fälle, welche als Beweis für die Möglichkeit eines hämatogenen Ikterus hingestellt wurden. Die Eigentümlichkeit und das Wechselvolle des Krankheitsbildes und die Schwierigkeit, diesen Fällen irgendwie histologisch näher treten zu können, machten es verständlich, daß auch hier die verschiedensten Mutmaßungen über die Entstehung des Ikterus Platz gefunden haben. Komplizierende Katarrhe der Ausführungsgänge wurden beschuldigt, ebenso Polycholie, Druck vergrößerter Zellen auf die Gallencapillaren. Aus statistischen Zusammenstellungen wollte man gefunden haben, daß es vorwiegend bei rechtseitigen Unterlappenpneumonien zu Ikterus kommen soll. Das förderte die Annahme, daß, indem das Zwerchfell gleichsam die Galle aus der Leber herausmassiere, bei rechtseitigen Unterlappenpneumonien diese Funktion des Zwerchfells erschwert werde, so daß sich Galle in der Leber anstaeue, und dadurch Ikterus entstehe. Die Mehrzahl der Autoren sieht auch hier die Ursache dieser Form der Gelbsucht in einer Störung der Tätigkeit der Leberzellen.

Mittels meiner Methode dürfte es leicht sein, eine Entscheidung für die eine oder die andere Hypothese zu erbringen. Ich habe nur in wenigen Fällen Gelegenheit gehabt, meine Methode in Anwendung zu ziehen. Dafür hat Abramow mehrere geeignete Fälle in der gemeinten Art untersucht, und es sind seine Mitteilungen das einzige positive Material, das uns aus der Literatur zur Verfügung steht. Seine Untersuchungen fußen auf anatomischen und histologischen Grundlagen, und bei Abwägung der Resultate berücksichtigt er sowohl die mechanische, als auch die funktionelle Lehre vom Ikterus. Faßt man nun die Resultate, die sich nach Untersuchung von 20 geeigneten Fällen ergeben haben, zusammen, so ließ sich niemals ein Katarrh der Gallengänge konstatieren. Demgemäß muß dieser Umstand dahin verwertet werden, daß kaum ein Katarrh der Gallenwege als ein Hindernis für einen freien Gallenfluß angenommen werden kann. Auch finden sich keine Anhaltspunkte für eine Kompression der Leberzellbalken durch stark erweiterte Blutcapillaren; desgleichen nicht Veränderungen, die

auf eine Beeinträchtigung der Gallencapillaren durch eine albuminöse Degeneration der geschwollenen Leberzellen zurückzuführen wären. Nachdem die von mir beschriebenen Gallenthromben, die Abramow genau zu kennen scheint, nur manchmal sichergestellt werden konnten, mußte die Annahme, daß die Pathogenese des Leidens auf eine Eindickung der Galle zu beziehen sei, abgewiesen werden. Die Meinung, daß überhaupt mechanische Verhältnisse hierbei in Betracht zu ziehen wären, war alsbald in negativem Sinne erledigt, nachdem Abramow keinerlei Erscheinungen eines Stauungsikterus — Überdehnungen und Zerreißen der Gallencapillaren — vorfinden konnte. Nur in einem Falle konnten solche typischen Veränderungen erkannt werden. In diesem Falle glaubte Abramow Wucherungen der Glisonschen Kapsel als ätiologisches Moment erklären zu sollen. Sonst beschreibt Abramow eine charakteristische Anordnung des Gallenpigments in den Leberzellen und indem diese pigmentierten Körner die ausgedehnten Gallencapillaren von allen Seiten zu umgeben scheinen, so sah er sich veranlaßt, anzunehmen, daß das Pigment zwar bis zu den Gallencapillaren gelangt sei, hier aber beim Weitervordringen ein Hindernis vorfinde. Auf Grund dieser und ähnlicher Bilder gibt Abramow der Vermutung Ausdruck, daß die Entstehung des Ikterus mit einer Störung der Leberzellfunktion in Zusammenhang zu bringen sei, die in einer erhöhten produktiven Tätigkeit der Zelle und einer verringerten Absonderungsenergie der in ihr erzeugten Galle zu suchen sei. Der Ausdruck: athenische Hypercholie soll diesen pathologischen Zustand präzisieren.

Ich verfüge über einige eigene noch nicht publizierte Beobachtungen, so daß ich mir selbst, wenigstens zum Teil ein Urteil über diese Formen von Ikterus bilden kann. In zwei Fällen, welche beide einen schweren Ikterus im Folge von Sepsis puerperalis betrafen, habe ich den Gallencapillaren unzweideutige Veränderungen ablesen können, die darauf hinweisen, daß Stauungserscheinungen im Gallensystem bestanden haben mußten. Trotz eifrigsten Suchens war es mir nicht möglich, irgendwelche Handhaben für die Ursache der Gallenstauung ermitteln zu können. Der Ductus choledochus und die großen Gallenwege sind makroskopisch und mikroskopisch genau untersucht worden. Schon deswegen, daß während des Lebens Galle in großer Menge gegen den Darm zu abfloß, waren keinerlei Veränderungen an den feineren Gallengängen zu erwarten gewesen und es bestätigte dies auch die histologische Untersuchung. Auch jene, die Gallencapillaren erfüllenden dunkel gefärbten Gallenthromben waren nicht auffindbar. Trotz allem war der Befund nicht zu leugnen, daß die Gallencapillaren sich stark erweitert und an zahlreichen Stellen tief eingerissen darboten. In einem Falle von Ikterus bei Oberlappenpneumonie konnte ich fast ganz normale Verhältnisse ausfindig machen; zum mindestens waren keine starken Erweiterungen der Gallencapillaren sichtbar, aber auch ganz gewiß keine Einrisse derselben.

Jüngst konnte ich abermals einen Fall von schwerem septischen Ikterus untersuchen. Da fanden sich nun in der ikterischen Leber

enorm erweiterte Gallencapillaren und desgleichen tiefe Einrisse derselben. Doch auch hier konnte ich absolut keine solchen Verhältnisse auffinden, die mit einer Behinderung des Gallenabflusses in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden konnten, und doch mußte es ein solches geben. Allerdings findet man bei Obduktionen septischer Leichen, daß die Galle sehr dünnflüssig ist und selten dunkel gefärbt erscheint. In den wenigen Fällen, die ich daraufhin untersuchen konnte, habe ich reichliche Eiweißmengen in der Galle nachweisen können. Es wäre vielleicht nicht so unmöglich — womit durchaus nichts behauptet, auch nicht eine Hypothese aufgestellt werden soll —, daß auch hier ähnliche Verhältnisse wie beim toxischen Ikterus bestehen könnten, indem auch in diesen Fällen es zur Thrombenbildung im Bereiche der Gallencapillaren kommen dürfte. Während jedoch dergleichen Thromben beim toxischen Ikterus grün, resp. schwarz gefärbt erscheinen, wäre für den infektiösen Ikterus die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß es auch hier zur Bildung von Thromben, jedoch von farbstoffarmen kommen könnte, die dann weniger oder gar nicht sichtbar erscheinen würden. So wie es gelingt, bei manchen Formen von Nephritis das seröse Exsudat in mikroskopischen Präparaten nach Einlegen von geeigneten Stücken in kochendes Wasser sichtbar zu machen, so habe ich es versucht, septisch-ikterische Leberstücke in gleicher Weise zu behandeln. In einem Falle gelang es mir, in Schnitten aus solchen Stücken eigentümliche Gerinnsel in den Gallencapillaren zu erkennen. Ich verhehle durchaus nicht, daß diese Methode des Nachweises von serösem Exsudat sehr wenig einwandfrei ist, und daß durch dieselbe leicht Kunstprodukte erzeugt werden können. Jedenfalls ist die Frage nach dem Entstehen des Ikterus bei septischen Erkrankungen noch lange nicht endgültig beantwortet, und somit ein weiteres Verfolgen des Gegenstandes notwendig.

h) Icterus neonatorum.

Der Icterus neonatorum kann fast als ein physiologischer Zustand des Neugeborenen erachtet werden, indem bei fast $\frac{2}{3}$ aller neugeborenen Kinder Gelbsucht zur Beobachtung gelangt. Diese Form des Ikterus, welche gewöhnlich am zweiten oder dritten Lebenstag beginnt, zeigt gewisse Merkmale, durch die sich dieser Zustand von einem gewöhnlichen Ikterus zu unterscheiden pflegt. Im Gegensatz zu den anderen Formen findet sich Gelbfärbung der Skleren nur in wenigen Fällen, und wenn sie auftritt, so später als an der Haut. Der Harn der bei fast allen Formen von Ikterus stark dunkel gefärbt erscheint, ist bei der Gelbsucht der Neugeborenen von normaler Farbe und enthält niemals gelösten Gallenfarbstoff. Bloß in den abgestossenen, im Harn erscheinenden Nierenepithelien finden sich mikroskopisch Körnchen und Krystalle, die wir als Bilirubin ansprechen können. Von diesem echten Icterus neonatorum ist jener Ikterus zu unterscheiden, welcher unter pathologischen Umständen auch bei Neugeborenen auftreten kann. Hier ist vor allem an den Ikterus bei Nabelsepsis und bei Syphilis zu erinnern. Während der Icterus neonatorum als solcher

meist in der Mitte der zweiten Lebenswoche verschwindet, bietet der septische Ikterus und der bei Syphilis dagegen eine sehr üble Prognose, da die Grundkrankheit meist tödlich abläuft.

Die Pathogenese beider Formen des Ikterus ist in tiefes Dunkel gehüllt. Was zunächst den echten Ikterus neonatorum betrifft, so muß das so häufige Vorkommen uns zu der Vorstellung veranlassen, daß die Entstehung des Ikterus mit der Geburt der Frucht in Zusammenhang stehen könnte. In diesem Sinne wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Keine konnte sich jedoch eine bleibende Geltung verschaffen. Quincke vertritt die Anschauung, daß zur Zeit der Geburt und unmittelbar danach aus dem gallenfarbstoffreichen Meconium Substanzen resorbiert werden. Nachdem post partum noch eine Persistenz des Ductus Arantii besteht, ist die Möglichkeit geschaffen, daß Gallenbestandteile unter Umgehung der Leber in den allgemeinen Kreislauf gelangen können, und so Anlaß gegeben ist zur Abscheidung von Gallenfarbstoff in die Zellen. Der Hypothese von Quincke ist oft widersprochen worden. Namentlich in neuerer Zeit hat besonderes Knöpfelmacher auf Grund seiner Untersuchungen gegen sie Stellung genommen. Er hat nachweisen können, daß der Ikterus öfter noch zunimmt, wenn das Meconium schon 24 oder 48 Stunden vollständig entleert war. Er konstatierte außerdem, daß auch dann noch Ikterus entsteht, wenn man durch hohe Eingießungen mit sauer reagierendem Wasser, in welchem Bilirubin unlöslich ist, das Meconium gleich nach der Geburt entleert. Außerdem setzt die Quinckesche Hypothese eine Resorption der im Darminhalte befindlichen Farbstoffe durch die Blutgefäße voraus, was das Auftreten des Ikterus bei jedem Neugeborenen zur Voraussetzung hätte. Auch die Anschauung, daß der Ikterus neonatorum die Folge einer Polycholie im Sinne Stadelmanns sei, und dieser Zustand mit dem massenhaften Zugrundegehen der Blutzellen des neugeborenen Kindes in Zusammenhang stehen könnte, ließ sich nicht bestätigen. Ganz abgesehen vom Fehlen des Beweises einer Vermehrung des Gallenfarbstoffes ist die Vorstellung, daß innerhalb der ersten Lebenstage große Mengen von roten Blutkörperchen zugrunde gehen, durch die Untersuchungen Knöpfelmachers hinfällig geworden. Ebenso scheinen die Vermutungen von Epstein und Czerny und Keller, daß eine Cholangitis infolge Einwanderung von Bakterien in die Gallengänge die Ursache des Ikterus sei, nicht durch tatsächliche Untersuchungen erhärtet zu sein.

Von mancher Seite zählt man den Ikterus der Neugeborenen zum Stauungsikterus und will das Zustandekommen desselben durch den Verschuß der Öffnung des Ductus choledochus durch einen Schleimpfropf erklären. Speziell Virchow denkt an eine solche Möglichkeit und stellt somit diese Form in Parallele mit dem Ikterus katarrhalis. Kehrer und Cohnheim stehen auch auf dem Standpunkt, daß der Ikterus neonatorum ein Stauungsikterus sei. Sie glauben eine angeborene Enge der Gallengänge als Ursache voraussetzen zu müssen, woraus

die Unmöglichkeit einer schnellen Anpassung eines solchen Gallengangesystems an eine vermehrte Gallenabsonderung geschaffen sei. So blieb die Frage lange Zeit unentschieden. Erst durch meine Methode, die Gallencapillaren, um deren Aussehen es sich doch immer in Angelegenheit des Ikterus handelt, deutlich sichtbar zu machen, war ein Weg gegeben, Anhaltspunkte für die eine oder neue Ansicht zu gewinnen. Ich habe selbstverständlich geeignete Fälle von Icterus neonatorum auch untersucht; doch seitdem ich es mir in der Folge zum Prinzip machte, nur solche Fälle histologisch zu verfolgen, die ich auch *intra vitam* genau beobachtet habe, so blieb mir dieses Gebiet des Ikterus etwas ferner. Meine Methode wurde zur Lösung dieser Frage von Abramow und Knöpfelmacher herangezogen. Die Untersuchungen beider Autoren führten zu dem übereinstimmenden Resultate, daß ein mechanisches Moment in der Pathogenese des Icterus neonatorum auf Grund der histologischen Beurteilung der Gallencapillaren auszuschließen sei. Abramow spricht sich in ähnlicher Weise über die Pathogenese dieser Form von Gelbsucht aus, wie beim Ikterus infolge von Infektionskrankheiten. Die Überfüllung der Blutcapillaren, auf die auch schon Birch-Hirschfeld und Wermel aufmerksam gemacht haben, bedingt eine übermäßige Zuführung von Material zur Verarbeitung zu Galle. Die Leberzelle des Neugeborenen scheint einer solchen Mehrarbeit noch nicht gewachsen zu sein, weswegen die Excretionsenergie der Leberzelle herabgesetzt erscheint. Die Annahme Wermels, daß infolge der ausgedehnten Blutcapillaren die Gallengänge zusammengedrückt werden, konnte Abramow nicht bestätigen, da er im Gegenteil sehen konnte, daß die Gallencapillaren neben stark verdünnten Leberzellbalken beträchtlich ausgedehnt erschienen. Knöpfelmacher äußert sich in ähnlicher Weise. Vor allem denkt er an die Möglichkeit, daß es in der Leber auch ohne Einreißen der Gallencapillaren zur Resorption von Gallenbestandteilen kommen könne. Dabei erinnert er an Versuche von Naunyn und Stadelmann, aus denen sich ergibt, daß Hunde mit kompletter Gallenfistel ebenso gefärbten Harn entleeren, wie unter normalen Verhältnissen. Indem also Knöpfelmacher für seine Fälle von Icterus neonatorum eine Störung der sekretorischen Tätigkeit der Leberzellen annimmt, stellt er sich auf denselben Standpunkt wie Minkowski, und zwar mit der theoretischen Annahme eines Icterus per diapodesin, der darin besteht, daß unter pathologischen Umständen die Galle nicht nur in physiologischer Richtung gegen den Darm zu sezerniert wird, sondern auch zurück gegen jene Wege abfließt, auf denen die Vorstufen der Galle zu den Leberzellen gelangen. Insofern als man sich an die Tatsache hält, die die Untersuchungen Knöpfelmachers und Abramows zutage gefördert haben — und ich kann sie auf Grund wenn auch weniger selbstuntersuchter Fälle vollauf bestätigen —, so steht es vorderhand fest, daß der Icterus neonatorum auf mechanische Weise durch Gallenstauung nicht entstehen könne. Andererseits aber glaube ich, daß noch keineswegs Beweise dafür erbracht worden sind, daß die Gelbsucht der Neugeborenen

im Sinne von Minkowski erklärt werden müsse, um so weniger, als die Theorie von Quincke noch lange nicht widerlegt erscheint.

i) Andere seltene Formen von Ikterus.

Im folgenden möchte ich zusammenfassend noch einiger Formen von Ikterus gedenken, die sich zwar klinisch untereinander abgrenzen lassen, für die aber bis jetzt eine anatomische Grundlage nicht gefunden worden ist, zumindestens nicht in jener exakten Weise, die vielen der vorhin besprochenen Formen des Ikterus zuteil geworden ist. Der Grund dafür liegt wohl vorzugsweise darin, daß die meisten der nun in Betracht zu ziehenden Ikterusfälle so geartet sind oder mit solchen Krankheitszuständen verbunden sind, daß sich bei ihnen kaum die Gelegenheit ergibt, dazugehörige Sektionsbefunde zu ermitteln. Daß dadurch Anregung zu den verschiedensten theoretischen Anschauungen über die mutmaßliche Entstehung des Ikterus geboten wird, ist leicht einzusehen und auch wirklich geschehen. So hat man in früherer Zeit dem Icterus ex emotione eine gewisse Bedeutung beigemessen; heutzutage werden hierher gehörige Angaben immer seltener. Die vielfach klinisch erhobenen Befunde, daß es nach psychischen Erregungen zu verhältnißmäßig rascher Ausbildung von Ikterus kommen könne und andererseits die Kenntnis, daß die Wandungen der größeren Gallenwege mit glatten Muskelfasern ausgestattet sind, ließen die Vermutung aufkommen, daß psychische Emotionen krampfhaften Verschluss der Choledochusmündung nach sich ziehen können, und dadurch eine Stauung der Galle zur Folge haben (Icterus spasticus). Auf ebenso rein hypothetischer Grundlage basiert die Vorstellung Frerichs über die Entstehung des Icterus ex emotione. Störung der Zirkulation, namentlich plötzliches Absinken des Gefäßtonus im Unterleib bewirke eine Verminderung des Blutdruckes im Pfortadergebiete, wodurch das Gleichgewicht des Diffusionsstromes in der Leberzelle gestört und ein Ausreten der Galle in die Blutbahn ermöglicht werde. Ich glaube, daß man in der Beurteilung solcher Fälle nicht vorsichtig genug sein kann und nach genauer Untersuchung des Falles eher an andere Komplikationen denken sollte. Ein lehrreiches Beispiel liefert die Mitteilung von Melzger, die allerdings nicht den Icterus ex emotione, aber doch einen Ikterus der nun zu besprechenden seltenen, ungewöhnlichen Form betrifft. Er konnte nämlich über einen Fall berichten, der große Ähnlichkeit besaß mit jenen Fällen, die man unter dem Namen Icterus menstrualis zusammenfaßte. Speziell von Senator wurden Fälle dieser Art beschrieben, in welchen Gelbsucht wiederholt zur Zeit der Menstruation zur Beobachtung kam. Nach Senators Anschauung geht häufig die Menstruation mit einer leichten Leberhyperämie einher. Erstreckt sich diese Hyperämie auch auf die Gallenschleimhaut, so könne diese dabei auftretende leichte Schwellung bereits genügen, um vorübergehenden Ikterus zu erzeugen. Einen einschlägigen ähnlichen Fall beobachtete Melzger. Der Zufall wollte es, daß dieser Fall nachträglich zur Obduktion kam, bei der Gallensteine konstatiert wurden, deren eigen-

tümliche Lagerung in ursächlichen Zusammenhang mit dem Ikterus gebracht werden konnte. Die meisten Fälle von Icterus ex emotione und Icterus menstrualis stammen, wie auch ihre Bezeichnungen, aus älterer Zeit, in welcher die Bedeutung des Leberparenchyms für die Gallenbereitung und namentlich der Einfluß der Veränderungen derselben speziell der Ursprünge der Gallenwege auf den Abfluß der Galle nicht so bekannt waren, wie dies heute der Fall ist. Demgemäß wurde eben dazumal ein allenfalls zufälliges Zusammenreffen von auffälligen Zuständen, z. B. psychischen Erregungen, Menstruation etc. mit Ikterus als im causalen Zusammenhange stehende Verhältnisse aufgefaßt. Nervöse Einflüsse auf Zirkulation und Drüsensekretion sind nicht zu bezweifeln. Es würde sich also nur darum handeln, auch die Frage des Icterus ex emotione experimentell anzugehen. In gewisser Beziehung ähnlich steht es mit dem Icterus gravidarum, von dem man sich immer mehr und mehr davon überzeugt, daß er nicht ein spezifischer, der Gravidität als solcher zukommender Ikterus ist, sondern ein Ikterus wie er bei nichtschwangeren Individuen auch vorkommt. Einmal ist an Icterus simplex, das anderemal an Icterus e cholelithiasi zu denken.

Es werden Beobachtungen mitgeteilt, denen zufolge bei Inanitionszuständen, z. B. nach Speiseröhrenverschluß leichte Formen von Ikterus auftreten sollen. Meist handelt es sich dabei um eine leichte Gelbfärbung der Haut und der Skleren. Selten gelingt es, Gallenfarbstoff im Harn nachzuweisen. Diese Befunde sind interessant und deshalb wichtig, weil unter gleichen Verhältnissen ein ähnlicher Zustand beim Hunde hervorgerufen werden kann. Wenn man nämlich Hunde hungern läßt, so gelingt es bei den meisten von ihnen, Gallenfarbstoff im Harn nachzuweisen. Man ist geneigt, das Auftreten von Ikterus unter diesen Verhältnissen auf peristaltische Ruhe der Gallenwege und Absinken des Pfortaderblutes zurückzubeziehen unter gleichzeitiger Annahme, daß auch diesesfalls Galle gegen die Blutgefäße zurückdiffundieren könne. Vorläufig ist sowohl die Pathogenese des Ikterus beim Inanitionszustand des Menschen als auch die Ursache des Auftretens von Gallenfarbstoff im Harn eines hungernden Hundes noch nicht sicher aufgeklärt.

Als in diese Gruppe vielleicht gehörig dürften jene Fälle anzusehen sein, auf welche zuerst Minkowski aufmerksam machte. Er konnte nämlich bei mehreren Mitgliedern einer Familie beobachten, daß sie eine aller Wahrscheinlichkeit nach angeborene Gelbfärbung der Haut und Skleren darboten. Kennzeichnend für diese Anomalie ist es, daß im Harn meist Bilirubin vermißt wird und Urobilin vermehrt erscheint. Der Ablauf der Galle gegen den Darm zu dürfte größtenteils geregelt sein, da die Stühle normal gefärbt entleert werden. Es scheint, daß es sich um eine funktionelle Störung im Abbau der roten Blutkörperchen handelt, die jedoch eine Schädigung des gesamten Organismus nach sich zu ziehen vermag, nachdem bei diesen Individuen ein allmähliches Größerwerden der Leber und Milz bemerk-

bar ist. Ähnliche Krankheitsbilder sind von verschiedener Seite beschrieben worden. Sie scheinen aber selten zu sein, nachdem bis jetzt kaum 40 einschlägige Fälle in der Literatur verzeichnet worden sind. Bei Durchsicht derselben fällt es auf, daß die Fälle in bezug auf die Reihe und Qualität der Symptome nicht völlig übereinstimmen. Es ist daher bis jetzt nicht gelungen, das Krankheitsbild einheitlich abzugrenzen; hauptsächlich betrifft dies Schwankungen in der Intensität des Ikterus. Auch ist bis jetzt kein Fall anatomisch untersucht worden, weswegen alle Anschauungen, die betreffs der Entstehung dieses Ikterus ausgesprochen worden sind, nur als Vermutungen verwendet werden können.

V. Die Ergebnisse der experimentellen Erforschung der bösartigen Geschwülste.

Von

Carl Lewin-Berlin.

Literatur.

A. Allgemeines.

1. Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902.
2. Cohnheim, Allgemeine Pathologie. Berlin 1882.
3. v. Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902. 2. Auflage.
4. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der allgemeinen und spez. Pathologie etc. Jahrgang I—XI.
5. Ribbert, Lehrbuch der Geschwülste.
6. Virchow, R., Die krankhaften Geschwülste.
7. Wolff, J., Die Lehre von der Krebskrankheit. Jena 1907.

B. Spezielle Arbeiten.

I. Versuche, maligne Tumoren zu erzeugen,

a) durch chemische oder physikalische Mittel.

8. Alberts, Das Carcinom in historischer u. exp.-pathol. Beziehung. Jena 1887.
9. Brosch, Virch. Arch., **162**, und Münchner med. Wochenschr. 1895.
10. Fischer, B., Münchner med. Wochenschr. 1906 Nr. 42, Verhandl. der deutschen patholog. Gesellschaft. Stuttgart 1906.
11. Fütterer, Über die Ätiologie des Carcinoms. Wiesbaden 1901.
12. Hanau, Fortschritte der Medizin, **7**; 1889, Langenbecks Archiv, **39**, 63. Naturforscherversammlung.
13. Jores, Münchner med. Wochenschr. 1907.
14. Martin, zitiert bei Ledouy-Lebard, Arch. générale de médec. Avr. 1885.
15. Stahr, Münchner med. Wochenschr. 1907.

b) durch Verpflanzung embryonaler Gewebe.

16. Birch-Hirschfeld und Garten, Zieglers Beiträge, **26**.
17. Born, Arch. für Entwicklungsmechanik **4**.
18. Féré, Rev. de chirurgie 1895 u. Progrès médical. 1895.
19. Fränkel, Centralbl. für allg. Pathol. und pathol. Anatomie 1903, Nr. 16/17.
20. Lecène und Legros, Presse médic., **85**, 1902.
21. Leopold, Virch. Arch., **85**, 1881.
22. Nichols, Journal of medic. Research 1905, Nr. II.
23. Traina, Rosario, Centralbl. für allg. Pathol., **13**.
24. Wilms, Verhandl. der deutsch. patholog. Gesellschaft Breslau, 1904.
25. Zahn, Congrès méd. interne de Genève 1878 u. Virch. Arch., **95**, 1884.

c) durch Transplantation von Geweben.

26. Alessandri, Policlinico 1896/97.
27. Fränkel, l. c. Nr. 19.
28. Fütterer, l. c. Nr. 11.
29. Lambert Lock, Journal of Pathol. and Bacteriol. 1889, VI, 2.
30. Lenzemann, } Zur Lehre von den Geschwülsten und Infektionskrankheiten.
- 30a. Lubarsch, } Wiesbaden 1898.
31. Nichols, The third report of the C. Brewer Croft Cancer commission of the Harvard Medical School. Boston 1905.
32. Ribbert, Archiv für Entwicklungsmechanik VI u. VII und Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 47, 48.
33. Stilling, Verhandl. der Naturforscherversammlung Kassel 1903.

d) Parasiten als Ursache bösartiger Geschwülste.

34. Adamkiewicz, Untersuch. über Krebs und das Prinzip seiner Behandlung, Wien u. Leipzig 1893. Die Heilung des Krebses, Wien 1903.
35. Bosc, Le cancer maladie infectieuse à sporozoaires Paris 1893. Compt. rend. de la soc. de Biolog., 30, 1902.
36. Busse, Die pathogenen Hefen, in Kolle-Wassermann, Handbuch der patholog. Organismen.
37. Bra, Le cancer et son parasite, Paris 1900.
38. Curtis, La presse médic. 1895.
39. Doyen, Trib. médical, 9, 1903. Le micrococcus néoformans et les néoplasmes Paris 1903.
40. v. Dungern, Konferenz für Krebsforschung, Heidelberg 1906 (Zeitschr. für Krebsforschung, 5, Heft 3).
41. Fuld, Berliner klin. Wochenschr. 1905, Nr. 18.
42. Hosemann, Mediz. Klinik 1905, Nr. 32. Münchner med. Wochenschr. 1905 Nr. 3.
43. Kelling, Wiener med. Wochenschr. 1903, Nr. 30. Münchner med. Wochenschr. 1904, Nr. 24 u. Nr. 43. Wiener med. Wochenschr. 1904, Nr. 37/38
44. Loewenthal, Zeitschr. für Krebsforschung, 3, 1905 und Archiv für Protistenkunde, 5, 1904.
45. Leopold, Archiv f. Gynäkologie, 61.
46. v. Leyden, Veröffentl. des Komitees für Krebsforschung, Jena 1902, Zeitschr. f. klin. Med. 1901 und Zeitschr. f. Krebsforschung, 1, 1904.
47. Montsarrat, Brit. Medic. Journal, Januar 1904.
48. Nawaschin, Fortschritte der Medizin, 17.
49. Nichols, The Journal of med. Research, 7, 1902, Nr. 3.
50. Plimmer, Die parasitäre Theorie des Krebses. Brit. med. Journal, Dezember 1903.
51. Podwyssotzki, Centralbl. f. Bacteriologie, 27, 1900, und Zeitschr. f. klin. Med., 47, 1902.
52. Profé, Mitteil. aus Dr. Schmidts Laborat. für Krebsforschung 1905.
53. Sanfelice, Centralbl. f. Bacteriologie, 31, 1902. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. 1903, 24. Centralbl. f. Bacteriologie, 36, 1904. Wiener med. Presse 1904. Zeitschr. f. Krebsforschung, 6, Heft 1.
54. Schmidt, Otto, Monatsh. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie, 17. Mitteilungen aus Dr. Schmidts Laborat. für Krebsforschung, 1905. Münchner. med. Wochenschrift 1906, Heft 4.
55. Schüller, Die Parasiten im Krebs und Sarkom des Menschen, Jena 1901 und Centralbl. f. Bacteriologie, 27. Abhandl. aus dem Gebiete der Krebsforschung, Heft 1, Berlin 1903.
56. Sjöbring, Centralbl. f. Bacteriologie, 27, und Arch. f. klin. Chirurgie, 65.
57. Stecksén, Anna, Arbeiten aus dem pathol. Institut Tübingen, Heft 1 Leipzig 1902.
58. Sternberg, Zieglers Beiträge, 32, 1902.

59. Woronin, Pringsheins Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik, **11**, 1878.
 60. Young, Reports from the Cancer Researchfund, London 1902.

II. Transplantation von Mensch auf Tier.

61. v. Bambeke, Semaine médicale 1892.
 62. Billroth, Wiener med. Wochenschr. 1867.
 63. Dagonet, Compt. rend. de la société biolog., Juli 1903.
 64. — und Mauclair, Arch. de médec. expériment. et d'anat. path., 1904, Nr. 5.
 65. Lebert und Wyss, Virch. Arch., **40**.
 66. Duplay und Cazin, Semaine médicale 1892/93.
 67. Doutrelepont, Virch. Arch. 1867.
 68. Fischl, Fortschritte der Medizin, 1892.
 69. Follin und Lebert, Malad. cancéreuses, S. 136, und Virch. Arch., **40**, S. 538.
 70. Gaylord, Zeitschr. f. Krebsforschung, **1**, Heft 2. Third. Annal. Rep. of the N. Y. State Path. Laborat. of the Univ. of Buffalo, 1901. Naturforscherversammlung Karlsbad 1902.
 71. Gouyon, Jahresbericht über die Leistungen der gesamten Medizin, 1867, **1**, S. 298.
 72. Jürgens, Verhandl. der Berl. med. Gesellschaft 1895. Verhandl. der deutsch-Gesellschaft für Chirurgie 1896 u. 1897. Naturforscherversammlung Düsseldorf 1898.
 73. Klencke, Häasers Arch. f. d. gesamte Medizin, **4**, 1843.
 74. Langenbeck, B. v., Schmidts Jahrbücher 1840, S. 94.
 75. Lanz, Festschrift für Kocher 1891.
 76. Lewin, C., Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906, **4**, Heft 1. Deutsche med. Wochenschrift 1905. Zeitschr. f. Krebsforschung (Konferenzbericht), **5**.
 77. Mayet, Lyon médical., 1902 u. 1904. Gazette hebdomadaire de Med. et Chirurg., **6**, 1902. Compt. rend. de l'Académie des Sciences, 1893. Mercredi médical., Paris 1894.
 78. Pawlowsky, Virch. Arch., **133**.
 79. Reale, Tentativi d'inoculazione sperimentale del sarcoma cutaneo (Typo. Kaposi), Napoli 1902.
 80. Roux und Metschnikoff, Bull. de l'Académie de méd. 67 année, Nr. 30.
 81. Vischer, A., Bruns' Beiträge. 1904, **42**, S. 617.
 82. Weber, O., Chirurgische Erfahrungen, S. 289.

III. Transplantation von Tiertumoren.

83. Apolant, H., Die experimentelle Erforschung der Geschwülste (Kolle-Wassermanns Handbuch), Arbeiten aus dem Institut Frankfurt a. M. 1906, Heft 1. Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 35.
 84. Baeslack, Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 24.
 85. Bashford, Scientific Reports on the investig. of the Cancer Research fund, London, Jahresberichte, 1/5. The Lancet 1905. Berliner klin. Wochenschrift 1905, Nr. 46, u. 1906, Nr. 16. Brit. med. Journal, Mai 1906.
 86. — und Murray, Proceed. of the Royal Society, London, **79**.
 87. — Murray und Cramer, Scientif. rep. on the investig. etc., London 1905.
 88. — Murray und Bowen, Zeitschr. f. Krebsforschung, **5**, Heft 3.
 89. — Murray und Haaland, Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 38/39.
 90. Baumgarten (Wien), Centralbl. für allg. Pathologie, **19**, 1906.
 91. Borrel, Annal. de l'Institut Pasteur 1903, **18**. Zeitschr. f. Krebsforschung, **5** (Konferenz). Le Problème du Cancer, Paris 1907.
 92. — und Haaland, Compt. rend. de la Soc. de Biolog. 1905.
 93. Clowes, Brit. med. Journal, Dezember 1906.
 94. — und Baeslack, Med. News 1905 u. The journal of exp. Med., **8**, 1906, Nr. 4.
 95. Ehrlich, P., Arbeiten aus dem Institut Frankfurt a. M. 1906, Heft 1. Zeitschr. f. Krebsforschung, **5** (Konferenz Heidelberg).

96. Ehrlich, P., und Apolant, Berliner klin. Wochenschr. 1905, Nr. 28, und 1906, Nr. 2. Centralbl. f. allg. Pathologie 1906, Nr. 3.
97. v. Eiselsberg, Wiener klin. Wochenschr. 1890.
98. Firket, Bullet. de l'Acad m. Royal de Belge 1892.
99. Flexner und Jobling, Centralbl. f. allg. Pathologie 1907, Nr. 7.
100. Gaylord, Brit. med. Journal, Dezember 1906.
101. — und Clowes, Surgery Gynecol. and Obstetrics., 2, 1906. Journal of the Americ. med. Assoc., Januar 1907.
102. Gouyon, siehe Nr. 65.
103. Haaland. Annal. de l'Institut Pasteur. 21, 1905. Berliner klin. Wochenschr. 1903, Nr. 2 u. Nr. 34, ibid. 1907, Nr. 23. Zeitschr. f. Krebsforschung, 5 (Konferenzbericht). Hygiea 1907.
104. Hanau, siehe Nr. 10.
105. Hertwig und Poll, Abhandlungen der Königl. Preuß. Akademie der Wissenschaften 1907.
106. Herzog, The Journal of medic. Research, 8, 1902.
107. Jensen, Hospitalstidende 1903, Nr. 19/22. Centralbl. f. Bacteriologie, 34, 1903. Internat. Kongreß Budapest 1905.
108. Klencke, siehe Nr. 73.
109. Leo Loeb, Americ. journal of the medic., 5, 1903, Journal of med. Research 1901 u. 1902. Virch. Arch., 167 u. 172. The journal of the Amer. Med. Assoc., April 1903. The amer. journal of the Medic. Sciences, Februar 1903. Path. Society of Philadelph., Dezember 1903. Centralbl. f. Bacteriologie, 37, 1904. Zeitschr. f. Krebsforschung, 5, Nr. 3.
110. Lewin, Carl, Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1907. Berliner klin. Wochenschr., Dezember 1907. Zeitschr. f. Krebsforschung, 6, Heft 2.
111. v. Leyden, Zeitschr. f. klin. Med., 52, 1904.
112. — und Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1902.
113. Liepmann, Verhandlungen der deutsch. gyn kol. Gesellschaft 1907.
114. Marchand, Naturforscherversammlung Düsseldorf 1898.
115. Michaelis, L., Charit gesellschaft Verhandlungen 1904. Mediz. Klinik 1905, Nr. 9 und 20. Zeitschr. für Krebsforschung 4 und 5. (Konferenzbericht.)
116. — und Ehrenreich, Zeitschr. f. Krebsforschung, 4, Heft 3.
117. — und Loewenthal, Zeitschr. für Krebsforschung, 4.
118. — Fleischmann und Pincussohn, Deutsche med. Wochenschr. 1907.
119. — und Lewin, Berliner klin. Wochenschr., April 1907.
120. Morau, Compt. rend. de la soc. de biolog. 1891. Compt. rend. de l'Acad. des Sciences 1893. Arch. de méd. et d'anatomie path. 1894.
121. Nowinsky, Centralbl. für die med. Wissenschaften, 14, 1876.
122. Pick, L., Berliner klin. Wochenschr. 1905, Nr. 46/49.
123. — und Poll, Berliner klin. Wochenschr. 1903, Nr. 23/25.
124. Plehn, Marianne, Zeitschr. f. Krebsforschung, 4, Heft 3.
125. Schöne, Münchner med. Wochenschr. 1906, Nr. 51, Naturforscherversammlung Dresden 1907.
126. Smith und Washbourn, Brit. med. Journal 1898.
127. Sticker, A., Zeitschr. f. Krebsforschung, 1 u. 4. Mediz. Klinik 1905. Berliner Tier rzt. Wochenschr. 1905, Nr. 20. Arch. f. klin. Chirurgie, 78, 1906. Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 49.
128. Velich, Wiener med. Blätter 1898, Nr. 45/46.

I. Historisches.

Es hat eine Zeit gegeben, da Kliniker und Pathologen dem Problem des Krebses ratlos gegenüberstanden. Was ist das Wesen dieser Krankheit, welches sind ihre Existenzbedingungen, wie reagiert der Organismus auf das Wachstum der Krebsgeschwulst und nicht zuletzt die

Frage nach therapeutischer Beeinflussung der Krankheit, alles das bot so viele Rätsel, so viel Unbekanntes, daß die Krebsforschung von seiten der Klinik nur mit großer Zurückhaltung betrieben wurde, und da zumal eine Therapie mit dem uns zur Verfügung stehenden Arzneischatz hoffnungslos erschien, auch therapeutische Maßnahmen lediglich der chirurgischen Klinik überlassen werden mußten.

Die Krebsforschung war demgemäß Gegenstand der Arbeit für die pathologischen Anatomen. In der Zeit als Rudolf Virchow die Cellularpathologie begründete, schuf er auch in seinem Lehrbuch der Geschwülste die Grundbegriffe unserer Kenntnis der malignen Tumoren. Die Krebsforschung der pathologischen Anatomie beschränkte sich naturgemäß zunächst auf die histologischen Verhältnisse, auf die Umgrenzung des Begriffs der Bösartigkeit, das Zustandekommen der Metastasen u. a. m. Eine Fülle von Arbeit harrte hier der emsigen Forschung; galt es doch aufzuräumen mit den unklaren Vorstellungen mittelalterlicher Phantastik, die, wie auf andern Gebieten der Medizin, so auch hier, einer maß- und ziellosen Spekulation Tür und Tor öffnete. Die Entdeckung der Zelle durch Schleiden-Schwann bildet den Markstein in der Erkenntnis auch dieser Verhältnisse. Unter dem Eindruck dieser epochalen Untersuchungen veröffentlichte Johannes Müller seine Arbeit „über den feinen Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste“. Hatte man bisher den Krebs lediglich nach äußeren Formverhältnissen, Konsistenz, Farbe usw. beurteilt, so wies Johannes Müller zum ersten Male darauf hin, daß auch die Krebsgeschwülste aus Zellen bestehen, die allerdings nicht Abkömmlinge der physiologischen Gewebszellen seien, sondern als eigenartiges „Seminum morbi“ zwischen den Gewebsteilen spontan entstehen. Johannes Müller unterschied je nach der Struktur des Carcinoma reticulare, alveolare, melanodes und medullare. Lebert trennte sodann das Cancroid vom Krebs und Hannover schuf den Begriff des Epithelioma. Während Laennec und Lobstein noch nach äußerlichen Kennzeichen hin eine Trennung in homologe und heterologe Geschwülste vornahmen, machte Lebert die erste prinzipielle Einteilung nach histologischen Gesichtspunkten in homöomorphe und heteromorphe Geschwülste. Aber erst Rudolf Virchow hat hier Klarheit geschaffen. Er zeigte, daß die bösartigen Geschwülste aus normalen Gewebe bestehen, aber an einem Orte wachsen, wo sie nicht hingehören; die Abweichung vom Typus des Muttergewebes war das Charakteristische der malignen Neubildung. So trennte er auch die Sarkome als Bindegewebsgeschwülste in systematischer Weise ab von den epithelialen Geschwülsten, den eigentlichen Carcinomen und beide zusammen stellte er als heterologe (bösartige) Neubildungen den homologen (gutartigen) Tumoren gegenüber. Während aber Virchow der Ansicht war, daß sie durch Metaplasie von Bindegewebszellen entstünden, ist durch die Waldeyer-Thierschsche Lehre nachgewiesen worden, daß die Krebszellen Abkömmlinge von Epithelzellen sind und daß auch die Metastasen nicht aus einer Art von Infektion des Gewebes hervorgehen, sondern an Ort und Stelle durch Vermehrung

der verschleppten Krebszellen ihren Ursprung nehmen. Auf diesen Fundamenten sind unsere Kenntnisse über die bösartigen Geschwülste aufgebaut, und alle experimentellen Arbeiten nahmen ihren Ausgangspunkt von diesen Ergebnissen der Krebsforschung.

Es ist selbstverständlich, daß alsbald der Forschertrieb einsetzte, das Rätsel des Krebses zu ergünden. Von verschiedenen Seiten ging man an die Lösung des Problems. Zunächst galt es, die Ätiologie der bösartigen Geschwülste zu erklären. Wodurch kommt es zu dem schrankenlosen Wachstum einzelner Zellen, die schließlich zur Vernichtung des ganzen Organismus führt? Wie verhält sich der Organismus in seinen konstitutionellen Verhältnissen gegenüber der verderblichen Geschwulst? Ist es möglich, experimentell all diesen Fragen auf den Grund zu kommen?

In diesen Fragen liegt das Programm der Krebsforschung.

II. Die Versuche, maligne Tumoren im Tierexperiment zu erzeugen.

Nachdem durch die pathologisch-anatomische Festsetzung des Begriffs der bösartigen Geschwülste und ihrer histogenetischen Beziehungen Klarheit geschaffen war, ging die experimentelle Forschung an die Frage der Ursache dieser Bildungen heran. Wodurch entsteht die bösartige Geschwulst? Diese Frage sollte durch das Tierexperiment gelöst werden.

a) Irritative Erzeugung von bösartigen Tumoren.

Seitdem Virchow dem irritativen Moment bei der Entstehung der Geschwülste eine große Bedeutung zulegte, hat man durch chemische und physikalische Mittel Tumoren zu erzeugen versucht. Diese Versuche gingen aus von der klinischen Beobachtung, daß Traumen, Entzündungen, chemische Einwirkungen in vielen Fällen zur Entstehung maligner Tumoren Anlaß gaben. Martin gibt an, durch intravenöse Injektion von Crotonöl bei Tieren in den Lungen Epitheliome erzeugt zu haben. Bei der Nachprüfung dieser Versuche durch Alberts konnten diese Angaben Martins nicht bestätigt werden. Alberts konnte durch chemische oder physikalische Einwirkungen niemals bösartige Neubildungen erzielen. Auch Hanau, der monatelang Paraffinpinselungen bei Ratten vornahm, um so, analog den Beobachtungen über Paraffinkrebs des Menschen, Carcinome zu erzeugen, erhielt nur negative Resultate. Brosch erzeugte am Rücken von Tieren eine Quetschwunde, die er nach Entfernung des Schorfes mit Xylolparaffin einrieb. Sobald die Infiltration nachließ, erneuerte er die Prozedur und setzte so diese Versuche 8—12 Wochen lang fort. Er erzeugte auf diese Weise atypische Epithelwucherungen, die jedoch in keiner Weise den Bau und das Verhalten des Carcinoms zeigten. Auch Fütterer will solche atypische Epithelwucherung bei der künstlichen Erzeugung eines Magenulcus beim Kaninchen beobachtet haben. Ebenso berichtet Hammeter, daß nach einer künstlichen Erzeugung eines Magenulcus beim Hunde ein Adenocarcinom sich gebildet habe.

Beträchtliches Aufsehen haben die Experimente B. Fischers über künstliche Erzeugung atypischer Epithelwucherungen gemacht. Fischer injizierte subcutan Öle und Fette in das Kaninchenohr und beobachtete danach Verdickungen der Epidermis. Wurde der Fettfarbstoff Scharlachrot zugesetzt, so stellten sich im Unterhautbindegewebe Hyperämie, zellige Infiltration, Riesenzellbildung, endlich reichliche Neubildung jungen Bindegewebes ein, während das Epithel Sprossen in die Tiefe trieb und die in den Bindegewebslücken verteilten Öltröpfen umwuchs. Dabei konnte sogar ein Hineinwachsen des Epithels in den Knorpel beobachtet werden. Fischer glaubt, daß dem Scharlachöl eine starke chemotactische Wirkung auf das Epithel zukomme, daß das Epithel dann diesem Zuge folge und durch das entzündlich gelockerte Bindegewebe hindurch zu den Öltröpfen hinwachse. Das Scharlachöl verschwindet allmählich, das Epithel verhornt, und es bleiben zuletzt cholesteatomähnliche Bildungen.

Auch mit den Fettfarbstoffen Sudan III, wie Stahr bestätigen konnte, und mit Indophenol läßt sich die gleiche Wirkung erzielen.

Fischer schreibt diesen Untersuchungen für das Verständnis des Wesens und Wachstums der Geschwülste große Bedeutung bei. Es gibt danach Stoffe, die eine spezifische chemotactische Wirkung auf eine bestimmte Epithelart ausüben können. Fischer nennt solche Stoffe Attraxine. Sie können bei stärkerer Ansammlung und dauernder Produktion an einer Körperstelle sowohl embryonal als postembryonal Zellverlagerungen zur Folge haben und schließlich kann daraus ein dauerndes schrankenloses Wachstum der Zellen, eine maligne Geschwulstbildung resultieren.

Jores hat diese Untersuchungen Fischers einer Nachprüfung unterzogen. Nach ihm kommt es nicht zu einer Wucherung des ganzen Deckepithels, der Effekt äußert sich vornehmlich in einer Wucherung der Keimschicht der Haarbälge, die in ihrer Intensität nicht abhängig ist von der Menge des Öls. Nur bei unmittelbarer Berührung findet eine Umwallung der Öltröpfen mit verhornenden Epithelien statt. Diese Vorgänge sind nicht spezifisch und nicht chemotactisch. Der Reiz der Fettfarbstoffe ist kein Wachstumsreiz, der direkt eine Proliferation des Epithels auslöst, vielmehr ist letztere eine Ersatzwucherung infolge hochgradiger zur Verhornung führender Schädigung der Epithelzelle. Diese Wucherung überschreitet allerdings das physiologische Maß und kann so krebsähnliche Bilder erzeugen.

Rülf weist mit Recht darauf hin, daß gerade die charakteristischen bei Krebs beobachteten Eigentümlichkeiten jenen experimentell erzeugten Wucherungen fehlen. Weder das destruierende Wachstum, noch chemische Abweichungen seien bei diesen vorhanden, auch ließen sich die Tatsachen der Transplantation, der Virulenzsteigerung usw. keineswegs mit der von B. Fischer behaupteten Genese des Carcinoms in Übereinstimmung bringen. Diesen Ansichten Rülfs läßt sich eine Berechtigung nicht absprechen. Es ist ein großer Unterschied, ob es gelingt, atypische Wucherungen oder ein richtiges Carcinom auf experimentellem Wege

zu erzielen. Die atypische Wucherung ist im menschlichen Organismus durchaus nichts Seltenes, wie das z. B. R. Meyer für den Uterus nachweist, und doch braucht daraus kein Carcinom zu werden. Atypische Epithelwucherungen werden vielfach durch Traumen, chemische oder physikalische Reizungen erzeugt und daher haben auch B. Fischers Experimente für die Frage der Genese des Krebses nicht die Bedeutung, die der Verfasser ihnen zuschreibt.

b) Transplantationen embryonaler Gewebe.

Eine große Reihe von Versuchen wurden unternommen, um die Cohnheimsche Hypothese der Entstehung bösartiger Geschwülste zu beweisen.

Die Cohnheimsche Theorie sieht bekanntlich in der Versprengung embryonaler Keime die Grundlage der Geschwulstbildung. Demgemäß versuchte man, diese Keimversprengung künstlich durch Implantation oder Injektion embryonaler Zellen und Gewebe herbeizuführen.

Zahn konnte zeigen, daß embryonaler Knorpel selbst bei der Übertragung auf artfremde Tiere weiterwuchs, und daß nach der Transplantation von embryonalen Knochen Exostosen und Enchondrome entstanden, während die Überpflanzung von Geweben erwachsener Tiere ohne Erfolg blieb. Leopold unterzog die Untersuchungen Zahns einer Nachprüfung und kommt zu ähnlichen Resultaten. Er untersuchte insbesondere, ob die einzelnen Stadien der Embryonalentwicklung bei der Impfung von Bedeutung sind. Er konnte in der Tat zeigen, daß, je jünger das Stadium des Embryos war, desto sicherer der Erfolg der Überpflanzung war. Knorpelstückchen eines $2\frac{1}{2}$ cm langen Kaninchenembryos wuchsen bis zur 300fachen ursprünglichen Größe. Einen ähnlichen Ausgang nahmen die Untersuchungen von Birch-Hirschfeld und Garten. Sie knüpften an die Leopoldsche Feststellung an, daß je jünger die Embryonen sind, um so größer die Proliferationskraft der überpflanzten Zellen ist. Daher zerzupften sie ganz junge Embryonen und injizierten sie in die Leber von Kaninchen und Hühnern, Ziegen, Salamandern und Fröschen. Sie beobachteten vorübergehendes Wachstum von Knorpelgewebe, auch metastatisch in den Lungen. Auch lymphatisches Gewebe, Pigment- und Plattenepithel gab zu Wucherungen Anlaß. Der Knorpel hatte sich erst nach der Verpflanzung differenziert. Zu demselben Resultat kam Féré, der 48—72 Stunden alte Hühnerembryonen jungen Hühnern nach Durchschneidung der Hautnerven subcutan injizierte.

Borst zitiert die Arbeit von Rosario Traina, der Stücke von Meerschweinchenembryonen (Zehenphalangen, Unter-, Oberkiefer, Haut) im Ovarium von Meerschweinchen einheilte. Die Zellen entwickelten sich gut, es trat auch Ossifikation ein; beim Unterkiefer entwickelte sich aus dem Meckelschen Knorpel typischer Knochen, auch die Haut heilte ein, die Haare wucherten, Drüsen bildeten sich jedoch nicht und Muskellappen gingen zugrunde. Implantation in andere Organe waren ohne Erfolg.

Negative Resultate hatte auch Dorn nach Implantation embryonaler Gewebe in den Lymphsack des Frosches. Ebenso arbeitete Fränkel ohne Erfolg. Kleinere und größere Placentarstücke von Kaninchen auf alle mögliche Weise verimpft, ließen jede aktive Gewebswucherung vermissen. Auch die Keimdrüse von Fröschen, Kaninchenfoeten einverleibt, gab zu keiner Geschwulstbildung Anlaß.

Von besonderem Interesse sind die Versuche von Wilms. Es gelang ihm, durch Injektion vom 5—7 Tage alten Hühnerembryonen, die zu einem Brei verrührt waren, ein beträchtliches Wachstum und weitgehende Differenzierung der eingeführten Zellen und Gewebe zu erreichen. Die Implantationen wurden in Zwischenräumen von 8 Tagen mehrere Male wiederholt. In einem Falle entwickelte sich im Verlauf von acht Wochen eine fast hühnereigroße Geschwulst. Sie bestand aus vollentwickelter Haut mit Haaren, Flimmerepithel und Knorpel, Pigmentepithel (Retina), Knorpel und Knochen der Extremitäten mit Epiphysenbildung und Knochenmark. Nach einiger Zeit tritt Wachstumsstillstand und starke Gewebsveränderung ein. Eine maligne Form der Gewebswucherung wurde nicht beobachtet, dagegen machte sich eine individuelle Disposition bemerkbar. Bei drei Hühnern und drei Hähnen gleichen Alters und gleicher Entwicklung wurden alle acht Tage Implantationen vorgenommen. Dabei zeigte sich bei einem Hahn nach jeder Implantation schnell ein fühlbarer Knoten schon zu einer Zeit, wo bei den anderen Tieren noch nichts nachweisbar war. Manche Tiere zeigten stets ein negatives Impfresultat.

Auch Nichols transplantierte foetales Gewebe und zeigte, daß die Wachstumsfähigkeit des Gewebes erhalten bleibt. Dabei erwies sich, daß dieses foetale Gewebe nicht das Entwicklungsstadium hervorbringt, in welchem es transplantiert wurde, sondern immer das letzte Stadium der normalen Entwicklung herbeizuführen sucht.

Auch Lecene und Legros erzeugten Tumoren durch Einpflanzung embryonaler Gewebe in die Unterhaut und Muskulatur erwachsener Meerschweinchen. Fünf Wochen nach der Impfung zeigten die implantierten Gewebstücke erhebliches Wachstum und gaben zu echter Tumorbildung Anlaß. So fand sich in einem Falle von Einpflanzung embryonaler Niere ein Tumor, der große Epithelcysten enthielt und in das umgebende Gewebe hineinwucherte. In einem andern Falle von Einpflanzung eines Stückes der Wirbelsäule nebst anliegenden Nieren war ein Tumor entstanden, der große teils mit zylindrischem, teils mit cubischem Epithel ausgekleidete Cysten enthielt. Das überpflanzte Knorpelgewebe war an einigen Stellen in älteres Knochengewebe übergegangen.

Alle diese Versuche ergeben also ein negatives Resultat. Es ist bisher keinem Untersucher gelungen, durch künstliche Einverleibung embryonalen Gewebes atypische Wucherungen von dauerndem Charakter und progressiver Wachstumstendenz zu erzeugen. Die beobachteten Geschwülste gingen ausnahmslos zurück, abgesehen von Lecène und Legros wird eine echte Tumorbildung ausdrücklich von allen Autoren

zurückgewiesen. Es war das auch nicht anders zu erwarten. Auch wenn man ein Anhänger der Cohnheimschen Theorie ist, wird man zugeben müssen, wie dies Borst hervorhebt, daß aberrierende Keime häufig beobachtet werden, ohne daß es zu Geschwulstbildungen kommt. Weder die Ausschaltung noch die Verlagerung, noch die abnorme Persistenz embryonaler Keime führen ohne weiteres zur Geschwulstbildung. Dazu bedarf es noch anderer Faktoren, die uns unbekannt sind und die wir im Experiment nicht nachahmen können. Demnach ist es nicht verwunderlich, wenn alle diese Versuche, Geschwulstbildungen durch Implantation embryonaler Gewebe zu erzielen, bisher ergebnislos verlaufen wird.

c) Versuche, durch Transplantation von Geweben maligne Tumoren zu erzeugen.

Ribbert führt bekanntlich die Entstehung der bösartigen Geschwülste zurück auf Störungen des organischen Zusammenhanges (Auslösung von Zellen aus dem organischen Verband) auch im extrauterinen Leben. Insbesondere sollen die Carcinome entstehen durch Abschnürung epithelialer Zellen, die primär veranlaßt wird durch Einwachsen jungen Bindegewebes. Es soll also die Bindegewebsabschnürung das ursächliche Moment abgeben für die Loslösung des Epithels aus seinem organischen Verbands, die dann zur schrankenlosen Wucherung, zur Carcinombildung, Anlaß geben.

Zur Prüfung dieser Frage ist sowohl von Ribbert selbst, als auch von anderen Forschern eine große Zahl von Versuchen gemacht worden.

Eine Reihe von Untersuchern (siehe Borst) hat durch Transplantation von Epidermis und deren Versenkung in das subcutane Gewebe Epithelperlen und Epithelzysten erzeugt. Ribbert sah dann besonders solche Bildungen auftreten, wenn er im Zusammenhange mit den Epithelien auch Bindegewebe verlagerte. Doch gingen alle diese Bildungen später wieder zurück. Mit negativem Resultat arbeitete auch Lengemann; eine Tumorbildung konnte er bei seinen zahlreichen Versuchen niemals beobachten. Lubarsch kommt bei seinen Experimenten zu dem Resultat, daß das verschiedene Verhalten der verlagerten Gewebe erstens abhängig ist von der Natur des verlagerten Materials, von dessen Widerstandskraft und Regenerationsfähigkeit, ferner von dem Grade der Differenzierung. Je höher differenziert die Gewebe sind, desto rascher verfallen sie nach der Transplantation der Vernichtung. Ferner sei das Verhalten der transplantierten Gewebe abhängig von den Bedingungen, die sich am neuen Ort für die Funktion und Ernährung der verlagerten Stücke bieten.

Ribbert gelangt bei seinen zahlreichen Experimenten zu dem Ergebnis, daß es gelingt, die meisten Gewebe mit dem Erfolg der einfachen völligen oder teilweisen Einheilung zu transplantieren, dafür ist nur die Ernährung maßgebend. Transplantation mit dem Erfolg der Funktion ist nur möglich bei Organen, die am neuen Ort die

Bedingungen ihrer Tätigkeit finden. Die Transplantation gelingt nur bei Tieren derselben Species und ist bei höheren Wirbeltieren schwerer als bei anderen Tieren.

Alessandri gelang es, Gewebe in das entsprechende Organ einzuheilen, dagegen schlugen alle Versuche fehl, dieses Gewebe in andersartige Organe zu transplantieren. Ebenso wenig konnte Fütterer bei seinen Epithelverlagerungen einen Erfolg konstatieren. Stilling berichtet über das Weiterwachsen transplantiertes Uterusschleimhaut in die Milz desselben Kaninchens. Fränkel und Nichols erzielten in ihren schon erwähnten Arbeiten bei der Transplantation von Geweben stets negative Resultate. Nichols sah nur bei Haut- und Schleimhauttransplantation Cysten entstehen, die eine gewisse Zeit wuchsen, dann aber sich zurückbildeten, eine Beobachtung, die bei Encatarrhaphieen auch von Kaufmann und Schweninger beschrieben wurde.

Lambert-Lock hat, wie ich Apolants Studie über die experimentelle Erforschung der Geschwülste entnehme, dadurch eine multiple Carcinose erzielt, daß er Zellen von der Schnittfläche eines Kaninchenovariums abstrich und so in innige Berührung mit dem Peritoneum brachte. Doch sind diese Angaben von Fränkel, der sie nachprüfte, nicht bestätigt worden.

Es sind demnach alle Versuche, experimentelle Grundlagen für die Ribbertsche Theorie zu finden, als gescheitert anzusehen. Zum Zustandekommen der bösartigen Geschwülste genügt nicht die einfache Zerspaltung des organischen Verbandes durch wucherndes Bindegewebe. Borst bemerkt, daß er diese Vorgänge einem genauen Studium bei Entzündungen und Narbenbildungen unterworfen hat, niemals hat er jedoch Andeutungen von bösartigem Wachstum gesehen. Lubarsch nimmt zwar an, daß die Theorie für eine Reihe von hyperplastischen Neubildungen Geltung haben könne, da er z. B. bei Implantation von Lebergewebe in der Leber fibroadenomähnliche Bildungen sah. Er hält aber alle beobachteten Gewebsneubildungen für Folgen nicht der Gewebsverlagerung, sondern der Gewebsnekrose, da sie ausbleibt, wenn das implantierte Gewebe nicht zugrunde geht.

Es geht also aus allen diesen Experimenten hervor, daß die Lösung der Frage nach der Ätiologie der bösartigen Tumoren auf Grund von Transplantationsversuchen embryonaler oder postembryonaler Gewebe nicht gefördert worden ist. Es scheint mir auch ein Irrtum, anzunehmen, daß solche Versuche überhaupt von Erfolg sein könnten. Zum Zustandekommen der krebsigen oder sarcomatösen Wucherung kann die experimentelle Verlagerung von Keimen niemals genügen, denn selbst wenn man der Lösung aus dem organischen Verband nach Cohnheim oder Ribbert, für das Zustandekommen der Blastome, eine Rolle zuschreibt, so kann das doch nur die eines prädisponierenden Moments sein, wie dies auch Borst hervorhebt. Stündlich und täglich sind wir Verletzungen, Entzündungen ausgesetzt, bei denen es zu solchen Verlagerungen und Kontinuitätstrennungen kommt. Wären sie

von ausschlaggebender Bedeutung, wie kommt es, daß der kindliche Organismus, der diesen Schädigungen am meisten ausgesetzt ist, verhältnismäßig so wenig von bösartigen Geschwülsten ergriffen wird? Und doch ist er dagegen nicht etwa immun, wie wir später sehen werden! Es gehört zum Zustandekommen der Neubildung noch ein unbekannter Faktor, der die Epithelzelle erst zu dem schrankenlosen bösartigen Wachstum befähigt, der eine biologische Umbildung, eine chemische und physiologische Anaplasie (Hansemann) bewirkt.

d) Experimentelle Erzeugung von bösartigen Neubildungen durch Parasiten.

Diese Überlegungen sind es wohl hauptsächlich, welche zur Annahme einer parasitären Ätiologie der bösartigen Geschwülste geführt haben. Namhafte Forscher, insbesondere Kliniker wie v. Leyden, Olshausen, Czerny, haben die Frage der parasitären Natur des Krebses nicht nur für diskutabel erklärt, sondern sie treten auch seit einer Reihe von Jahren dafür ein, daß wir in Parasiten die Ursache der bösartigen Wucherungen zu sehen haben. Sind diese Forscher in ihren Schlüssen und Folgerungen von wissenschaftlicher Kritik und Vorsicht geleitet, so gibt es leider eine ganze Reihe von Untersuchern, die diese Kritik vermissen lassen. Und so sehen wir gerade bei den Verfechtern der parasitären Theorie des Krebses wildeste Phantasien und uferlose Spekulationen sich breit machen. Allen diesen Beobachtungen müssen wir mit doppelter Vorsicht begegnen, denn es läßt sich leider nicht leugnen, daß nach dem, was wir über die parasitäre Natur des Krebses an Versuchen und Experimenten vorgesetzt bekommen, das allerschärfste Mißtrauen am Platze ist.

Zahllos sind die Arbeiten, in denen die Entstehung von bösartigen Neubildungen durch Impfung mit den verschiedensten Parasiten behauptet wird. Bakterien werden nur von Doyen als Erreger der bösartigen Neubildung beschrieben. Er sah nach Impfung mit dem aus Carcinomen des Menschen gezüchteten *Micrococcus neoformans* bei einer Hündin das Auftreten eines Lipoms, sowie bei Meerschweinchen die Bildung von epithelialen Wucherungen in Mamma und Leber. Ob diese Bildungen ursächlich mit dem Carcinom des Menschen in Zusammenhang zu bringen sind, darüber drückt sich Doyen mit großer Zurückhaltung aus, immerhin aber sieht er in dem *Micrococcus neoformans* die Ursache der Gewebenestbildung.

Von Sjöbring liegen Mitteilungen über Rhizopoden vor, welche er auf besonderen Nährböden aus menschlichen Carcinomen züchtete. Mit diesen Rhizopoden impfte er Mäuse und sah eine Reihe von Geschwülsten entstehen, die er als Zylinderzellencarcinom, ferner als eine Zyste, die mit atypisch gewucherten Epithelien angekleidet war, ein von der Epididymis ausgegangenes multilokuläres Kolloidkystom sowie ein Talgdrüsenadenom beschreibt. Eine überaus große Literatur haben die sogenannten Plimnerschen Körperchen, die wohl mit den v. Leydenschen Vogelaugen identisch sind, hervorgerufen. Man hat in diesen

intracellulären Einschlüssen die Erreger des Krebses gesehen und zahlreiche Untersucher haben sich mit ihnen beschäftigt.

Woronin und Nawaschin beschrieben eigentümliche Tumorbildungen bei Kohlpflanzen, welche durch einen Parasiten: *Plasmodiophora brassicae* — hervorgerufen werden. Diese Chytridiacee zeigt nun weitgehende Ähnlichkeit mit den Plimmerschen Körperchen, wie auch Woronin hervorhebt. Man hat demgemäß versucht, durch Impfung mit *Plasmodiophora brassicae* und anderen Chytridiaceen Tumoren zu erzeugen. Behla behauptet denn auch, durch solche Impfungen Krebsgeschwülste bei Tieren beobachtet zu haben.

Umfangreiche Versuche hat auch Podwysstozki angestellt. Er verimpfte 3—4 ccm große Stückchen von Kohlhernie bei Kaninchen subcutan und intraperitoneal. Vom 5—8 Tage begann eine deutliche Geschwulstbildung, welche am 20.—25. Tage die Größe einer Wallnuß erreichte. Von da an traten regressive Veränderungen ein, die schließlich zu Schwund und Verkäsung führten. Die histologische Untersuchung ergab, daß die Geschwulst mesodermalen Ursprungs war. Große epitheloide Zellen, welche vollkommen den Elementen eines großzelligen Sarcoms entsprechen, zeigten sich mit Sporen der *Plasmodiophora brassicae* erfüllt. Die Anwesenheit der Parasiten hatte keinen schädlichen Einfluß auf den Kern, der in mitotischer, z. T. auch amitotischer Teilung sich befand. Die Hauptmasse der durch Fibroblasten, Endothelien, Perithelien aufgefressenen Sporen gehen im Innern der Zelle zugrunde, dagegen zeigen sie z. T. auch Proliferationserscheinungen, wie sie von Nawaschin im Innern der Pflanzenzelle beschrieben werden. Loewenthal, der die Angaben dieser Autoren mit *Plasmodiophora brassicae* und anderen Pflanzenparasiten nachprüfte, kam zu einem gänzlich negativen Ergebnis.

Bekannt sind auch die Versuche Schüllers. Er züchtete aus Sarcomen und Carcinomen durch ein eigenes Verfahren Elemente, die er für Protozoen ansieht und behauptet, mit diesen Kulturen in den Nieren der Versuchstiere krebsähnliche Gebilde erzeugt zu haben.

Während alle diese Autoren jedoch in keinem Falle einen unzweifelhaft echten malignen Tumor, selbst nach ihren eigenen Beschreibungen nicht, hervorgerufen haben, sondern immer nur von tumorähnlichen Gebilden sprechen, gibt es Autoren, die in dieser Beziehung bestimmte Angaben machen. Es handelt sich um die Erzeugung echter Tumoren durch Blastomyceten.

Der Hauptvertreter dieser Anschauung ist Sanfelice. Er gibt an, durch Verimpfung einer aus gärenden Fruchtsäften isolierten Hefeart, die er *Sacchaemyces neoformans* nannte, bei Hunden das Auftreten epithelialer Geschwülste beobachtet zu haben. Diese Tumoren waren nach klinischem Verhalten und histologischer Struktur identisch mit den bösartigen epithelialen Geschwülsten. Impfte er den Parasiten intravenös, so erzeugte er bindegewebige Geschwülste.

Ferner isolierte er aus den Lymphdrüsen eines Ochsens, der an primärem Carcinom der Leber gestorben war, und aus einem Adeno-

carcinom eines Ovariums einen pathogenen Blastomyceten, der mit dem von Plimmer in einem Brustkrebs gefundenen identisch war. Nach intraperitonealer Impfung erzeugte er eine Peritonitis neoplastica, es bildeten sich zahlreiche Knötchen auf der Oberfläche des Bauchfells, die Lymphdrüsen waren geschwollen. Durch intravenöse Injektion kam es bei Hunden zur Entwicklung bösartiger Geschwülste in allen Organen. Bei der Impfung in Brustdrüse und Hoden ergab sich in zwei Fällen eine typische Neubildung von Sarkomcharakter.

Weiter beschreibt er einen aus einem Vaginaltumor (Sarcom) bei einer Hündin gezüchteten Hefepilz, *Saccharomyces canis*. Es gelang ihm, damit bei Kaninchen und Meerschweinchen Infektionserscheinungen hervorzurufen, wobei jedoch nur in den Lungen echte Neubildungen zu beobachten waren.

Bei seinen Untersuchungen über die pathogene Wirkung der in die Trachea geimpften Blastomyceten fand Sanfelice ferner, daß die löslichen Produkte des Hefepilzes bei der Entstehung der Geschwülste eine erhebliche Rolle spielen. Aus einem Penissarcom des Hundes, das er als identisch hinstellt mit dem Stickerschen Tumor, isolierte er einen *Saccharomyces canis* II, dessen lösliche Produkte sowohl bei Hunden als auch bei Katzen die Gewebszellen zu neoplastischer Wucherung anreizen. Ausgelöste Bestandteile der letzteren können auf dem Wege der Lymph- und Blutgänge sich in beliebiger Entfernung auf den Organen niederlassen und hier neues Gewebe aufbauen, identisch in der Struktur mit dem Gewebe, von dem sie ausgingen. Hier handelt es sich also um Einwirkungen von nichtlebendem Material, und Sanfelice schließt daraus, daß auch die durch Impfung mit Sproßhefen hervorgerufenen Veränderungen auf diesen löslichen Produkten beruhen. Dieses Faktum bilde den Grundstein der Differentiation der malignen Tumoren von den Geschwülsten chronischer Entzündung. Somit müssen die durch Sproßhefen hervorgerufenen Neubildungen der Klasse der echten Neoplasien zugerechnet werden.

Leopold hat ebenfalls aus einem nicht ulcerierten Ovarialkrebs einen Sproßpilz isoliert, mit dem er bei Ratten ein Riesenzellensarcom hervorgerufen haben will.

Auch Curtis hat aus einem Carcinom einen *Saccharomyces subcutaneus tumefaciens* gezüchtet, mit dem er myxosarkomähnliche Tumoren erzeugt hat.

Montsarrat will ebenfalls mit einem aus Mammacarcinom gezüchteten Hefepilz bei Tieren epitheloide Geschwülste erzeugt haben.

Young und ebenso Nichols haben mit Sanfelices *Saccharomyces* und einer Reihe anderer pathogener Hefen solche Versuche nachgeprüft und sind zu negativen Resultaten gekommen. Doch weist Young darauf hin, daß manche Krebsgeschwülste wohl einer Hefeart ihre Entstehung verdanken könnten.

Sternberg hat umfangreiche Versuche mit pathogenen Hefearten gemacht und kommt zu dem Schluß, daß die meisten in Krebsgeschwülsten mikroskopisch nachgewiesenen Hefen Zelldegenerationen seien.

Die Versuche, auf experimentellem Wege durch Infektion mit Hefen maligne Tumoren zu erzeugen, seien mißlungen. Auch den Angaben über kulturelle Züchtung von Hefen aus Tumoren steht Sternberg skeptisch gegenüber, er meint, daß sie wohl nur in ulcerierten Tumoren oder in Leichenmaterial zuweilen vorkommen, was ja nicht weiter überraschend wäre.

Umfangreiche Untersuchungen und Nachprüfungen aller dieser Angaben überzeugten Anna Stecksén-Stockholm, daß die Blastomycetentheorie wirklich imstande ist, einen großen Teil der Resultate der geschwulstetiologischen Studien eine große Einheitlichkeit zu geben, da alle die verschiedenen Gebilde, die als Formen der Hefen in Krebsgeschwülsten beschrieben sind, sich auf Verschiedenheiten der Kultur und auf Variationen in den Geweben verschiedener Tierarten zurückführen lassen. Diese Arbeit wird von Baumgarten mit dem Zeugnis einer ernstesten wissenschaftlichen Untersuchung versehen. Die Zukunft müsse, so fährt Baumgarten fort, lehren, ob sie Zinsen in der Richtung tragen wird, daß die Blastomyceten sich einen Platz als geschwulstetiologisches Agens in der Pathologie erobern.

Allen diesen Angaben steht Busse mit großer Skepsis gegenüber, wengleich er die Existenz pathogener Hefen selbst beweisen konnte, die sogar imstande sind, tumorähnliche Gebilde zu erzeugen. Zwei Tumoren die nach Sanfelices Beschreibungen und Abbildungen Adenocarcinome zu sein scheinen, faßt er als zufällige Bildungen auf. Die meisten mit Hefen erzeugten Geschwülste sind teils Anhäufungen von Hefezellen, wie die Myxosarkome Curtis; oder Granulationsgebilde wie die Riesenzellensarkome Leopolds und die Sarkome von Corselli und Frisco. Saccharomyceten finden sich in vielen Geschwülsten, es ist aber bisher kein Beweis dafür geliefert, daß sie die Erreger der Geschwülste sind. Busse tritt jedoch dafür ein, daß alle diese Versuche fortgesetzt werden müssen, da sie möglicherweise erfolgversprechend sein können.

Ziehen wir das Fazit aus allen diesen Untersuchungen, so können wir demnach einen positiven Beweis für die Erzeugung einer bösartigen Geschwulst nicht anerkennen, die Angaben Sanfelices bedürfen noch der Nachprüfung.

Bosc sieht Sporozoen als die Ursache der malignen Geschwülste an. Diese Sporozoen sind nach seiner Meinung in den verschiedensten Medien zu finden. So injizierte er Schafpockenlymphe in das perimammäre Gewebe weiblicher Schafe und fand danach Tumoren bis zu Hühnereigröße, die alle Übergänge von dem acinösen Adenom bis zum Adenoepitheliom und typischem auch atypischem Epitheliom zeigten. In den Epithelien sah er intraprotoplasmatische Gebilde, die er als Parasiten und Ursache der nach seiner Ansicht krebsigen Entartung des Milchdrüsenorgans ansieht.

Eine besondere Art von Protozoen als Erregern der bösartigen Geschwülste beschreibt Otto Schmidt und seine Mitarbeiter Hosemann und Profé. Danach macht der Parasit einen doppelten Ent-

wicklungszyklus durch, den einen im Mukor eines Schimmelpilzes, den Schmidt aus Carcinomen und Sarkomen in Reinkultur gezüchtet haben will, den anderen im tierischen Organismus. Nach ihm ist dieser Schimmelpilz der Erreger aller malignen Geschwülste sowohl bei Tieren als auch bei Menschen. Mäusen injiziert erzeugt er typische Geschwülste, die von Hansemann als Endotheliome diagnostiziert worden sind.

Man wird diese Arbeiten Schmidts so lange mit Mißtrauen anzusehen haben, bis er nicht durch genaue Angaben Nachuntersuchern möglich macht, seine Experimente und Kulturversuche nachzuprüfen. Wo das bisher geschehen ist, z. B. in Czernys Institut, haben sich Schmidts Angaben nicht bestätigt, und Schuberg, den O. Schmidt als Gewährsmann für seinen Schimmelpilz heranzieht, lehnt es ab, sich irgendwie für eine derartige Anschauung ausgesprochen zu haben. Nach alledem tut man gut, eine weitere Bestätigung der Angaben Schmidts abzuwarten.

Zu den verschiedenartigsten Parasiten, die so als Ursache der bösartigen Geschwülste beschrieben werden, kommt noch ein von Bra in verschiedenen Carcinomen und Sarkomen aufgefundener, zur Familie der Pyrenomyceten gerechneter Geschwulsterreger, Nach dem Referat von Apolant gelingt es Bra mit seinem in zwei verschiedenen Formen zu kultivierenden Parasiten bei Tieren Tumoren zu erzeugen, ohne jedoch die Diagnose „bösartige Geschwülste“ nachweisen zu können. Die Kultur des Parasiten gelingt sowohl aus Tumorstückchen, als auch aus Cystenflüssigkeit und aus dem Blute Krebskranker. Es sei noch erwähnt, daß von einer Reihe französischer Autoren, wie besonders Borrel, den Würmern, die in den Mäusen schmarotzen, insbesondere den Helminthen, bei der Entstehung des Krebses eine Mitwirkung zugeschrieben wird, sei es als Wirte der Krebsparasiten, sei es durch Einwirkung ihrer Stoffwechselprodukte. Indessen bedarf es noch weiterer Mitteilungen über diese Verhältnisse.

Noch eine ganze Reihe anderer Mikroparasiten sind als Ursache der bösartigen Geschwülste beschrieben worden. Ihre Zahl ist Legion und die Literatur darüber füllt ganze Bände. Wir sind der Notwendigkeit enthoben, sie alle eingehend zu berücksichtigen, da sie sämtlich der strengen Nachprüfung nicht standhalten. Es gibt nach unseren bisherigen Erfahrungen keinen experimentellen Beweis dafür, daß Parasiten die Ursache maligner Neubildungen sind.

Alle Tumoren, die im Tierexperiment durch Parasitenimpfungen irgendwelcher Art erzeugt worden sind, sind nach dem übereinstimmenden Urteil aller Pathologen keine malignen Neubildungen. Demnach ist es, ebensowenig wie den Verfechtern der Cohnheim-Ribbertschen Theorie eine experimentelle Geschwulsterzeugung gelungen ist, auch den Anhängern der parasitären Natur des Krebses nicht gelungen, experimentell durch Impfungen mit irgendwelchen Parasiten echte Geschwülste hervorzurufen.

Hier seien die Versuche von Adamkiewicz eingefügt, der die Krebszellen selbst als körperfremde Parasiten, und zwar als Sakrolyten,

ansieht, die im Organismus ihre verderbliche Tätigkeit ausüben. Diese Anschauung, die schon vor ihm L. Pfeiffer vertreten hat, sucht Adamkiewicz durch Experimente zu stützen. Er verpflanzte Carcinomstücke aseptisch in das Gehirn von Kaninchen und sah die Tiere schon nach drei Tagen unter Hirnsymptomen zugrunde gehen. Schon nach wenigen Stunden behauptet er im Gehirn Transplantationsmetastasen beobachtet zu haben. Den schnellen Tod der Tiere nach der Impfung ins Gehirn verursacht ein von den Krebszellen produziertes spezifisches Gift, das besonders auf das Zentralnervensystem einwirkt, Dieses Cancroin, das er als chemisch identisch mit dem Neurin ansieht, benutzte er auch zu therapeutischen Versuchen, die jedoch völlig ergebnislos geblieben sind. Die Adamkiewicz-Pfeiffersche Krebstheorie scheidet aus der Diskussion über das Krebsproblem wohl am besten ganz aus, sie ist ein Auswuchs der Parasitensuche, die jeder wissenschaftlichen Grundlage entbehrt.

e) Die Kellingsche Geschwulsttheorie.

Wir haben gesehen, daß weder die Cohnheim-Ribbertsche noch auch die parasitäre Theorie der bösartigen Geschwülste positive Resultate im Tierexperiment erzielt hat. Dasselbe Schicksal blieb auch einer neuen Krebstheorie nicht versagt, die von dem Dresdener Chirurgen Kelling aufgestellt wurde und durch zahlreiche Experimente gestützt werden sollte. Kelling ging von der Überzeugung aus, daß wir in den Krebszellen körperfremde embryonale Zellen zu erblicken haben, die hauptsächlich mit der Nahrung in den Organismus eindringen, hier sich vermehren und zu malignen Geschwülsten sich entwickeln. Es sind nach Kelling die Zellen der niederen Tiere, welche die bösartigen Geschwülste aufbauen. Demgemäß machte er eine Reihe von Impfversuchen bei gesunden Tieren mit Fliegen und deren Larven und Eiern, mit Mücken, Regenwürmern, Schnecken usw. Alle diese Impfungen fielen negativ aus. Dagegen gelang es ihm, durch Einimpfung von Schnecken-schleim in die Umgebung von Wunden bei Hunden maligne Tumoren zu erzielen. So beschreibt er ein auf diesem Wege erzeugtes Fibrosarkom, Adenocarcinom und gemischtzelliges Sarkom. Die Geschwulstzellen behauptet er mit den Zellen des Ausgangsmaterials identifiziert zu haben, und so sei es bewiesen, daß unter bestimmten Verhältnissen die Zellen niederer Tiere im Körper höherer Tiere wachsen und Geschwülste bilden. Auch mit der Injektion von Hühner- und Schweineembryonen hat er ähnliche Resultate erzielt, die ihm für die Richtigkeit seiner Theorie sprechen. Insbesondere glaubt er auf biochemischem Wege nachgewiesen zu haben, daß es sich bei den Krebsgeschwülsten um embryonale Zellen niederer Tiere handelt. Spritzte er Kaninchen einen Brei von Carcinom ein und prüfte das Serum der Tiere mit den Extrakten von Hühner- und Schweineembryonen, so erhielt er einen Präcipitinniederschlag. Dasselbe Resultat erhielt er, wenn er Hühner- und Schweineeiweiß den Tieren injizierte und mit dem dann entnommenen Serum die Präcipitinreaktion an Extrakten von Krebs-

geschwülsten anstellte. Außerdem hat er im Blut von 15 Krebskranken in 10 Fällen Präcipitine gefunden, achtmal gegen Hühner-eiweiß, zweimal gegen Schweineeiweiß. Aus allen diesen Versuchen folgert er die Richtigkeit seiner Theorie. Demgegenüber legt v. Hanse-mann entschieden Verwahrung ein gegen die Annahme, daß es sich bei den von Kelling erzeugten Geschwülsten um echte Neubildungen handelt, es handelte sich um reaktive Wucherungen gegen den als Reiz fungierenden Fremdkörper. Gegen die biochemischen Beweise Kellings wendet sich E. Fuld, der sie nicht bestätigen konnte, und in einer besonders eingehenden Nachuntersuchung konnte v. Dungern zeigen, daß die Artverschiedenheit des malignen Geschwulstgewebes durch die Arbeiten Kellings keineswegs erwiesen ist. Demnach entbehrt die Kellingsche Theorie vorläufig jeder experimentellen Grundlage und muß als unbewiesen angesehen werden.

III. Die Transplantationen von Mensch auf Tier.

Die Versuche, den menschlichen Krebs auf Tiere zu überimpfen, haben lange Zeit die experimentelle Krebsforschung beherrscht. War der Krebs in der Tat eine infektiöse Erkrankung, so konnte auf diesem Wege der exakte Nachweis dafür gefunden werden. Allein auch wenn man nicht, wie sehr viele Forscher, von der parasitären Theorie der bösartigen Tumoren ausging, mußte es das Bestreben der experimentellen Pathologie sein, Verhältnisse zu schaffen, unter denen man arbeiten konnte, Versuche anzustellen, die man am Menschen naturgemäß nicht machen konnte. Gelang es, den Krebs auf Tiere zu überpflanzen, so waren die Bedingungen gegeben, deren sich die experimentelle Erforschung so vieler Erkrankungen mit dem weitgehendsten Erfolge bedient hatte, Versuche, die so wesentlich zur Aufdeckung und Erkennung weiter unbekannter Gebiete der menschlichen Pathologie beigetragen haben. Das war ja das, was der Krebsforschung nicht zu Gebote stand, es gab keine Möglichkeit, Entstehung, Wachstum und Verlauf der krebsigen Erkrankung am Tier zu studieren. Daher richtete sich das Bestreben zahlreicher Untersucher auf diesen Punkt, und die Versuche, maligne Tumoren vom Menschen auf Tiere zu übertragen, sind in großer Zahl gemacht worden.

Follin und Lebert injizierten in die Vena jugularis eines Hundes 60—70 g Saft eines exstirpierten Brustkrebses mit Wasser vermengt und fanden nach 14 Tagen in den Wänden des Herzens angeblich Krebsknoten von Erbsen- bis Bohnengröße sowie stecknadelkopfgroße Tumoren in der Leber.

O. Weber spritzte einem Hunde ein Oberkiefercarcinom in die Vena cruralis und impfte auch subcutan. Am 6. Tage fanden sich an der subcutan geimpften Stelle lebhafte Granulationen, die zu einer faustgroßen Masse wuchsen. Als die Granulationsmassen anfangen, nekrotisch zu werden, entlief ihm das Tier. Gleiche Granulationen erzielte er bei der Impfung einer Katze. Gouyon fand positive Re-

sultate bei der Impfung von Hunden und Meerschweinchen. Dagegen blieben die Versuche Doutrélepons negativ. Klencke injizierte einen Zellbrei von frisch amputiertem Mammacarcinom in die Brustwarze eines Schäferhundes sowie einer Katze intravenös und fand nach 12 Wochen bei dem geimpften Hunde zwei erbsengroße Krebsknoten, bei der Katze Krebsmassen in den Lungen. Mikroskopische Untersuchungen wurden jedoch nicht angestellt.

Bekannt sind die Versuche B. v. Langenbecks, die er folgendermaßen beschreibt:

Am 8. Juni injizierte er einem Hunde intravenös Krebsmassen in Blutserum aufgeschwemmt. Am 10. Tage wurde das Tier getötet und ergab folgende Veränderungen: Auf der vorderen Fläche des oberen rechten und linken Lungenlappens zeigten sich 2—3 bläulich-klare plattrunde Geschwülste von dem Umfang einer Linse, die auch mikroskopisch die Struktur von Carcinom hatten. In dem Mittellappen der linken Lunge war eine größere Geschwulst, hart, von der Größe einer Feldbohne. Auch diese zeigte carcinomatösen Bau. Mikroskopisch bestand sie aus einem zarten Fasergerüst, zwischen dem sich dicht aneinandergelagerte Zellen fanden. Billroth überimpfte mit negativem Erfolge Carcinom und Rundzellensarkom von Menschen auf Hunde. Es trat niemals Geschwulstbildung ein, weder nach Transplantation unter die Haut noch nach Injektion in die Vena jugularis. Ebenso ergebnislos arbeiteten Lebert und Wyss. Sie injizierten Kaninchen Sarkombrei ohne jedes Resultat. Fischl impfte Ratten intraperitoneal subcutan und intravenös mit kleinzelligem Sarkom des Oberarms und Melanosarkom der Drüsen. Die überimpften Tumorstücke wurden glatt resorbiert, ohne irgendwelche Spuren zu hinterlassen. Ebensowenig erzielten Duplay und Cazin sowie Pawlowsky nach Überimpfen von Sarkom irgendein Ergebnis. Die Versuche von Roux und Metschnikoff, einem jungen Schimpansen Melanosarkom in die vordere Augenkammer und subcutan zu überimpfen, blieben ebenfalls ergebnislos. Interessant ist ein Versuch von Lang. Er injizierte einige Tropfen eines Melanosarkombreis in die Milz eines Hundes. Nach 1½ Monaten starb das Tier unter deutlicher Kachexie. Seine Lebhaftigkeit nahm ab und er wurde sichtlich magerer. Die Sektion ergab an der Incisionsstelle eine Ablagerung schwarzer Massen. Das Unterhautzellgewebe war schiefergrau verfärbt, noch dunkler die Muskulatur. Das ganze Peritoneum war ebenfalls schiefergrau, die Milz tiefschwarz und weich. In Leber, Darm, Scrota, Nieren, Lungen und Epicard zeigte sich starke Pigmentablagerung. Das Pigment hatte eine tief-schwarze, ins Grünliche spielende Farbe, war meist frei, zum Teil in Zellen eingeschlossen. Sonstige Sarkomtransplantationen blieben ohne Ergebnis. Beträchtliches Aufsehen erregten seinerzeit die Mitteilungen von Jürgens.

Von einer sehr eigentümlichen Geschwulstbildung an den Häuten des Centralnervensystems und im Nierenbecken impfte er mehrere Kaninchen. Nach 4 Monaten zeigte ein Tier am linken Auge eine

rasch wachsende Geschwulst. Nach dem Tode des Tieres zeigte sich ein großer, markiger Tumor im linken Auge, der die vordere Hälfte des Bulbus stark deformiert hatte. Im orbitalen Fettgewebe lag eine lappige Geschwulst, welche die angrenzenden Knochen in kirschgroßem Umfange zerstört hatte. In Lunge und Nieren, besonders aber auf dem Peritoneum waren überall markige Tumoren gewachsen. Die mikroskopische Untersuchung des Mesenteriums und des Netzes ergab neben kleinen Intumescenzen und größeren Geschwülsten eine „parasitäre Infektion fast aller Endothelzellen des Peritoneums“. Die größeren Knoten des Peritoneums zeigten eine mit zahlreichen Kernen durchsetzte fibrilläre Kapsel, welche zum Teil verkalktes, zum Teil körniges Impfmateriale enthielt. Andere Knötchen waren Haufen von runden und polymorphen Zellen. In den Endothelzellen fanden sich parasitäre Organismen, die Mesenterialdrüsen und die Geschwülste der Nebenhoden zeigten starke rundzellige Infiltrationen, zum Teil mit käsigem Zerfall und starker Fettmetamorphose. Das mikroskopische Aussehen der Geschwulst des Auges zeigte das Bild eines Sarkoms der Iris oder der Chorioidea. Er glaubt in dem von ihm gefundenen Parasiten den Urheber gewisser sarkomatöser Neubildungen gefunden zu haben.

Weiter berichtet Jürgens über Impfungen mit *Sarcoma melanoticum carcinomatodes*. Er impfte mit Material 36 Stunden nach dem Tode und fand bei einem Kaninchen nach 8 Tagen im Omentum und auf dem Mesenterium kleine Geschwülstchen, die sich um das Impfmateriale herum gebildet hatten. Die neue Geschwulstbildung bestand aus großen runden und polymorphen Zellen. Ein zweites Tier hatte 3 Wochen nach der Impfung zwei Geschwülste von Kirschkern- bis Erbsengröße im Omentum. Ein drittes Tier zeigte kleine schwarze Tumoren auf dem Mesenterium; außerdem im rechten Herzen auf dem Endokard sitzende, braunschwarze, hanfkorngroße, kuglige Bildungen von weicher Konsistenz.

Ferner machte er Mitteilung von gelungener Überimpfung sarkomatösen Materials vom Menschen auf Kaninchen. Nach intraperitonealer Impfung eines Kaninchens mit einem metastatischen Sarkom des Gehirns entwickelte sich im rechten Auge ein haselnußgroßes Sarkom von dem gleichen Bau. Ebenso zeigte ein zweites Kaninchen, das mit Melanosarkom ins Auge geimpft worden war, innerhalb von 14 Tagen einen erbsengroßen Tumor. Des weiteren gelang es ihm nach Impfung mit Myxosarkom des Ovariums (24 Stunden post mortem) bei einem Kaninchen Geschwülste in Lungen und Darm zu erzeugen.

Mayet berichtet, daß er bei Tieren durch Injektion des Saftes maligner Geschwülste Tumoren von gleichem Typus wie das Ausgangsmateriale erzeugt hatte. Auch von Bambecke sah 5 Wochen nach Überimpfung eines Sarkoms bei einer Ratte Tumorbildung. Positiven Erfolg behauptet ferner Reale bei einem Übertragungsversuch gesehen zu haben. Er impfte ein erbsengroßes Stückchen Sarkomgewebe von einem *Sarcoma cutaneum idiopathicum haemorrhagicum* (Kaposi) subcutan auf ein Kaninchen. Die Stücke platteten sich zuerst ab, fingen

aber nach zwei Jahren zu wachsen an; die Geschwulst erreichte Kastaniengröße, war mäßig mit der Umgebung verwachsen. Mikroskopisch zeigte sich ein bindegewebiges Stroma mit Zellzügen, die Verzweigungen und Anastomosen bildeten. Im Stroma sieht man Fibroblasten. Die Zellen haben einen großen, leicht färbbaren Kern von länglicher ovoider Form, umgeben von schmalen Protoplasmasaum. Diese großen Zellen bilden Züge von 2—3 Zellen nebeneinander, gerade und gebogen. Teilweise zeigen sie auf Querschnitten eine gewisse konzentrische Anordnung und mehr oder minder begrenzte annähernd kreisrunde Räume. Pigment findet sich in spärlicher Menge. Reale bezeichnete die Geschwulst als endotheliales Sarkom oder Lymphosarkom und beobachtete auch eine ähnliche Geschwulst nach Impfung eines Kaninchens. Die Abweichung vom ursprünglichen Typus führt Reale auf den Einfluß des neuen Bodens zurück. In neuerer Zeit hat ferner A. Vischer auf Veranlassung Hildebrandts Sarkomübertragungsversuche gemacht.

Am 11. Dezember 1902 spritzte er einem Kaninchen und einem Meerschweinchen einige Kubikzentimeter eines in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Breies von Melanosarkom intraperitoneal ein. Die Injektionsmasse enthielt reichlich Tumorzellen. Am 17. Februar 1903 wurde das Kaninchen getötet. In der Peritonealhöhle fanden sich mehrere kleine Knötchen von tiefschwarzer Färbung, 3—7 mm lang, 2 mm dick. Das Peritoneum zeigte keine Spur von Entzündung. Mikroskopisch fand sich ein zartes Bindegewebsgerüst mit Spindelzellen und nicht sehr reichlichen Blutgefäßen. In dem Stroma eingelagert waren zahlreiche große, rundliche, mit Pigment gefüllte Zellen. An vielen Stellen zeigten sie einen deutlichen, mit Hämatoxylin blau gefärbten Kern, andere Zellen sind so mit Pigment vollgestopft, daß überhaupt kein Kern zu sehen ist. Manche Zellen sind abgestorben. Ferner sieht man Spindelzellen der Adventitia von Blutgefäßen voller Pigment. Auch Riesenzellen finden sich. Reste des implantierten Tumors sind nicht aufzufinden. Alle Zellen, welche in ihrer Größe an Tumorzellen erinnerten, waren pigmentiert. Nirgends fanden sich wie im primären Tumor größere Mengen von pigmentarmen oder pigmentfreien Zellen. Alle pigmentfreien Zellen waren Spindel- oder kleine Rundzellen, die mit den Tumorzellen keine Ähnlichkeit hatten. Auch Riesenzellen fehlten im Tumor gänzlich. Das Meerschweinchen zeigte ähnliche Tumoren. Andere Tiere, denen Vischer Sarkommassen injizierte, zeigten keine Veränderungen.

Die histologische Untersuchung spricht ihm gegen die Annahme eines positiven Impferfolgs. Von dem eingepfundenen Tumor ist nur das Pigment übriggeblieben, und dieses veranlaßte reaktive Wucherungen des Netzes. Nirgends fanden sich die in der primären Geschwulst wenig oder gar nicht pigmentierten Tumorzellen, sondern nur die dicht pigmentierten. Diese finden sich im primären Tumor zwar auch, aber nur in der Nähe der nekrotischen Bezirke und sind hier wahrscheinlich auch keine Tumorzellen, sondern Zellen, die mit der Resorption

zusammenhängen, ebenso wie die pigmentierten Spindelzellen im Tumor des Menschen und der Tiere. Implantationen subcutan und ins Muskelgewebe blieben ohne Erfolg. Ähnliche Tumoren ließen sich durch Injektionen von Tusche in die Bauchhöhle erzielen. Dagegen berichten Gaylord und Dagonet über positive Ergebnisse von Krebsimpfungen.

Gaylord impfte mit der Bauchflüssigkeit eines 51jährigen Mannes, welcher an einem Adenocarcinom des Darmes litt, Meerschweinchen intraperitoneal ohne Erfolg. Dagegen zeigten sich bei einem Meerschweinchen, welches intrajugular geimpft worden war und nach 5 Tagen starb, in der Lunge Herde beginnenden Adenocarcinoms. Auch bei 2 anderen Meerschweinchen und 2 Kaninchen, denen er intravenös Ascites eines Falles von Carcinomatosis abdominis injizierte, fanden sich in den Lungen beginnende Adenocarcinome. Auch in der Leber eines Hundes konnte er auf diese Weise Adenocarcinomknoten erzeugen.

Dagonet machte folgenden Versuch: Von einem rezidivierenden Plattenepithelcarcinom des Penis nahm er eine Lymphdrüse, zerrieb sie in sterilem, auf 38° erwärmtem Wasser und spritzte davon einer Ratte 2 ccm in das Peritoneum. Die Ratte war zuerst ganz munter, magerte dann ab und starb 15 Monate nach der Impfung. Es fanden sich bei der Sektion mehrere Knoten im großen Netz, ein großer Knoten in der Leber und in der Milz. Es handelt sich um Plattenepithelkrebs. Die Krebszellen sind kleiner als die des primären Tumors.

Ferner veröffentlichte Dagonet zusammen mit Mauclaire folgenden Versuch: 2 ccm einer Aufschwemmung von Rektumcarcinom in physiologischer Kochsalzlösung wurde intraperitoneal einer Ratte injiziert. Das Tier magerte sichtlich ab, nach 6 Wochen wurde es getötet. Die inneren Organe waren ohne Veränderungen, in der Abdominalhaut jedoch fanden sich mehrere ulcerierende Knötchen. Diese impfte er in gleicher Weise auf eine andere Ratte. Nach 2 Monaten zeigte sich die Bauchhöhle mit einer mächtigen, gelappten, im Netz gelegenen, mit kleinen Lymphdrüsenmetastasen verwachsenen Masse angefüllt, die fast ein Drittel des Körpergewichts betrug. In der Bauchhaut fanden sich zwei erbsengroße harte Knoten. Sonst keine Metastasen. Mikroskopisch zeigte sich der Tumor der ersten Ratte mit dem Netztumor der zweiten identisch, beide aber unterscheiden sich vom primären Zylinderzellencarcinom; hier zeigten sich große polyedrische, dicht nebeneinanderliegende Zellen, die durch Bindegewebsfäden in Gruppen getrennt sind. Bei den Ratten finden sich Zellnester und Zellstränge, die in zarten, bindegewebigen und vascularisierten Maschen gelegen sind. Diese Tumoren bezeichnen Dagonet und Mauclaire als Sarkocarcinom.

Ich selbst habe mich ebenfalls mit solchen Übertragungsversuchen beschäftigt, und zwar verimpfte ich ein sehr bösartig gewachsenes Ovarialcarcinom vom Menschen auf einen Hund. Als der Hund 3 Wochen später getötet wurde, fand sich das ganze Peritoneum mit

massenhaften kleinen Knötchen übersät, die Lymphdrüsen waren geschwollen. Mikroskopisch fanden sich zuerst Veränderungen von einem Bau, den man nicht von entzündlichen Vorgängen unterscheiden könnte. Von diesem Hunde wurden sodann 2 weitere Hunde geimpft. Bei beiden kam es nach 2—3 Monaten zur Entwicklung fast faustgroßer Tumoren mit Aussaat kleiner Knötchen auf dem Netz. Das mikroskopische Bild war ein ganz anderes geworden. Überwiegend sahen wir große protoplasmareiche Zellen mit großen blaß färbbaren Kernen; zwischen diesen gruppenförmig gelagerten völlig Tumorzellen gleichenden Zellen war keine Interzellulärsubstanz, der Tumor erinnerte an das Aussehen mancher Sarkome. So ließ sich der Tumor durch zwölf Generationen weiterimpfen. Intravenös eingespritzt machte er massenhafte Tumorknötchen in der Lunge, es zeigten sich Metastasen in der Leber, in sämtlichen Tumoren war das Hervorstechendste das Prävalieren der großen Zellen. Es lag die Frage nahe, ob wir es hier mit Infektionsgeschwülsten oder mit echten Tumoren zu tun hatten. Versuche, irgendwelche Infektionserreger durch Färbung oder Kultur nachzuweisen, schlugen fehl. Durch das Filter gegossene zerriebene Tumormassen, in denen keine zelligen Elemente mehr waren, erzeugten keine Tumoren, während dasselbe Material unzerrieben bei anderen Hunden Tumorbildung hervorrief. Es muß also das Virus, das diese Veränderungen erzeugte, in den Zellen des verimpften Ovarialcarcinoms von Menschen gesucht werden und die Tumoren der Hunde als echte Blastome gedeutet werden. Diese Auffassung ist von pathologisch-anatomischer Seite bekämpft worden, die Tumoren werden für Infektionsgeschwülste unbekannter Herkunft erklärt. Daran muß aber unbedingt festgehalten werden, daß der hypothetische Erreger dieser Geschwülste zuerst mit dem menschlichen Ovarialcarcinom überimpft worden ist.

Auch später ist es mir gelungen, bei Ratten durch Impfung mit Uteruscarcinom ähnliche Tumoren zu erzeugen, die ich durch drei Generationen fortimpfen konnte.

Wie sind nun solche Versuche zu deuten?

Es ist klar, daß eine ganze Reihe von Beobachtungen von vorn herein aus unseren Betrachtungen ausscheiden müssen. Es sind das teils in vorantiseptischer Zeit unternommene Experimente, teils wieder ohne genaue mikroskopische Untersuchung mitgeteilte Ergebnisse, die lediglich aus rein äußerlichen Gründen als Carcinome resp. Sarkome gedeutet wurden. Wie kritiklos hier gearbeitet wird, ergibt sich z. B. aus den Angaben Mayets, der seine Versuche als gelungene Krebsübertragungen veröffentlicht und zur Verimpfung lediglich Uterusmyome verwendet hat. Es handelt sich, das ist die Meinung fast aller pathologischen Anatomen, in allen Fällen ausnahmslos um Geschwülste, wie sie nach chemischen und physikalischen Reizen vielfach als Granulationsgeschwülste beobachtet werden, teils um zufällig entstandene echte Tumoren, die nur irrtümlich auf die Krebsimpfung bezogen werden. Die Tumoren, die Jürgens beschreibt, seien solche Granulome.

Gaylords Tumor in der Leber des Hundes sei ein zufälliger Nebenfund, der mit der Impfung in keinem Zusammenhang steht. Die Knoten in der Lunge, die Gaylord bei Meerschweinchen beschrieben hat, sind nach v. Hansemann zweifellos gutartige adenomatöse Neubildungen, die häufig als spontane Gebilde aufgefunden werden.

Ich glaube indes, daß die Diagnose Granulationsgeschwulst nicht viel besagt. Es gibt Tumoren in der menschlichen Pathologie, wo kein pathologischer Anatom nach dem mikroskopischen Bilde eine Diagnose stellen kann. Hansemann sagt selbst, daß es beim Menschen tuberkulöse oder syphilitische Tumoren gibt, die von Sarkomen histologisch absolut nicht zu trennen sind. Hier muß das klinische und biologische Verhalten zur Diagnose mit herangezogen werden. Jedenfalls können unter die Gruppe der Granulationsgeschwülste weder Dagonets Geschwülste noch meine Hundetumoren gerechnet werden.

Selbst wenn Dagonets bestimmte, durch mikroskopische Untersuchungen gestützte Diagnose „Carcinom vom Bau des überimpften Krebses“ nicht angenommen wird, so kann es sich hier nicht um ein einfaches, durch chemische oder physikalische Reize entstandenes Granulationsgebilde handeln, da Dagonet seine Geschwulst weiterimpfen konnte.

Noch viel weniger kann das für die von mir erzeugten Hundetumoren behauptet werden. Hier kann es sich überhaupt nur um echte Blastome — in diesem Falle also Sarkome — oder um infektiöse Neubildungen handeln. Die Einwände, die gegen die Sarkomnatur in der Diskussion über meinen Vortrag gemacht worden sind, sind keineswegs überzeugend. Orth meinte, daß die Zahl der Leucocyten zu groß sei, so daß auf entzündliche Vorgänge geschlossen werden müsse. Indessen, seitdem ich mit Tiertumoren arbeite, finde ich häufig bei Carcinom und Sarkom von Ratten und Mäusen bei der Überimpfung ganze Strecken mit Leucocyten durchsetzt, ohne daß deswegen an der Diagnose Zweifel entstehen können. Es kann sich hier sehr wohl um sekundäre Leucocytenwanderung durch nachträgliche Infektion handeln. v. Hansemann findet die Zahl der großen Zellen allerdings auch auffallend groß, er glaubt aber die Diagnose Sarkom zurückweisen zu sollen, weil lediglich eine Aussaat kleiner Knötchen, nicht aber ein Auftreten großer Solitärknoten beobachtet worden sei. Aber aus meiner Publikation geht doch klar hervor, daß ich bis faustgroße Tumoren neben der Aussaat kleiner Knötchen bekommen habe. Benda wieder hält meine Hundetumoren für Geschwülste vom Typus der Tumoren der Hodgkinschen Krankheit, die er als infektiöse Neubildungen ansieht. Ich glaube nach alledem berechtigt zu sein, an der Ansicht festzuhalten, daß es mir gelungen ist, durch Krebsüberimpfung vom Menschen bei Hunden Tumoren zu erzeugen, die ich als Sarkome anspreche.

Aber selbst wenn man an infektiöse Neubildungen denkt, so muß man allen solchen Experimenten eine gewisse Bedeutung zuweisen. Denn diese hypothetischen Infektionserreger müssen mit dem Carcinom vom Menschen überimpft worden sein. Der Umstand aber, daß der

hier in Frage kommende Parasit im Tierorganismus ganz andere Geschwülste hervorruft als beim Menschen, braucht ihn nicht als einen rein zufälligen Begleiter des überimpften Carcinoms zu charakterisieren. Es gibt, wie ich in meiner Publikation hervorgehoben habe, in der menschlichen Pathologie genug Beispiele, wo ein Infektionserreger, der im menschlichen Organismus eine ganz bestimmte typische anatomische Veränderung macht, im Tierkörper ganz und gar anders wirkt. Die Erreger der Diphtherie, des Typhus und der Pneumonie machen doch im Tierkörper niemals die Veränderungen, die wir beim Menschen sehen. Und nun der Tuberkelbacillus. Wie verschieden ist die Perlsucht der Rinder von der Tuberkulose des Menschen — und doch handelt es sich um den gleichen Typus des Erregers.

Ich glaube also, daß man gegenüber diesen Vorgängen der Entstehung verimpfbarer Geschwülste bei Tieren nach Impfung mit menschlichem Tumormaterial doch nicht eine so abweisende Haltung einnehmen sollte. Man sollte alle solche Versuche in größtem Maßstabe machen, es ist nicht ausgeschlossen, daß wir auf diesem Wege in der Frage der Ätiologie bösartiger Tumoren erheblich weiterkommen werden. Denn alle negativen Versuche können gegenüber nur einem einzigen zweifellos positiven Resultat nicht ins Gewicht fallen. Es ist keineswegs die Forderung berechtigt, daß für ein positives Ergebnis eine vollkommene Übereinstimmung zwischen dem überimpften und dem neu entstandenen Tumor verlangt werden muß. Wir wissen jetzt aus Arbeiten, die ich später erwähnen werde, daß bei Ratten und Mäusen durch den Reiz von Krebszellen im geimpften Tiere Sarkome entstehen können. Es ist sehr wohl möglich, daß auch bei diesen Impfungsversuchen von Mensch auf Tier derselbe Fall vorliegen kann und daß eine ganze Reihe von sogenannten Granulationsgeschwülsten echte Sarkome sind, die durch einen von den menschlichen Krebszellen ausgeübten Reiz unbekannter Art im Tierkörper entstanden sind. Jedenfalls sind weitere Arbeiten nach dieser Richtung durchaus am Platze und sollten mit allen Mitteln gefördert werden.

IV. Die Transplantation bösartiger Tumoren von Tier auf Tier.

Während wir also gesehen haben, daß eine einwandfreie Übertragung menschlicher Tumoren auf Tiere noch nicht geglückt ist, hat sich die experimentelle Krebsforschung der letzten Jahre hauptsächlich den übertragbaren Tiergeschwülsten zugewendet. Schon in der älteren Literatur begegnen wir Arbeiten über transplantable Krebse und Sarkome von Tieren. Man hat ihnen anfangs überhaupt kein Gewicht beigelegt, zum Teil ihre echte Tumornatur bestritten, bis die Erfahrungen der letzten Jahre uns gezeigt haben, daß wir in diesen Geschwülsten das idealste Arbeitsmaterial besitzen, das uns überhaupt zu Gebote steht, und jetzt erst beginnt man allenthalben, diesen Geschwülsten eine erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Von den ältesten Angaben erwähne ich die Versuche Klenckes, der nach Verimpfung eines melanotischen Orbitaltumors eines Pferdes auf die Conjunctiva und Tränendrüse eines andern Pferdes in der Bindehaut des geimpften Tieres einen schwarzen Fleck und in der Drüse melanotische Massen auftreten sah, die sich nach seiner Behauptung sogar auf Hunde weiterimpfen ließen. Gouyon berichtet über einen transplantablen Krebs von Meerschweinchen. Sonst sind die Angaben über transplantable Krebsgeschwülste in der älteren Literatur nicht gerade häufig. So erwähnt Nowinsky, daß er ein medulläres Nasencarcinom bei Hunden erfolgreich durch zwei Generationen impfen konnte. In neuerer Zeit teilt Bashford mit, daß er ein Mammacarcinom von einer Hündin durch drei Generationen weiterimpfen konnte. Nachdem sich überhaupt die Aufmerksamkeit der Tierzüchter und Veterinärärzte auf diese Geschwülste in verstärktem Grade gerichtet hat, mehren sich auch Mitteilungen über echte Carcinome bei Tieren. So war bis vor einiger Zeit Krebs bei Kaltblütern überhaupt nicht bekannt, bis uns durch die schönen Untersuchungen von Pick und Marianne Plehn gezeigt wurde, daß der Krebs bei Kaltblütern, insbesondere Salmoniden und Fischen, gar keine so seltene Erkrankung ist und hier sogar epidemisch auftritt. Loeb berichtet über Carcinom von Rindern in Amerika, das ebenfalls epidemisch auftritt und besonders an den Augenwinkeln seinen Sitz hat. Bei Hühnern haben Michaelis und Ehrenreich echte Carcinome beschrieben, die sich allerdings bisher nicht übertragen ließen. Eine erfolgreiche Carcinomübertragung haben v. Leyden und Blumenthal bei Hunden ausgeführt, dagegen gelang es v. Leyden nicht, ein Mammacarcinom der Katze zu überimpfen. Ich habe ebenfalls ein Mammacarcinom der Katze beobachtet, dessen Transplantation freilich auch nicht gelungen ist. Baumgarten berichtet über einen carcinomähnlichen Tumor bei einem Kaninchen, doch ist er geneigt, hier ein peritheliales Sarkom anzunehmen. Die Berichte über transplantable Tiersarkome sind sehr viel häufiger als die immerhin spärlichen Mitteilungen über echte Carcinome. So gelang es Marchand, ein Rundzellensarkom vom Magen eines Kaninchens auf andere Kaninchen zu überimpfen.

Ganz besonders umfangreich sind die Berichte über transplantable Sarkome bei Hunden und bei Ratten.

Weber berichtet zuerst, daß es ihm gelungen sei, ein Carcinoma medullare vaginae canis auf einen andern Hund zu übertragen, wobei auch Metastasen in den Lymphdrüsen und in der Milz auftraten. Nach Stickers Untersuchungen ist es wohl zweifellos, daß es sich hier um ein Sarkom gehandelt hat. Auch der von Geißler überimpfte Tumor, den er als Carcinom beschrieben hat, ist, wie der Autor selbst nachträglich zugegeben hat, ein Lymphosarkom gewesen. Smith und Washbourn, Powel White und Bashford beschreiben Tumoren an dem Genitale von Hunden, die histologisch den Bau eines Rundzellensarkoms haben. Diese Tumoren sind außerordentlich leicht übertragbar, z. B. durch den Coitus, wie auch Sticker insbesondere zeigte, entwickeln

sich schnell nach der Impfung, verschwinden spontan und machen dann die Tiere immun gegen weitere Impfungen. Die Autoren meinen, daß es sich deswegen wohl um Infektionsgeschwülste handelt, da aus der Ähnlichkeit des histologischen Bildes noch nicht auf Sarkom geschlossen werden darf, zumal ja zwischen Rundzellensarkom und Granulationsgeschwulst eine gewisse Gleichartigkeit besteht. Dagegen hält Sticker diese Geschwülste für echte Sarkome. Ihm ist es ebenfalls gelungen, ein solches Lymphosarkom vom Penis eines Hundes durch viele Generationen fortzupflegen; in neuerer Zeit gelangte er auch in den Besitz eines Spindelzellensarkoms vom Hunde, dessen Übertragung ihm gleichfalls geglückt ist. Hemmeter gibt an, daß ein Adenocarcinom des Hundemagens sich auf andere Hunde, denen ein Magenulcus beigebracht war, verimpfen ließ. In zwei Fällen kam es nur zu adenomatösen Wucherungen, die er auch durch Injektion von zellfreiem Filtrat erzeugen konnte.

Nicht minder zahlreich sind die Beobachtungen über Rattensarkome.

Firket berichtet über ein Spindelzellensarkom der Ratte, das er durch drei Generationen fortzuchten konnte. Auch Velich beschreibt ein Sarkom, das er durch acht Generationen impfte und dessen Infektiosität so groß war, daß es sogar durch Benagen der Geschwulst in zwei Fällen zur Tumorbildung am Zahnfleisch Anlaß gab. Es ist dies ein Vorgang, der meines Wissens von keinem Beobachter sonst verzeichnet werden konnte und den ich auch bei meinen eigenen vielfachen Tumorübertragungen bei Ratten niemals gesehen habe. Auch v. Eiselsberg berichtet über ein transplantables Fibrosarkom der Ratte. In letzter Zeit erschien noch eine Mitteilung von Flexner und Jobling über ein infiltrierendes und Metastasen bildendes Rattensarkom. Es handelt sich um einen gemischtzelligen Tumor, der in 95% auf weiße und grauweiße Ratten übertragbar war. Tiere, die eine Impfung mit weniger virulentem Material überstanden hatten, erwiesen sich in gewissem Grade gegen weitere Impfungen als immun. Der Tumor neigt sehr zur Metastasenbildung namentlich in den Lungen und erweist sich mikroskopisch bestehend aus spindligen und polyedrischen Zellen mit vereinzelt Riesenzellen. In einigen Tumoren lassen sich auch tubuläre und alveoläre Gebilde wahrnehmen. Ich habe die Präparate von Flexner gesehen und glaube, daß es sich um einen Misch tumor handelt, denn ich habe Stellen gesehen, die carcinomatösen Bau zeigen. Es scheint mir insbesondere nach den Präparaten, als ob der carcinomatöse Anteil bei der weiteren Impfung stärker hervortritt.*)

Die umfangreichsten Untersuchungen über Rattentumoren verdanken wir Leo Loeb. Loeb beschreibt zunächst ein Rundzellensarkom der Thyreoidea, das er sowohl subcutan als intraperitoneal durch 40 Gene-

*) Anm. bei der Korrektur: Flexner teilt mir soeben brieflich mit, daß einzelne Impfserien des Tumors jetzt rein adenomatösen Bau ohne Sarkombemischung zeigen.

rationen verpflanzt hat, bis durch Infektion mit Fäulnisbakterien die Übertragung ein Ende nahm. Der Tumor ging nur bei weißen Ratten an, zweimal auch bei einem Bastard von weißer und grauer wilder Ratte. Auch durch Injektion von Cysteninhalte gelang es, den Tumor zu übertragen. Ein subcutan geimpfter und stabil gewordener Tumor konnte durch Exstirpation einer Hälfte und deren Verpflanzung auf die andere Seite zu neuem Wachstum angefacht werden. In einem anderen Falle konnte ein regressiv gewordener Tumor durch intraperitoneale Impfung virulenter gemacht werden.

Außer diesem Tumor beobachtete Loeb bei einer anderen Ratte ein Sarkom der Schilddrüse, das sich bei der Untersuchung dem eben geschilderten Tumor analog verhielt. Stücke, die bis zum fünften Tage auf Eis lagen, behielten ihre Übertragbarkeit. Des weiteren beobachtete er einen Misch tumor der Schilddrüse, dessen beide Komponenten, Adenocarcinom und Spindelzellensarkom, schon makroskopisch völlig getrennt waren. Nur der Sarkomanteil konnte übertragen werden. Mit dem Loeb'schen Sarkom hat auch Herzog gearbeitet und ist im wesentlichen zu gleichen Ergebnissen gekommen. Er beobachtete bei trächtigen Weibchen beim Impfen der Abdominalgegend besonders großes Wachstum; die Jungen blieben dabei frei von Geschwulst, die sich in vier bis sechs Wochen bis zu Kleinapfelgröße entwickelte. Nach Operation trat Rezidivierung auf, Metastasen wurden nicht beobachtet. Histologisch handelt es sich um Rund- und Spindelzellensarkom. Loeb berichtet ferner über ein Rattencarcinom, das er jedoch nicht übertragen konnte.

Dagegen gelang ihm die Übertragung eines Adenoms der Mamma, allerdings nur auf dasselbe Tier. Ein Tumorstück wurde in die Unterhaut der Mammagegend der anderen Seite gebracht; sowohl der Rest des spontanen Tumors, als auch das überpflanzte Stück erreichten fast das Achtfache ihres Umfangs. Es fragt sich, ob wir es hier nicht mit einem sogenannten malignen Adenom zu tun haben, d. h. einem Adenocarcinom, das fast ausschließlich rein adenomatösen Bau hat, klinisch sich dagegen als bösartige Geschwulst erweist. Allerdings teilte mir Jensen mündlich mit, daß auch er in Kopenhagen ein typisches Fibroadenom der Ratte mit positivem Erfolge weiter transplantieren sah. Es könnte sich freilich auch hier um ein solches malignes Adenom handeln.

In letzter Zeit hat außerdem Jensen noch über ein transplantables Spindelzellensarkom der Ratte berichtet.

Wenn ich also von Flexners Tumor absehe, der vielleicht Carcinom enthält, so sind alle diese beschriebenen transplantablen bösartigen Tumoren der Ratte Sarkome. Es bleibt in der Literatur nur ein Fall übrig, wo die Transplantation eines typischen Carcinoms der Ratte gelang, das ist der in der Geschichte der Krebsforschung so berühmte Fall von Hanau. Hier handelte es sich um ein typisches verhornendes Plattenepithelcarcinom mit Metastasen in den Lymphdrüsen. Nach Verimpfung kleiner Stücke einer Drüsenmetastase in die Tunica vaginalis zweier gesunder Ratten konnte er nach sieben bis

acht Wochen eine ausgedehnte Carcinose des Bauchfells beobachten. Mikroskopisch handelte es sich ebenfalls um Cancroidbildungen vom Bau des Ausgangstumors. Erst in neuerer Zeit ist es mir in Gemeinschaft mit L. Michaelis gelungen, ein Adenocarcinom der Ratte zu übertragen, über das ich im folgenden noch Ausführlicheres mitteilen werde.

Während so über transplantable Sarkome umfangreichere Untersuchungen von Sticker bei Hunden und von Loeb bei Ratten existieren, hat sich die Krebsforschung im eigentlichen Sinne den übertragbaren Mäusecarcinomen zugewendet. Die ersten Mitteilungen über transplantable Mäusecarcinome sind von Morau ausgegangen, sie blieben jedoch ziemlich unbeachtet. Erst seit den bahnbrechenden Arbeiten Jensens, des eigentlichen Begründers der modernen Krebsforschung, haben zahlreiche Untersucher diesen Geschwülsten ihre Aufmerksamkeit zugewendet, so vor allem Ehrlich und Apolant, Bashford, Borrel, Haaland, L. Michaelis und Hertwig und Poll. An diese Untersuchungen über transplantable Mäusekrebs schließen sich meine Arbeiten über das übertragbare Rattencarcinom an. Die Ergebnisse aller dieser Arbeiten sollen im folgenden im Zusammenhange dargestellt werden.

a) Struktur und Histogenese der Tumoren.

Es hat eine geraume Zeit gedauert, ehe die echte Krebsnatur der Mäusecarcinome anerkannt wurde. Eberth und Spude, auch v. Hansemann haben sie für Endotheliome der Haut gehalten, obgleich v. Hansemann das Vorkommen echter Carcinome bei Mäusen immer zugab. Mir scheint es für das Krebsproblem von untergeordneter Bedeutung zu sein, ob diese Geschwülste von Epithelien oder Endothelien abstammen. Erweisen sie sich als maligne und zeigen sie die Eigenschaften bösartiger Tumoren, so hat ihr Studium für uns denselben Wert, ob es sich um Epitheliome oder Endotheliome handelt. Das mag von pathologisch-anatomischem Interesse sein, klinisch kann es uns gleichgültig sein. Es ist aber das Verdienst Apolants, in einer ausgezeichneten Monographie über die epithelialen Geschwülste der Maus nachgewiesen zu haben, daß die allermeisten der vorkommenden Mäusekrebsse echte epitheliale Geschwülste sind, die nach Sitz und Struktur von der Mamma ausgehen. Dafür sprechen zumeist drei Gründe. Zunächst ihr Vorkommen fast ausschließlich bei Weibchen — nur Michaelis und Bashford beschreiben einen Fall von Carcinom einer männlichen Maus. Sodann die Lokalisation der Geschwulst fast ausschließlich auf der Vorderseite, obwohl doch die Haut des Rückens dieselbe Struktur hat wie die der Vorderseite. Für das fast ausschließliche Vorkommen dieser Geschwülste auf der Vorderseite kann nur ein Organ angeschuldigt werden, das sich von der Kiefergegend bis zum Genitale hin erstreckt, und das ist die Brustdrüse. Damit steht in Übereinstimmung, daß wir bei jungen Tumoren die Mamilla auf der Höhe des Tumors finden. Es ist auch fast immer möglich, histologisch junge Tumoren noch allseitig von normalem Mammagewebe umgeben zu finden, und selbst bei

älteren Tumoren sind diese Verhältnisse immer noch zu beobachten. Die Tumoren zeigen sämtlich adenomatösen oder adenocarcinomatösen Bau, es kommt also als Ursprung überhaupt nur eine Drüse in Frage. Die Hautdrüsen fallen von vornherein fort. Abgesehen davon, daß diese Tumoren niemals irgend eine Beziehung zur Haut haben, fehlen den Mäusen auch die Schweißdrüsen, und die Talgdrüsengeschwülste zeigen einen so ganz anders gearteten Bau, daß für alle diese Mäusecarcinome als einziger Ursprungsort einzig und allein die Mamma übrig bleibt. Damit soll nicht geleugnet werden, daß auch andersartige Geschwülste vorkommen. Insbesondere sind mehrfach Cancroide bei Mäusen beschrieben worden, so noch in letzter Zeit von Bashford und Hertwig und Poll, wie schon früher von Borrel und Haaland. In allen diesen Fällen aber war der Tumor von der Haut ausgegangen, mit der er noch in Zusammenhang stand, und sein Bau war kein adenocarcinomatöser, sondern er erwies sich ohne weiteres als Plattenepithelkrebs. Insbesondere trifft das für den Bashfordschen Tumor zu, der insofern von besonderem Interesse ist, als er durch mehrere Impfgenerationen fast ausschließlich den Bau des alveolären Carcinoms zeigte, obwohl der Ursprungstumor zweifellos Cancroid war. Die Veränderungen dieses Tumors sind als Änderungen der Anaplasie der Zellen im Sinne v. Hansemanns aufzufassen. Denn v. Hansemann zeigt, daß bei zunehmender Anaplasie das Cancroid schließlich zu einem Carcinoma medullare werden kann, dessen Herkunft von Plattenepithelien dann überhaupt nicht mehr festzustellen sei. Auch der Rattentumor von Hanau war ein solches Cancroid. Dagegen ist der von mir beschriebene Rattentumor als ein Adenocarcinom der Mamma anzusehen, denn es entspricht in allem den Kriterien, auf die hin Apolant einen Mäusetumor als Mammakrebs diagnostiziert. Er zeigte auch nirgends Beziehungen zur Haut, und sein Bau war mikroskopisch vollkommen entsprechend den von Apolant beschriebenen Mammacarcinomen der Maus.

b) Das endemische Vorkommen der Tierkrebse.

Über endemisches Vorkommen der bösartigen Tiergeschwülste existieren völlig eindeutige und eingehende Beobachtungen. So beobachtete Cooper bei mehreren Rindern derselben Gegend Carcinom der Speicheldrüsen und der Zunge. Loeb und Jobson fanden eine Farm, wo Carcinom des inneren Augenwinkels bei Rindern öfters vorkam. Hanau fand bei drei aus einer einzigen Zucht stammenden Ratten Carcinom der Vulva. Borrel fand bei einem einzigen Züchter 20 Fälle von Krebs bei weißen Mäusen. Loeb beobachtete unter den Ratten des pathologischen Laboratoriums in Chicago drei Fälle von cystischem Sarkom der Thyreoidea. Auch Haaland beschreibt mehrere Krebsendemien bei Mäusen. So berichtet er über das Auftreten von acht Erkrankungen in einem Käfig, in den eine Krebsmaus gesetzt war, ferner über eine Mäusezucht in Paris, wo in 6—7 Jahren 15 Fälle beobachtet wurden. Auch L. Michaelis erhielt in kurzer Zeit von

demselben Züchter mehrere Mäusekrebse. Sehr interessante Beobachtungen teilen Gaylord und Clowes mit. In Käfigen, die Loeb 3 Jahre zuvor für seine Sarkomratten benutzte, wurden in Abständen von je einem Jahre drei Ratten mit Fibrosarkom gefunden. Bei zweien saß die Geschwulst am Unterleib, bei einer in der Schilddrüse. Bei der Seltenheit, mit der diese Tumoren gefunden werden, glauben die Verfasser als Infektionsquelle diese Käfige beschuldigen zu müssen. Auch ein endemisches Vorkommen von Tumoren bei weiblichen Mäusen wurde beobachtet. 60 Spontanfälle von Adenocarcinom der Mamma wurden im Verlauf von 10 Jahren in einem und demselben Käfig vorgefunden. Bei diesen Befunden ist ein Zufall ausgeschlossen, zumal bei allen Endemien die Tumoren makroskopisch und mikroskopisch denselben Bau zeigen. Loeb meint eine parasitäre Ursache ausschließen zu sollen und spricht von der Möglichkeit hereditärer Einflüsse, die ja auch Marianne Plehn für manche endemisch vorkommende Geschwülste bei Fischen annimmt. Indessen sind parasitäre Einflüsse nicht ohne weiteres auszuschließen, besonders die von Gaylord mitgeteilten Beobachtungen haben mit hereditären Einflüssen nichts zu tun und sprechen mehr für als gegen eine Infektion. Freilich ist ein strikter Beweis dafür nicht erbracht worden und muß weiteren Beobachtungen vorbehalten bleiben.

c) Klinische Beobachtungen über die Malignität der Tiertumoren.

Ein Hauptgrund, der gegen die echte Krebsnatur der Mäusetumoren ins Feld geführt wurde, war die mangelnde Fähigkeit, zu metastasieren und infiltrativ zu wachsen. Apolant erklärt den Mangel des infiltrativen Wachstums mit der geringen Fähigkeit dieser Tumoren, sich auf dem Lymphwege auszubreiten. Dazu kommt der Umstand, daß sich die Mäusetumoren in einem ganz besonders lockeren Gewebe, — dem Unterhautfettgewebe — entwickeln, wo sie genügend Platz haben, sich auszubreiten, ohne Haut und Muskulatur in Mitleidenschaft ziehen zu müssen. Indessen ist infiltratives Wachstum dieser Geschwülste doch mehrfach beobachtet worden. So beschreiben Flexner und Jobling ihr Sarkom der Ratte als ein infiltrativ wachsendes und Metastasen bildendes. Dagegen gehören allerdings makroskopische Metastasen zu den Seltenheiten. Zwar kommen sie bei den Spontan-tumoren vor — besonders Metastasen in den Lungen sind von Michaelis, Borrel, Apolant, Baeslack und anderen beschrieben worden —, allein bei geimpften Tieren fehlen sie mit nur geringen Ausnahmen. Dagegen ist es nun Haaland und Borrel neuerdings gelungen, nachzuweisen, daß bei Impftumoren in einem großen Prozentsatz der Fälle mikroskopische Metastasen nachzuweisen sind. Ebenso wie Schwalbe das für den Menschen nachgewiesen hat, geben solche verschleppten Emboli von Krebszellen in den Lungen keineswegs immer zu Tumorentwicklung Anlaß; das Blut besitzt offenbar die Fähigkeit, diese Zellen abzutöten, bevor sie zur Weiterentwicklung gelangen.

Andererseits sieht Apolant in der ungemeinen Proliferationskraft der Mäusegeschwulstzellen ein besonderes Zeichen ihrer Malignität, zumal sich auch klinisch das Phänomen der Kachexie beobachten läßt.

Es läßt sich also nach dem Gesagten an der Malignität der Mäusecarcinome nicht zweifeln, und da nun auch die epitheliale Herkunft dieser Geschwülste nicht mehr geleugnet werden kann, so haben auch auf der Frankfurter Krebskonferenz Henke, Goldmann und Lubarsch die echte Carcinomnatur dieser Mäusegeschwülste ohne weiteres anerkannt. Auch daß in vielen Fällen eine Spontanheilung von Mäusetumoren vorkommt, kann an diesem Urteil etwas ändern, da ja solche Spontanheilungen von Czerny, Lomer und Orth auch bei Menschen beschrieben worden sind. Gleichwohl haben wir gesehen, daß klinisch doch manche Unterschiede zwischen diesen Tumoren und dem menschlichen Carcinom bestehen, und es kann deshalb mit Recht von der Übertragung der mit diesen Tumoren erzielten Ergebnisse auf die menschliche Pathologie äußerste Kritik verlangt werden, eine Kritik, die auch ausgedehnt werden muß auf die Ergebnisse Stickers mit seinem Lymphosarkom des Hundes, das keineswegs als ein Analogon des menschlichen Sarkoms gelten kann. Das haben auch Bashford, Apolant und Hertwig und Poll hervorgehoben.

Demgegenüber ist es von Interesse, daß der Rattentumor, mit dem ich arbeite, nicht nur histologisch, sondern auch vor allem klinisch sich mehr als alle bisher beschriebenen transplantablen Tier-tumoren dem menschlichen Carcinom ähnlich erweist.

Das zeigt sich vor allem in seiner Fähigkeit, zu metastasieren. Während bei den Mäusen, wie schon Apolant hervorhebt, makroskopische Metastasen zu den größten Seltenheiten gehören, sind bei meinem Rattentumor fast im Verlaufe jeder Generation mehrere beobachtet worden. Schon in der zweiten Generation beobachteten wir, daß ein rezidivierter Tumor zahlreiche, bis Erbsknoten große Metastasen in der Lunge gemacht hatte, die mikroskopisch den Bau des Drüsen-carcinoms zeigten. Auch in einer anderen Generation konnte ich das Auftreten von Lungenmetastasen beobachten.

In der dritten Generation fand ich auch Lebermetastasen. Es handelte sich um ein Tier, das subkutan in der üblichen Weise — Emulsionsmethode — geimpft worden war. Im Laufe von 6 bis 8 Wochen wuchsen an der Impfstelle zwei kirsch- bis walnußgroße Tumoren. Außerdem bemerkten wir ein Stärkerwerden des Abdomens, das Tier wurde zusehends kachektischer und starb nach ca. 3 Monaten. Bei der Sektion fand sich das Abdomen mit einer serösen blutigen Flüssigkeit angefüllt. Auf der Innenseite der Bauchhaut saßen zwei kirschgroße Tumoren, Netz und Mesenterium war in große Krebsmassen umgewandelt. Außerdem aber fand sich der rechte Leberlappen mit großen krebsigen Massen infiltriert, so daß vom Lebergewebe nur noch Reste zu sehen waren. Auch in anderen Fällen konnte ich ein fast völliges Verschwinden des Lebergewebes in den dichten massigen Krebsmetastasen beobachten, ja in einem Falle waren von

der ganzen Leber nur noch dünne Schichten unverändert geblieben, der Rest war in eine große Tumormasse umgewandelt, die mit den Netztumoren zusammenhing. Auch in der Milz konnte ich bei intraperitonealer Impfung wiederholt Metastasen bis Bohnengröße beobachten. Das Peritoneum erwies sich insbesondere für die Impfung äußerst empfänglich. Während bekanntlich die Mäusetumoren bei intraperitonealer Impfung nur äußerst selten wachsen — meist geht die Tumorentwicklung eher von dem Stichkanal als vom Peritoneum aus —, konnte ich bei dem Rattentumor stets eine außerordentlich umfangreiche intraperitoneale Impfung erzielen. Ja, ich konnte die Beobachtung machen, daß Tumoren mit regressiven Veränderungen durch intraperitoneale Impfung wieder lebensfähig wurden, so, wie das Loeb bei seinen Sarkomen gesehen hat. Dabei waren Netz und Mesenterium einmal in krebsige Massen umgewandelt, mit denen die Eingeweide verwachsen waren, ein anderes Mal bildeten sich bis walnußgroße solitäre Knoten, und sonst waren absolut keine Erscheinungen von Verwachsung sichtbar, bald wieder war das Peritoneum, insbesondere das Gekröse übersät mit massenhaften bis erbsgroßen Knötchen. Größere Knoten gingen mit den Nachbarorganen Verwachsungen ein, sie wuchern in dasselbe hinein. Das beobachtete ich bei der Leber und Milz, auch beim Uterus. Auf dem Zwerchfell saßen zuweilen einzelne Knoten. Zuweilen aber war das ganze Zwerchfell in eine dicke Tumormasse umgewandelt, in der mikroskopisch noch Muskelbündel nachweisbar waren. Insbesondere bei den die Sarkomentwicklung zeigenden Tumoren — ich komme darauf später zu sprechen — war diese Umwandlung des Zwerchfells relativ häufig anzutreffen. Hier konnte ich auch ein Einwachsen des Tumors in die Magenwand von der Serosa her bis in die Mucosa hinein beobachten.

An dieser Stelle möchte ich ferner ein Wort über das Verhalten der Milz einschalten. In der menschlichen Pathologie ist die Milz gewöhnlich nicht vergrößert. Das ist auch bei den Tieren so. Sowohl bei Ratten, als auch bei Mäusen, wo ich auf diese Verhältnisse geachtet habe, ist die Milz auch bei erheblicher Tumorentwicklung nicht vergrößert. Doch ist eine zum Teil sehr erhebliche Vergrößerung der Milz besonders bei ausgedehnter Carcinose des Bauchfells nicht zu vermissen. Es handelt sich hier offenbar um Stauungserscheinungen, hervorgerufen durch den Druck so großer Tumormassen auf das abdominale Gefäßsystem.

So sehen wir Metastasen in Leber, Milz, Lunge; ausgedehntes Tumorwachstum mit Ascites bei intraperitonealer Impfung, ein Verhalten, das sich dem klinischen Verlauf des Mammacarcinoms beim Menschen durchaus in Parallele setzen läßt. Auch in bezug auf die Kachexie sehen wir keinen Unterschied. Auch ohne daß die Tumoren ulcerieren, magern die Tiere ab, fressen wenig und sterben schließlich drei bis vier Monate, zum Teil noch früher an Kachexie.

Was das infiltrative Wachstum anlangt, so konnte ich es ebenfalls in erheblichem Grade konstatieren. Der Tumor wächst — das ist

schon makroskopisch zu konstatieren — im Leber-Milzgewebe mit strahligen Ausläufern. Er verwächst, wenn er eine gewisse Größe erreicht hat, mit der Bauchhaut und wandelt diese völlig in Tumormassen um, in denen man dann noch Fascien- und Muskelreste mitten im Tumorgewebe findet, ein Verhalten, das sich besonders auch am Zwerchfell zeigt.

Es ist nach dem Gesagten, was Metastasierungsfähigkeit, infiltratives Wachstum und Kachexieentwicklung anlangt, dieser Rattentumor ein getreues Analogon des menschlichen Carcinoms. Wie ich schon hervorgehoben habe, gibt es in der Tierpathologie kein besseres Paradigma für die menschlichen Verhältnisse.

Ich glaube daher mit einigem Recht, die Ergebnisse meiner biologischen Studien an diesem Tumor auch auf die menschliche Pathologie übertragen zu dürfen, denn histologisch und klinisch sehen wir alle Eigenschaften der menschlichen bösartigen Tumoren in ihnen gegeben. Es ist aber zugleich dieser Rattentumor insofern von großer Bedeutung, als Bestätigungen von Arbeiten mit Mäusekrebs, die mit diesem Rattentumor erzielt werden, als allgemein gültig für die Lehre vom Krebs angesehen werden müssen.

V. Die Virulenz der Tumoren, ihre Proliferationskraft und Überimpfungsziffer.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß die Überpflanzungsziffer der spontanen Geschwülste und ihre Virulenz eine äußerst geringe ist. Jensens Mäusekrebs geht in ca. 40—50% der Fälle an, auch die Zahlen von Loeb sind ungefähr ebensogroß. Ehrlich beobachtete 2—50% positive Impfausbeute, im Durchschnitt 16%. Hertwig und Poll haben 7,4%, Bashford ungefähr 4,1% im Durchschnitt erzielt. Die Rattensarkome verschiedener Autoren haben ungefähr 50% im Durchschnitt ergeben, Stickers Lymphosarkom ging unter vier geimpften Hunden bei dreien an, mein Rattentumor bei 7 unter 13 geimpften Ratten, also in 53,8%. Nur Michaelis verfügt über eine wohl einzig dastehende Beobachtung. Es gelang ihm, bei einem Mäusetumor eine Impfausbeute von über 90% zu erzielen, wodurch seine Durchschnittsziffer auf 26% steigt. Dagegen gelingt es, im Laufe der Überimpfungen die Überpflanzungsziffer sowohl als auch die Proliferationskraft des Tumors erheblich zu vergrößern. Es ist das Verdienst Ehrlichs, gezeigt zu haben, daß durch die Tierpassage die Virulenz des Tumors zu steigern ist, ebenso wie in der Bakteriologie die Virulenz der Bakterien. Durch Auswahl der besonders schnell wachsenden Tumoren, die in kurzer Zeit eine bedeutende Größe erreichen, gelingt es, die Überpflanzungsziffer schon nach wenigen Generationen bis auf 90 bis 100% zu bringen. Diese Steigerung der Überpflanzungsziffer ist aber durchaus nicht immer adäquat der Steigerung der Proliferationskraft und Bösartigkeit. Darauf wird von allen Untersuchern, insbesondere von Loeb, aufmerksam gemacht. Bashford, Murray und Bowen

haben nun gefunden, daß das Wachstum der Zellen der Geschwülste nur scheinbar kontinuierlich ist. Es bestehen in Wirklichkeit jedoch eine Reihe von Phasen mit abwechselnd vermehrter und verminderter Wachstumsenergie. Ein Stamm nach dem andern erreicht sein Maximum der Wachstumsenergie, fällt dann ab und macht einem andern Stamme mit gleichem Verhalten Platz. Diese Tatsachen haben Hertwig und Poll bestätigen können. Auch ich finde sie bei meinen Rattentumoren bestätigt. Wir sehen auch hier die Ausbeute an positiven Impfresultaten ansteigen und wieder abfallen, worauf wieder ein Wachsen der Verpflanzungsziffer erfolgt.

Auch auf einem andern Wege gelang es mir, die Virulenz des Tumors zu steigern. Impfte ich Ratten zweimal im Verlauf weniger Tage, so konnte ich eine Überpflanzungsziffer bis zu 100% erzielen, während sich sonst die Zahl um 50% herum bewegte. Gegenüber diesen Mitteilungen über die Impfausbeute bei der Transplantation der Tumoren sei aber noch einmal darauf hingewiesen, daß die Zahl der transplantablen Primärgeschwülste im ganzen doch recht klein ist, wenn auch Bashford gefunden hat, daß von seinen überhaupt beobachteten Spontantumoren mehr als die Hälfte transplantabel ist. Wie selten doch im übrigen die Übertragungsfähigkeit primärer Tiertumoren ist, beweisen die Zahlen von Ehrlich, beweist vor allem, daß es seit Hanau zum ersten Male mir in Gemeinschaft mit Michaelis gelang, ein Rattencarcinom zu transplantieren. Wir haben zahlreiche Rattentumoren verimpft, nur dieses eine ist transplantabel gewesen. Das beweist gewiß die überaus geringe Übertragungsfähigkeit der spontanen Tiergeschwülste gegenüber der großen Impfausbeute im Laufe der Transplantation.

VI. Der Einfluß der Rasse, des Alters und des Geschlechts.

a) Einfluß der Rasse.

In zahlreichen Arbeiten über Mäusekrebs finden wir die Angabe, daß der Einfluß der Rasse auf die Überimpfbarkeit eines Tumors von außerordentlicher Bedeutung sei. Insbesondere hat L. Michaelis die Beobachtung gemacht, daß der Jensensche Tumor, auf weiße Mäuse in Berlin verpflanzt, nicht anging, ebenso wie umgekehrt ein in Berlin aufgefundenener Stamm nicht auf aus Kopenhagen stammende Mäuse übertragen werden konnte. Auch der Tumor grauer Mäuse sei auf weiße Mäuse nicht verpflanzbar, und umgekehrt das gleiche. Auch Bashford ist zu ähnlichen Resultaten gelangt, es ist ihm aber doch gelungen, wie schon früher Jensen, Tumoren von grauen auf weiße Mäuse zu überimpfen, und er bemerkt, daß, wenn einmal die erste Schwierigkeit überwunden ist, die Impfung in demselben Prozentsatz gelingt wie in der Rasse, in welcher der Primärtumor auftritt. Am eingehendsten sind diese Verhältnisse von Haaland studiert worden, der zu ganz eigentümlichen Resultaten gelangt ist. Ebenso wie Borrel konnte er beobachten, daß

der Jensensche Tumor, der in 40 bis 50% bei Kopenhagener Mäusen angeht, bei den Mäusen in Paris eine sehr viel schlechtere Ausbeute gab. Die gleiche Beobachtung konnte er bei dem Ehrlichschen Sarkom machen. Aus Berlin bezogene Mäuse ergaben fast 100% Ausbeute, dagegen war bei Mäusen aus Christiania oder Kopenhagen das Ergebnis ein minimales. Auch gegen verschiedenartige Tumoren verhalten sich Mäuse ungleicher Herkunft verschieden. Vermischte er den Jensenschen Tumor mit dem Sarkom aus Frankfurt, so konnte er bei der Impfung dänischer Mäuse nur die Entwicklung des Carcinoms, bei Berliner Mäusen nur das Angehen des Sarkoms beobachten. Es war also der Kopenhagener Stamm carcinomempfindlich, aber sarkomimmun, der Berliner Stamm verhielt sich dagegen umgekehrt. Allein Haalands Beobachtungen sind noch komplizierter. Selbst die ursprünglich hochempfindlichen Frankfurter Mäuse verloren bei längerem Aufenthalt in Norwegen unter den veränderten Ernährungsbedingungen die Fähigkeit, das Sarkom zu akquirieren, sie wurden allmählich sarkomimmun.

Haaland meint, daß die Kulturbedingungen für die Sarkomzellen nicht nur in den verschiedensten Mäusestämmen verschieden sind, sondern sie können auch in demselben Stamm unter Einflüssen erheblich variieren, die wir noch nicht genau kennen, die aber am wahrscheinlichsten den geänderten Lebensverhältnissen, besonders der veränderten Ernährung zuzuschreiben sind.

Demgegenüber stehen die Beobachtungen von Hertwig und Poll. Ihnen gelang es, ohne jede Schwierigkeit das Mäusecarcinom auf alle weißen Mäuse, deren sie habhaft werden konnten, zu übertragen. Ja, sie konnten den Nachweis führen, daß sich die Mäusetumoren der weißen Varietät ohne Schwierigkeit auf graue Mäuse, und umgekehrt, mit recht günstigen Ergebnissen übertragen lassen. Damit haben die Autoren, wie sie mit Recht betonen, ein Gegengewicht gegen die weitverbreitete Ansicht geschaffen, als ob schon die Zucht an verschiedenen Orten und die verschiedene Ernährungsweise ein Hindernis für erfolgreiche Transplantation sei.

Dazu sei bemerkt, daß dieser Versuch ja auch Bashford schon gelungen ist. Auch Jensen teilte mir mündlich mit, daß ihm die Übertragung seines Tumors auf graue Mäuse mehrfach gelungen sei; in letzter Zeit konnte er auch sein Rattensarkom auf Wasserratten übertragen. Schließlich sei bemerkt, daß auch Sticker sein Rundzellensarkom vom Hund auf Füchse übertragen konnte.

Ich kann mich, was meinen Tumor anlangt, Hertwig und Poll in jeder Beziehung anschließen. Ich habe bei allen meinen zahlreichen Impfungen eine Beeinflussung der Resultate durch die Herkunft der Ratten niemals beobachten können. Der Tumor wuchs auf weißen, bunten, schwarzen Ratten, die ich von den verschiedensten Zuchten und aus verschiedenen Städten (Frankfurt, Hamburg, Bremen, Berlin, Düsseldorf) bezogen habe, in gleicher Weise unterschiedslos weiter. Auch auf Bastardratten — Kreuzungen zwischen grauen und weißen

Hausratten — ging der Tumor sowohl subkutan als auch intraperitoneal zu überimpfen, und ich habe eine ganze Reihe von grauen Ratten, die solchen Kreuzungen entstammen, und die ich vom Züchter direkt noch als 5—6 Wochen alte Tiere bezogen habe, mit großen Tumoren beobachtet. Einen weiteren Beweis, daß die Herkunft der Ratten für das Ergebnis der Impfung nicht von ausschlaggebender Bedeutung ist, konnte ich noch in letzter Zeit sehen. Prof. Jensen hat mir eine Ratte mit dem von ihm beschriebenen Spindelzellensarkom zur Verfügung gestellt. Diesen Tumor habe ich auf aus Berlin und Düsseldorf stammende Ratten überimpft und ein positives Ergebnis von 90% erzielt, ein Prozentsatz, den ich bei 10 mir von Jensen zur Verfügung gestellten Kopenhagener Ratten ebenfalls beobachtet habe. In letzter Zeit ist es mir ferner ebenfalls gelungen, einen Tumor von einer grauen Maus auf mehrere weiße Mäuse zu überimpfen, so daß ich mich Hertwig und Poll in allen ihren diesbezüglichen Folgerungen in jeder Beziehung anschließen kann, wenn es mir auch infolge mangelnden Materials bisher noch nicht gelungen ist, meinen Rattentumor auf graue Ratten zu übertragen.

b) Einfluß des Alters und Geschlechts.

Es ist uns aus der menschlichen Pathologie geläufig, daß Carcinome bei jugendlichen Personen zu den Ausnahmen gehören. Wenn auch die Beobachtungen von Carcinom bei jugendlichen Individuen keineswegs so selten sind, wie dies nach manchen Angaben erscheinen möchte, so läßt sich doch nicht leugnen, daß gegenüber der Zahl karzinomkranker Erwachsener die Fälle jugendlicher Erkrankung keine erhebliche Rolle spielen. Da ist es denn von großem Interesse, zu sehen, daß bei der experimentellen Krebsübertragung das Alter nicht nur keine Rolle spielt, sondern daß, wie zuerst Bashford gezeigt hat, jüngere Tiere eine erheblich größere Impfausbeute zeigen als alte. Bashford verwendet 5—6 Wochen alte Tiere zu seinen Impfungen und beobachtet hier ein äußerst intensives Wachstum.

Auch für das Rattencarcinom kann ich diese Beobachtungen Bashfords bestätigen. 6—7—8 Wochen alte Tiere sind im höchsten Grade für das Carcinom disponiert. Während ich in meinen ersten Impfungen immer Wert darauf legte, alte Tiere zu kaufen, bin ich davon längst zurückgekommen, und ich verwende zu meinen Impfungen jetzt ausschließlich ganz junge und noch nicht erwachsene Tiere mittleren Alters. Sowohl was die Virulenz und Proliferationskraft des Tumors selbst, als auch was die Impfausbeute anlangt, habe ich auf diese Weise die besten Resultate erzielt.

Das legt nun die Frage nahe, worauf diese außerordentliche Disposition der jugendlichen Individuen beruht. Wir müssen offenbar einen Unterschied machen zwischen der Empfänglichkeit des Organismus für die Causa, welche die ursprüngliche normale Zelle zur Krebszelle macht, und der konstitutionellen Fähigkeit, mit der bösartig gewordenen Krebszelle fertig zu werden. Der kindliche Organismus be-

sitzt offenbar in viel höherem Grade als der Erwachsene die Fähigkeit, alle die Schädigungen zu eliminieren, die eine normale Körperzelle in eine maligne Zelle umwandeln, mag das nun eine chemische oder sonstige pathologisch-physiologische Umwandlung sein. Dagegen vermag er nicht nur nicht die einmal zur Krebszelle gewordene Körperzelle zu vernichten, sondern er bietet sogar viel mehr wie der Erwachsene dem Wachstum des Carcinoms ganz besonders günstige Bedingungen. Daher sehen wir denn auch, daß nach den Erfahrungen von Klinikern und Pathologen der Krebs des jugendlichen Alters sich durch eine ganz besondere Malignität auszeichnet.

Auch das Geschlecht der Tiere ist für die Empfänglichkeit des Tumors gleichgültig. Wie selten auch das Mammacarcinom beim Manne zu beobachten ist, und obwohl auch in der Tierpathologie fast sämtliche Spontanumoren bei Weibchen gefunden werden, bei der Überimpfung verhalten sich männliche und weibliche Tiere völlig gleich, ein Unterschied ist nicht wahrzunehmen.

VII. Die Beeinflussung des Tumorwachstums durch chemische und physikalische Einwirkungen.

Von großer Wichtigkeit ist natürlich die Frage der Resistenz der Tumorzellen gegenüber irgendwelchen Schädlichkeiten. Jensen hat bei weitgehender Zerstörung der Zellen durch Zerreiben kein Impfresultat mehr erzielen können und schließt daraus, daß also von einem lebenden Infektionserreger keine Rede sein kann, es sei denn, daß es sich um eine Symbiose von Zellen mit einem hypothetischen Schmarotzer handle. Dasselbe negative Resultat erzielten auch alle andern Untersucher. Nur Haaland beschreibt eine Beobachtung, wo ihm nach der Filtration des zerquetschten Krebsstoffes durch Injektion des Filtrates eine positive Impfung gelang. Indessen ist diese Beobachtung so singular, daß daraufhin keine Schlüsse gezogen werden können; man muß vielmehr bei der Ausnahmestellung dieses Experiments an irgendeinen Zufall denken und kann ihm keine Beweiskraft zuerkennen.

Auch durch chemische Mittel hat man die Lebenskraft der Zellen zerstören können, was ja schließlich selbstverständlich ist. So konnte Jensen die Zellen durch Einwirkung einer $\frac{1}{4}$ % Karbollösung in 5 Minuten töten, Michaelis hat denselben Effekt mit Chloroform erzielt. Loeb erzielte eine Abschwächung durch Glycerin- und Kaliumcyanidlösung, ohne daß die Zellen starben. Sehr viel zahlreicher sind die Beobachtungen über die Einwirkung hoher und niedriger Temperaturen auf die Vitalität der Krebszellen. Auch hier sind es Jensen und Loeb, denen wir die ersten Mitteilungen verdanken. Schon in einer Arbeit aus dem Jahre 1903 gibt Jensen an, daß sich das Tumorgewebe 18 Tage lang bei einer Temperatur von 1 bis 3°, 12 Tage bei Zimmertemperatur, dagegen bei Körpertemperatur kaum 24 Stunden transplantationsfähig erhält. Eine 10 Minuten lange Abkühlung bis — 10°, eine 5 Minuten lange Abkühlung von — 12 bis — 18° tötet die Zellen

nicht, ebensowenig ein Erhitzen von 45—46°. Dagegen wird durch Temperaturen von über 47° die Vita der Zellen vernichtet.

Auch Loeb hat ähnliche Ergebnisse bei seinen Rattentumoren beobachtet. Sein Temperaturmaximum ist 40 Minuten Erwärmung bei 43—44°. Ehrlich hat hier die gleiche Erfahrung gemacht, konnte aber bei seinem transplantablen Chondrom selbst durch einstündige Erhitzung bei 50° die Transplantationsfähigkeit nicht vernichten, während nach Bashford ein 2 tägiger Aufenthalt im Brutschrank bei 37° die Zellen des Mäusekrebs tötet. Auch bei meinen Rattentumoren konnte ich noch nach einer Erhitzung von 43—45° eine viertel bis eine halbe Stunde lang die Zellen mit Erfolg transplantieren. Sticker konnte seine Hundesarkome selbst noch 2stündiger Erhitzung bei 50° noch weiterimpfen, eine Beobachtung, die sonst bei den transplantablen Carcinomen und Sarkomen niemals festgestellt werden konnte. Dagegen sind die Einflüsse niederer Temperaturen noch weniger schädlich. Loeb sah noch Tumorwachstum nach 5 tägigen Lagern des Materials im Eisschrank. Während Jensen bei —18° nach einem Aufenthalt von 5 Minuten das Minimum erreicht sah, konnte Ehrlich die Tumorzellen 48 Stunden bei —25—30° halten, ohne daß sie ihre Transplantationsfähigkeit einbüßten. Michaelis konnte auch nach Einwirkung flüssiger Luft die Zellen nicht abtöten. Ja Ehrlich verfügt sogar über eine Beobachtung, wo er einen Tumor noch nach 2jährigem Aufenthalt bei 8—10° unter Null mit Erfolg transplantieren konnte, obwohl beim Auftauen des gefrorenen Tumors keine besonderen Vorsichtsmaßregeln angewendet wurden. Hertwig und Poll haben gerade dieser Fähigkeit des Überlebens von Gewebsteilen ihre besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Es geht aus ihren Experimenten hervor, daß ein Aufenthalt von 5—20 Tagen bei einer Temperatur von 1—2° unter Null die Tumorzellen nicht schädigt, so daß sich aus ihnen wieder neue, rasch wachsende Geschwülste entwickeln können. Sie folgern daraus, daß in den Geschwulststückchen, obwohl sie von Blut und Säften nicht mehr durchströmt werden, größere oder kleinere Zellgruppen am Leben bleiben und zum Ausgangspunkt für neue Geschwülste gemacht werden können. Doch konnten sie bei Verpflanzung der längere Zeit aufbewahrten Geschwulststücke häufig eine ausgedehntere Ruheperiode beobachten, während der ein Wachstum, wenn überhaupt, nur in sehr langsamer Weise stattfindet.

VIII. Die Entstehung neuartiger Tumoren bei Tieren nach Impfung mit Krebs.

Im allgemeinen hat sich gezeigt, daß bei der Verimpfung eines Tumors der Charakter des Primärtumors gewahrt bleibt. Allerdings bestehen auch hier nicht so feststehende Gesetze. Schon Loeb berichtet, daß er bei der Transplantation eines Rundzellensarkoms eine Änderung des Zellcharakters beobachtet habe, darin bestehend, daß größere endothelartige Zellen mit mehreren Kernen zur Beobachtung kamen, die

in einem Falle Übergänge zu Rundzellen zeigten. Apolant konnte zeigen, daß in den Carcinomstämmen geringe Typenvariationen häufig sind. Bald tritt der alveoläre Typus neu hervor, bald zeigen sich Ansätze zu mehr spaltenförmigem und selbst papillärem Wachstum. Diese Differenzen hängen nach Apolant wesentlich von dem Wachstumstempo ab, da die langsam wachsenden Geschwülste mehr den papillären, die schnell wachsenden dagegen mehr den alveolären Typus zeigen. Auch L. Michaelis hat mir mitgeteilt, daß er bei Mäusecarcinom ein überaus wechselndes Verhalten des mikroskopischen Bildes bei der Transplantation beobachten konnte. Ebenso zeigte sich bei meinem Rattentumor während der ersten 3 Generationen ein so wechselndes Verhalten des Tumors, daß man kaum auf die Idee kommen könnte, daß es sich hier um dieselbe Geschwulst handeln könnte, obwohl der adenocarcinomatöse Typus natürlich immer gewahrt bleibt.

Anders steht es nun mit den jüngsten Beobachtungen Apolants. Es gelang ihm zu zeigen, daß ein als Carcinom wachsender Tumor auf irgendwie immunisierte Tiere überimpft einen rein adenomatösen Bau annahm. Apolant sieht in diesem Experiment den Beweis, daß die eine Entwicklung des primären Tumors begünstigende konstitutionelle Schwächung des Organismus durch künstliche Immunisierung wieder gekräftigt werden kann, wodurch die fessellos wachsende Krebszelle wieder in die geordnete Bahn des regulären Adenoms gelenkt wird. Andererseits zeigt sich, wie falsch es ist, eine Scheidewand zwischen Adenom und Carcinom zu ziehen. Das Carcinom, das sich aus dem Adenom entwickelt, ist nicht etwas total Neues geworden, denn es ist ihm möglich, unter Abänderung seiner Wachstumsbedingungen in die alte Form zurückzukehren. Es handelt sich also bei allen diesen Tumoren der ganzen Gruppe — mögen sie nun gutartig oder bösartig sein — um etwas Einheitliches, wenn auch ein weiter Spielraum für die histologischen und biologischen Differenzen gezogen ist.

Es muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob in der Tat die Apolantschen Versuche in diesem Sinne zu deuten sind. Es gibt bekanntlich Tumoren von rein adenomatösem Bau, die sich doch überimpfen lassen, wie ich schon an anderer Stelle erwähnt habe. Es könnte sich auch bei Apolants Tumoren um histologische Differenzierungen eines adenocarcinomatösen Tumors handeln, der allerdings unter dem Einflusse der Immunisierung den rein adenomatösen Bau annimmt, ein Verhalten, das ja natürlich eine Hemmung des exzessiven Tumorwachstums bedeutet, ohne daß doch dabei die Malignität der Zelle selbst geschädigt zu sein braucht. Ich will auch darauf aufmerksam machen, daß der primäre Tumor vielleicht rein adenomatöse Stellen gezeigt haben kann, die zwar maligner Art waren, aber doch immerhin gegenüber dem rein carcinomatösen Anteil bei der Transplantation verschwanden. Diese Stellen sind dann unter dem Einfluß der hauptsächlich gegen den carcinomatösen Anteil wirksamer Immunisierung allein weitergewachsen. Wie es sich verhält, das muß, wie gesagt, weiteren Arbeiten vorbehalten bleiben.

Von prinzipieller Bedeutung für das ätiologische Problem des Krebses ist jedoch die Entstehung anders gearteter bösartiger Tumoren im Verlauf der Krebsübertragung. Diese weittragende Entdeckung verdanken wir Ehrlich und seinem Mitarbeiter Apolant. Bei einem Tumor der zehnten Impfgeneration eines Mäusecarcinoms trat plötzlich eine sarkomatöse Umwandlung des Stromas auf. Der ursprüngliche Tumor war ein alveolär-papilläres Carcinom, das später rein alveolären Charakter annahm. Die vier nächsten Generationen zeigten das Bild der Carcino-Sarkoms, der Carcinomanteil trat immer mehr und mehr zurück und schließlich bot der Tumor lediglich das Bild des Spindelzellensarkoms; als solcher hat er sich jetzt durch mehrere Jahre fortimpfen lassen. Ein anderer Tumor, der aus einer Mischung von vier verschiedenen Geschwulsten abstammte, zeigte in seiner zehnten Impfgeneration ebenfalls eine sarkomatöse Umwandlung des Stromas und bot das Bild des Carcinoma sarcomatodes. Als solcher wuchs er durch zwanzig Generationen und zeigte dann das Bild eines reinen Sarkoms. Die Zellen waren nicht rein spindlig, sondern mehr polymorph und näherten sich dem Rundzellentypus. Das gleiche histologische Bild zeigte sich noch bei einem dritten Tumor, der bis zur 68. Generation das Bild des ursprünglichen Carcinoms bot, dann Misch tumor wurde und schon in der nächsten, der 69. Generation, seinen reinen Sarkomcharakter annahm. Gleich darauf publizierte Loeb eine Beobachtung, wo schon in der ersten Impfgeneration eines aus der Speicheldrüse hervorgegangenen Carcinoms eine starke Sarkomentwicklung zu bemerken war.

Diese Beobachtungen von Ehrlich und Apolant waren so überraschend, daß man nach allerlei Erklärungsversuchen Umschau hielt.

Es ist natürlich, daß zuerst der Einwand erhoben wurde, der erste Tumor sei schon ein Misch tumor von Carcinom und Sarkom gewesen. Der Einwand wird sowohl von Ehrlich-Apolant als auch von Loeb zurückgewiesen. In der Tat spricht auch alles gegen eine solche Annahme. Es wäre unverständlich, daß durch so viele Generationen nur der carcinomatöse Anteil wachsen sollte, während erst wie in einem Falle in der 68. Generation der sarkomatöse Anteil zur Entwicklung gelangt. So weist denn auch Apolant mit Recht diesen Einwand als a posteriori hergeleitet zurück. Aber man konnte in diesen Vorgängen wenigstens etwas Exzeptionelles, Zufälliges sehen. Die neusten Untersuchungen zeigen uns aber, daß hier etwas durchaus Gesetzmäßiges vorliegt. Liepmann arbeitete mit einem Mäusecarcinom, das von Michaelis im Berliner Krebsinstitut lange Zeit gezüchtet worden war, ohne jemals anders als ein reines Carcinom zu wachsen. Plötzlich konnte er auch eine sarkomatöse Entartung des Stromas beobachten. Gleich darauf erschien eine Arbeit von Bashford aus dem Londoner Institut, der ebenfalls bei einem Mäusekrebs im Verlauf der Überimpfung das Entstehen eines Sarkoms beobachtete. Gleichzeitig mit Bashford habe ich dieselbe Beobachtung auch bei meinem Rattentumor machen können. In der 5. Generation konnte ich in drei verschiedenen Serien das Auftreten großer Tumoren fest-

stellen, die fast nur aus Spindelzellen bestanden, der carcinomatöse Anteil war minimal. Diese Tumoren ließen sich weiterimpfen und, das ist das Bemerkenswerte — die weiteren Impfgenerationen nahmen sowohl reinen Spindelzellencharakter als auch reinen Rundzellentypus an, während andere Impfserien noch gemischtzelligen Bau zeigten. Es gelang mir also bei einem einzigen Tumor fast sämtliche überhaupt gekannten Typen des Sarkoms zu erzeugen. Es zeigt sich demnach, daß hier ein im Wesen der bösartigen Geschwülste begründetes gesetzmäßiges Verhalten vorliegt, das in neuester Zeit von Ehrlich und Apolant auch bei zwei primären Tumoren beobachtet werden konnte. Denn mit dem Schlagwort Granulationsgeschwulst sind diese Tumoren nicht abzutun. Darauf weisen Ehrlich und Apolant mit aller Energie hin. Sie führen als Beweis für die echte Tumornatur mit vollem Recht nicht nur die einem Falle besonders deutliche spindlige Zellform und die mit einem Granulom unvereinbare rapide Wachstumsenergie an sondern auch vor allem die Immunisierungserfolge, die sie mit diesen Tumoren erzielten, Versuche die ich an späterer Stelle behandeln will. Am schlagendsten aber hat Bashford gezeigt, daß es sich hier um echte Sarkome handelt. Wir wissen durch die Untersuchungen von Bashford, Haaland, Borrel, Michaelis und Loewenthal u. a. daß bei der Überimpfung des Carcinoms das Stroma zugrunde geht, nur der parenchymatöse Anteil der Geschwulst wächst weiter. Bashford beobachtete das auch bei seinem in Frage kommenden Tumor. Plötzlich geht das Stroma des Tumors in einer Generation nicht mehr zugrunde, die Stromazellen wachsen weiter, vermehren sich durch mitotische Teilung und geben endlich zum Entstehen eines Carcino-Sarkoms Anlaß. Diese Mischgeschwülste sind durch Erwärmen des Materials $\frac{1}{2}$ Stunde bei 39° nach Haaland und Lewin oder durch Impfung auf carcinomimmune Tiere nach Bashford vom Carcinomanteil zu befreien.

Auch gegen die bei der Impfung meines Rattentumors entstandenen, von mir als Sarkome angesprochenen Tumoren ist der Einwand der Granulationsgeschwulst gemacht worden. Ich kann zeigen, daß diese Geschwülste als Tumoren ganz nach Analogie aller bekannten Tier-tumoren sich entwickeln, daß sie infiltrativ wachsen, Muskeln und Fascien durchdringen, Metastasen machen und sich so durch Generationen weiterimpfen lassen.

Ihr biologischer Charakter ist ebenso wie das klinische Verhalten ganz übereinstimmend mit bösartigen Geschwülsten, d. h. sie verhalten sich bei der Immunisierung wie echte Tumoren, d. h. sowohl wie Carcinom als auch Sarkom, worüber ich später sprechen werde. Im übrigen treffen alle die Gründe, die Ehrlich-Apolant für die bei ihren Überimpfungen erzeugten Tumoren zu der Diagnose Sarkom veranlassen, auch für meine Tumoren zu, so daß ich also an der Diagnose Sarkom festhalten muß. Das Interessante dieses Vorganges liegt aber darin, daß ich bei ein und demselben Tumor sowohl Rundzellen- als auch Spindelzellensarkom auftreten sah, ein Vorgang, den Ehrlich-Apolant nur bei Tumoren verschiedener Stämme beobachten konnten.

Was aber meinem Rattentumor eine besondere Bedeutung verleiht, ist eine Beobachtung, die in der experimentellen Krebsforschung ohne Beispiel ist. Der Primärtumor war ein reines Adenocarcinom; nach Sitz und Struktur entsprach er völlig den für die Mammakrebse der Mäuse von Apolant aufgestellten Grundsätzen. Auch in der zweiten Impfgeneration habe ich kein Bild bei den zahlreichen und genauen Untersuchungen bemerken können, welches einen Zweifel an der Diagnose aufkommen läßt. Dasselbe war bei ca. 20 Tumoren aus vier verschiedenen Impfserien der dritten Impfgeneration der Fall. Bis hierher haben Michaelis und ich den Tumor zusammen bearbeitet, und während einer halbjährigen Arbeit, die wir im April 1907 publizierten, bot er lediglich das Bild des Adenocarcinoms. Bei einem Tumor der dritten Impfgeneration trat nun plötzlich das Bild eines Cancroids auf; der Tumor saß subcutan, zeigte noch stellenweise adenomatösen Bau, der größte Teil jedoch bestand aus Plattenepithelkrebs mit typischer Verhornung. Seitdem wuchsen die Tumoren teils als Mischtumoren von Cancroid und Adenocarcinom, teils jedoch als reine Plattenepitheltumoren neben Serien, die lediglich den Typus des Primärtumors zeigten. Bei intraperitonealer Impfung fehlte die Verhornung bis in die siebente Generation, auch Stachelzellen waren nicht nachweisbar. Dennoch ließ sich nicht ausschließen, daß es sich vielleicht auch hier um Plattenepithelien handeln könnte. In der sechsten Generation zeigte sich das Cancroid in deutlicher Beziehung mit der Haut, von der aus mächtige Wucherungen in die Tiefe gingen. Alle diese Gründe, insbesondere das Auftreten der ersten Cancroids nach subcutaner Impfung, bestimmten mich zu der Annahme, daß wir es hier mit einer Einwirkung der geimpften Krebszellen auf die Epidermis des geimpften Tieres zu tun haben. Es gelang mir auch, den Prozeß des Cancroidbildung durch Erwärmen des Impfmateri als $\frac{1}{2}$ Stunde bei 44° zu unterdrücken. Daß es sich bei dem primären Tumor um eine Mischgeschwulst gehandelt hätte, kann ich nach dem Ergebnisse eingehender Studien an den ersten drei Impfgenerationen mit Sicherheit ausschließen. Für die krebsige Infektion der Epidermiszellen durch die Einwirkung des Drüsenzellenkrebses spricht auch das Auftreten des Sarkoms im vorher normalen Bindegewebe. Ehrlich und Apolant erklären die Bildung ihrer Sarkome durch den Reiz der Krebszellen auf das Bindegewebe, wobei sie sich vorstellen, daß bei manchen Tieren eine besondere Disposition für eine solche sarkomatöse Entartung des Stromas vorliegt, ein ähnlicher Vorgang wie bei der Keloidbildung mancher Menschen. Nach den Ergebnissen meiner Untersuchungen und den Beobachtungen von Bashford und Liepmann liegt die Annahme nahe, daß wir es hier nicht mit individuellen Eigentümlichkeiten der geimpften Tiere zu tun haben, wenigstens nicht in einem höheren Grade als bei den Spontanerkrankungen. Es scheint vielmehr hier ein Verhalten vorzuliegen, das im Wesen der Krebskrankheit begründet ist. Die Krebszellen besitzen, das scheint mir von prinzipieller Wichtigkeit zu sein, ganz allgemein die Fähigkeit, normale Zellen zu maligner Entartung zu bringen, und

zwar gleichmäßig sowohl die Epithelien, wie die von mir experimentell erzeugte Cancroidbildung beweist, als auch die Bindegewebezellen, wie aus der mehrfach beobachteten Sarkomentwicklung hervorgeht. Noch vermögen wir nicht zu übersehen, von welchem Einfluß auf das ganze Problem der Krebsätiologie diese fundamentalen Tatsachen sein werden. Noch ist es nicht aufgeklärt, ob hier chemisch-fermentative Prozesse oder die Wirkungen pathogener Organismen vorliegen — beide Möglichkeiten kommen überhaupt nur in Frage. Ich möchte nicht glauben, daß chemische Einwirkungen der Krebszellen so tiefgehende Änderungen des Zellcharakters hervorbringen können. Allein hier ist Zurückhaltung am Platze und bevor ein stringenter Beweis geliefert ist, darf eine parasitäre Ursache für diese Erscheinungen nicht behauptet werden. Jedenfalls haben wir nun, wie Bashford mit Recht hervorhebt, die Möglichkeit, die Entstehung einer bösartigen Geschwulst von ihrem Beginn an zu studieren, d. h. von dem Moment an, wo eine normale Zelle maligne Eigenschaften annimmt. Es scheint mir hier das wichtigste Problem der experimentellen Krebsforschung überhaupt, nämlich die Frage nach der Entstehung von primären Tumoren, der Beantwortung und Lösung in greifbare Nähe gerückt zu sein. Denn wir haben ja gesehen, daß noch niemals vorher eine experimentelle Erzeugung bösartiger Tumoren geglückt ist. Es ist der experimentellen Krebsforschung vorbehalten geblieben, zum erstenmal diesen Vorgang ermöglicht, ja ihn als eine gesetzmäßige und nicht zufällige Erscheinung ganz bestimmter Art, als eine von den Zellen der Krebsgeschwulst ausgehende Infektion unbekannter Art dargestellt zu haben.

IX. Die Immunisierungsversuche gegen bösartige Tumoren.

a) Angeborene und erworbene Immunität.

Schon Jensen hat darauf aufmerksam gemacht, daß 50% der Tiere gegen seinen Tumor sich refraktär zeigten, und diese Beobachtung, daß ein gewisser Prozentsatz von Tieren erfolglos geimpft wurde, ist von allen Autoren übereinstimmend mitgeteilt worden. Es mußte also die Frage entschieden werden, ob es sich hier um angeborene oder erworbene Immunität handelt. Das war nun von vornherein nicht zu sagen. Jensen zeigte zuerst, daß einmal erfolglos geimpfte Tiere auch durch wiederholte Nachimpfung keine Tumorentwicklung zeigten, und hielt in der Hauptsache eine natürliche Immunität für die Ursache dieser Erscheinung. Allerdings gibt er zu, daß ein solches Verhalten auch durch erworbene Immunität erklärt werden könnte. Die Beobachtung, daß wenn die erste Transplantation negativ ausfällt, auch eine zweite und dritte Impfung, in den meisten Fällen erfolglos bleibt, ist in der Folge durch alle Autoren bestätigt worden. Ehrlich sowohl als Bashford, Borrel, Michaelis, Loeb und Hertwig und Poll konnten diese Tatsache bestätigen, in letzter Zeit auch Flexner an seinem Rattentumor. Hertwig und Poll insbesondere haben gezeigt,

daß dieser Effekt unabhängig ist von der angewandten Impfmethode und auch von der zwischen den verschiedenen Impfterminen liegenden Zeit. Allein aus der Tatsache, daß es bei einer dritten und vierten Impfung immer noch gelang, einzelne Tiere mit positivem Erfolg zu impfen, wollen Hertwig und Poll folgern, daß es sich bei allen diesen negativen Impfungen nicht um erworbene, sondern um eine natürliche Giffestigkeit der erfolglos behandelten Tiere handle. Ich halte diesen Schluß nach meinen Ergebnissen nicht für berechtigt. Nach den Erfahrungen an meinem Rattencarcinom ist ohne Frage neben einer angeborenen Immunität auch eine erworbene zu beobachten. Ehrlich, Apolant, Borrel, Bashford, Sticker, Michaelis haben bei vielen Tieren ein Wachstum des Tumors derart beobachtet, daß er zunächst eine gewisse Größe erreichen, dann aber restlos verschwinden kann. Diese Tatsache konnte ich auch bei meinen zahlreichen Mäuse- und Rattenimpfungen feststellen. Ich habe Rattentumoren bis Kirsch- und Pflaumengröße wachsen und dann doch restlos ohne Eiterung verschwinden sehen, ein Beweis mehr für die von Czerny, Lomer und insbesondere Orth vertretene Ansicht, daß es spontane Krebsheilungen gibt. Dieses Verhalten des Wachsens und Wiederverschwindens des Tumors hat Sticker in ca. 15% seiner Impfungen gesehen, ich habe etwa 10% meiner bereits angegangenen Rattentumoren im Verlauf von 4—6 Wochen wieder schwinden sehen. Ehrlich konnte sogar beobachten, daß auch auf Ratten das Mäusecarcinom zuerst wächst und erst nach einigen Tagen schwindet, ein Beweis dafür, daß es sich hier nicht um eine angeborene Immunität handeln kann. Auch Hertwig und Poll haben ein ähnliches Ergebnis erzielt, wenn auch nicht in dem Maße wie Ehrlich. Wenn man nun solche Tiere, die den Tumor zuerst acquirierten, dann aber wieder zur Resorption brachten, ein zweites Mal impft, so kann man beobachten, daß auch diese Tiere gegen eine weitere Impfung immun sind, genau so wie die Tiere, die auch bei erster Impfung sich refraktär verhielten. Es ist dies eine Beobachtung, die nicht nur an Mäusen und Hunden, sondern auch bei meinen Rattentumoren in zahlreichen Fällen bestätigt wurde. Daraus geht aber hervor, daß die Tiere durch Überstehen der ersten erfolgreichen Impfung eine Immunität gegen alle weiteren Impfungen erworben haben, daß es also eine erworbene Immunität gibt. Welcher Art ist nun diese Immunität?

Nach Ehrlich beruht diese Immunität auf der Nichtdisponibilität eines notwendigen Nährstoffes, daher atreptische Immunität genannt. Beweise dafür sind ihm das Verhalten der Mäusetumoren bei der Impfung auf Ratten. Die Tumoren wachsen zuerst, gehen dann aber zurück, sind jedoch, auf die Maus zurückgeimpft, hier wieder fähig zu wachsen. Es muß also nach Ehrlich angenommen werden, daß die Tumorzellen eines bestimmten Stoffes zum Wachstum bedürfen, der im Mäuseorganismus vorhanden ist; zunächst wird der Stoff in genügender Menge mit übertragen, um das anfängliche Wachstum zu bewirken. Ist der Stoff verbraucht, so gehen die Zellen zugrunde, sofern nicht

durch Rückimpfung auf die Maus neue Quantitäten des Stoffes zugeführt werden. Also ist die Rattenimmunität ebenfalls eine atreptische. Dieser Atrepsiebegriff läßt auch die geringe Zahl der Metastasen verstehen. Der Nährstoff X wird von dem rapid wachsenden Haupttumor fast vollkommen absorbiert, so daß für die embolisch verschleppten Zellen nur wenig Material zur Entwicklungsfähigkeit übrigbleibt.

Als fernerer Beweis für die Atrepsie führt Ehrlich an: Tiere, die mit einem stark wuchernden Tumor behaftet waren, zeigen negatives Verhalten bei einer zweiten Impfung mit demselben oder einem anderen Tumor. Dabei ist es gleichgültig, ob die Vor- oder Nachimpfung mit Carcinom oder Sarkom geschieht. Es zeigen also sowohl Carcinom- als auch Sarkomzellen weitgehende Übereinstimmung in ihrem Rezeptorenapparat in bezug auf die Mehrheit der dem Tumor dienenden Nährsubstanzen. Demnach ist die Seltenheit mikroskopischer Metastasen der Ausdruck einer besonderen Bösartigkeit, die sich in der rapiden Wachstumsenergie zeigt.

Auch Stickers Rundzellensarkom zeigt ein ähnliches Verhalten. Wenn sich ein Tumor bereits entwickelt hatte, so gelang es ihm niemals, eine nochmalige Implantation zu erzielen, die jedoch sofort gelang, nachdem der erste Tumor extirpiert war. Sticker meint demgemäß, daß der Körper des Tieres in zwei Zonen geteilt sei, von denen die eine, wo der Tumor sitzt, mit Angriffsstoffen erfüllt ist, die einer allmählichen Ausbreitung des Tumors die Wege ebnen. Die andere Zone ist mit Abwehrstoffen erfüllt und verhindert so das Angehen einer zweiten Impfung. Solange dieser Zustand vorhanden ist, kann der Tumor wachsen, aber erst mit dem Entfernen des Primärtumors schwinden im Innenbezirk die Antistoffe, so daß nun eine erfolgreiche Transplantation wieder möglich ist.

Die Frage der atreptischen Immunität ist von einer Reihe von Forschern bereits zum Gegenstand der Nachprüfung gemacht worden. Schon Michaelis hat auf der Heidelberger Konferenz seine gegenteiligen Erfahrungen mitgeteilt. Tiere, die schon einen Tumor hatten, zeigten keine deutliche Immunität gegen eine zweite Impfung. Auch Gierke ist es unter Bashford immer gelungen, bei einer zweiten und dritten Impfung Tumorentwicklung zu erzielen (mündliche Mitteilung). Diese Tatsachen hat auch Liepmann gefunden, ganz besonders aber haben sich Hertwig und Poll gegen die atreptische Immunität Ehrlichs gewandt. Sie konnten an einer Reihe von Versuchen zeigen, daß eine bereits vorhandene Geschwulst, mag sie klein oder groß sein, keinen Schutz gegen die Entwicklung neuer Tumoren gibt, wenn nach Ablauf einer kürzeren oder längeren Zeit zum zweiten oder selbst zum dritten Male Geschwulststückchen implantiert werden. Auch ist ein hemmender Einfluß der ersten Geschwulst auf die zweite durch Nahrungsentziehung nicht nachweisbar.

Was nun die Rattengeschwülste angeht, so hat Loeb schon beobachtet, daß bereits inokulierte Tiere, mit demselben oder einem anderen Tumor nachgeimpft, neues Tumorstadium zeigen.

Ich kann diese Angaben in jeder Beziehung bestätigen. Bei Mäusen ist es mir stets gelungen, durch zweizeitige Impfung in Zwischenräumen von 5—28 Tagen an verschiedenen Stellen — Bauch und Rücken — Doppelimpfungen zu erzielen. Noch vor kurzem habe ich unter zwölf so geimpften Tieren drei Doppelimpfungen in zwölf Tage auseinanderliegender Impfung erzielt. Ähnliche Zahlen habe ich öfters erhalten, auch wenn ich zuerst mit einem so virulenten Tumor impfe, wie mir der zur Verfügung stehende, noch von Michaelis gezüchtete Stamm zeigt, der bis zu 90% Ausbeute gibt.

Aber auch bei den Ratten habe ich zu wiederholten Malen durch doppelte Impfung an verschieden mehr oder weniger auseinanderliegenden Tagen jedesmal Wachstum des Tumors beobachtet, und wenn ich die Zeit zwischen 1 und 5 Tagen variierte, habe ich sogar stets eine erheblich größere Impfausbeute gehabt, als bei einfacher Impfung, obwohl mein Rattentumor, was Proliferation und Wachstumsenergie anlangt, kaum hinter irgendeinem bekannten Mäusetumor zurücksteht. Es fehlt also, darin muß ich mich Hertwig und Poll anschließen, für den Begriff der atreptischen Immunität bisher an schlüssigen Beweisen.

b) Aktive und passive Immunisierung.

Es war nötig, der Frage der erworbenen Immunität die vorstehenden Betrachtungen zu widmen, weil nur, wenn man sie bejahen kann, alle unsere Immunisierungsversuche eine theoretische Grundlage haben, da wir ja durch die Versuche von Dungeners wissen, daß auch gegen Zellen Antikörper gebildet werden können. Was nun die passive Immunisierung anlangt, so sind darüber eigentlich nur wenige Tatsachen bekannt. Schon in seiner klassischen Arbeit über das transplantable Mäusecarcinom berichtet Jensen über solche Versuche. Er behandelte Kaninchen mit steigenden Mengen zerstoßener Krebsmassen und behandelte seine Tumormäuse mit dem so gewonnenen Kaninchenserum. Bei kleineren Tumoren beobachtete er Resorption des Tumors, bei größeren raschen Zerfall und tödliche Kachexie. Normales Kaninchenserum war ohne Wirkung. Da er spontanes Kleinerwerden so großer Geschwülste niemals beobachtete, so schließt er, wenn auch mit großer Zurückhaltung, daß es sich hier um spezifische Serumwirkung handelt. Auch Leyden und Blumenthal haben mit einem ähnlich dargestellten Serum bei Hunden Tumorheilungen erzielt. Meine eignen Versuche, auf diesem Wege ein Heilserum herzustellen, sind bisher fehlgeschlagen, allerdings ist die Zahl der Versuche zur endgültigen Beurteilung nicht zahlreich genug.

Anders steht es mit der aktiven Immunisierung. Gaylord, Clowes und Baeslack sahen, daß das Serum von Tieren, deren Tumor spontan resorbiert wurde, imstande ist, kleine Tumoren zur Resorption zu bringen und das Wachstum größerer zum vorübergehenden Stillstand zu bringen. Das Serum der geheilten Tiere besitzt aktiv immunisierende Eigenschaften. Daß es sich hier um wirkliche Immu

sierung handelt, ließ sich dadurch zeigen, daß sie bei einer wiederholten Nachimpfung der geheilten Tiere ein negatives Ergebnis hatten. Auch ich habe mit dem Blute von Tieren, deren Tumor zur spontanen Resorption kam, deutlich, das Wachstum hemmende Beeinflussung in einigen Fällen bei den Rattentumoren beobachtet. Doch sind die Beobachtungen noch zu wenig zahlreich, um darüber des Näheren schon jetzt berichten zu können.

L. Michaelis versuchte, durch mit Chloroform abgeschwächtes Tumormaterial Mäuse zu immunisieren, mit völlig negativem Erfolge, da weitere Impfungen angingen. Auch bei unserem Rattentumor ist, wie wir schon früher berichtet haben, eine Immunisierung mit abgeschwächtem Material nicht möglich gewesen. Wir haben Tumormassen eine Viertelstunde bei 46° erhitzt und dabei nicht nur beobachtet, daß aus dem so abgeschwächten Material Tumoren wuchsen, es ist uns sogar gelungen, bei solchen Tieren, die den Tumor nicht bekamen, durch Nachimpfung mit virulentem Material Tumoren zu erzeugen. Es ist das eine Beobachtung, die ich nach negativer Impfung mit vollvirulentem Material nur in so wenigen Ausnahmefällen machen konnte, daß ich dann an Versuchsfehler irgendwelcher Art denken muß. Auch $\frac{1}{2}$ stündige Erwärmung bei $39-43^{\circ}$ tötet nicht nur nicht die Tumorzellen, sondern macht auch nicht den geringsten Grad von Immunisierung. Die Tiere, die mit abgeschwächtem Material positiv geimpft waren, konnten bei einer Nachimpfung wieder mit positivem Erfolge geimpft werden, und auch die negativ geimpften Tiere waren nicht immun gegen weitere Impfungen mit virulentem Tumormaterial.

Einen anderen Weg schlug Ehrlich ein. Er hatte beobachtet, daß die hämorrhagischen Mäusetumoren nur in sehr seltenen Fällen sich weiterimpfen lassen. Diese Tumoren stellen demnach ein abgeschwächtes Virus dar, das Ehrlich zu Immunisierungszwecken gebrauchte. Es zeigte sich, das damit in $50-90\%$ eine Immunität gegen Impfungen mit sehr virulentem Material erzielt werden konnte. Diese Zahl konnte durch wiederholte Vorimpfung noch gesteigert werden. Die Wirkung trat schon sieben bis vierzehn Tage nach der Impfung ein und hält Wochen und Monate hindurch an. Auch Bashford bestätigte diese Versuche Ehrlichs, er erzielte mit Verimpfung hämorrhagischer Mäusetumoren eine relative Immunität. Dagegen konnte Liepmann auf diesem Wege keine Immunität erzielen. Wenn nun auch negative Versuche in diesem Falle keine Beweiskraft haben, so ist es doch auffallend, daß ich bei meinen Mäusetumoren durch Vorimpfung mit hämorrhagischen Geschwülsten ebenfalls kaum eine Andeutung von Immunität erzielen konnte. Für meinen Rattentumor war es mir nicht möglich, diese Versuche zu prüfen, weil mir andere Tumoren zu Immunisierungszwecken nicht zur Verfügung standen.

Ehrlich gibt nun an, daß es ihm auf diese Weise gelungen sei, nicht nur gegen Carcinom, sondern auch gegen das bei seinen Carcinomimpfungen entstandene Sarkom zu immunisieren. Es ist, wie Ehr-

lich betont, nicht nur gleichgültig, ob die Vorimpfung mit demselben oder einem anderen Geschwulststamm erfolgt, es ist auch ein immunisatorischer Effekt durch Vorimpfung von Sarkom gegen Carcinom, und umgekehrt, zu erzielen. Innerhalb dieses Rahmens besteht also eine Geschwulstpanimmunität. Nun ist allerdings Bashford zu anderen Resultaten gekommen. Ihm gelang es bei Impfungen mit Mischtumoren, bei bereits gegen Carcinom immunen Tieren doch den Sarkomanteil zum Wachstum zu bringen, es bestand hier also keine Panimmunität, und wie schon Haaland gezeigt hat, existieren hier also bei verschiedenen Mäusen nicht dieselben Wachstumsbedingungen für Carcinom und Sarkom.

Meine Erfahrungen sprechen für die Panimmunität.

Da mir kein Mäusesarkom zur Verfügung stand, kann ich lediglich über meinen Rattentumor berichten.

Ich konnte im vorigen Kapitel von der Entstehung sarkomatöser Tumoren nach Carcinomimpfungen bei Ratten Mitteilung machen. Auch hier konnte ich die Beobachtung machen, daß ein schon ziemlich groß gewordener Tumor wieder zurückging, ohne Eiterung, und ohne Spur zu hinterlassen. Diese Tiere sind gegen weitere Impfungen fast ausnahmslos immun, so wie ich das auch bei den Carcinomen beobachten konnte. Diese Immunität erstreckt sich also auf Impfungen sowohl mit Carcinom als auch mit Sarkom. Es spricht dies, wie auch Apolant für die im Frankfurter Institut angestellten Versuche mit Recht bemerkt, zugleich auch für die echte Tumornatur der von mir als Sarkome ausgesprochenen Geschwülste, „denn eine Immunität gegen Epithelzellen kann nicht auch gleichzeitig gegen einen körperlichen Parasiten gerichtet sein, der erst sekundär das Auftreten eines infektiösen Granuloms bewirken würde.“

Allein diese Immunität ist sogar noch viel weitgehender. Man könnte immer einwenden, daß diese aus der Carcinomimpfung entstandenen Sarkome gleichartig gewordene Zellen des gleichen Tieres sind, und so die Immunität sich schließlich gegen Zellen eines und desselben Tieres geltend macht. Dieser Einwand ist nicht stichhaltig; denn ich konnte die Panimmunität auch bei ganz verschiedenen Tumoren nachweisen. Alle die Ratten, welche mit meinem Rattencarcinom oder Sarkom geimpft wurden und entweder keine Tumorentwicklung zeigten, oder aber bei denen eine spontane Resorption des Tumors eintrat, sind auch gegen das mir von Jensen zur Verfügung gestellte Spindelzellensarkom aus Kopenhagen immun. Von 35 meiner negativ vorgeimpften Ratten hat bei einer Impfung mit Sarkom auch nicht eine einzige Tumorentwicklung gezeigt, während, auf normale Ratten verimpft, das Sarkom in ca. 90% anging. Ich kann demnach nach meinen Erfahrungen bei Ratten nur schließen, daß zwischen Carcinom und Sarkom in bezug auf Immunität Wechselwirkungen bestehen, deren Art uns allerdings noch unbekannt ist.

Nun ist in neuerer Zeit noch ein anderer Weg zur Immunisierung beschritten worden. Schöne hat zuerst gezeigt, daß durch Impfung

mit Mäuseembryonen ein gewisser Grad von Immunität erzielt wird, auch Bashford konnte durch Mäuseembryonenhaut gegen sein Plattenepithelcarcinom immunisieren. Nach Michaelis und Fleischmann ist eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige Immunität auch nach Vorbehandlung mit Mäuseleberzellen nachweisbar. Durch die Vorbehandlung mit Mäuseblut erzielte Bashford ebenfalls einen immunisatorischen Effekt. Durch Injektion von 0,3—0,5 Mäuseblut erreichte er einen erheblichen Grad von Immunität; von den so vorbehandelten Tieren, auch den hochempfindlichen jungen Tieren, zeigten nach 7—10 Tagen erfolgter Impfung nur 25% Tumorentwicklung gegen 68% bei den Kontrolltieren. Diese immunisatorische Wirkung ist aber an die Blutzellen gebunden, das Serum selbst ist ohne jede Wirkung. Es besteht also, wie schon von Schöne hervorgehoben wurde, auch im normalen Gewebe eine Schutzkraft gegenüber den Tumorzellen; die Fähigkeit zur Immunisierung ist keine auf das Tumorgewebe allein beschränkte Eigenschaft, sondern scheint eine allgemeine Wirkung der Körperzellen zu sein.

Diese durch normale Gewebelemente zu erzielende Immunität beobachtete ich auch bei den Rattentumoren. Nach Injektion von 0,8—1,0 normalen Rattenbluts konnte ich einen hohen Grad von Immunität sowohl gegen mein Rattentumor als auch gegen Jensens Sarkom erzielen. Während in den Kontrollimpfungen 70—80% schon nach 3 Wochen große Tumorentwicklung zeigten, konnte ich unter 25 vorbehandelten Tieren ca. 4 Wochen nach der Impfung bei keinem Tier einen deutlichen Tumor nachweisen, es handelt sich also um einen ganz evidenten Erfolg der zuerst von Bashford angewandten Blutimmunisierung. Erst später trat bei einzelnen Tieren eine Tumorentwicklung auf, die jedoch langsamer vor sich ging und sich nur bei ca. 35% der Tiere zeigte. Das gibt uns auch einen Fingerzeig, in welcher Richtung wir die bei den Geschwülsten beobachtete angeborene und erworbene Immunität zu suchen haben, sie ist offenbar auch eine Blutimmunität. Die Versuche, die ich in dieser Hinsicht angestellt habe, sind jedoch noch nicht abgeschlossen, so daß ich mir eine endgültige Stellungnahme noch vorbehalte.

Nun haben aber alle diese Immunisierungsversuche immerhin doch nur mit Zellen derselben Tierart einen Erfolg gehabt. Michaelis, Fleischmann und Pincussohn konnten beobachten, daß indifferente Mittel (Kuhmilch, chinesische Tusche) ohne jeden Erfolg blieben. Schöne sah nach Injektion von Menschencarcinom eine so geringe Abweichung gegen die Kontrollimpfung, daß er diese Immunisierung mit Recht als ohne Belang ansieht. Bashford hat nach Vorbehandlung mit Blut, Gewebe oder Carcinom fremder Tierarten (Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen) keine Geschwulstresistenz beobachtet. Nun hat Michaelis mit seinen Mitarbeitern versucht, mit dem uns zur Verfügung stehenden Rattentumor Mäuse zu immunisieren; wie er berichtet, ohne Erfolg. Ich war daher aufs höchste überrascht, als ich bei meinen erneuten dahingehenden Versuchen zu positiven Resultaten gekommen bin. Ich

kann nur annehmen, daß die von mir angewendete Methodik den positiven Erfolg erzielte. Michaelis hat die Mäuse in längeren Zwischenräumen vorbehandelt und erst nach einigen Wochen geimpft. Ich ging von einer anderen Methodik aus. Ich impfte die Mäuse mit Rattencarcinom und schon einige Tage später mit Mäusecarcinom. Ich verfüge über Beobachtungen an drei Impfserien. Die ersten beiden Serien, die ich ca. 10—14 Tage nach der Vorbehandlung impfte, zeigten eine Tumorentwicklung von 25—30% gegen 60% der Kontrolltiere. Ich ging nun mit der Zeit noch mehr herunter und impfte schon 5 Tage nach der Behandlung mit Rattencarcinom. Die Immunisierung war eine vollständige. Von 25 vorbehandelten, am Leben gebliebenen Mäusen zeigten 4 Wochen nach der Impfung 23 keine Spur von Tumorentwicklung, bei zweien war ein erbsgroßes Knötchen zu fühlen, über dessen Natur ich nichts aussagen kann. Von den 30 nicht vorbehandelten Kontrolltieren zeigten 26 zum Teil bis kirschgroße Tumoren, d. h. fast 90%. Diese Zahlen sind so schlagend, daß von zufälligen Ergebnissen keine Rede sein kann, ich sehe also in der Vorimpfung mit meinem Rattencarcinom den Grund für die Immunisierung. Auch bei dem umgekehrten Verfahren, Vorbehandlung der Ratten mit Mäusecarcinom, konnte ein wenn auch nicht so erheblicher Effekt erzielt werden. Nur waren die Zahlen hier kleiner. Bei den vorbehandelten Tieren zeigten z. B. unter 22 Tieren 10 Tumorentwicklung, also ca. 45%, während unter 14 Kontrolltieren 10 zum Teil Tumoren von unerheblicher Größe aufwiesen = 71%. Auch dies sind Zahlen, die ich nicht als durch zufällige Momente hervorgerufen ansehen kann, zumal sie sich bei öfterer Wiederholung des Versuches meistens in denselben Grenzen bewegten.

Worauf diese Immunität beruht, läßt sich nicht leicht entscheiden. Ich möchte nicht so weit gehen, auf diese Versuche hin allgemein gültige Folgerungen zu ziehen. Wir müssen diese Versuche fortsetzen, die in prinzipieller Bedeutung von höchstem Interesse sind, da sie auf eine gleiche ätiologische Beziehung für die Tumoren beider Tierarten hinweisen. Auf alle Fälle zeigen sie, daß die immunisatorische Kraft der Tumorzellen in diesen so nahe verwandten Rassen in engeren Beziehungen stehen als ihre gegenseitige Übertragungsfähigkeit, die mir trotz vielfacher Variierung des Versuches bisher niemals geglückt ist.

Wir sehen aus alledem, daß uns die experimentelle Forschung eine Reihe von Tatsachen aufgedeckt hat, die zu den schönsten Hoffnungen für die Zukunft berechtigen. Es gelang die experimentelle Erzeugung neuer bösartiger Geschwülste durch die Impfung mit Carcinom, es gelang ferner die aktive Immunisierung sowohl gegen Carcinom als auch Sarkom, die sich in bezug auf gegenseitige Immunisierungsfähigkeit vollkommen gleich verhalten. Damit ist der entscheidende Schritt nach vorwärts getan, der uns in der Pathologie und Therapie der bösartigen Tumoren weiterbringen wird.

VI. Die Pylorusstenose der Säuglinge.

Von

J. Ibrahim - München.

Literatur.

(Die mit * versehenen Arbeiten haben mir nicht im Original vorgelegen.)

1. Abel, W., Erster Fall von erfolgreicher Gastro-Enterostomie wegen angeborener Pylorushypertrophie bei einem achtwöchigen Säugling. Münchener med. Wochenschr. 1899, S. 1607.
2. Abt, Diskussion. Arch. of Ped. 1905, S. 732.
- 3.*Albers, Atlas der angeborenen chirurgischen Krankheiten, Tafel 29 (zit. nach Kuliga).
4. Arregger, E., Über Pylorusstenose im Kindesalter, bedingt durch Schleimhauthypertrophie. Diss., Zürich 1896.
5. Ashby, H., A case of congen. stenosis of the pylorus. Arch. of Ped. 1897, S. 498.
6. — Diskussion. Lancet 1902, II, S. 1693.
7. — Diskussion. Medico-Chirurg. Transact. London 1903, S. 507.
- 8.*— Sténose congénitale du pyloré. Traité d. maladies de l'enfance (Grancher et Comby) 1904, II, S. 178.
9. — Congen. pyloric stenosis. Lancet 1907, I, S. 439.
10. — Diskussion. Brit. med. journal 1907, I, S. 627.
11. Audry et Sarvonat, Retréissement congénital du pylore chez un nourrisson. Lyon médical 1905, Bd. 7, V. Pédiatrie pratique 1905, III, S. 200. Sem. méd. 1905, Bd. 12, VII.
12. Barling, Congenital pyloric stenosis. Brit. med. journal 1905, II, S. 1523.
13. Batten, F. E., A case of congenital hypertrophy of the pylorus in an infant; recovery; subsequent death from pneumonia. Lancet 1899, II, S. 1511.
14. Beardsley, H., Transact. of the New Haven med. assoc. 1788, zit. v. Osler Arch. of Ped. 1903, S. 355.
15. Bendix, B., Lehrbuch der Kinderheilkunde, 1903, S. 194.
16. — Pylorusverengerung, Pylorusstenose, Pylorusspasmus. Deutsche Klinik 1905, VII, S. 625.
17. Berkholz, A., Kasuistische Mitteilung zur Kenntnis der Pylorusstenose der Säuglinge. Monatsschr. für Kinderheilk. 1906, 5, S. 174.
18. Bernheim-Karrer. Über Pylorusstenose im Säuglingsalter. Korrespondenzbl. für Schweizer Ärzte 1904, S. 257.
19. Biedert, Ph., Die Kinderernährung im Säuglingsalter. 5. Aufl. 1905, S. 255.
20. Biedert-Fischl, Lehrbuch der Kinderheilk. 1902, S. 270.
21. Blackadder, A., Notes of a case of congenital hypertrophy with stenosis of the pylorus. Brit. med. journal 1901, I, S. 765.

22. Blaxland, J., A case of congenital hypertrophic stenosis of the pylorus: Treatment by gastric lavage with complete recovery. *Lancet* 1905, II, S. 826.
23. Bloch, C. E., Die angeborene Pylorusstenose und ihre Behandlung. *Hospitals-tidende* 1906, Nr. 5/6. *Jahrb. für Kinderheilk.* 1907, Bd. 65, S. 337.
24. Boas, Über hypertrophische Pylorusstenose. *Arch. für Verd. kr.*, 4, S. 47.
25. — Diskussion. *Deutsche med. Wochenschr.* 1901, Bd. 7, Nr. 13.
26. Bommers, *Med. Klinik* 1907, S. 1318.
- 27.*Bouffe de Saint-Blaise, Diskussion. *C. R. de la Soc. d'obstét, de Gyn. et de Paed.* 1904, S. 157.
28. Brauer, L., Diskussion. *Münchener med. Wochenschr.* 1903, S. 1359.
29. Braun, Diskussion. *Münchener med. Wochenschr.* 1901, S. 280.
30. Brissaud, Linite plastique. *Pylorotomie; guérison.* *Sem. méd.* 1900, S. 415.
- 31.*de Bruin-Kops, Een congenitale tumor pylori. *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.* 1896, II, S. 958. *Ref. Jahrb. f. Khk.* Bd. 49, S. 478.
32. de Bruin, Behandeling van stenosis pylori congenita. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.* 1906, II, Nr. 2.
33. Brunner, Zur chirurgischen Behandlung des Spasmus pylori und der Hyperchlorhydrie. *Beiträge zur klin. Chirurgie* Bd. 29, S. 520.
- 34.*Buchholtz, Pylorusstenose und Pylorospasmus. *Tidskr. f. d. Norske Laegeforening* 1905, Nr. 15/16.
35. Buchwald, Diskussion. *Allg. med. Zentralztg.* 1904, S. 543.
36. Burghard, F., Diskussion. *Lancet* 1902, II, S. 1693.
37. — Diskussion. *Medico Chir. Transact. London* 1903, S. 510.
38. — The surgical treatment of hypertrophic pyloric stenosis in infants. *Brit. med. journal* 1907, I, S. 627.
- 39.*Burnet, J., A case of infantile pylorospasma successfully treated. *Med. Times and Hosp. Gaz. London* 1907, Bd. 35, S. 279.
- 40.*Cariot, *Gaz. des mal. inf.* 1903, S. 49. *Ref. Arch. of Ped.* 1903, S. 547.
41. Carle und Fantino, Les sténoses pyloriques dans leurs rapports avec l'hyperchlorhydrie. *Sem. méd.* 1897, S. 269.
42. Carpenter, G., *Lancet* 1905, II, S. 1259.
- 43.*— Two cases of congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Rep. Soc. Study. Dis. Child.* 1906, Bd. 6, S. 27.
- 44.*— Congen. hypertrophic stenosis of the pylorus. *Med. Press and circular* 1906, S. 7. *Ref. Arch. of Ped.* 1907, S. 228.
- 45.*Carpenter and Mummy, *Brit. Journal of Diseases of Children* 1905, II, S. 408.
46. Carr, Diskussion. *Arch. of Ped.* 1901, S. 293.
47. Cautley, E., Congenital Hypertrophic stenosis of the pylorus. *Lancet* 1898, II, S. 1264. *Brit. med. journal* 1898, II, S. 1490.
48. — A case of congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Lancet* 1900, II, S. 256.
49. — Congenital stenosis of the pylorus. *Brit. med. journal* 1902, I, S. 1340.
50. — Diskussion. *Lancet* 1902, II, S. 1693.
51. — Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Lancet* 1904, I, S. 645.
52. — Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Brit. Journal of Children Diseases* 1904, S. 10.
- 53.**Brit. Journal of Children Diseases* 1905, S. 512.
54. — Congenital hypertrophy of the pylorus. *Lancet* 1906, I, S. 705.
55. — *Lancet* 1906, I, S. 908.
- 56.*— Three cases of congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Rep. Soc. Study Dis. Child.* 1906, VI, S. 34.
57. — Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus, *ibid.* S. 210.
58. — A discussion on congenital pyloric stenosis. *Brit. med. journal* 1906, II, S. 939.

59. Cautley, E., and Dent, Cl., Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus and its treatment by pyloroplasty. *Lancet* 1902, II, S. 1679 u. *Medico-Chirurg. Transact. London* 1903, S. 471.
60. Caw, J., and Campbell, R., Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus; pyloroplasty. *Brit. med. journal* 1904, I, S. 1483.
- 61.*Championnière, Diskussion. *C. R. de la Soc. d'Obstét. de Gyn. et de Paed.* 1904, S. 158.
62. Cheinisse, La sténose pylorique chez les nourrissons. *Sem. méd.* 1903, Nr. 32.
63. Cheney, H. W., Congenital pyloric stenosis: operation followed by recovery. *Arch. of Ped.* 1907, S. 146, u. *Illinois med. journal*, Februar 1907.
64. Cleveland, A., A case of congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Brit. med. journal* 1904, I, S. 1073.
65. Clogg, H. S., Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Practitioner* 1904, Bd. 73, S. 624.
66. Cnopf, J., Über angeborene Funktionsstörung des Verdauungsapparates. *Deutsche med. Wochenschr.* 1903, V.B. S. 158.
67. Coates, H., The treatment of a case of acute dilatation of the stomach. *Lancet* 1900, II, S. 1645.
68. Comby, J., Rétrécissement du pylore. *Arch. de méd. des enf.* 1899, S. 230.
69. Conitzer, Diskussion. *Münchner med. Wochenschr.* 1904, S. 233.
70. Cordua, Über Darminvagination im Kindesalter. *Mitteilungen aus den Hamburger Staatskrankenanstalten* 1897/1898, Bd. 6, S. 351.
- 71.*Crooks, *Arch. gén. de médecine* 1828.
72. Cullingworth, Case of cancer of the stomach in an infant five weeks old. *Brit. med. journal* 1877, II, S. 253.
73. Cunningham, J., The varying form of the stomach in man and the anthropoid ape, *Transact. of the Royal Soc. of Edinb.* Bd. 45, I.
74. Czerny, A., Diskussion. *Allg. med. Zentralztg.* 1904, S. 543.
75. — Zur Pylorusstenose. *Berliner klin. Wochenschr.* 1906, S. 1054.
- 76.*Dawosky, S., Hypertrophie des submukösen Zellgewebes am Pylorus eines 10 Wochen alten Kindes. *Caspers Wochenschr. für die ges. Heilkunde* 1842, Nr. 7, S. 105.
77. Delamare et Dieulafé, Estomac de nouveau-né à tendance biloculaire; hypertrophie de la couche moyenne de la tunique musculaire au niveau du pylore, du segment rétréci et de la grosse tubérosité. *Journal de l'anatomie etc.* 1906, Bd. 42, S. 624.
78. Demme, R., 19. Bericht über die Tätigkeit des Jennerschen Kinderspitals Bern 1882.
79. Dent, Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Brit. Journal of Children Diseases* 1904, Nr. 1.
80. — Diskussion. *Brit. med. journal* 1907, I, S. 627.
81. Dorning, J., Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus in an infant with report of a case. *Arch. of Ped.* 1904, S. 681.
82. Dupuy, Des sténoses pyloriques. *Arch. gén. de Méd.* 1895, S. 641.
83. Durante, Ipertrphia congenita del pilore. *Pediatrics* 1898, S. 169.
84. Duval, A., De la sténose congénitale du pylore chez les nouveau-nés. *Thèse de Paris* 1901.
85. Ehlers, H. W., Ein Fall von wahrscheinlich kongenitaler Hypertrophie der Ösophagusmuskulatur bei gleichzeitig bestehender kongenitaler hypertrophischer Pylorusstenose. *Virch. Arch.* 1907, Bd. 189, Heft 3.
86. Engel, H., Ein Fall von hypertrophischer Pylorusstenose im Säuglingsalter. *Diss., München* 1907.
- 87.*Evans, Diskussion. *Brit. Journal of Children Diseases* 1904, S. 38.
88. Feer, E., Diskussion. *Verhandl. der Gesellsch. für Kinderheilk.* Stuttgart 1906, S. 218.
89. Fenwick, W., The disorders of digestion in infancy and childhood. *London* 1897.

- 90.*Finizio, *Medicina italiana* 1907, Nr. 2.
91. Finkelstein, H., Über angeborene Pylorusstenose im Säuglingsalter. *Jahrb. für Kinderheilk.* 1896, Bd. 43, S. 105 u. *Berliner klin. Wochenschr.* 1897, S. 43.
92. Fisher, Th., Diskussion. *Brit. med. journal* 1900, II, S. 573.
93. Fisher, Th., and Neild, N., A case of congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. *Bristol Med. Chir. Journal* 1904, S. 123.
94. Fischer, L., und Sturmndorf, A., Hypertrophic pyloric stenosis in an infant ten weeks old with surgical report of gastroenterostomy. *Arch. of Ped.* 1906, S. 341.
95. Fischl, R., Diskussion. *Prager med. Wochenschr.* 1906, S. 251.
96. Fisk, A. L., Hypertrophic stenosis of the pylorus in infants. *Annals of surgery* 1906, Bd. 44, a. S. 1.
97. Fleiner, Diskussion. *Münchener med. Wochenschr.* 1903, S. 1359.
98. Fletscher, Congenital hypertrophy of the pylorus. *Transact. of the Path. Soc. London* 1899, S. 98.
- 99.*Flynn, O., Kongenitale Hypertrophie des Pylorus. *Austral. Med. Gaz.* Dezember 1902. Ref. *Münchener med. Wochenschr.* 1903, S. 1274.
100. Franke, F., Mitteilung eines Falles von Magenerweiterung bei einem Kinde. *Zentralbl. für Chirurgie* 1900, Beilage S. 70.
101. — Zur Behandlung der Pylorusstenose des Säuglinge. *Zentralbl. für Kinderheilkunde* 1904, S. 452.
102. — Diskussion. *Verhandl. der Gesellsch. f. Kinderheilk.* Stuttgart 1906, S. 217.
103. — Diskussion. *Münchener med. Wochenschr.* 1907, S. 1205.
104. Freund, W., Über Pylorusstenose im Säuglingsalter. *Mitteilungen aus den Grenzgeb. der Med. u. Chir.* 1903, Bd. 11, S. 309.
- 105.*Frölich, Th., Über Pylorusstenose bei Säuglingen. *Norsk Magazin for Laegevidenskaben* 1906, S. 1046. Ref. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1907, Bd. 66, S. 111.
106. Fuhrmann, E., Über die angeborene relative Pylorusstenose des Säuglings. *Jahrb. für Kinderheilk.* 1907, Bd. 66, S. 329 u. *Vratch* 1907, Nr. 11.
107. Gallant, E., Diskussion. *Arch. of Ped.* 1903, S. 624 u. *Med. Rec.* 1903, II, S. 235.
108. Ganghofner, Diskussion. *Prager med. Wochenschr.* 1906, S. 251.
109. Gardner, W., A case of hypertrophic stenosis of the pylorus in an infant. Recovery without operation. *Lancet* 1903, I, S. 100.
- 110.*Garrod, A., Pyloric obstruction in infants. *Clinical Journal London*, 6. Okt. 1906.
111. Gauilleur l'Hardy, A., Traitement médicamenteux du spasme pylorique chez les nourrissons. *Gaz. des hop.* 1907, Bd. 80, S. 557.
112. Gernsheim, Diskussion. *Verhandl. der Gesellsch. für Kinderheilk.* Dresden 1907, S. 416.
113. Gilbridge, J., Congenital stenosis of the pylorus. *New York Med. Journal* 1907, I, S. 982.
- 114.*Giles, A., *Australas. Med. Gaz.* 20. August 1904. Ref. bei Clogg.
115. Gillot, De la sténose congénitale du pylore chez les nourrissons. *Thèse de Paris* 1900.
- 116.*Goodhart, *Diseases of Children*, 7. Aufl., S. 139.
- 117.*Goodrich, J. U., Surgical treatment of stenosis of Pylorus. *Journal of the Minnesota State Med. Soc.* 1907, I. Bd. 15. Ref. *Journal of the Am. Med. Assoc.* 1907, I, S. 550.
- 118.*Graanboom, Jets over aangeb. pylorusstenose by den zuigeling naar aanleiding van en waargenomen geval. *Heringneringsbundel Leiden* 1902, S. 139. Ref. *Monatsschr. für Kinderheilk.*, Bd. 1, S. 176.
119. — Diskussion. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1906, II, Nr. 2.
120. Gran, Chr., Bemerkungen über die Magenfunktionen und die anatomischen Veränderungen bei angeborener Pylorusstenose. *Jahrb. für Kinderheilk.* 1896, Bd. 43, S. 118.

121. Greef, W., Pyloric stenosis in infants. *Med. Rec.* 1903, II, S. 235.
— Pyloric stenosis in infants. *Med. Rec.* 1904, II, S. 334.
122. Griffith, Cr., A case of stenosis of the pylorus in an infant. *Arch. of Ped.* 1905, S. 721.
123. Grisson, H., Deutsche med. Wochenschr. 1893, S. 847.
124. — Hyperemesis lactentium und kongenitale Pylorusstenose durch Operation geheilt. *Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie* 1904, Bd. 75, S. 107.
125. Grüneberg, Münchner med. Wochenschr. 1901, S. 2146.
126. Guillemot, Hypertrophie congénitale du pylore. *Revue mens. des mal. de l'enf.* 1907, Bd. 25, S. 516.
127. Guthrie, L., An infant four months old with dilatation of the stomach. *Arch. of Ped.* 1903, S. 51.
- 128.*Guthrie and Murray, Rep. soc. for study of diseases in children Vol. III. Ref. bei Clogg.
199. Habershon, Spasmodic contraction of the pylorus. *Lancet* 1903, I, S. 587.
130. Hammer, Zur Kasuistik der kongenitalen Darmokklusionen. *Prager med. Wochenschr.* 1895, S. 353.
131. — Ein weiterer Fall von kongenitaler Magenokklusion. *Prager med. Wochenschr.* 1899, S. 25.
132. Hansy, Ein Fall von angeborener stenosierender Pylorushypertrophie. *Wiener klin. Wochenschr.* 1900, S. 232.
133. — *Zentralbl. für Chirurgie, Beilage* 1900, S. 124.
134. Harper, J., and Harper, J. R., Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus with an account of a case successfully treated without operation. *Lancet* 1905, II, S. 503.
135. Hecker, R., u. Trumpp, J., Atlas und Grundriß der Kinderheilkunde. München 1905, S. 399.
136. Henschel, H., Über Magenerweiterung im Säuglingsalter. *Arch. f. Kinderheilk.* 1891, Bd. 13, S. 32.
137. Herrmann, Diskussion. *Arch. of Ped.* 1901, S. 293.
— Diskussion. *Arch. of Ped.* 1906, S. 387.
138. Heubner, O., Diskussion. *Berliner klin. Wochenschr.* 1897, S. 43.
139. — Diskussion. *Deutsche med. Wochenschr.* 1901, V. B., S. 98.
140. — *Lehrbuch der Kinderkrankheiten I*, 1903, S. 208.
141. — Über Pylorospasmus. *Therapie d. Gegenwart* 1906, S. 433 und *Verhandl. der Gesellsch. f. Kinderheilk., Stuttgart* 1906, S. 213.
- 142.*Hilsum, *Medisch Weekblad*, 4. Febr. 1905 (cit. von de Bruin).
143. — Diskussion. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1906, II, Nr. 2.
144. Hirschsprung, H., Fälle von angeborener Pylorusstenose, beobachtet bei Säuglingen. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1888, Bd. 28, S. 61.
- 145.*— Stenosis pylori congenita, *Hospitalstidende* 1901, S. 1169. (Ref. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1901, Bd. 55, S. 596.)
146. van der Hoeven, Diskussion. *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.* 1906, II, Nr. 2.
147. Hofmann, Diskussion. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1903, Bd. 57, S. 481.
148. — Diskussion. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1905, Bd. 62, S. 723.
149. Holt, E., Diskussion. *Arch. of Ped.* 1904, S. 690 und *Arch. of Ped.* 1905, S. 731.
150. Hutchison, R., Diskussion. *Brit. med. journal* 1906, II, S. 949 u. 1907, I, S. 628.
151. — Ein Beitrag zur Behandlung der angeborenen Pylorusstenose. *Internat. Med. Revue* 1907, S. 15.
152. — Diskussion. *Brit. med. journal* 1907, I, S. 627.
153. Ibrahim, J., Vorstellung eines Falles von kongenitaler Pylorusstenose. *Münchner med. Wochenschr.* 1903, S. 1359.
154. — Die angeborene Pylorusstenose im Säuglingsalter. Berlin, S. Karger, 1905.
155. — Die interne Behandlung der angeborenen Pylorusstenose im Säuglingsalter. *Münchner med. Wochenschr.* 1905, S. 674.
156. — Angeborene Pylorusstenose bei einem 1½-jährigen Kinde. *Münchner med. Wochenschr.* 1905, S. 1705.

157. Hutchisson, R., Diskussion. Verhandl. der Gesellsch. f. Kinderheilk. 1906, S. 216.
158. Jollasse, Angeborene Pylorusstenose. Münchn. med. Wochenschr. 1907, S. 1205.
159. Jordan, M., Diskussion. Münchner med. Wochenschr. 1903, S. 1359.
- 160.*Jonnesco, *Traité d'anatomie humaine* von Poirier 1895.
161. Kausch, Bergmann u. Bruns Handbuch der praktischen Chirurgie, 3. Aufl. 1907, Bd. 3, S. 262.
- 162.*Keefe, Providence med. journal 1906, Bd. 7, S. 104.
163. Kehr, H., Bericht über einen gastroenterostomierten Fall. Zentralbl. f. Chir. 1900, Beil., S. 124.
164. Kerley, Diskussion. Brit. med. journal 1906, II, S. 950.
165. Kimball, R., und Hartley, Fr., Hypertrophic stenosis of the pylorus in an infant eight weeks old. Operation. Recovery. Arch. of Ped. 1907, S. 207.
166. Knöpfelmacher, W., Hyperchlorhydrie im Säuglingsalter, Wiener klin. Wochenschr. 1900, Nr. 51 und 1901, Nr. 2.
167. Kohn, B., Hypertrophic stenosis of the pylorus. American Medicine 1906, Bd. 12, S. 95.
- 168.*Koplik, H., Diseases of Infancy and Childhood 1903.
169. Köppen, A., Der Pyloruskrampf im Säuglingsalter. Wiener klin. Rundschau 1901, Nr. 9ff. und Diss. Bonn 1902.
170. Kuliga, P., Zur Genese der kongenitalen Dünndarmstenosen und Atresien. Zieglers Beitr. 1903, Bd. 33, S. 481.
171. Lamm, Diskussion. Jahrb. f. Kinderheilk. 1903, Bd. 57, S. 481.
172. Landerer, H., Über angeborene Stenose des Pylorus, Diss. Tübingen 1879.
173. Lange, Über stenosierende Pylorushypertrophie im Säuglingsalter. Münchner med. Wochenschr. 1901, S. 280.
174. Langemak, O., Spastische Erkrankungen des Magendarmtractus. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. 1902, Bd. 5, S. 405.
175. Langstein, L., Die Ernährung gesunder und kranker Säuglinge mit gelabter Kuhmilch. Jahrb. f. Kinderheilk. 1902, Bd. 55, S. 93.
176. — Die Eiweißverdauung im Magen des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906, Bd. 64, S. 147.
177. Larkin, J. H., A report of two cases of hypertrophic stenosis of the pylorus. Proceed. New York Path. Soc. 1901, S. 79.
178. Lebert, Die Krankheiten des Magens. Tübingen 1878, S. 525.
179. Leclerc, Sténose du pylore chez un enfant de 16 ans. Pyloroplastie. Lyon méd. 1900, Bd. 94, S. 269 und Diskussion.
- 180.*Lendon, Austral. Med. Gaz. 1902. (Zit. von Shaw und Elting.)
181. Lennander, Akute Magenerweiterung bei angeborenem (?) zu engem Pylorus und Drehung der distalen zwei Drittel des Dünndarms. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1907, Bd. 85.
- 182.*Lepage, Diskussion. C. R. de la soc. d'Obst. de Gyn. et de Paed. 1904, S. 155.
183. Lesshaft, P., Atresie des Pylorus bei einem Neugeborenen. (Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 1885, Bd. 22, S. 264.)
- 184.*Little, H. M., und Helmholtz, H. F., Situs transversus and atresia of the pylorus. J. Hopkins Hosp. Bull. Juli 1905. (Ref. in Med. Chronicle, Bd. 43, S. 55.)
185. Löbker, Bericht über zwei operierte Fälle von angeborener Pylorusstenose. Zentralbl. f. Chir. 1900, Beil., S. 70.
186. — Diskussion. Zentralbl. f. Chir. 1901, Beil., S. 93.
187. Loew, E., Über angeborene Pylorusstenose. Ther. d. Gegenw. 1905, S. 384.
- 188.*Looft, C., Über spastische Pylorushypertrophie der Säuglinge. Medicinsk Revue 1904, S. 185, (Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906, Bd. 64, S. 238.)
- 189.*Lyman, C. B., Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. Colorado Med. 1907, Bd. 4, S. 244.
- 190.*Mackay, Intercolon. med. Journal of Austr. 1903. (Zit. bei Clogg.)

191. Magnus - Alsleben, [E., Adenomyome des Pylorus. Virchows Arch., Bd. 173, S. 137.
192. Maier, R., Beiträge zur angeborenen Pylorusstenose. Virchows Arch. 1885, Bd. 102, S. 221.
193. Makins, Diskussion. Brit. med. journal 1907, I, S. 628.
194. Marcuse, P., Arch. f. Kinderheilk., Bd. 42, S. 158/9.
195. Marx, Über angeborene Pylorusstenose im Säuglingsalter. Münchner med. Wochenschr. 1906. S. 188.
196. — und Reizenstein, Diskussion. Deutsche med. Wochenschr. 1903. V.B., S. 158.
197. Mayer, Die Fortschritte in der Pathol. u. Ther. der kindlichen Verdauungsorgane 1905, S. 10.
- 198.*Maygrier et Jeannin, Occlusion congénitale de la région pylorique. Bull. de la Soc. d'Obst. de Paris, 19. IV. 1900.
199. Maylard, E., Congenital narrowness of the pyloric orifice a cause of chronic gastric disease in the adult. Brit. med. journal 1904, I, S. 416.
200. — and Anderson, J., A case of congenital hypertrophic stenosis of the pylorus in the adult. Lancet 1904, II, S. 1709.
- 201.*Medin, Verh. d. 11. Kongr. d. Schwed. Ärzte 1902, S. 68. (Zit. v. Wernstedt.)
202. Meltzer, S. J., On congenital hypertrophic stenosis of the pylorus in infants. Med. Rec. 1898, II, S. 253.
- 203.*Méry et Guillemot, Dyspepsie gastrique avec spasme du pylore chez les nourissons. C. R. Soc. d'Obst. de Gyn. et de Paed. 1904, S. 149.
204. Meusnier, R., Des symptômes de rétrécissement pylorique au cours des troubles digestifs des nourissons. Thèse de Paris 1905.
205. Meyer, Ludw. F., Über den Tod bei der Pylorusstenose der Säuglinge. Monatsschr. f. Kinderheilk., Bd. 6, 1907, S. 75.
- 206.*v. Mikulicz und Kausch, Handbuch der prakt. Chir. 1903, III, S. 290.
207. Miller, R., u. Willcox, W. H., On some gastric conditions in wasted infants, with special reference to hypertrophic pyloric stenosis. Lancet 1907, II, S. 1671.
208. de Monchy, Diskussion. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1906, II, Nr. 2.
209. Monnier, E., Über angeborene Pylorusstenose im Kindesalter und ihre Behandlung. Diss. Zürich 1900 und Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1901.
210. Monti, A., Die Erkrankungen der kindlichen Verdauungsorgane. Wiener Klinik 1897, Bd. 23.
211. — Verdauungskrankheiten der Säuglinge. Berlin und Wien 1908, S. 300 ff.
212. Moore, N., Diskussion. Lancet 1898, II, S. 1264.
- 213.*Morison, R., The soc. f. Study of Disease in Children. 20. XI. 1903.
- 214.*— Brit. Journal of Child. Dis. 1904, S. 38.
215. — A case of congenital hypertrophic stenosis of the pylorus in which pyloroplasty was unsuccessfully performed. Lancet 1904, II, S. 1782.
216. Morse, L., Diskussion. Arch. of Ped. 1904, S. 689 und Arch. of Ped. 1905, S. 731.
217. — A case of pyloric spasm in an infant. Boston med. and surg. journal 1906, II, S. 343.
218. Morse, J. L., and Murphy, Fr. T., A case of pyloric stenosis in infant. Boston med. and surg. journal 1905, II, S. 489.
219. Moynihan, B. G. A., Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. Med. News 1903, S. 780.
220. Müller, Erik, Beiträge zur Anatomie des menschlichen Foetus. K. Svenska Vetenskaps, Ak. Handl. 1897, Bd. 29, Nr. 2.
221. Munro, J. C., Operations of the stomach with report of cases. Boston med. and surg. journal 1904, II, S. 189.
- 222.*Murdock, Transact. Medico-Chir. Soc. of Edinb. 1905.
223. Murray, Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. Lancet 1903, I, S. 266.
224. Mya, Pylorusstenose und Sanduhrmagen nach foetaler Peritonitis. Monatschrift f. Kinderheilk. 1906, Bd. 4, S; 341.

225. Nauwerck, Ein Fall von hypertrophischer Stenose des Pylorus mit hochgradiger Magenerweiterung. Deutscher Arch. f. klin. Med., Bd. 21.
226. Neale, Case of malformation of stomach. Lancet 1884, I, 7. Juni.
227. Neild, N., Two cases of spasm. with hypertrophy of the pylorus in infants cured with opium. Lancet 1905, II, S. 1543.
228. — Hypertrophy of the pylorus in adults and its treatment by opium. Practitioner 1907, I, Bd. 78, S. 650.
229. Neumann, H., Über die Behandl. der Kinderkrankheiten. Berlin 1903, S. 129.
230. Neurath, R., Die angeborene (hypertropische) Pylorusstenose. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. 1899, Bd. 2, S. 696.
231. Nicoll, J. H., Congenital hypertrophic stenosis of pylorus; with an account of a case successfully treated by operation. Brit. med. journal 1900, II, S. 571.
232. — Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. Brit. med. journal 1904, II, S. 1148.
- 233.* — Several patients from a further series of congenital obstruction of the pylorus treated by operation. Glasgow med. journal, April 1906. (Ref. Zentralbl. f. Chir. 1906, S. 685.)
- 234.*Nordgren, Ein Fall von kongenitaler spastischer Pylorushypertrophie. Nord. Med. Ark. 1902, II, H. 3, Nr. 16.
235. Osler, Lancet 1903, I, S. 1049 und Arch. of Ped. 1903, S. 355.
236. Paffenholz, Diskussion. Jahrb. f. Kinderheilk. 1903, Bd. 57, S. 481 und 1905, Bd. 62, S. 723.
237. Pariset, Du pylorospasme essentiel de l'enfance. Thèse de Lyon 1901.
238. Partsch, Diskussion. Allg. med. Zentralztg. 1904, S. 543.
239. Paterson, J., Gastric surgery (Infantile hypertrophic stenosis of the pylorus). Lancet 1906, I, S. 577.
240. — Lancet 1906, II, S. 1243.
- 241.*Pauli, De ventriculi dilatatione. Frankfurt a. M. 1839.
- 242.*Peden, A case of congenital stenosis of the pylorus in an infant. Glasg. med. journal 1889, S. 416.
243. Peiser, J., Über das habituelle Erbrechen der Säuglinge („Speikinder“). Berliner klin. Wochenschr. 1907, S. 919.
- 244.*Penn, K., Transact. Glasgow. path. soc. 13. V. 99. (Zit. Lancet 1900, I, S. 758.)
245. Pepper, W., Diseases of the stomach, in Keatings Cyclop. of the Diseases of Children. Supplement. 1901, S. 653.
246. Pfaundler, M., Über Magenkapazität im Kindesalter. Wiener klin. Wochenschrift 1897, S. 961.
247. — Über Magenkapazität und Gastrektasie im Kindesalter. Biblioth. medica. 1898, D. 1, Heft 5.
248. — Zur Frage der sogenannten kongenitalen Pylorusstenose und ihrer Behandlung. Wiener klin. Wochenschr. 1898, S. 1025.
249. — Notiz zur Arbeit Torkels. Virchows Arch., Bd. 181, S. 199.
250. — Demonstrationen über kongenitale Pylorusstenose. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. 1905, S. 257.
251. — Pylorusstenose im Säuglingsalter. Pfaundler-Schloßmanns Handbuch der Kinderheilk. 1906, Bd. 2, S. 181.
252. — Diskussion. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906, Bd. 64, S. 487.
253. — Diskussion. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. 1906, S. 218.
- 254.*Pinard, Diskussion. C. R. de la Soc. d'Obst. de Gyn. et de Paed. 1904, S. 157.
255. Pinatelle, Deux observations de névrose du pylore. Gaz. des Hop. 1903, S. 21.
256. Pitt, N., Hypertrophy of the pylorus in an infant 7 weeks old. Transact. of the Path. Soc. London 1892, S. 63.
257. Ponfick, Über Pylorospasmus. Allg. med. Zentralztg. 1904, S. 543.
- 258*Pool, B. G., Case of congenital (?) hypertrophy of Pylorus. Washington. Med. Annals Nov. 1907.

259. Pritchard, E., Hypertrophic pyloric stenosis in infancy. Arch. of Ped. 1900, S. 241.
260. Putnam, Ch. P., Report of a case of pyloric hypertroph. Brit. med. journal 1906, II, S. 948.
261. Ramsay, W. R., Pyloric stenosis in infants with report of two cases. St. Paul Med. Journal 1906, S. 717.
- 262.*— Stenosis of pylorus in infants. Journal of the Minnesota State Med. Soc., 15. I. 1907. (Ref. Journal of the Am. Med. Assoc. 1907, I, S. 550.)
263. Reinach, Ein Fall von spastischer Pylorusstenose. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906, Bd. 64, S. 487.
264. Reizenstein, Diskussion. Deutsche med. Wochenschr. 1903, V.B., S. 158.
265. Rensburg, Diskussion. Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 62, S. 723.
266. Réti, A., Über kongenitale Pylorusstenose im Säuglingsalter. Diss. Zürich 1904.
- 267.*Retzius, A., Bemerkungen über d. Antrum pylori bei Menschen und einigen Tieren. Müllers Arch. 1857.
268. Rey, Diskussion. Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 62, S. 723.
- 269.*Rice, J. H., Congenital stenosis of the pylorus. Illinois med. journal 1907, Bd. 11, S. 528.
270. Richard, Syndrome de la sténose du pylore chez les nourrissons. Thèse de Paris 1905.
271. Riviere, Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. Lancet 1902, II, S. 1750.
272. Rob, J. W., A case of congenital hypertrophy of the pylorus. Lancet 1906, I, S. 1751.
273. Robertson, M. Gr., Hypertrophic pyloric stenosis in the infant. Ann. of Surg. 1905, S. 201.
274. Robson, M., Three lectures on the surgery of the stomach. Lancet 1900, I, S. 758.
275. Robson and Moynihan, Diseases of the stomach. (Zit. v. Maylard.)
276. Rogers, J., Specimen of pyloric stenosis from a child eleven weeks old. Arch. of Ped. 1906, S. 387.
277. — Annals of Surgery. Jan. 1906.
278. — and Howland, J., Hypertrophic stenosis of the pylorus. Operation. Recovery. Arch. of Ped. 1906, S. 190.
279. Rohn, Demonstration eines Falles von kongenitaler hypertrophischer Pylorusstenose. Prager med. Wochenschr. 1906, S. 251.
280. Rolleston, Diskussion. Lancet 1898, II, S. 1364, und 1902, II, S. 1693.
281. — Diskussion. Medico-Chir. Transact. London 1903, S. 511.
282. — H. D., and Hayne, L. B., A case of congenital hypertrophy of the pylorus. Brit. med. journal 1898, I, S. 1070.
283. — and Cr. Atkins, A case of congenital hypertrophy with stenosis of the pylorus. Brit. med. journal 1900, II, S. 1768.
284. Romme, R., Existe-t-il chez le nourrisson une sténose avec hypertrophie congénitale du pylore? Revue mens. des mal. de l'enf., März 1899, und Gaz. hebd. de méd. et de chir., März 1899.
285. Rommel, Diskussion. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. 1906, S. 218.
286. Rosenheim, Th., Über stenosierende Pylorushypertrophie bei einem Kinde. Berliner klin. Wochenschr. 1899, S. 308 und 703.
287. Rosenhaupt, H., Diskussion. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. 1906, S. 218.
288. — Zur Pathologie und Therapie des Pylorospasmus der Säuglinge. Wiener klin. Wochenschr. 1907, S. 160.
289. Rotch, M., Diskussion. Arch. of Ped. 1904, S. 690, und 1905, S. 732.
290. — and Ladd, M., Two operative cases of pyloric stenosis in infants. Arch. of Ped. 1905, S. 725.
291. — and Morse, J. L., Stenosis of the pylorus in infancy. Boston med. and surg. journal 1907, I, S. 854, und 1907, II, S. 19.

- 292.*Salmon, J., Pylorusstenose im Kindesalter. (Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1903, S. 746.)
293. Sarvonat, Fr., Le rétrécissement congénital hypertrophique du pylore chez le nouveau-né. Thèse de Lyon 1905.
294. Saunders, Congenital hypertrophic pyloric stenosis. Med. News 1901, S. 929.
295. — Congenital hypertrophic pyloric stenosis. Arch. of Ped. 1902, S. 241.
296. Schelble, Demonstr. eines Säuglingsmagens mit angeborener Pylorusstenose. Münchner med. Wochenschr. 1906, S. 1938.
297. Schitomirsky, J., Beitrag zur Behandlung der Pylorusverengung im Säuglingsalter durch künstliche Ernährung. Diss. Berlin 1906.
298. Schmidt, J. J., Die Pylorusstenose der Säuglinge. Münchner med. Wochenschrift 1905, Nr. 7.
299. — M., Über Hyperemesis lactentium, ihr Verhältnis zur „kongenitalen Pylorusstenose“ bzw. dem Pylorospasmus und ihre chirurgische Heilbarkeit durch Überdehnung des Pylorus. Arch. f. klin. Chir. 1901, Bd. 63, S. 976.
300. — Zentralbl. f. Chir. 1905, S. 265.
301. Schmilinsky, Diskussion. Münchner med. Wochenschr. 1907, S. 1206.
302. Schotten, E., Die angeborene Pylorusstenose der Säuglinge. Volkmanns Vortr. 1904, Nr. 368.
303. Schuld, Diskussion. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1906, II, Nr. 2.
304. Schultze, Proceed. of the New York Path. Soc. 1901, S. 80.
305. Schwyzer, A case of congenital hypertrophy und stenosis of the pylorus New York med. Journal 1896, S. 674, und New Yorker med. Monatsschr. 1896, S. 379.
306. — New Yorker med. Monatsschr. 1895, S. 195.
307. — A case of congenital hypertrophy und stenosis of the pylorus. New York med. Journal 1897, S. 726 und New Yorker med. Monatsschr. 1897.
308. Scudder, Ch. L., Stenosis of the pylorus in infancy. Boston med. and surg. journal 1905, II, S. 494.
309. — Stenosis of the pylorus in infancy. The report of a second case successfully operated upon. Remarks. — Boston med. and surg. journal 1906, I, S. 208.
310. — Stenosis of pylorus in infancy. Boston med. and surg. journal 1907, II, 5. Sept.
311. — und Quinby, W. C., Stenosis of the pylorus in infancy. The Journal of the Amer. Med. Assoc. 1905, I, Bd. 44, S. 1665.
312. Seefisch, G., Operativ geheilter Fall von stenosierender Pylorushypertrophie bei einem Kinde. — Zentralbl. f. Chir. 1904, Beil., S. 81.
313. — Angeborene Pylorusstenose. Encyclop. Jahrb. d. ges. Heilk. 1907, S. 498.
314. Selter, P., Zwei Fälle von kongenitaler Pylorusstenose. Jahrb. f. Kinderheilk. 1903, Bd. 57, S. 481.
315. — Diskussion. — Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 62, S. 723.
316. Senator, Diskussion. — Berliner klin. Wochenschr. 1897, S. 43.
- 317.*Shaw, F. W., Congenital hypertrophic stenosis of the pylorus. Brooklyn med. journal 1903, S. 211 (Ref. Arch. of Ped. 1903, S. 703.)
318. Shaw, L. K., and Elting, A. W., Pyloric stenosis in infancy. Report of a case Gastroenterostomy. Recovery. Arch. of Ped. 1904, S. 892, und Alban med. Annal. 1905, S. 19.
- 319.*Sheffield, H. B., Congenital stenosis of the pylorus. The Postgraduate 1907, Aug.
320. Siegert, F., Erfahrungen mit der nach v. Dungern gelabten Vollmilch bei der Ernährung des gesunden und kranken Säuglings., Münchener med. Wochenschr. 1901, S. 1164.
321. — Diskussion. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. 1906, S. 217 und 1907, S. 416.
322. Simmonds, M., Verh. d. path. Gesellsch. 1906, S. 247.
323. — Diskussion. Münchener med. Wochenschr. 1907, S. 1206.
324. — Über Form und Lage des Magens unter normalen und abnormen Bedingungen. Jena 1907.

325. Simonsohn, A., Pylorusstenose bei Neugeborenen. Diss. Greifswald 1903.
326. Simson, Diskussion. Arch. of Ped. 1903, S. 52.
327. Sonnenburg, Vorstellung eines Knaben, an dem die Pyloroplastik vorgenommen wurde. Zentralbl. f. Chir. 1898, I, S. 25.
- 328.*Sons, Gaz. méd. de Paris 1859. (Zit. von Gillet.)
329. Soutworth, Th. S., Congenital stenosis (spasmodic) of the pylorus. Recovery. Arch. of Ped. 1901, S. 1.
330. Spiegel, Diskussion. Jahrb. f. Kinderheilk. 1905, Bd. 62, S. 723.
331. Stamm, C., Über Pylorusstenose im Säuglingsalter. Arch. f. Kinderheilk. 1904, Bd. 38, S. 175.
332. Stern, C., Über Pylorusstenose beim Säugling, nebst Bemerkungen über die chirurgische Behandlung. Deutsche med. Wochenschr. 1898, S. 601.
333. — Zur Frage der sogenannten Pylorusstenose und ihrer Behandlung. Wiener klin. Wochenschr. 1898, S. 1024.
334. — Demonstration zur Frage der Pylorusstenose. — Zentralbl. f. Chir. 1898, S. 153.
335. Stiles, H., Diskussion. Brit. med. journal 1900, II, 22. Dez.
336. — Diskussion. Lancet. 1902, II, S. 1693.
337. — Diskussion. Medico-Chirurg. Transact. London 1903, S. 509.
338. — Pyloric stenosis in infants. Brit. med. journal 1906, II, S. 943.
339. Still, G. F., Congenital hypertrophy of the pylorus. Transact. of the Path. Soc. London 1899, I, S. 86.
340. — Three cases of congenital hypertrophy of the pylorus. Brit. med. journal 1899, I, S. 340.
341. — Diskussion. Lancet 1902, I, S. 1340.
342. — Diskussion. Medico-Chirurg. Transact. London 1903, S. 510.
343. — On the diagnosis and treatment of hypertrophy of the pylorus in infants. Lancet 1905, I, S. 632.
344. — Diskussion. Brit. med. journal 1907, I, S. 628.
345. Sutherland, G. A., The medical treatment of congenital pyloric stenosis. Lancet 1907, I, S. 725.
- 346.*Tanlongo Tamajo, Ein Fall von spastischer Pylorusstenose mit starker Gastrektasie. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1906, Bd. 5, S. 248.
- 347.*Thompson, G. F., Congenital hypertrophic pyloric stenosis of infants. Surg. Gyn. and Obst. 1906, Okt. (Ref. Amer. journal of obstetrics and diseases of women and children 1907, I, S. 880.
348. Thomson, J., Congenital hypertrophy of the pylorus and stomach. Brit. med. journal 1895, II, S. 711.
349. — On two cases of congenital hypertrophy of the pylorus and stomach wall. Edinb Hospital Reports 1896, Bd. 4, S. 116.
350. — Congenital hypertrophy of the pylorus and stomach wall. Lancet 1897, I, S. 1416.
351. — On congenital gastric spasm. Scott. med. and surg. journal 1897, I, S. 511.
352. — Diskussion. Brit. med. journal 1900, II, S. 571.
353. — On defective coordination in utero as a probable factor in the causation of certain congenital malformations. Brit. med. journal 1902, II, S. 678.
354. — Diskussion. Lancet 1902, II, S. 1693.
355. — Diskussion. Medico-Chirurg. Transact. London 1903, S. 507.
356. — On hypertrophy of the pylorus in infants and its medical treatment. Scott. med. and surg. journal 1905, II, S. 456.
357. Tilger, A., Über die stenosierende Pylorushypertrophie. Virchows Arch. 1893, Bd. 132.
358. Timmer, Diskussion. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1906, II, Nr. 2.
359. Tobler, L., Beobachtungen über die Zusammensetzung des Mageninhalts bei kongenitaler Pylorusstenose. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk. 1907, S. 411.
- 360.*Torian, O. N., Infantile hypertrophic stenosis of the pylorus. Indiana med. journal 1907, Aug.

361. Torkel, Die sogenannte kongenitale Pylorushypertrophie eine Entwicklungsstörung. *Virchows Arch.*, Bd. 180.
362. Townsend, Ch. N., A case of pyloric stenosis in an infant. *Boston med. and surg. journal* 1904, I, S. 154.
363. — and Scudder, Ch. L., A case of pyloric stenosis in an infant fourteen days old. Operation. Recovery. *Boston med. and surg. journal* 1905, II, S. 669.
364. Trantenroth, Über die Pylorusstenose der Säuglinge, *Mitteil. a. d. Grenzgeb. der Med. und Chir.* 1902, Bd. 9, S. 724.
- 365.*Turtle, Diskussion. *Brit. journal of childr. diseases* 1904, S. 38.
366. Uffenheimer, A., Fall von spastischer Pylorusstenose. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 1907, Bd. 6, S. 163.
367. v. Valzah and Nisbet, *Diseases of the stomach* 1899, S. 584.
368. Variot, G., Rétrécissement congénital et spasme du pylore chez les nouveau-nés. *Gaz. des hôp.* 1903, S. 697.
- 369.*— Gastrite spasmodique guérie par le lait stérilisé. *Journ. de méd. int.* 1907, Bd. 11, S. 82.
- 370.*— Über die Ursachen des unstillbaren Erbrechens der Säuglinge. *La clinique inf.* I. XI. 1906. (Ref. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1907, Bd. 65, S. 238.)
371. Voelcker, Hypertrophic pyloric stenosis in infants. *Brit. med. Journal* 1907, I, S. 627.
372. Wachenheim, F. L., Hypertrophy and stenosis of the pylorus in infants. *Amer. journal of the med. sciences* 1905, Bd. 129, S. 636.
373. Weill et Péhu, Un syndrome gastrique particulier du nourrisson. *Lyon méd.* 1900, Bd. 95, S. 505.
374. — Les sténoses pyloriques chez le nouveau-né et le nourrisson. *Gaz. des hôp.* 1901, S. 1069 u. 1097.
375. Wernstedt, W., Einige Fälle von kongenitaler spastischer Pylorushypertrophie. *Nord. Med. Ark.* 1905, II, Anhang S. 263.
376. — Studien über die Natur der sogenannten „angeborenen Pylorusstenose“ — *Nord. Med. Ark.* 1906, II.
377. — Beiträge zum Studium des Säuglingspylorospasmus mit besonderer Berücksichtigung der Frage von seiner Angeborenheit. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1907, Bd. 65, S. 674.
378. — Beiträge zum Studium der motorischen Funktionen des Pylorusteils des Säuglingsmagens. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 1907, Bd. 6, S. 65.
379. — Grundform und Kontraktionsformen des menschlichen Magens. *Arch. f. Anat. u. Phys. (Anat. Abteil.)* 1907, S. 120.
380. — *Canalis pylori* und *Vestibulum pylori*. *Arch. f. Anat. u. Phys. (Anat. Abteil.)* 1907, S. 227.
381. West, Congenital gastric spasm. *Arch. of Ped.* 1903, S. 750.
382. Weyl, Angeborene Pylorusstenose. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1905, Bd. 62, S. 723.
- 383.*Weymeersch, A., Sténose pylorique chez le nourrisson. *Bull. Soc. belge de gynéc. et d'obstét.* 1906/07, Bd. 17, S. 73 (Ref. *Amer. journal of obst. and diseases of women and childr.* 1907, I, S. 880.)
- 384.*— *Belgique médicale* 1907, Bd. 14, S. 123.
- 385.*— *Pédiatrie pratique* 1907, Bd. 5, S. 80.
386. Williams, Diskussion. *Ann. of surg.* 1906, Bd. 44a, S. 121.
- 387.*Williamson, *The London and Edinb. monthly journal of med. soc.* 1841, (Zit. von Pritchard.)
388. Woolsey, Diskussion. *Ann. of surg.* 1906, I, S. 121.
389. Wuensche, R., Ein Fall von angeborenem Verschuß des Pylorus etc. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1875, Bd. 8, S. 367.

Die Pylorusstenose der Säuglinge ist in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen gewesen. Wenn ich es unter-

nehme, im folgenden über die Ergebnisse dieser Publikationen zu berichten, so kann ich mir nicht verhehlen, daß auch heute noch die Zahl der Tatsachen, die als gesichert gelten können, verhältnismäßig gering ist, während ein großer Teil der Erörterungen über unser Krankheitsbild sich auf mehr oder minder hypothetischem Boden bewegt. Gerade über die interessantesten Fragen, die Pathogenese und die Therapie des Leidens, stehen sich völlig divergente Ansichten noch ganz unvermittelt gegenüber, und der objektive Beurteiler kann sich der Tatsache nicht verschließen, daß zwingende Beweise für die verschiedenen Ansichten noch von keiner Seite beigebracht werden konnten. Immerhin aber hat die Fragestellung, nicht zum mindesten durch die vortrefflichen Arbeiten Wernstedts, eine erhebliche Vertiefung erfahren, und wir können hoffen, daß die nächsten Jahre fortbauend auf dem jetzt vorliegenden Material vielleicht zur endgültigen Lösung der strittigen Fragen gelangen werden.

Es sei mir gestattet, einen ganz kurzen historischen Überblick über die wichtigsten Arbeiten vorzuschicken. Die erste (übrigens wohl nicht ganz eindeutige) Beobachtung unseres Krankheitsbildes stammt von Beardsley aus dem Jahre 1788. Einige kasuistische Mitteilungen einschlägiger Fälle von Pauli, Williamson, Dawosky blieben ebenso wie die ersterwähnte unbeachtet und wurden erst von der späteren Forschung ans Licht gezogen. Hirschsprung kommt das Verdienst zu, die Aufmerksamkeit der Kinderärzte 1888 auf die Pylorusstenose im Säuglingsalter gelenkt zu haben, nachdem Landerer 1879 und Maier 1885 eine Reihe von Sektionsbefunden an Mägen älterer Personen mitgeteilt hatten, die eine angeborene Verengung des Pfortners vermuten ließen. Die erste genaue klinische Beschreibung verdanken wir Finkelstein und Heubner 1896. Einen weiteren Ausbau des klinischen Bildes brachten die Arbeiten von Thomson, Ibrahim, Still, Wernstedt, Bloch und Tobler. Die pathologische Anatomie erhielt durch Pfaunders Mitteilungen den wesentlichsten Anstoß zu neuen Forschungen, die in den Arbeiten Wernstedts vorläufig zu einem Abschluß gekommen sein dürften. Die Frage nach der Pathogenese des Leidens wurde durch Thomsons geistvolle Theorie und Pfaunders interessante Beobachtungen in neue Bahnen gelenkt. Knöpfelmacher, Freund, Ibrahim und Torkel haben einige weitere Gesichtspunkte gebracht, während Wernstedt und Heubner das Problem zuletzt gefördert haben. Die englische und amerikanische Literatur bringt vorwiegend ziemlich eintönige kasuistische Mitteilungen, von denen ein großer Teil sich auf operativ behandelte Fälle bezieht. — Eine wichtige Grundlage für die internen Heilungsbestrebungen bildete der Fall von Batten. Eingehender mit der internen Behandlung des Leidens beschäftigten sich die Mitteilungen von Pfaundler, Heubner, Ibrahim und Bloch.

Ehe ich der Schilderung und Deutung der Krankheitssymptome nähere trete, halte ich es für zweckmäßig, einige Stenostypen kurz zu berühren, die im folgenden unberücksichtigt bleiben sollen.

1. Die Bildungsanomalien und bindegewebigen Stenosen bzw. Atresien. Wie an vielen anderen Stellen des Darmrohrs sind auch am Pylorus, wiewohl recht selten, derartige Prozesse beobachtet worden. Es liegen diesen Zuständen entzündliche Vorgänge oder schwere Entwicklungshemmungen zugrunde. Es kann sich um einfache Schleimhautsepten oder Narben handeln oder um den Ersatz von Teilen des Darmrohrs durch kompakte Bindegewebsstränge. Auch Ad-

häSIONen und Stränge als Reste fötaler Peritonitis in der Pylorusgegend sind mehrfach beschrieben worden. Außer den Fällen von Albers, Wuensche, Leßhaft, Hammer, Maygrier, und Jeannin, Crooks, Sons und Neale sind aus den letzten Jahren noch die Beobachtungen von Abt, Hecker und Trumpp, Mya, Czerny-Peiser, Little und Helmholtz zu erwähnen.

Solche Fälle sind mit unserem Krankheitsbild höchstens symptomatisch in Beziehung zu bringen. Während wir es bei dem Leiden, das uns im folgenden beschäftigen soll, im wesentlichen mit einer krankhaften Steigerung physiologischer Verhältnisse zu tun haben, stellen jene Fälle pathologisch-anatomische Raritäten vor, die ein wesentlich geringeres Interesse beanspruchen. Differentialdiagnostisch sind sie insofern von Bedeutung, als bei ihnen nur eine Operation Heilung bringen kann. Eine solche Heilung ist bisher nur in einem nicht ganz hierhergehörigen Fall (Czerny-Peiser) erzielt worden.

2. Der Landerer-Maiersche Stenostypus (die angeborene Enge des Pyloruslumens). Bis vor kurzem pflegte man die Fälle von Pylorusverengung, welche Landerer 1879 und Maier 1885 bei erwachsenen Individuen der verschiedensten Lebensalter beschrieben hatten, mit den später bekannt gewordenen hypertrophischen Pylorusstenosen im Säuglingsalter zu identifizieren. Hatten doch auch die Landerer-Maierschen Fälle, da sie als angeborene Stenosen gedeutet werden mußten, die unmittelbare Veranlassung gegeben, nach analogen Fällen im Säuglingsalter zu fahnden. Daß es sich hier doch um andere Verhältnisse handelt, darauf hat Wernstedt mit großem Nachdruck hingewiesen. Bei Landerer und Maier findet man zwei Stenoseformen beschrieben, einfache und kombinierte. Bei den einfachen Formen liegt eine abnorme Enge des Pylorusöffnung vor, ohne jede sonstige Veränderung an der umgebenden Muskulatur. Daß diese Fälle mit der Pylorusstenose der Säuglinge, bei denen sich stets eine Verdickung der Muskelschichten findet, gar nicht in Vergleich zu setzen sind, war schon früher betont worden (Ibrahim S. 55). Die kombinierten Formen von Landerer und Maier lassen aber nicht nur eine abnorme Enge des Pfortnerlumens erkennen, sondern gegen den Magen zu schließt sich bei ihnen ein muskulärer harter Ring oder ein schlauchartig geformtes Zwischenstück an, das sich mehr oder weniger trichterförmig gegen den Magen zu öffnet. Wernstedt weist darauf hin, daß auch in diesen Fällen keine Schleimhautfalten zur Verengung der Pylorusöffnung beigetragen haben; es habe also auch hier eine absolute Enge der Schleimhautöffnung, eine wirklich angeborene Pylorusenge vorgelegen, während bei der Pylorusstenose der Säuglinge in dem zylindrischen Muskelring, der den Magenausgang umschließt, stets Schleimhautfalten sich finden, welche diesen Kanal in ganzer Länge durchziehen, so daß die Pylorusöffnung vom Duodenum und vom Magen aus gesehen rosettenförmig, nicht wie bei Landerer und Maier einfach rund, oval oder schlitzförmig erscheint. Ich möchte glauben, daß einige der von Maier beschriebenen kombinierten Formen doch eine etwas weiter

gehende Ähnlichkeit mit den Säuglingsstenosen aufweisen als Wernstedt annimmt (z. B. Nr. 12: „Man hat auch ein 5 cm langes Zwischenstück von walzenförmiger Gestalt, verdickt, nach dem Magen zu nicht so scharf abgesetzt wie gegen das Duodenum. Die Öffnung ist beiderseits nur 3 mm, in der Lichtung von wulstiger Schleimhaut umfaßt“; Nr. 11 weist ein zylindrisches Zwischenstück von 2,7 cm Länge auf; in Nr. 26 ist von Schleimhautwulstung bis zur Pylorusmündung die Rede). Gleichwohl möchte ich mich im allgemeinen den Wernstedtschen Ausführungen anschließen und die Landerer-Maierschen Stenostypen, bei welchen die absolute Enge des Schleimhautlumens am Pylorus das Wesen der Erkrankung darstellt, abgetrennt wissen von dem Stenostypus, der allen Beobachtungen im Säuglingsalter zugrunde liegt und welchen Wernstedt als Hirschsprungschen Stenostypus bezeichnet. Mit diesem Hirschsprungschen Stenostypus und seinen klinischen Grundlagen sollen sich unsere folgenden Ausführungen allein beschäftigen.

Fälle vom Landerer-Maierschen Stenoseptus sind übrigens nur äußerst wenig seit der Entdeckung des Krankheitsbildes beschrieben worden, nämlich ein Sektionsbefund durch Wernstedt³⁷⁶⁾ und einige Operationsfälle an Erwachsenen durch Maylard und Lennander.

Die Kasuistik, welche meinen Erörterungen zugrunde liegt, umfaßt 416 Fälle, von denen ich 15 selbst beobachtet habe. Leider ist eine große Zahl der literarisch mitgeteilten Fälle nur kurz, vielfach summarisch in Diskussionsbemerkungen erwähnt. Oft berichtet sowohl der Chirurg wie der Pädiater über die gleichen Fälle. Ich habe mich bemüht, keinen dieser Fälle doppelt zu zählen, und mehrere Mitteilungen, die hierüber im Zweifel ließen, blieben ganz unberücksichtigt. — Nicht eingerechnet in die statistischen Angaben sind die Beobachtungen, die erst in späterem Alter gemacht und als angeborene Pylorusstenosen aufgefaßt wurden, ferner eine Anzahl von Fällen, die mir in ihrer Zugehörigkeit zu unserer Erkrankung zweifelhaft erschienen. Es sind dies die Fälle von Henschel, Fall 2 von Hirschsprung, Fall 1 und 3 von Gran, Fall 3, 4 und 5 von Köppen, Fall 2 und 3 von Méry und Guillemot, 2 Fälle von Meusnier, die Fälle von de Bruin Kops, Torkel, Porot (Sarvonat), Southworth, Weill und Péhu, Variot, L. Morse 1906; unberücksichtigt lassen mußte ich ferner einige Beobachtungen, die im Original oder dem mir zugänglichen Referat zu cursorisch mitgeteilt sind, als daß ich mir irgend ein Urteil darüber hätte bilden können (Fischer, Carriot, Fenwick, Holt, Shaw, 1 Fall von Graanboom, Walls und Andrews, Torian, Sheffield, Rice, Pool, Burnet, Lyman). — Die klinischen Erörterungen lehnen sich z. T. an meine früheren Mitteilungen an.

Krankheitsbild.

Es sei mir gestattet, eine kurze Schilderung des Krankheitsbildes der klinischen Analyse voranzuschicken.

Säuglinge, die anscheinend völlig gesund, oft mit auffällig hohem Geburtsgewicht zur Welt kamen, erkrankten meist ohne erkennbare Veranlassung, oft trotz Ernährung an der Brust, in den ersten Lebenstagen oder Wochen an Erbrechen, das an Häufigkeit und Heftigkeit

rasch zunimmt, durch diätetische und sonstige Therapie nur vorübergehend oder gar nicht beeinflussbar ist und nicht selten bis zum Tode andauert. Das Erbrochene ist frei von Galle. Der Stuhl, der oft schon vom ersten Lebenstage ab spärlich und selten erfolgte, bleibt mitunter tagelang aus und nimmt eine mekoniumartige Beschaffenheit an; gleichzeitig wird die Urinmenge sehr gering. Das Körpergewicht sinkt rapid ab; die Abmagerung kann exzessive Grade erreichen.

Bei der Untersuchung des Abdomens fällt stets der Gegensatz zwischen der eingesunkenen unteren Hälfte und der vorgewölbten Magengegend auf. Der Magen zeichnet sich durch die dünnen Bauchdecken scharf ab und nicht selten läßt der Tiefstand der unteren Grenze auf Atonie oder Dilatation schließen. Als pathognostische Zeichen lassen sich bei sorgfältiger Beobachtung und geduldiger Untersuchung wohl in jedem Falle gewaltige peristaltische Kontraktionen des Magens nachweisen, die unter dem linken Rippenbogen hervorkommend nach rechts über das Epigastrium wegschreiten und sich in der rechten Mamillarlinie verlieren; häufig kann man auch den Pylorus als kleinen harten Tumor palpieren.

Dem klinischen Bilde, welches auf ein Passagehindernis in der Pylorusgegend hinweist, entspricht ein typischer Sektionsbefund. An Stelle des Pylorusringes findet man eine mehrere Zentimeter lange starre harte, zylindrische Partie zwischen Duodenum und Magen eingeschaltet, welche aus dicken Muskellagen besteht, während Schleimhaut, Submucosa und Serosa meist keine Veränderung erkennen lassen. Stets bildet die Schleimhaut hohe Falten, wodurch das Lumen des Kanals noch weiter verengt bzw. gänzlich verschlossen erscheint.

Die Krankheit, welche früher als tödlich galt, ist nicht unheilbar. Von Jahr zu Jahr mehrt sich die Zahl der Dauerheilungen bei interner Behandlung. Auch durch operatives Eingreifen wurde eine große Zahl solcher Kinder am Leben erhalten.

Klinische Analyse.

Die genauere klinische Analyse ergibt eine Reihe interessanter Einzelheiten, die alle für die Deutung des Krankheitsbildes herangezogen werden müssen.

Als ein praktisch nicht unwichtiges Ergebnis der mannigfachen Publikationen der letzten Jahre möchte ich die Feststellung der relativen Häufigkeit des Leidens betrachten. Die Zahl der literarisch mitgeteilten Fälle ist von 123 im Jahre 1904 auf mehr als 400 angewachsen und es ist mir bekannt, daß ganze Zahlenreihen einschlägiger Beobachtungen der Öffentlichkeit noch nicht übergeben sind. Heubner¹⁴¹⁾ berechnet die Zahl seiner Fälle auf ca. 0,5% aller Kinder aus seiner Praxis. Andere Autoren, in deren Klientel Säuglinge die Hauptrolle spielen, geben noch erheblich höhere Zahlen an, z. B. Rosenhaupt²⁸⁸⁾ 2%. Ich bin überzeugt, daß das Leiden nicht etwa in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen hat, sondern daß die Fälle

nur öfter erkannt und gewürdigt werden, seitdem das Krankheitsbild Allgemeingut der Kinderärzte geworden ist.

Ich kann den Verdacht nicht unterdrücken, daß die eigenartige geographische Verbreitung des Leidens nicht möglicherweise auch nur vorgetäuscht ist und nur daher rührt, daß in einzelnen Ländern noch nicht die genügende Aufmerksamkeit auf die Erkennung der Krankheit gerichtet wird. Italien hat bis heute noch keinen Fall mitgeteilt und Frankreich war bis zum Jahre 1905 auch noch mit keinem typischen Fall vertreten. In den letzten Jahren sind aber aus verschiedenen Gegenden Frankreichs unzweifelhafte Beobachtungen bekannt geworden, und ich möchte vermuten, daß die nächsten Jahre weitere Mitteilungen von dort bringen werden. Weitaus die meisten Fälle stammen aus Deutschland und England, eine große Zahl auch aus den nordischen Ländern; in den letzten Jahren häufen sich auch Mitteilungen aus Amerika. Auf Grund des bisher vorliegenden Materials ist daher Pfaunders²⁵¹⁾ Annahme einer besonderen Disposition der germanischen Rasse durchaus gerechtfertigt.

Die Kasuistik verteilt sich folgendermaßen:

Deutschland	152
Schweiz	8
Österreich	3
Dänemark, Schweden und Norwegen .	30
Holland	5
Belgien	2
Frankreich	9
Rußland	3
England	146
Amerika	53
Australien	5

Unstreitig scheint eine besondere Prädisposition des männlichen Geschlechts vorhanden zu sein; obwohl sich die Kasuistik in den letzten Jahren vervierfacht hat, ist die Verhältniszahl der beiden Geschlechter genau die gleiche geblieben. 80% sind Knaben, 20% Mädchen.

(1904 fand ich unter 68 Kindern, bei denen diesbezügliche Mitteilungen vorlagen, 13 Mädchen = 19,1%, heute finde ich unter 243 Kindern 49 Mädchen = 20%.)

Schotten gibt an, daß Erstgeborene besonders disponiert erscheinen. Ich habe mich hiervon nicht mit Bestimmtheit überzeugen können.

Familiäres Auftreten wurde wiederholt beobachtet (Ashby, Freund, Köppen, Ibrahim, Grisson, Heubner, Rosenhaupt, Bommers wahrscheinlich auch Siegert-Langstein und Schotten). Es handelte sich dabei stets um Geschwister, meist um Bruder und Schwester; nur Heubner¹⁴¹⁾ hat das Leiden auch bei Mutter und Tochter festgestellt, doch ist die Beobachtung nicht ganz sicher. Die familiären Fälle scheinen meist zu den schwereren zu gehören. Heubner¹⁴¹⁾ sah drei Geschwister an dem Leiden zugrunde gehen.

Während es sich meist um rechtzeitig und kräftig geborene Kinder handelt, sind in den letzten Jahren auch mehrfach Frühgeburten mit dem Leiden behaftet gewesen (Cautley, Thomson, Saunders, Wernstedt, Meusnier, Looft, Bloch, Mackey).

Eine noch nicht geklärte Frage scheint die nach der neuropathischen Belastung zu sein. Es mag sein, daß darauf noch nicht genügend geachtet wird; immerhin findet sich meist die ausdrückliche Versicherung, daß beide Eltern völlig gesund waren, und nur in seltenen Fällen — ich konnte 15 zusammenstellen — ist von einer nervösen Belastung die Rede. In meinen eigenen Fällen, in denen ich besonders danach forschte, schien sie keine Rolle zu spielen. Heubner, Bendix, Czerny u. a. sprechen jedoch diesem Moment eine besondere Bedeutung zu.

Vielleicht haben Magenleiden der Eltern eine größere Wichtigkeit für die hereditäre Veranlagung. Bei mehreren meiner Fälle waren die Väter magenleidend oder hatten die Mütter besonders heftige Magenbeschwerden während der Gravidität.

Von größtem Interesse ist die Tatsache, daß der Beginn des Erbrechens und damit der ganzen Krankheitserscheinungen durchaus nicht immer in die ersten Tage nach der Geburt fällt; selbst in einer Reihe von Fällen, wo zwar von Geburt an gelegentlich Erbrechen beobachtet wurde, kam es erst im Lauf der späteren Wochen, und meist von einem ganz bestimmt feststellbaren Termin an, zur vollen Entwicklung des Krankheitsbildes. Wie die beigegebene Tabelle zeigt, fällt dieser Zeitpunkt meist auf das Ende der zweiten oder dritten Lebenswoche, kann aber auch noch erheblich später, bis zur achten Woche verschoben sein. Wenn also auch nicht daran gezweifelt werden kann, daß eine Anzahl von Kindern in den ersten Lebenstagen den voll ausgebildeten Symptomenkomplex erkennen ließen, so ist andererseits auch nicht mehr an der Tatsache zu rütteln, daß bei einer noch viel größeren Zahl von Kindern, bei denen die Krankheit in absolut typischer Weise verlief, und bei denen die Sektion den typischen Befund am Pylorus ergab, den klinischen Manifestationen des Leidens einige Wochen vorangingen, in denen die Kinder sich völlig physiologisch entwickelten und keinerlei Störungen seitens der Verdauung oder des Nervensystems darboten. Ich kann an dieser Stelle auf spezielle Belege verzichten, die sich reichlich in der Literatur finden.

Den Beginn des Erbrechens finde ich folgendermaßen angegeben:

von Geburt an (1.—4. Tag) in	53	Fällen
Ende der 1. Woche	24	„
„ „ 2.	58	„
„ „ 3. „	64	„
„ „ 4. „	34	„
„ „ 5. „	11	„
„ „ 6. „	14	„
„ „ 7. „	3	„
„ „ 8. „	5	„

Es gibt in der Literatur einige Fälle, in denen das Erbrechen noch später begann (z. B. Köppen, Shaw und Elting); sie scheinen mir aber in der Zugehörigkeit zu unserer Erkrankung nicht ganz sicher zu sein.

Fast noch auffälliger als der späte Beginn des Erbrechens ist der Umstand, daß die Krankheit sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle unter den physiologischsten Ernährungsverhältnissen an der Mutter- oder Ammenbrust entwickelt. Ich finde 139 Kinder um diese Zeit bei ausschließlicher Brustnahrung und nur 52 künstlich ernährte Säuglinge. Bei einigen, aber verhältnismäßig wenigen Fällen gab die Entwöhnung das Signal zum Beginn der Erscheinungen; gelegentlich (Bloch, Ibrahim, Saunders, Tobler) war eine Mastitis vorangegangen; nur selten schwerere Diätfehler oder Pflegefehler (z. B. häufiges Einspeicheln des Saughütchens durch die Pflegerin in einem meiner Fälle).

Das Erbrechen, welches nicht immer gleich einen charakteristischen Typus erkennen läßt, heherrscht bald das ganze Krankheitsbild und weist dann besondere Merkmale auf. Vor allem zeichnet es sich durch seine Hartnäckigkeit aus, die allen gewöhnlich zum Ziel führenden Maßnahmen trotz. Magenspülungen, Nahrungswechsel, Übergang auf Brustnahrung, Ammenwechsel, alles bleibt völlig ohne Einfluß oder führt nur eine kurz vorübergehende Besserung herbei; dies gilt wenigstens für die ersten Wochen nach Ausbruch der Erscheinungen; später pflegt sich ein Stadium der Krankheit anzuschließen, in dem das Erbrechen zwar nicht sistiert, aber weniger häufig erfolgt, 1—2mal täglich, und dieses Stadium ist sowohl in Heilungsfällen, als auch bei letalem Ausgang beschrieben worden; es pflegen dann durch das Erbrechen sehr große Mengen Mageninhalts auf einmal entleert zu werden; Bloch hat speziell auf diese beiden Stadien aufmerksam gemacht, und ich kann ihm hierin völlig beipflichten; scharf begrenzt sind diese beiden Stadien allerdings nicht, und ich habe öfter das gehäufte Erbrechen, welches nach Darreichung jeder Mahlzeit erfolgt, sich wieder einstellen sehen, nachdem schon das zweite Stadium erreicht schien. — Als weiteres Kennzeichen für das Erbrechen bei der Pylorusstenose kann die Heftigkeit des Brechaktes gelten, der zeitweise wenigstens gewissermaßen explosiv erfolgt und den Mageninhalt mitunter im Bogen weithin ins Zimmer schleudert. Wenn das Kind zuvor mehrmals die Nahrung behalten hatte, so erbricht es nach Stunden nicht selten Massen, die einer ganzen Reihe zurückliegender Mahlzeiten entsprechen. Während im ersten Stadium das Erbrechen während des Trinkens oder unmittelbar danach erfolgt, stellt es sich später meist im Anschluß an Gelegenheitsursachen, Ructus, Husten, Herausnehmen oder Trockenlegen des Kindes ein. Die Menge des auf einmal erbrochenen Mageninhalts hat Bloch einmal auf ca. 200 g bestimmt.

Das Erbrochene ist fast stets frei von Galle, doch ist Gallenbeimengung in einigen typischen und autoptisch sichergestellten Fällen gesehen worden, allerdings auch bei diesen Kindern nur ein- oder zweimal. Es waren dies Patienten von Schwyzer, Coates, Saunders, Thomson, Stiles, Townsend, Munro.

Blutbeimengung in Form feiner Blutstreifchen, aber auch geringer kaffeesatzartiger Massen wurde mehrfach gesehen (Köppen, Ashby, Rolleston, Wernstedt, Ibrahim, Cautley, Fuhrmann). Es mag die Heftigkeit des Brechaktes hierzu Veranlassung gegeben haben; in meinen Fällen hatte ich eher den Eindruck, als seien kleine Schlundsondenverletzungen vielleicht im Pharynx die Ursache. Wernstedt³⁷⁶) berichtet einen Fall (Nr. 2) in dem zu Anfang des fünften Lebenstages melänaartiges Erbrechen beobachtet wurde (mehr als eine kleine Kaffeetasse). Bei diesem Kind scheint eine besondere Neigung zu Blutungen überhaupt bestanden zu haben, da es an einer Hirnhautblutung zugrunde ging.

Direkt vom Erbrechen abhängig sind eine Reihe weiterer Erscheinungen, die Gewichtsabnahme, das Verhalten von Stuhl und Urin.

Die Abmagerung kann exzessive Grade erreichen und diese Kinder bieten den bejammernswertesten Anblick verhungender Geschöpfe mit allen den bei Säuglingen so charakteristischen Symptomen, dem greisenhaften Gesichtsausdruck mit der faltigen Stirn und den tief zurückliegenden Augen, die im Schlaf nicht mehr ganz geschlossen werden können, der eingesunkenen Fontanelle, dem Mangel jeglichen Fettpolsters unter der schlaffen welken Haut, die alle Knochen in ihren Konturen scharf erkennen läßt, den papierdünnen Bauchdecken, welche eine so genaue Beobachtung der darunterliegenden Eingeweide ermöglichen.

Die Urinmenge ist erheblich verringert, solange das Erbrechen andauert. Die Windeln sind von den spärlichen Tröpfchen, die sofort ein Uratsediment absetzen, oft ziegelrot gefärbt. Gerhardsche Reaktion wurde in einem Fall festgestellt (Ibrahim).

Das Verhalten des Stuhlganges ist von besonderer Wichtigkeit, da es in direkter Abhängigkeit von der Stenose am Pylorus ist und uns Schlüsse auf den jeweiligen Zustand der Stenose gestattet. Solange das Erbrechen unstillbar ist, das Kind gar keine Nahrung bei sich behält, ist auch die Stuhlquantität äußerst gering, und was besonders charakteristisch ist, der Stuhl enthält gar keine Milchreste. Die Entleerungen nehmen dann ein tiefdunkelgrünes, etwas schleimiges, mekoniumartiges Aussehen an, sie bleiben mitunter tagelang aus, gelegentlich aber erfolgen sie auch häufiger, ja es scheinen Fälle vorzukommen, in denen sogar der Eindruck von Durchfall durch gehäufte derartige Entleerungen hervorgerufen wurde. Das absolute Fehlen von Nahrungs- bzw. Milchresten im Stuhl dauert meist nicht lange an, das gilt auch für Fälle, die bei der späteren Sektion den typischen Befund am Pylorus darboten; die Stühle werden bei Brustnahrung zunächst tief dunkelbraun und pastig, um in Heilungsfällen ganz allmählich ein helleres und gelberes Aussehen anzunehmen, bis sie sich schließlich in nichts mehr von normalen Muttermilchstühlen unterscheiden. In anderen Fällen erscheinen sogenannte Milchbröckel im Stuhl und gar nicht selten kommt es im Anschluß an die Besserung der Stenoseerscheinungen am Pylorus zu Störungen der Darmtätigkeit, sei

es, daß der längere Zeit außer Funktion gesetzte Darm den an ihn gestellten Ansprüchen nicht mehr genügt, oder daß der durch Stagnation veränderte Mageninhalt beim Übertritt in den Darm Störungen auslöst. Auch die häufig angewandten Einläufe oder Nährklystiere können eine Reizung der Darmschleimhaut bewirken. — Vor dem Beginn des Erbrechens ist in einer Anzahl von Fällen schon eine Neigung zu Obstipation vorhanden. In einer großen Zahl durch Sektion oder Operation sichergestellter Fälle steht aber fest, daß in den Tagen oder Wochen, die dem Ausbruch der Krankheit vorangingen, ganz normale Bruststühle, ja in einigen sogar durchfällige Stühle entleert wurden.

Fieber bringt unsere Erkrankung nicht mit sich. Wo solches vorhanden ist, muß es auf eine Komplikation bezogen werden. Die schwachen Kinder sind natürlich allen sekundären Leiden ausgesetzt, welche elende Säuglinge überhaupt befallen können; hierher gehören z. B. Beobachtungen von schwerem Soor (Ibrahim, Schmidt), Keratomalacie (Rolleston und Hayne), decubitaler Phlegmone (Freund, Ibrahim, Tobler).

Konvulsionen sind im Verlauf des Leidens und namentlich kurz vor dem Tode ziemlich häufig gesehen worden, aber auch bei Heilungsfällen (Harper). Im ganzen fand ich sie bei 14 Kindern erwähnt. Es ist kaum anzunehmen, daß sie mit dem Wesen der Krankheit in ursächlichen Zusammenhang zu bringen sind. — Tetaniesymptome erwähnt nur Bendix und Munro.

Die Entstehung von Inguinalhernien während des Verlaufs der Krankheit ist mehrfach notiert (Thomson, Schotten, Ibrahim, Sutherland, Fuhrmann) und hat vielleicht in starken Anstrengungen der Bauchpresse ihren Grund.

Wir wenden uns nun zu den wichtigen und beinahe pathognostischen Erscheinungen, die am Abdomen selbst zu erkennen sind. Von Bedeutung ist hier ein in den ersten Wochen stets sehr ausgesprochener Befund, die starke Vorwölbung der Magengegend bei gleichzeitiger Abflachung des Hypogastriums. Diese letztere Erscheinung gestattet ohne weiteres eine Unterscheidung gegenüber Zuständen von einfachem Meteorismus. Sie verliert sich im späteren Verlauf des Leidens, wenn der Pylorus durchgängiger ist und den Därmen mehr Inhalt zugeführt wird. Oft findet sich eine Diastase der Musculi recti abdominis oberhalb des Nabels, die wohl auf die Auftreibung des Leibes zurückzuführen ist.

Das charakteristischste und eindeutigste Symptom ist die Magenperistaltik. Sie ermöglicht in der Tat, wie Braun sagt, im Zusammenhalt mit der Anamnese durch einen Blick auf das Abdomen, die richtige Diagnose zu stellen. Es kann sich der Magen als Ganzes in Form eines quergestellten wurstförmigen Tumors vorwölben, über den dann von links nach rechts peristaltische Wellen dahinziehen, oder häufiger kommt unter dem linken Rippenbogen eine halbkugelige, gummiballartige Geschwulst hervor, die langsam über das Abdomen hinschreitet; dabei

entstehen zu beiden Seiten dieses Wellenberges tiefe Wellentäler, die sich zu förmlichen lochartigen Einziehungen der Bauchwand gestalten können. Mitunter hält die Welle im Fortschreiten inne, bleibt 10 bis 15 Sekunden stehen und schreitet dann weiter oder sinkt einfach ab. Alle diese Phänomene vollziehen sich oft mit einer überraschenden Intensität. Fast stets folgen sich eine größere Anzahl von Wellen in kürzeren oder längeren Zwischenräumen. Wenn zwei Wellen unmittelbar hintereinander herschreiten, entsteht oft eine sehr charakteristische Sanduhrform; auch drei Wellen können gleichzeitig sichtbar werden, so daß der Magen wie durch zwei Schnürfurchen geteilt erscheint. Neben diesen ausgeprägten Formen der Magenperistaltik kommen oft Abortivformen zur Beobachtung, partielle Vorbuchtungen der Magenwand oder ein ganz ungeordnetes Spiel ihrer Muskulatur. Auch echte Antiperistaltik ist gelegentlich gesehen worden, ist aber ziemlich selten. Unter meinen 15 Fällen habe ich sie nur zweimal mit Sicherheit nachweisen können.

Die untere Grenze der Peristaltik fällt in der Regel mit der unteren Magengrenze zusammen. Die Richtung, welche die Peristaltik innehält, ist dementsprechend meist von links oben nach rechts unten, gelegentlich auch ganz horizontal. Die Grenze, bis zu welcher sich die Wellen nach rechts hin erstrecken, ist nicht immer die gleiche; während sie mitunter die Mittellinie nur wenig überschreiten, erreichen sie in anderen Fällen, die nach meinen Erfahrungen häufiger sind, die rechte Mamillarlinie, selbst in solchen Fällen, in denen der Pylorus nur wenig rechts von der Linea alba palpabel war (Finkelstein, Ibrahim). Es hängt dies vielleicht mit einer besonderen Auspackung der Pars pylorica des Magens zusammen, eine Annahme, die in pathologisch-anatomischen Beobachtungen (Ibrahim,¹⁵⁴) Wernstedt,³⁷⁶) Simmonds³²⁴) eine Stütze findet.

Außer den peristaltischen Erscheinungen im engeren Sinn kommt auch eine stabile Kontraktion der ganzen Magenwand vor, sogenannte Magensteifung. Das ganze Organ wird in diesem tonischen Zustand gegen die vordere Bauchwand gepreßt, wo es sich reliefartig abzeichnet. Man erkennt eine untere Grenze, die der großen Krümmung entspricht, und eine obere, die natürlich nicht immer der kleinen Krümmung zu entsprechen braucht. Der ganze Magen ist in diesem Zustand der Palpation zugänglich und die große Krümmung läßt sich dann wie ein Leberband abtasten. Die Dauer einer Magensteifung kann 30 Sekunden betragen (Heubner¹⁴¹). Solche tonische Kontraktionen des Magens sind in späteren Stadien des Leidens häufig zu sehen und überdauern in Heilungsfällen die anderen peristaltischen Erscheinungen (Ibrahim¹⁵⁴).

Die Peristaltik scheint für die Kinder nicht schmerzhaft zu sein; sicher läßt sich das für die späteren Stadien des Leidens behaupten. In der ersten Zeit kann man wohl Schmerzanfälle oder Zustände des Mißbehagens beobachten, während die motorischen Erscheinungen am Magen sichtbar sind; doch glaube ich, daß die spätere Schmerzlosigkeit der intensivsten peristaltischen Phänomene keinen Zweifel darüber läßt, daß die Schmerzen

einen anderen Grund haben müssen; ich vermute, daß spastische Kontraktionen des Pylorus die Schmerzen bedingen. Sicher ist, daß diese Schmerzanfälle während der ersten Wochen nach Ausbruch des Leidens sehr intensiv sind und zunächst während des Trinkens aus der Brust auftreten, so daß die Kinder trotz lebhaften Hungergefühls, das sie gierig die Brust ergreifen läßt, unter kläglichem Wimmern das Saugen wieder einstellen und in einzelnen Fällen sich mit größter Gewalt gegen jede weitere Nahrungszufuhr wehren. Auch Schluckkrämpfe sind im Anschluß an diese Schmerzanfälle beobachtet, wenn die Nahrung dem Kinde zwangsweise zugeführt wurde (Ibrahim). Im weiteren Verlauf des Leidens scheinen die Schmerzen mehr nach der Mahlzeit sich einzustellen, entweder gleich darauf oder auch nach 1—2 Stunden.

Auch das Auftreten der peristaltischen Phänomene ist im Verlauf des Leidens an verschiedene Zeitphasen geknüpft. Während der Periode des gehäuften Erbrechens sieht man sie oft während des Trinkens oder unmittelbar danach. Mit der Besserung des Zustandes ändert sich dies. Man sieht dann nach der Darreichung größerer und großer Mahlzeiten zunächst nur eine diffuse Vorwölbung des Epigastriums oder Magensteifung; die peristaltischen Wellen treten erst $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ Stunden später auf. Wenn man nicht unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse sorgfältig nach der Erscheinung fahndet, kann sie der Beobachtung daher leicht entgehen.

Bloch gibt an, daß man im ersten akuten Stadium nur selten Peristaltik zu sehen bekommt. Er glaubt, daß der Magen stagnierende Flüssigkeit enthalten muß, damit sie zustande kommt, und daß infolge des gehäuften Erbrechens der Magen in der ersten Zeit oft leer ist. Ich möchte letzteres bezweifeln, obwohl mir eigene Erfahrungen über die allerersten Stadien der Krankheit fehlen; klinische Studien über diesen ersten Beginn des Leidens liegen auch in der Literatur nur sehr ungenügend vor und wären zur Klärung mancher Fragen der Pathogenese sehr erwünscht; in der Regel setzt eine genauere Beobachtung des Kindes erst ein, wenn längere Zeit die Therapie der anfänglich für harmlos angesehenen Störung versagt hat. Einige Mitteilungen sind bemerkenswert. Audry und Sarvonat haben die Peristaltik beobachtet, als das Kind 14 Tage alt war, Berkholz 4 Tage nach Beginn des heftigen Erbrechens. Nach Schitomirsky wäre in einem Fall von Bendix schon am 7. Lebenstage Peristaltik gesehen worden, doch bleibt für den Leser zweifelhaft, ob nicht in der betreffenden Mitteilung ein später erhobener Befund antizipiert ist. Gernsheim sah Peristaltik schon am 3. Lebenstage; doch möchte ich für seinen Fall, von dem kein Sektionsbefund erhoben werden konnte, eher eine bindegewebige Stenose bzw. Atresie des Pylorus vermuten.

Im Schlaf sind die Wellen ebensogut, oft noch deutlicher zu sehen, wie im wachen Zustand (Ibrahim). Die Erscheinungen lassen sich oft künstlich hervorrufen durch Beklopfen oder Streichen der Bauchwand, oder durch Auflegen eines kalten Gegenstandes (Cautley⁵²); besonders zweckdienlich ist das Saugenlassen am Schnuller oder an der leeren Flasche (Ibrahim, Bloch); die Kinder liegen dann nicht nur ruhig, sondern man gewinnt direkt den Eindruck, daß Magenperistaltik durch die Saugbewegungen ausgelöst wird.

Wenn die Krankheit ohne Operation in Heilung ausgeht, so schwindet die Peristaltik erst lange nach dem Aufhören des Erbrechens und meist erst, nachdem das Kind schon sehr erheblich an Gewicht zugenommen hat. Diese Tatsache, auf welche von mir nachdrücklich hingewiesen wurde, ist seither von einer Reihe von Autoren bestätigt

worden (Harper, Blaxland, Hutchison, Bloch, Berkholz). Deutliche Wellen wurden in einigen Fällen noch 3—4 Monate nach Aufhören des Erbrechens konstatiert. Ob sie in der Tat später ganz schwinden oder nur durch die ständig zunehmende Dicke der Bauchwand der Beobachtung entzogen werden, ist kaum zu entscheiden.

Einige Fälle sind mitgeteilt worden, bei welchen mit einem Schlage alle Erscheinungen geschwunden sein sollen (Freund, Siegert, Herrmann, Griffith, Bouffe de Saint Blaise). Keines dieser Kinder ist aber genau genug beobachtet oder mitgeteilt, daß betreffs der peristaltischen Erscheinungen irgendwelche Schlüsse zulässig wären.

Nächst den peristaltischen Phänomenen ist die Fühlbarkeit des Pylorus, die zuerst von Finkelstein erkannt und beschrieben wurde, das wichtigste Symptom unseres Leidens. Nicht in allen Fällen ist der Pylorus tastbar; er kann tief unter der Leber liegen; auch kann die Spannung der Bauchwand die Palpation erschweren oder unmöglich machen. In 86 Fällen ist er bisher gefühlt worden; es ist zweifellos, daß Übung auch hier eine große Rolle spielt; Still³⁴³) erhob unter 20 Fällen 19mal einen positiven Befund, und ich glaube, daß in der Tat während des Stadiums der schweren Abmagerung der Kinder fast in allen Fällen bei genügender Sorgfalt und Geduld der Pylorus sich tasten läßt. Man wird aber nur dann zu Resultaten gelangen, wenn man den wechselnden Kontraktionszustand des Gebildes gebührend berücksichtigt. Der Tumor stellt ein rundliches, hartes Gebilde dar, scharf abgegrenzt und etwas verschieblich, etwa von der Größe des Nagelgliedes eines kleinen Fingers. Er liegt meist nur wenig rechts von der Mittellinie oberhalb des Nabels, doch habe ich ihn auch in Nabelhöhe und erheblich weiter nach rechts feststellen können. Die gleiche Beobachtung teilt Pfaundler²⁵³) mit. Es ist früher geglaubt worden, und manche Autoren (Cautley⁵⁸) sind noch der Ansicht, daß die Geschwulst sich stets gleich bleibe. Thomson³⁵⁵), Still³⁴³) und andere betonen degegen, daß man den Tumor nicht bei jeder Untersuchung fühlen könne, und durch mehrere Autoren ist nun wohl die Tatsache sichergestellt, daß der Tumor, auch während er fühlbar ist, seine Konsistenz ändern kann, sei es, daß er sich unter den Fingern kontrahiert (Ibrahim) oder unter den Fingern gleichsam zergeht (Wernstedt). Durch Massieren in der Tiefe des Abdomens lassen sich mitunter die Kontraktionen des Gebildes auslösen. Still glaubt, daß der Tumor besonders dann gut zu fühlen ist, wenn peristaltische Wellen sichtbar sind; ich habe ihn auch zu anderen Zeiten fühlen können, speziell auch nach Magenspülungen; wenn die Kontraktion nachgelassen hatte, konnte ich in einigen Fällen deutlich den Pylorus als abgegrenztes Gebilde tasten und glaubte mich berechtigt, daraus eine Hypertrophie des Muskels anzunehmen; auch Wernstedt hat mehrmals das nichtkontrahierte Gebilde palpieren können. Dieser Forscher gibt ferner an, daß der Tumor in seiner Größe nicht immer gleich erschien; einmal fühlte er an Stelle des kleinen Tumors „gleichsam zwei dicht aneinander liegende kleine harte Wülste“.

Absolut unbestreitbar und durch eine sehr große Zahl einwandfreier Beobachtungen erwiesen, dürfte die Tatsache sein, daß Fälle, bei denen der Pylorustumor gefühlt und zwar wiederholt gefühlt worden war, durch interne Behandlung geheilt worden sind. Es ist durchaus nicht angängig, die Fühlbarkeit des Pylorustumors als Indikation zur Operation oder als Unterscheidungsmerkmal zwischen „spastischer“ oder „organischer“ Stenose zu betrachten. Still weist darauf hin, daß der Pylorustumor immer erst nach einigen Wochen fühlbar wird; das spreche für ein postnatales Wachstum. Es ist natürlich ebensogut möglich, daß er erst infolge der Abmagerung der Kinder und der zunehmenden Schlawheit der Bauchdecken fühlbar wird. West hat ihn am 13. Lebens-tage feststellen können. Der Fall von Gernsheim, bei dem er schon am 3. Tage entdeckt wurde, ist in seiner Zugehörigkeit zu unserer Krankheit, wie erwähnt, zweifelhaft.

Wie steht es mit der Frage der Magenerweiterung bei unserer Krankheit? A priori wäre zu erwarten, daß eine Stenose des Pylorus auch beim Säugling zur Dilatation des Magens führen muß. Wir werden beim Besprechen der pathologischen Anatomie auf diese Frage noch genauer eingehen müssen. Klinisch läßt sich so viel sagen, daß die große Krümmung, welche ja ohne besondere Hilfsmittel in den meisten Fällen deutlich erkennbar ist, mit ihrem tiefsten Punkt sehr oft den Nabel erreicht, mitunter überschreitet; obschon dieser Befund nicht immer zur Annahme einer Magenerweiterung berechtigt, möchte ich doch glauben, daß vorübergehende Dehnungszustände des Organs vorkommen; ich möchte das vor allem daraus schließen, daß in Heilungsfällen nach meinen Beobachtungen die große Krümmung in die Höhe rücken kann. Von Atonie und Gastroparese kann bei unserem Leiden mit den ausgesprochenen Hypermotilitätserscheinungen nicht wohl die Rede sein. Ob diesem Stadium der Hypermotilität ein solches der Atonie vorangeht (Ibrahim), ist mangels darauf gerichteter Untersuchungen an Kindern vor dem Beginn des Erbrechens nicht zu entscheiden.

Radioskopische Untersuchungen sind in einigen Fällen vorgenommen worden (Ibrahim¹⁵⁴), Wernstadt³⁷⁸), auch Variot³⁷⁰). Das klinische Bild hat dadurch keine wesentliche Erweiterung erfahren. Ich gebe Wernstedts Beobachtung in extenso wieder: „Der Magenschatten war quer über den Bauch und beträchtlich über die Mittellinie nach rechts reichend sichtbar. Aus der Gegend des ‚Fundus card.‘ heraus traten längs des unteren Magenrandes tarke Einbuchtungen auf, in Form von peristaltischen Wellen von links nach rechts verlaufend, häufig gleichzeitig mehrere aufeinander folgend. Je weiter sie nach rechts fortschritten, desto stärker wurden sie im allgemeinen. Oft schienen sie bis an das pylorale Ende des Magenschattens zu verlaufen. Manchmal wiederum ließen sie sich deutlich nicht weiter als bis zu einem oder ein paar Zentimetern vor diesem Ende verfolgen. Hierbei entstand eine kleinere, jedoch wie es schien, nicht vollständig von dem übrigen Schatten getrennte Partie, die nach einigen Augenblicken

ziemlich plötzlich verschwand, so daß der Magenschatten kleiner wurde und nicht so weit nach rechts hinausreichte wie vorher. Bei einer Gelegenheit konnte man deutlich sehen, wie diese kleine Schattenpartie gleichsam ballonförmig bis zur Größe einer kleinen Wallnuß aufgetrieben wurde, ehe sie verschwand. Man hatte also den Eindruck, als ob manchmal der der stenosierten Partie nächstliegende Teil der Magenhöhle durch eine Kontraktion seinen Inhalt vollständig in die größere nach links liegende Magenhöhle zurücktrieb.“

Die Magenfunktion bei der Pylorusstenose der Säuglinge ist wiederholt genauer studiert worden. Als wesentlich zur Krankheit gehörig muß die Verzögerung der Magenentleerung angesprochen werden. Sie ist in allen Fällen übereinstimmend gefunden worden,*) hat allerdings keinerlei pathognostische Bedeutung. Es erweist sich durch Beobachtungen des Erbrochenen und methodisch angestellte Sondenausheberungen, daß eine langdauernde Stagnation zustande kommen kann, daß oft der Inhalt des Magens erheblich die zuletzt aufgenommene Nahrungsmenge übersteigt, daß Bestandteile von Mahlzeiten, die viele Stunden vor der letzten Nahrung aufgenommen worden waren, noch im Magen gefunden werden können (Ibrahim, Tobler). Nicht unwichtig ist die Tatsache, daß in Heilungsfällen die Retardation der Magenentleerung ebenso wie die Peristaltik oft noch nachweisbar ist, wenn die Kinder längst im besten Gedeihen sind und seit Monaten an Gewicht regelmäßig zunehmen.

Bei der Ausheberung des Mageninhalts erhält man meist ziemlich dünnflüssige Mengen mit weißen Flocken gemischt; oft erweist sich der Mageninhalt wie sedimentiert, es kommt erst dünne Flüssigkeit, dann dickere Flocken, die fast plastisch erscheinen und nur mit Mühe durch die Sonde exprimiert werden können (Ibrahim, Tobler). Dies Verhalten kann der Mageninhalt auch nach Muttermilchmahlzeiten zeigen. Galle fehlt fast immer; der wenigen Ausnahmen wurde schon gedacht. Auch daß gelegentlich Blutspuren vorkommen, wurde oben erwähnt.

Schleimbeimengung ist bei unkomplizierten Fällen nicht vorhanden.***) Gar nicht selten aber gesellt sich zu unserem Leiden eine echte Gastritis, meist wohl als Folge der Stagnation des Mageninhalts; in solchen Fällen können reichliche Schleimmassen vorhanden sein, der Schleim kann sogar, wie es mehrfach in der Literatur mitgeteilt ist und auch mir begegnete, ausgesprochen eitrigen Charakter aufweisen.

*) Fall 9 von Bloch macht eine Ausnahme. Dieser Fall scheint zur Zeit des Eintritts ins Spital schon im Stadium der Heilung von den Stenoseerscheinungen gewesen zu sein.

***) Miller und Willcox betrachten Schleimbeimengung als ein konstantes, sogar diagnostisch verwertbares Sympton; ihre fünf Fälle dürften wohl mit Gastritis kompliziert gewesen sein, wie die meisten künstlich ernährten. Über die Ernährung ihrer Patienten fehlen nähere Angaben.

Die mikroskopische Untersuchung und Bakteriologie des Mageninhalts hat bisher noch keine besonderen Ergebnisse zutage gefördert. Es wurden Hefezellen und verschiedenartige Bakterien sowie auch Kokken gefunden, einmal *Bacterium coli* in dem nicht ganz sicheren Fall von Gran.

Die chemische Untersuchung des Mageninhalts ist vielfach vorgenommen worden und hat auch einige bemerkenswerte Resultate gezeitigt.

Die Labwirkung erschien in einem Falle von Ibrahim normal. Miller und Willcox fanden sie in drei Fällen auffällig intensiv, während sie in zwei anderen Fällen nicht gesteigert erschien.

Zucker war stets mehrere Stunden nach der Nahrungsdarreichung vorhanden.

Milchsäure ist kein konstanter oder auch nur häufiger Befund.

Flüchtige Fettsäuren, Buttersäure dagegen sind sehr oft vorhanden, speziell bei den mit Kuhmilch ernährten Kindern, und verleihen dem Mageninhalt den bekannten scharfen Geruch.

Fauliger Geruch wurde nur in drei Fällen bemerkt (Thomson, Marx und Reizenstein, Heubner).

Die Acidität des Mageninhalts ist in den letzten Jahren wiederholt genauer studiert worden und verdient ein besonderes Interesse, da sie zur Erklärung der Pathogenese des Leidens herangezogen worden ist.

Der Fall von Knöpfelmacher, welcher den Anstoß zu diesen Untersuchungen gegeben hat, ist aus dem Krankheitsbild, das wir hier besprechen, mit Bestimmtheit auszuschließen. Qualitative Untersuchungen auf freie Salzsäure haben häufig positive Werte ergeben, und das ist insofern bemerkenswert, als bei Säuglingen schwerere Magenstörungen in der Regel mit einem Darniederliegen der Salzsäuresekretion einhergehen. Immerhin müssen wir betonen, daß in vielen Fällen freie Salzsäure nicht gefunden wurde, wobei allerdings möglich wäre, daß erst eine sekundäre Gastritis das reine Bild verändert haben könnte. Das genauere Studium der Aciditätsverhältnisse, besonders in den ersten Stadien des Leidens, wäre durchaus wünschenswert; denn wenn auch Hyperchlorhydrie bis jetzt nicht als wesentlicher oder obligatorischer Bestandteil des klinischen Bildes gelten kann, so scheint doch Hyperacidität eine gewisse Rolle zu spielen.

Quantitative Untersuchungen liegen bisher vor von Ibrahim, Wernstedt, Bloch, Tobler, Miller und Willcox; sie beziehen sich alle auf vorgeschrittenere Stadien der Krankheit und betreffen teils Heilungsfälle, teils Kinder, die dem Leiden erlagen.

Es lassen sich bisher aus diesen Bestimmungen noch wenig Schlüsse ziehen, und ich verzichte deshalb auf ausführlichere Angaben. Aber daß hohe Aciditätswerte bis 100 und darüber vorkommen, und daß in einigen Fällen die Werte für freie Salzsäure sehr hoch sind (bis 68,7 bei Wernstedt, 41,3 bei Tobler) scheint mir bemerkenswert;*) denn wir

*) Die Angaben von Miller und Wilcox, daß in der Regel eine geringe

kennen seit Pawlows bekannten Feststellungen die Bedeutung, welche dem sauren Mageninhalt als unmittelbarer Ursache des Pylorusschlusses zukommt. Es ist wohl anzunehmen, daß Fettsäuren beim Zustandekommen der hohen Aciditätswerte im besonderen Maße beteiligt sind, und mir scheint, daß das fettspaltende Ferment, welches nach Sedgwicks Untersuchungen auch im Säuglingsmagen vorhanden ist, besondere Berücksichtigung beim Studium der Pylorusstenose verdiente. Die Werte, welche Tobler für flüchtige Fettsäuren vier Stunden nach Frauenmilchmahlzeiten fand, schwanken zwischen 10,8 und 25,1.

Über die Bedeutung der hohen Salzsäurewerte sind verschiedene Ansichten geäußert worden. Während einige Autoren, z. B. Freund, geneigt sind, sie als wesentliches Symptom, mit als Ursache des spastischen Pylorusschlusses zu betrachten, erblicken andere darin nur eine Folgeerscheinung der Stenose bzw. der Stagnation des Mageninhalts, die allerdings zu einem circulus vitiosus führen muß. Heubner regt die Frage an, ob die Hyperchlorhydrie, wo sie vorhanden ist, nicht vielleicht ein ähnliches Reizphänomen auf sekretorischem wie der Gastrosasmus auf motorischem Gebiete repräsentieren könne.

Untersuchungen über die Eiweißverdauung bei pylorostenotischen Säuglingen hat Langstein¹⁷⁶⁾ in zwei Fällen ausgeführt. Er fand kein Abweichen vom normalen Verhalten. Es waren 4 bzw. 5^h nach Darreichung von 50 g Frauenmilch Albumosen nachweisbar, Aminosäuren nicht vorhanden.

Von hervorragendem Interesse sind die jüngsten Mitteilungen von Tobler über die Zusammensetzung des Mageninhaltes bei der Pylorusstenose der Säuglinge, welche besonders den Fettgehalt mitberücksichtigen. Ich gebe die Ergebnisse seiner Untersuchungen und die daran geknüpften Erörterungen in extenso wieder.

Datum	Milch	Fett %	Zeit Stunden	Rest ccm	Ges. Acid	Flüchtige Fettsäuren	H Cl	Fett g	N g
					ccm $\frac{1}{10}$ Na O H				
10. Juli	160 A.M.	—	4	91	59,0	10,8	24,5	15,6	—
13. "	150 "	—	4 $\frac{1}{4}$	94	62,9	16,9	26,3	29,7	0,086
15. "	130 "	—	4 $\frac{1}{4}$	115	81,6	25,1	32,2	29,3	0,122
20. "	100 V.M.	3,3	4	81	103,7	—	41,3	14,1	0,182
23. "	100 "	3,3	4	97	66,9	—	38,8	—	—
25. "	100 "	2,9	4	104	76,9	—	31,2	27,5	0,148

„Die N-Reste bewegen sich zwischen 0,086 und 0,182 g. Wenn wir (mit bewußtem Fehler) diesen ganzen N auf Eiweiß umrechnen, so erhalten wir, je nachdem eine Frauenmilch- oder eine Kuhmilchmahlzeit vorangegangen war, verschiedene Werte, die sich zwischen 0,5 und 1,15 g halten, also $\frac{1}{4}$ — $\frac{2}{3}$ des Eiweißgehaltes der letztgenommenen Mahlzeit entsprechend.“

Acidität gefunden werde, ist, wie mir scheint, auch auf Grund ihrer eigenen Zahlen nicht berechtigt, da sie unter fünf Fällen zweimal abnorm hohe und nur dreimal etwas niedrige Werte fanden, die in der Gastritis ihre Erklärung findet, an der ihre Patienten litten, wie der hohe Schleimgehalts ihres Mageninhalts beweist.

„Im stärksten Kontrast hierzu stehen die Werte für den Fettgehalt des Rückstandes. Es fanden sich nicht weniger als 14—29 g Fett in den Magenresten, mit anderen Worten: das was wir nach vierstündiger Verdauungszeit im Magen der Pylorusstenose finden, ist nichts weniger als ein einfacher Milchrest, ist auch völlig verschieden von dem normalen Magenrest, in dem wir unter allen Umständen auch Bruchteile des eingeführten Fettes und Eiweißes in konzentrierter Lösung mit ungefähr gleichem Prozentverhältnis zur Einfuhr zu erwarten haben, sondern hier finden wir einen Fettbrei von Buttergehalt dicksten Zentrifugenrahmes bei nur sehr geringen Mengen N-haltiger Substanz. Das hier aufgespeicherte Fett ist unter Zugrundelegung einer mittelfetten Milch das Gesamtfett von ca. 850—950 g Milch, mehr also, als der Gesamtaufnahme eines Tages entsprach.“

„Eine mangelhafte Fettverdauung im Magen kann diesen Befund nicht erklären; wir wissen durch Untersuchungen von Sedgwick, daß das fettspaltende Ferment Volhards auch im Säuglingsmagen wirksam ist. Allein es ist doch stets nur ein relativ kleiner Teil des Magenfettes, das im Magen schon gespalten wird. Die weit überwiegende Menge wird dem Darm zur Verarbeitung zugeführt. Es ergibt sich somit der Schluß, daß im vorliegenden Fall der Abtransport des Fettes aus dem Magen einseitig und in schwerster Weise gelitten hat. Die Möglichkeit, diese Störung auf rein mechanischem Wege zu erklären, hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Zu einer Zeit, wo regelmäßige große Darmentleerungen und starke Gewichtszunahmen das Passieren größerer Nahrungsmengen beweisen, dürfte die Pylorusenge auch für flüssiges oder emulgiertes Fett kein Hindernis bilden.“

„Viel näher liegt der Gedanke, daß wie die normale Magenentleerung vom Duodenum aus reflektorisch reguliert wird, eine Störung des regulierenden Vorgangs die abnorme Restbildung verursachen könnte. Allein die Lücken unserer physiologischen Kenntnisse rücken uns auch hier wieder das Verständnis der pathologischen Vorgänge in die Ferne. Wir wissen durch Pawlows Untersuchungen nur, daß Öl, in größerer Menge ins Duodenum eingebracht, langanhaltenden Pylorusverschluß verursacht; daß Injektionen von Milch dasselbe bewirken können, lehren die Beobachtungen von Moritz, Mehring und Feer; ich selbst konnte für die Magenverdauungsprodukte der Milch dasselbe zeigen. Die Möglichkeit liegt vor, daß abnorm fettreiche Chymusportionen die Magenentleerung länger als andere unterbrechen.“

... „Im vorliegenden Fall hätten wir uns vorzustellen, daß in einem gewissen Stadium der Krankheit die Entleerung der Milchmolke unbehindert vonstatten geht. Aus dem verbleibenden geronnenen Rest werden ansehnliche Teile des Caseins durch den Magensaft angegriffen und in gelöster Form abgeführt; wir wissen ja, daß stets die gelösten Produkte zuerst den Magen verlassen; so wie Teile des fettreicheren Restes zur Entleerung kommen, würde durch verlängerte Pylorusschlüsse der Entleerungsrhythmus gehemmt.“

Es wird natürlich von höchstem Interesse sein, ob die Verhältnisse,

die Tobler in seinem Fall beobachtete, als Regel betrachtet werden dürfen. Auf die N-Zahlen ist vielleicht weniger Wert zu legen, da bei der Unvollkommenheit der Ausheberungen, auf die uns Tobler selbst hingewiesen hat, nur das Positive, was wir zutage fördern, voll beweisend ist. Ich selbst habe die großen Fettmengen in einem seither untersuchten Falle, der sich auch im Stadium der Rekonvaleszenz befand, nicht wiedergefunden, doch lagen die Ernährungsverhältnisse hier vielleicht etwas anders. Besonders wünschenswert wäre auch eine Prüfung dieser Fragen in früheren Stadien des Leidens, welche mit größerer Sicherheit entscheiden ließen, ob der interessante Befund für die Pathogenese der Krankheit von Bedeutung ist, oder ob er nicht lediglich als Folgezustand der verzögerten Magenentleerung an und für sich aufgefaßt werden muß; da ja normalerweise der letzte Rest, der den Magen verläßt, sehr fettreich ist, und nach Toblers Untersuchungen neue Nahrung stets die noch vorhandenen Reste umschließt und von der weiteren Verarbeitung bewahrt, könnte man sich eine Ansammlung von Fettmassen bei erschwelter Magenentleerung recht wohl vorstellen. Ich möchte vöorerst den Toblerschen Befund in diesem Sinne deuten; er wäre dann der Hyperchlorhydrie an die Seite zu stellen, auch im Hinblick auf den Circulus vitiosus, den er im Gefolge haben muß. Tobler selbst drückt sich bezüglich der pathogenetischen Verwertung seiner Erhebungen auch mit großer Vorsicht aus. — Auf die therapeutischen Konsequenzen, die sich aus obigen Feststellungen ergeben, wird später zurückzukommen sein.

Über den Verlauf und Ausgang unseres Leidens wären noch einige Bemerkungen zu machen.

Der Tod erfolgt entweder durch Entkräftung, ein regulärer Hungertod, recht häufig unter eklamptischen Erscheinungen, oder durch sekundäre Infektionen. Nicht selten aber ist es gar nicht die Pylorusstenose selbst mehr, welche als unmittelbare Todesursache zu beschuldigen ist, da die klinische Beobachtung schon längst erkennen läßt, daß die Passage nicht mehr als sehr behindert gelten kann, sondern es sind Verdauungsstörungen anderer Art, welchen diese geschwächten Kinder sehr leicht zum Opfer fallen.

L. F. Meyer hat kürzlich drei Fälle mitgeteilt, in denen die Kinder unter dem von Finkelstein beschriebenen klinischen Bilde der alimentären Intoxikation (mit Glykosurie) zugrunde gingen im Anschluß an Steigerung der Nahrungszufuhr, nachdem das Erbrechen aufgehört hatte. Der eine dieser Patienten hatte ausschließlich Frauenmilch bekommen, so daß die Störung nicht als Folge einer Schädigung durch künstliche Ernährung aufgefaßt werden konnte. Meyer sieht das ursächliche Moment in der Inanition, welche dahin führen soll, daß eine regelrechte Nahrungsassimilation nicht mehr möglich ist, sowie größere Nahrungsmengen eingeführt werden. Er denkt vor allem an einen Verlust anorganischer Materie infolge der langdauernden Unterbilanz dieser Kinder und stellt die durch die Pylorusstenose gesetzte Störung im Stoffwechsel in Analogie mit der Acidose des chronisch ernährungsgestörten Kindes der Breslauer Schule.

Es finden sich in der Literatur einige analoge Fälle, obschon in keinem die klinischen Mitteilungen ausreichen, um als Intoxikationen im Finkelsteinschen Sinne sicher gedeutet zu werden. Solche Fälle sind beschrieben von Freund (Fall 4), Ibrahim (Fall 7, Ausgang in Heilung), Morse. (Der Fall von Bloch gehört wohl nicht hierher.)

Namentlich von den operierten Fällen möchte ich glauben, daß eine größere Zahl der Todesfälle auf die alimentäre Störung zurückgehen dürfte; denn hier wird ja in der Regel für die Passage der Nahrung in den Darm plötzlich ein weiter Zugang geschaffen, während bei der Naturheilung dieser Übergang größerer Nahrungsmengen in den Darm sich sicher ganz allmählich vollzieht. Ich verweise z. B. auf Fälle von Cautley, Stiles, Makins.

Daß ein operativer Eingriff in einer nicht kleinen Zahl von Fällen die direkte Todesursache war, sei nicht verschwiegen.

Das Alter, in welchem die Kinder der Pylorusstenose erlagen (bei interner Behandlung), verteilt sich folgendermaßen:

1. Woche	2 Fälle (beide fraglich)
3. „	2 „
4. „	4 „
5. „	3 „
6. „	3 „
7. „	12 „
8. „	9 „
im 3. Monat	27 „
„ 4. „	3 „
„ 5. „	3 „

Bei einigen Fällen, die in späterem Alter starben, war der Tod durch andere Leiden bedingt, während die Pylorusstenose als geheilt gelten durfte. Wir sehen also, daß die meisten Todesfälle auf das Ende des zweiten Monats und den dritten Monat treffen und der dritte Monat ist andererseits auch der Zeitpunkt, in welchem der Umschwung der Krankheitserscheinungen in Heilungsfällen zu erfolgen pflegt.

Bei den Heilungsfällen ist der Verlauf gewöhnlich so, daß es unter dem Einfluß der eingeschlagenen Diät und sonstigen Therapie, oder auch durch Faktoren bedingt, die sich unserer Kenntnis noch entziehen, das Erbrechen seltener wird, größere Nahrungsquantitäten aufgenommen und behalten werden, daß die Entleerungen den mekoniumartigen Charakter verlieren, um allmählich das Aussehen physiologischer Bruststühle zu gewinnen, oder auch wenn sie Schleim enthalten, die bekannten Milchbröckel erkennen zu lassen. Gleichzeitig pflegt sich auch das Gewicht zu heben, erst nur langsam, aber meist mit einer bemerkenswerten Konstanz; die Gewichtszunahmen erreichen in unkomplizierten Fällen sehr beträchtliche Werte, und so gewinnen die Kinder immer rascher das Aussehen und die Eigenschaften gesunder Kinder und stehen am Ende des ersten Lebensjahres ihren Altersgenossen oft in keiner Beziehung nach.

Wann der Moment des Umschwungs in der Krankheit zu erwarten ist, läßt sich im einzelnen Falle nie voraussehen. Es sind Fälle beschrieben, bei denen die erste Diätänderung imstande war, die Wendung zum Besseren herbeizuführen, andere, bei denen nach vielfachem Diätwechsel die Heilung vom Übergang auf eine bestimmte Nahrungsform an zu datieren schien, und endlich solche, bei denen im Verlauf der diätetischen Kur sich nach einer Frist von mehreren Wochen ganz allmählich die Gewichtszunahme einstellte, ohne daß dieser Moment sich aus dem Krankheitsbild sonst irgendwie heraushob.

Der regelmäßige Gewichtsanstieg setzt oft schon ein, während das Erbrechen noch täglich ein- oder zweimal, sogar noch öfter erfolgt.

Bereits erwähnt wurde, daß in allen genauer beobachteten Heilungsfällen die sichtbare Magenperistaltik, fast stets auch die Verzögerung der Magenentleerung, oft sogar die Fühlbarkeit des Pylorustumors den Zeitpunkt des Umschwungs des Krankheitsbildes lange überdauerten, daß also die Beweise noch nicht erbracht sind, daß es Fälle gibt, bei welchen sämtliche Erscheinungen wirklich mit einem Schlage verschwinden.

Von einer Heilung der Fälle kann auch im engeren Sinne erst dann die Rede sein, wenn nicht nur das Erbrechen aufgehört und die Stuhlentleerung sich geregelt hat, sondern wenn die zur Zunahme notwendigen Nahrungsmengen vertragen werden und eine längere Zeit hindurch zu regelmäßigem Körperanwuchs geführt haben.

Über die Nahrungsquantitäten, welche zu diesem Zwecke erforderlich sind, gehen die Angaben auseinander. Berkholz teilt einen Fall mit, in welchem bei einer Zufuhr von 65—85 Cal. pro 1 kg Körpergewicht in Form von Frauenmilch regelmäßige Zunahmen erfolgten (allerdings nicht sehr ausgiebige). Ibrahim findet dagegen erst Zunahmen bei einem Energiequotient von 115—120, und bei Durchsicht der Bloch'schen Krankengeschichten ergibt sich das gleiche Resultat; im allgemeinen erst bei einem Energiequotient über 100, in einigen Fällen sogar über 130 und 150 erfolgen Gewichtsanstiege; auch Tobler findet einen erhöhten Calorienbedarf (130—165). Diese hohen Zahlen sind sicherlich am einfachsten damit zu erklären, daß eben ein Teil der Nahrung wieder erbrochen wird und zwar nach Tobler's Mitteilungen gerade ein an Calorien besonders reicher Teil, das im Magen zurückgehaltene Fett. Ob diese Erklärung für alle Fälle genügt, möchte ich nicht entscheiden.

Von Bedeutung scheint mir die Tatsache zu sein, daß echte Recidive unseres Leidens — nicht etwa bloß Schwankungen im Krankheitsbild — unbekannt zu sein scheinen. Wenn einmal die Krankheit in Heilung übergegangen ist, so tritt der bedrohliche Symptomenkomplex nicht mehr auf; es kann zu Verdauungs- und Ernährungsstörungen anderer Art kommen, aber die echten Stenosesymptome kehren nicht wieder. Diese klinisch feststehende Beobachtung ist um so merkwürdiger als das anatomische Substrat des Leidens, die Hypertrophie des Canalis pylori, bei den geheilten Fällen fortbesteht, wie alle bisher mitgeteilten einschlägigen Sektionsbefunde beweisen.

Im allgemeinen scheinen auch Übergänge in chronische Magenstörungen recht selten; die meisten Kinder behalten nicht einmal eine besondere Empfindlichkeit ihrer Verdauungsorgane zurück, so daß man im vollen Sinne von Dauerheilungen reden kann. Da die Diagnose des Leidens intra vitam erst auf Finkelsteins und Heubners Mitteilungen aus dem Jahr 1896 zurückgeht, so ist natürlich eine über längere Zeiträume sich erstreckende Dauerbeobachtung noch nicht in zahlreichen Fällen möglich gewesen. Heubner¹⁴¹), der hierüber die größten Erfahrungen besitzt, berichtet, daß unter 15 Fällen, deren spätere Schicksale er länger verfolgen konnte, zweimal eine große Empfindlichkeit des Magens noch jahrelang zurückblieb, so daß die Kinder bis zum Alter von drei Jahren und länger feste Speisen noch nicht vertrugen. In einem dieser Fälle konnte er noch im vierten Lebensjahre Andeutungen von peristaltischer Unruhe des Magens feststellen. — Solche Fälle scheinen aber, wie gesagt, nicht häufig vorzukommen.

Daß einige Fälle von periodischem Erbrechen (cyclic vomiting) des späteren Kindesalters Zusammenhänge mit der Pylorusstenose im Säuglingsalter zeigen, ist eine mehrfach ausgesprochene Vermutung. (Wernstedt³⁷⁶), Heubner¹⁴¹).

Von besonderer Bedeutung ist ferner, namentlich im Hinblick auf die Pathogenese des Leidens, die Frage, ob diese Kinder im späteren Leben als neuropathisch sich erweisen. Auch hier liegen nur vonseiten Heubners¹⁴¹) Mitteilungen vor. Unter 15 Fällen zeigten vier später nervöse Störungen, nämlich Enuresis nocturna, epileptoide Krämpfe, verzögerte geistige Entwicklung, allgemeine Nervosität und Reizbarkeit. Die ersten operativ geheilten Fälle (Kehr, Fritzsche, Löbker, Schmidt, Trantenroth, Nicoll, Stiles) sind nach brieflichen Mitteilungen, die ich vor 2 $\frac{1}{2}$ Jahren erhielt, sämtlich damals völlig gesund gewesen. Immerhin kann diese Frage noch keineswegs als abgeschlossen gelten, ehe zahlreichere genaue Mitteilungen vorliegen, die sich über noch längere Zeitperioden erstrecken.

Pathologische Anatomie.

Die Sektion ergibt bei den Patienten, welche im Leben die geschilderten Symptome dargeboten hatten, einen typischen Befund am Pylorus.

Während man annimmt, daß der Pylorus im allgemeinen eine Schleimhautfalte darstellt, in der ein Sphinctermuskel verläuft, findet man bei unseren Fällen eine starre zylindrische Masse von 2—3,5 cm Länge und 1,5—2 cm Dicke, die wie ein Schaltstück zwischen Magen und Duodenum eingesetzt erscheint, in der Regel nach beiden Seiten hin ziemlich scharf begrenzt. Vom Duodenum aus betrachtet, springt der Tumor zapfenartig ins Darmlumen vor, mit seiner zentralen feinen Öffnung durchaus einer Portio vaginalis uteri vergleichbar. Besonders auffällig ist die Härte des Gebildes, die oft einen beinahe knorpelartigen Eindruck erweckt. Dieses tumorartige harte Gebilde wurde

bisher auch an sämtlichen operierten Fällen in vivo konstatiert. Durchschneidet man es, so erkennt man, daß es mit der eigentlichen Pylorusklappe sein Ende findet, und daß es im wesentlichen aus dicken Muskelagen besteht, welche von starken Bindegewebszügen durchquert sind. Ring- und Längsmuskeln, beide bilden mächtigere Schichten als man sonst zu sehen gewohnt ist. Ein durchaus konstanter Befund ist ferner eine beträchtliche Faltung der Schleimhaut innerhalb dieses Kanals; meist sind eine oder mehrere hohe Längsfalten besonders ausgeprägt, die den ganzen Kanal durchziehen, auch Zirkulärfalten kommen vor. (Vgl. Wenstedt, Fall 7.)

Der Magen erweist sich in der Regel als nicht dilatiert, aber in seinen Wandungen ungewöhnlich hart und starr.

Ehe ich auf genauere Details in den autoptischen Befunden eingeehe, erscheint es mir notwendig, ganz kurz darzulegen, was über die normale Anatomie des Pylorus und der angrenzenden Teile der Magenwand beim Säugling bekannt ist; es ist nicht ohne Interesse, daß die Vertiefung unserer Kenntnisse auf diesem Gebiete zum Teil vom Studium unseres Leidens ihren Ausgang genommen hat.

Erik Müller hat in seinen bedeutungsvollen Studien über die Anatomie des menschlichen Foetus nachdrücklich auf die dem Pylorusring zunächst liegende Partie der Magenwand hingewiesen; er teilt mit, daß sich hier beim Foetus ein zylindrischer Abschnitt regelmäßig vorfindet, der durch eine „exzessive Entwicklung sowohl der Längs- wie der Ringmuskulatur“ charakterisiert ist; es fällt ihm ferner auf, daß eine eigentliche Valvula pylori wie beim Erwachsenen nicht existiert. „Zwar ist der Pylorus gegen das Duodenum scharf abgesetzt. Nicht aber so gegen den Magen: vielmehr liegt hier die Schleimhaut des Canalis pylori in ganz demselben Niveau, wie die des eigentlichen Pylorus. Und der Verschuß des foetalen Magens scheint also durch eine gleichmäßige Kontraktion des Canalis pylori zustande zu kommen.“

E. Müller benennt diesen zylindrischen Teil wie Jonnesco, der ihn auch schon beschrieben hatte, Canalis pylori und teilt mit, daß A. Retzius und Toldt ähnliche Beobachtungen gemacht haben.

Der Canalis pylori kommt nicht nur dem Foetus zu. Müller findet ihn auch beim Kinde und Erwachsenen wieder.

Im gleichen Jahre (1897) wies Pfaundler²⁴⁶⁾ zum erstenmal nachdrücklich auf die große Bedeutung hin, welche der jeweilige Kontraktionszustand des Magens oder seiner Teile für die Gestalt des Organs und die Dicke der einzelnen Wandungsabschnitte gewinnen könne. Je nach dem Kontraktionszustand unterscheidet er systolische und diastolische Magenformen. Während Müller eine Muskelkontraktion als Grundlage des Canalis pylori ablehnt (im Gegensatz zu Toldt), führt Pfaundler die gleichen Befunde („halbsystolische Mägen“) lediglich auf Kontraktion der Muskelschichten zurück und weist darauf hin, daß die dicken muskulären Wandungen dieses dem Pylorus zu-

nächst gelegenen Abschnittes durch eine Massenverschiebung infolge der Kontraktion zustande kommen; die Richtigkeit seiner Anschauungen bewies er in eindeutiger Weise dadurch, daß es ihm gelang, durch Wasserdruck den Kontraktionszustand aufzuheben und somit jeden systolischen Magen in einen diastolischen überzuführen. Pfaundler erkannte gleichzeitig die große Ähnlichkeit, welche zwischen dem anatomischen Befund bei der Pylorusstenose der Säuglinge und den normalen, aber am Pylorus kontrahierten Säuglingsmägen besteht und sprach, um das gleich hier vorwegzunehmen, die Vermutung aus, daß in vielen als Pylorusstenosen publizierten Fällen einfache Kontraktionszustände irrtümlicherweise als pathologische Befunde gedeutet und beschrieben worden seien.

Die Pfaunderschen Beobachtungen bilden den Ausgangspunkt und die Grundlage der von Wernstedt^{376, 380}) neuerdings mit großer Sorgfalt an einem umfassenden Material angestellten Studien. Auch dieser Forscher betrachtet das von E. Müller als *Canalis pylori* beschriebene zylindrische Stück auf Grund der Schleimhautfaltung und der histologischen Details als Ausdruck eines Kontraktionszustandes und schlägt vor, Organe, welche einen *Canalis pylori* aufweisen, als „antrumkontrahierte Mägen“ zu bezeichnen. Er geht in dieser Richtung noch weiter als Cunningham, welcher sich auch mit den Kontraktionsformen des Magens kürzlich eingehend befaßt hat, aber die von Müller vorgeschlagene Einteilung in einen *Canalis pylori* und *Vestibulum pylori* beibehält. Gleich Pfaundler führt Wernstedt die Kontraktionsformen des Magens, indem er sie einem Wasserdruck aussetzt, in ihre „Grundform“ über; er sieht diesen Zustand erst dann als erreicht an, wenn sämtliche Falten, auch in der *Pars pylorica* des Magens bis an die *Valvula pylori* hin verstrichen sind. Während nach Pfaundler²⁴⁷) ein Wasserdruck von 30 cm Höhe genügt, die Kontraktionszustände aufzuheben, hat Wernstedt³⁷⁶) gefunden, daß für viele antrumkontrahierte Mägen dieser Druck nicht ausreicht, um alle Falten zum Verschwinden zu bringen; selbst bei Belastung mit einer Wassersäule von 100 cm Höhe findet er nur einen Teil der Mägen völlig erschlafft. Diese Feststellungen sind wichtig, weil durch sie einige Beobachtungen am Leichenmaterial der Pylorusstenose an Beweiskraft verlieren.

Die Wernstedtschen Deduktionen gehen stillschweigend von zwei vielleicht nicht ganz undiskutablen Voraussetzungen aus, daß die durch Wasserdruck zu erreichende Erschlaffung der physiologischen Erschlaffung in Parallele zu setzen ist, und daß die physiologische Erschlaffung des Säuglingsmagens bis zur Faltenlosigkeit der Schleimhaut auch im *Antrum pylori* führt.

Von besonderer Wichtigkeit sind die absoluten Maße für die Wandungsdicke antrumkontrahierter Mägen. Es liegen bisher nur zwei Messungen von Ibrahim¹⁵⁴) und die von Wernstedt³⁷⁶) an 40 bis 50 Säuglingsmägen erhobenen Zahlen vor. Aus letzteren kann man schließen, daß bei Härtung und Konservierung in 8% Formaldehydlösung und nachfolgender Paraffineinbettung die kontrahierte Antrum-

muskulatur bei einem Kinde von vier Monaten normalerweise bis zu 3 mm und bei einem einjährigen bis $3\frac{1}{2}$ mm dick sein kann. Simmonds³²⁴) findet bei normalen „systolisch“ kontrahierten Pylorus- und Antrumkanälen selbst bei älteren Säuglingen nur eine Wanddicke von 0,2 bis höchstens 0,3 cm.

Nicht unerwähnt möchte ich zum Schluß lassen, daß auch Wernstedt³⁷⁸) bezüglich der Physiologie des Pylorus zu dem gleichen Schlusse gelangt, zu dem Müller betreffs seines Canalis pylori geführt wurde, nämlich, daß der ganzen antralen Endpartie vermutlich im Säuglingsmagen die Funktion eines Sphincter pylori zufällt.

Wenn wir uns nunmehr wieder der Betrachtung der stenosierten Partie bei der Pylorusstenose der Säuglinge zuwenden, so erkennen wir, wie schon Pfaundler betonte, daß bis in alle Einzelheiten eine auffallende Ähnlichkeit mit den einfach antrumkontrahierten Mägen vorhanden ist; sowohl die Dicke der Muskelschicht, die intensive Schleimhautfaltung, die Rosettenform des Pyloruslumens, die Nichtabgrenzbarkeit der Valvula pylori magenwärts als auch die mikroskopische Struktur, die Anordnung der Muskelbündel zeigen weitgehende Analogien. Speziell erweist sich die Anordnung und die Verteilung der einzelnen Schichten der Magenwand in keiner Hinsicht abweichend vom normalen Verhalten. Einige Ausnahmefälle (Finkelstein, Torkel) werden gesondert betrachtet werden müssen.

Die Unterschiede, die wir erkennen, sind lediglich quantitativer Natur und betreffen im wesentlichen die Muskularis. Ring- und Längsmuskulatur erscheinen hypertrophisch. Sie erreichen Maße, die weit über die Zahlen hinausgehen, die wir eben als Maximalzahlen für die kontrahierte Antrumuskulatur kennen gelernt haben. Die Dicke der Muskelschichten in den Stenosemägen beträgt im allgemeinen $3\frac{1}{2}$ —5 mm, in einigen Fällen noch mehr (gegenüber den 2—3 mm bei normalen systolischen Mägen).

Beweisen diese Maße, daß die Muskulatur wirklich hypertrophisch ist? Ich glaube, daß bei der absoluten Größe der Zahlen ein Zweifel kaum möglich ist.

Immerhin wäre denkbar, daß eine spastische Kontraktur auch eine noch größere Antrumdicke bedingt, als die einfach physiologische Kontraktion und somit die als normal angesehenen Vergleichszahlen für den Nachweis einer Hypertrophie nicht genügen. Vielleicht wird dieser Einwand schon dadurch hinfällig, daß die Wernstedtschen Zahlen von Mägen stammen, die durch 8% Formalin *in situ* gehärtet sind. Nach Pfaunders²⁵⁰) Beobachtungen ist eine solche Lösung aber geeignet, einen besonders deutlichen Kontraktionszustand herbeizuführen und es liegt die Annahme wohl nahe, auch beim Vergleich mit den Simmondschen Angaben, daß die Kontraktion in den Wernstedtschen Fällen eine hochgradige gewesen ist, vielleicht intensiver als die bei der physiologischen Funktion zustande kommende.

Viele Autoren finden besonders die Ringmuskelschicht verdickt. Einige, z. B. Cautley, geben speziell an, nur diese Schicht sei abnorm dick gewesen. Da diese Angaben nicht genau zahlenmäßig belegt sind und in direktem Gegensatz zu vielen eingehender studierten Fällen stehen, von denen genauere Mitteilungen

vorliegen (z. B. Wachenheim, Ibrahim, Wernstedt, Cunningham) ist vielleicht ein Zweifel nicht unberechtigt. Welche von beiden Muskelschichten verhältnismäßig stärker verdickt ist, dürfte kaum zu entscheiden sein, da der Kontraktionszustand, der stets die Dickenverhältnisse beeinflusst, in beiden nicht der gleiche zu sein braucht.

Bisher nur ein einziges Mal wurde der Befund einer ausschließlichen Hypertrophie der Längsmuskulatur erhoben (Finkelstein). Der Befund kann jedenfalls, da er vereinzelt geblieben ist, nicht für die Erklärung unseres Leidens herangezogen werden, und es ist fraglich, ob der Fall in den gleichen Rahmen mit den übrigen gestellt werden darf — obwohl es gerade dieser Fall war, an dem zum erstenmal ein befriedigendes klinisches Bild zur Beobachtung kam.

Ein genaueres Studium der einzelnen Muskelzellen und ihrer Kerne hat besonders Bernheim angeregt. Peden, Bernheim und Wernstedt finden den Querschnitt der einzelnen Muskelzellen vergrößert, und da gleichzeitig der Kern vergrößert und länger erschien, spricht der Befund wohl sicher gegen einen einfachen Kontraktionszustand und für eine Hypertrophie der Muskelzellen.

Produkte der Entzündung, Rundzelleninfiltration der Muskulatur fehlen fast immer. Eine Ausnahme macht z. B. der Fall von Rolleston und Cr. Atkins, Sarvonat.

Die abnorm harte Konsistenz ist neben der Muskelhypertrophie das deutlichste und konstanteste Unterscheidungsmerkmal gegenüber den einfach antrumkontrahierten Mägen.

Daß das Bindegewebe zwischen den Muskelzügen vermehrt gewesen sei, wird von mehreren Beobachtern angegeben (Hirschsprung, Finkelstein, Schwyzer, Meltzer, Cleveland, Gran, Williamson u. a.). Diese Mitteilungen sind mit Vorsicht zu verwerten. Man ist erstaunt, wenn man normale antrumkontrahierte Mägen untersucht, wie deutlich und wie stark hier die Bindegewebszüge zwischen den bücherartig aufgereihten Muskellamellen hervortreten können. Im übrigen dürfte Wernstedt wohl recht haben, wenn er sagt, daß „ein in reichlicher Menge und kräftiger als normal hervortretendes Bindegewebe sich auch als ein integrierender Teil in der Hypertrophie denken läßt, indem die Muskulatur als Gewebe und nicht nur ihren muskulären Elementen nach hypertrophiert“. Im gleichen Sinne äußert sich Heubner. Wernstedt fand übrigens in seinen Fällen ein wechselndes Verhalten; in einigen Stenosefällen war der Bindegewebsgehalt geringer als in den normalen Vergleichsfällen.

Was die anderen Schichten, die Submucosa und die Schleimhaut betrifft, so gibt es in der Literatur eine Reihe von Angaben, nach welchen auch in diesen Schichten eine Verdickung bestand (Peden, Meltzer, Dorning, Larkin, Thomson, Still, Rolleston und Hayne u. a.).

Irrtümer sind auch hier leicht möglich, da Schrägschnitte, die nur schwer zu vermeiden sind, sehr irreführen können, und die wenigsten Untersucher Querschnitte angelegt haben, auf welchen diese Fehlerquelle am ehesten vermieden wird. Wernstedt fand in seinen sorgfältig studierten 16 Fällen in diesen Schichten keine abnormen Verhältnisse.

Daß doch Verdickungen vorkommen können, möchte ich nach den Angaben von Meltzer, Pitt, Larkin über die Submucosa und z. B. Réti über die Mucosa doch nicht ganz ausschließen.

Der Fall von Arregger nimmt eine Ausnahmestellung ein; hier ist es zu einer polypösen Proliferation der Schleimhaut im Pyloruskanal gekommen. Es läßt sich darüber diskutieren, ob man berechtigt ist, den Fall, wie Wernstedt will, ganz aus dem Bereich unseres Leidens auszuschalten. Die Hypertrophie der Muscularis (4,5 mm bei 4 Monate altem Kind) verhielt sich ganz wie bei der Pylorusstenose und die hypertrophische Schleimhaut entsprach in ihrem Sitz einer der in vielen Fällen von Pylorusstenose an der gleichen Stelle besonders stark entwickelten Schleimhautfalten (z. B. bei Cautley und Dent⁵⁹).

Das Lumen des Pylorusringes selbst ist in keinem unserer Fälle zuverlässig gemessen worden; es wäre dies nur möglich, wenn es gelänge, die Schleimhautfalten ganz zum Verstreichen zu bringen; es dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen, daß es sich dann nicht als abnorm eng erweisen wird, daß also von einer Stenose des Pyloruslumens selbst (im Gegensatz zu den „Landerer-Maierschen Stenostypen“) nicht die Rede sein kann. Praktisch genommen ist die Stenose des Kanals, der von den hypertrophischen Muskelwänden umgeben wird, eine sehr hochgradige, wozu ganz besonders die Schleimhautfalten beitragen. Der Kanal erweist sich oft für die feinsten Sonden als kaum durchgängig, während er allerdings in anderen Fällen dünne Katheter, sogar Bleistifte durchzuführen gestattet. Letztere Tatsache allein weist schon darauf hin, daß in diesen Fällen, welche zum Teil die charakteristischsten klinischen Erscheinungen gezeigt hatten (z. B. Fälle von Wernstedt), Kontraktionen des muskulösen Zylinders beim Zustandekommen der Stenoseerscheinungen mitwirken mußten. Es kommt andererseits auch vor, daß sich vom Magen her doch keine Flüssigkeit durch solchen scheinbar nicht verschlossenen Kanal durchpressen läßt, offenbar weil Schleimhautfalten ventilartig die Passage verlegen.

Wir haben bisher stets von einem zylindrischen Tumor gesprochen. Wernstedt hat mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß in der Regel die Länge des hypertrophischen Abschnittes an der großen Kurvatur die an der kleinen erheblich übertrifft; er spricht daher von einem kreissektorähnlichen Aussehen der Schnittfläche durch das ganze Gebilde.

Erwähnt sei hier auch, daß nicht selten der an den Pylorus angrenzende Beginn des Duodenum eine Verdickung seiner Muscularis erkennen läßt (Finkelstein, Still, Ibrahim, Cunningham).

Auch die Betrachtung des Magens selbst in unseren Fällen beansprucht besonderes Interesse.

Der Magen wies in zwei Fällen von Wernstedt, die durch Wasserdruk auf ihre Grundform zurückgeführt waren, eine eigentümliche Darmschlingen- oder Wurstform auf, die hauptsächlich auf eine ampullenartige Erweiterung der Pars pylorica zurückzuführen waren. Auch bei Ibrahim findet sich die Aussackung der Pars pylorica erwähnt,

und einige in der Literatur vorhandene Abbildungen (z. B. Fisher und Neild, Simmonds) lassen vermuten, daß dieser Befund, der ja wohl sicher als Folge der Stenose zu deuten ist sich öfter findet.

Von großer Wichtigkeit ist nun die Frage nach der Magen-erweiterung in unseren Fällen, die sonst bei Stenosen des Magenausgangs ja die Regel bildet. Da zeigt sich denn, daß hier genau das Gegenteil der Fall ist. Der Magen ist in der Regel durchaus nicht dilatiert, ja nicht selten erscheint er sogar eher kleiner als normal. Daß Erweiterungen vorkommen, soll damit nicht bestritten werden; wenn auch die literarischen Angaben wie stets, wo nur subjektive Urteile wiedergegeben werden, vorsichtig aufzunehmen sind, so lassen doch die Fälle von Ponfick, Fisher und Neild, Feer, Simmonds u. a. hierüber keinen Zweifel. Aber die Regel ist der Befund eines nicht vergrößerten Magens.

Kapazitätsbestimmungen unter erhöhtem Druck (30cm Wasser) liegen für zwei Fälle vor (Ibrahim, Wernstedt). sie ergaben geringere Werte als normale Vergleichsmägen, im Ibrahimschen Fall (11 Monate alte geheilte Pylorusstenose) sogar nur die Hälfte der Normalzahl. Auch Rosenhaupt²⁸⁸) berichtet von einem abnorm kleinen Magen. — Die Kapazität kann aber auch normal sein, Ich habe in zwei weiteren, noch nicht publizierten Fällen die Werte für 30 cm Wasserdruck bestimmt (im 3. Monat verstorbene Kinder). In einem Falle lag die Zahl unter der Norm, im anderen entsprach sie dem Durchschnittswert.

Die Magenschleimhaut, in den meisten Fällen normal, wies mehrmals katarrhalische Entzündung auf (Finkelstein, Rolleston und Hayne, Rolleston und Cr. Atkins, Thomson, Sarvonat, Dorning, Bernheim, Ashby u. a.).

Nur in drei Fällen wurde der Befund eines Schleimhautgeschwürs in der Nähe des Pylorus erhoben (R. Morison, Wernstedt, Feer), dazu käme im obenerwähnten Fall von Arregger ein kleines Geschwürchen unter der polypösen Schleimhautfalte im Pyloruskanal selbst.

Die Serosa war nur in einem einzigen diesbezüglich nicht näher aufklärbaren Fall verändert (Ibrahim). Hier war bei der operativen Eröffnung der Bauchhöhle der Magen durch Pseudomembranen, die sich leicht stumpf lösen ließen, an die vordere Bauchwand fixiert.

Während diesen Fragen nur ein sekundäres Interesse zukommt, sind die Befunde an der Muskelschicht wieder sehr bedeutungsvoll. Schon Thomson hat die Muscularis der ganzen Magenwand hypertrophisch gefunden und betitelt seine bedeutsame zweite Mitteilung aus dem Jahre 1896: „On two cases of Congenital Hypertrophy of the pylorus and stomach wall.“ Wenn auch hin und wieder in der Literatur eine Hypertrophie der Muskulatur der Magenwand ausdrücklich in Abrede gestellt wird (z. B. in zwei Fällen von Morse und Murphy, Simmonds), so scheint doch in der Mehrzahl der Fälle ein positiver Befund erhoben worden zu sein. Brauchbare vergleichende Messungen liegen vor von Ibrahim und Wernstedt. Sie lassen erkennen, daß die Hypertrophie der Muskulatur der gesamten Magenwand eine hochgradige sein kann. Wernstedt gibt sogar an, daß die Hypertrophie „wenigstens in einem Teil der Fälle, auch im Corpes und den Fundi-

Teilen so bedeutend zu sein scheint, daß in Frage gestellt werden könnte, ob sie hier nicht oft denselben Grad erreicht, wie in der stenotischen Partie“.*)

Diese Muskelhypertrophie bedingt eine ganz eigenartige und sehr auffallende Derbheit und Festigkeit der ganzen Magenwand, die etwas Pergamentartiges dadurch gewinnen kann.

In einigen Fällen wurde der Versuch gemacht, durch Wasserdruck das tumorartige Stück am Pylorus zum Verschwinden zu bringen, um dadurch zu ergründen, ob ein Kontraktionszustand hier mitwirke oder nicht.

Es zeigte sich, daß ein Wasserdruck von 30 cm Höhe in keinem der sieben Fälle genügte, das Gebilde zum Verschwinden zu bringen. (Freund, Nordgren, Ibrahim, Wernstedt, Frölich). Eine unvollkommene Erweiterung trat in einem der Freund'schen Fälle ein. Nur zwei Beobachtungen (Wernstedt und Freund) liegen vor, in denen Erschlaffungsversuche unter noch höherem Druck angestellt wurden. Im Wernstedtschen Fall erfolgte, kurze Zeit nachdem ein Druck von 100 cm eingewirkt hatte, eine Berstung der Magenwand (Wernstedt vermutet, daß ein Schleimhautgeschwür die Ursache gewesen sein könne). Es zeigte sich, daß der Pyloruskanal nur wenig erweitert worden war, und daß die Erweiterung den duodenalen Teil des Kanals betraf, während der gastrale Eingang in die stenosierte Partie unbeeinflusst geblieben war.

Vielleicht von großer Bedeutung für die Beurteilung der ganzen Verhältnisse ist der andere von Freund mitgeteilte Fall. Hier gelang es, durch einen Wasserdruck von 100 cm den Tumor zum Verschwinden zu bringen.

Bei der Wichtigkeit des Versuchsergebnisses ist zu bedauern, daß eine genauere Beschreibung aller Verhältnisse, die Maße der in Frage kommenden Muskelschichten, sowie Angaben über die Schleimhautfaltung in dem erweiterten Pyloruskanal von Freund nicht mitgeteilt wurden. Wir erfahren von ihm nur, daß sein Präparat sich derart erschaffen ließ, „daß die Wandung des Pylorusteiles an Dicke die übrige Magenwand nicht mehr übertraf“.

Zu den wichtigsten Beobachtungen gehören die pathologisch-anatomischen Befunde von geheilten Fällen, die später an interkurrenten Krankheiten zugrunde gingen. Die erste hierher gehörige Mitteilung stammt von Batten.

Drei einschlägige Fälle sind in jüngster Zeit publiziert von Ibrahim, Wernstedt und Bloch (Nr. 8), de Monchy. (Im Fall 4 von Freund

*) Die Granschen Zahlen, welche eine Verdünnung der Fundusmuskulatur erkennen lassen, sind nicht verwertbar, da der Fall nicht allgemein als sichere Pylorusstenose anerkannt ist.

lagen die Krankheitserscheinungen wohl erst zu kurz zurück, um ihn hier mitrechnen zu können. Der Fall von Porot (Sarvonat) dürfte wohl mit Sicherheit nicht in unser Krankheitsbild gehören.) In allen diesen Fällen ergab sich das sehr bemerkenswerte Resultat, daß die Verhältnisse am Pylorus keine Änderung erfahren hatten. Dagegen fand sich in allen, soweit Mitteilungen darüber vorliegen, eine erhebliche Hypertrophie der Muscularis der ganzen Magenwand vor. Das Fortbestehen des Pylorustumors wurde auch bei mehreren operativen Heilungsfällen konstatiert, welche einige Wochen oder Monate später an anderen Krankheiten starben (Freund-Mikulicz, Graanboom, Stiles).

Wir dürfen nach den bisher vorliegenden Beobachtungen als sicher annehmen, daß der typische Sektionsbefund auch in Heilungsfällen bis zum Ende des ersten Lebensjahres nicht schwindet (Battens und Ibrahims Fälle starben im Alter von 11 Monaten). Es wäre von höchstem Interesse, zu erfahren, wie sich die Verhältnisse in den späteren Lebensjahren gestalten, sowohl bei intern wie bei operativ geheilten Patienten. Bisher verfügen wir noch über keinen derartigen Sektionsfall. *) Von chirurgischer Seite wurden mehrere Beobachtungen an älteren Kindern und Autopsien in vivo mitgeteilt, welche von den Autoren mit unserem Leiden in Zusammenhang gebracht wurden; es ist aber sehr zweifelhaft, ob hierfür eine Berechtigung besteht, da aus der ersten Säuglingsperiode dieser Kinder keine Stenosesymptome bekannt waren, und wir beim heutigen Stande unseres Wissens nicht umhin können, nur solche Fälle als typisch zu betrachten, bei denen sich die Störungen in den ersten Lebensmonaten manifestierten. Ich will, namentlich im Hinblick auf den interessanten Fall von Shaw und Elting, nicht die Möglichkeit bestreiten, daß sich auf Grund weiterer Forschungen dieser Gesichtspunkt als unhaltbar erweisen könnte.

Wenn ich zum Schluß noch kurz des Sektionsbefundes der anderen Organe gedenke, so ist nur zu konstatieren, daß in der Regel sonstige Befunde fehlen. Nur der Darm erscheint in den Fällen, welche in frühen Stadien des Leidens zugrunde gehen, leer und oft sehr eng kontrahiert.

In einigen, aber nur sehr spärlichen Fällen fand sich der untere Teil der Speiseröhre dilatiert (Hirschsprung, Thomsen [zweimal], Still [zweimal], Pritchard). Still fand in einem dieser Fälle auch die Oesophagusmuskulatur hypertrophisch.

Es ist hier vielleicht auch der Ort, die Mißbildungen zu erwähnen, welche in Fällen von Pylorusstenose der Säuglinge gleichzeitig vorkamen. Folgende Beobachtungen sind bisher mitgeteilt:

Ashby: Atresia ani (nicht ganz sicherer Fall).

Cautley: Großhirncyste.

*) Der einzige vielleicht in Betracht kommende Fall (Beardsley) kann, da mikroskopische Untersuchung nicht vorliegt, nicht als beweisend betrachtet werden. Er wurde von seinem Autor als Scirrhus aufgefaßt.

Engel: Mangelhafte Lappung beider Lungen, Hochstand der Testes und Versprengung eines Nebennierenkeims.

Fisher und Sturmdorf: Herzgeräusch (keine Thoraxsektion).

Grüneberg: Kongenitaler Klumpfuß.

Heubner: Kongenitale Klumphand und beiderseitiger Kryptorchismus.

Meusnier (Marfan): Hypospadie.

J. J. Schmidt (Berlitzheimer und Brodnitz): Abnorme Mesenterialverhältnisse.

Schotten (Braun): Kongenitale Verkürzung des Mesenterium (?).

Schwyzler: In der Gegend der Flexur und im Colon transversum je eine 1,5—2 cm lange verengte Stelle. Darmwand hier verdünnt.

Stern: Rectum und Flexur etwas dilatiert und von größerer Wanddicke als normal.

Still: Schwimmhautbildung an den Zehen. Hydronephrose und Ureterenerweiterung.

Völcker: Erweiterung der Ureteren und Nierenbecken, Cystenniere.

Wachenheim: Mangelhafte Entwicklung des unteren Ileum (?).

Wernstedt: Erweiterung der Ureteren und Nierenbecken.

Ehe wir das Kapitel der pathologischen Anatomie verlassen, ist es nicht unwichtig, noch eine negative Feststellung ausdrücklich hervorzuheben.

Es ist bis heute noch kein einziger Fall in der Literatur ausführlich beschrieben, welcher während des Lebens die typischen Erscheinungen der Pylorusstenose dargeboten hätte und post mortem den charakteristischen Befund vermissen ließ.

Die einzige derartige Angabe findet sich bei Pfaundler²⁵¹), wobei auf persönliche Beobachtungen Bezug genommen wird. Diese Erfahrungen sind bisher noch nicht in extenso mitgeteilt und daher ein Urteil nicht möglich, ob das klinische Bild bei diesen Kindern voll ausgeprägt gewesen ist. Einige Fälle, in denen der mitgeteilte Sektionsbefund, die Dicke der Muskelschichten am Pylorus, noch ins Bereich der Norm fallen könnte, wie die Fälle Hirschsprung II, Henschel und auch der von Gran lassen sich durchaus nicht als Beweise anführen; ebensowenig die negativen Sektionsbefunde von Weill und Péhu; denn in all diesen Fällen fehlten die Kardinalerscheinungen unseres Leidens, die intensiven peristaltischen Phänomene und die Fühlbarkeit des Pylorustumors.

Obne die Möglichkeit bezweifeln zu wollen, daß das Krankheitsbild mit einem normalen Sektionsbefund vereinbar ist, möchte ich auf die große Wichtigkeit hinweisen, welche eingehenden derartigen Mitteilungen zukommen würde, da sie eventuell direkt berufen wären, eine Lücke in der vorliegenden Frage auszufüllen.

Pathogenese und Wesen der Krankheit.

Ich war in den vorausgehenden Abschnitten bestrebt, möglichst objektiv alles darzustellen, was an Tatsachen über die Pylorusstenose der Säuglinge bekannt geworden ist. Diese Tatsachen haben eine verschiedenartige Deutung gefunden und zu sehr divergenten Ansichten

über das Wesen des Leidens geführt. Keine der bekannt gewordenen Theorien kann bisher voll befriedigen, da jede zur Erklärung einzelner wesentlicher Züge des Krankheitsbildes oder Sektionsbefundes unbewiesene, oft mehr oder minder ad hoc ausgeklügelte Hypothesen zu Hilfe nehmen muß, oder mit bloßen Analogieschlüssen arbeitet. Je mehr es einer vertieften klinischen, eventuell auch experimentellen Forschung gelingen wird, die Erörterungen aus dem Rahmen der Hypothesen auf das Gebiet des Realen hinüberzuführen, desto fruchtbringender wird sich die Diskussion um die heute wohl noch unentscheidbare Frage nach dem Wesen unseres Leidens gestalten.

Ich werde mich bemühen, die verschiedenen Ansichten einander gegenüberzustellen und nach Möglichkeit die schwachen Punkte der einzelnen Theorien kritisch zu beleuchten, weil jede Hypothese von Wert sein kann, sofern sie nur zu weiteren Fragestellungen führt.

Wir haben uns vor allem drei Kardinalfragen vorzulegen:

1. Ist der Sektionsbefund am Pylorus beweisend für eine Hypertrophie der Muskelschicht, oder handelt es sich nur um das falsch gedeutete Bild eines einfach systolischen Antrum pyloricum?

Diese Frage wurde von Pfaundler²⁴⁷⁾ aufgeworfen und dahin beantwortet, daß ein großer Teil der früher als Pylorushypertrophien beschriebenen Fälle normale Verhältnisse geboten hätten. Es lag damals erst eine kleine Zahl von Beobachtungen, z. T. zweifelhafter Natur vor. Heute kann auf Grund der oben mitgeteilten Tatsachen, speziell der Wernstedtschen³⁷⁶⁾ Forschungen, wohl nicht mehr bestritten werden, daß eine Massenzunahme, nicht nur eine Massenverschiebung dem typischen Autopsiebefund zugrunde liegt. Es erhellt dies hauptsächlich aus der absoluten Größe der Maße für die Dicke der Muskelschichten und aus den Befunden an den einzelnen Muskelzellen und ihren Kernen, während dem negativen Ergebnis der Erschlaffungsproben bei 30 cm hohem Wasserdruck (Freund, Nordgren, Ibrahim, Frölich) auf Grund der Wernstedtschen Untersuchungen keine Beweiskraft mehr zukommt.

Dagegen nehmen Pfaundler^(252, 253) Graanboom¹¹⁹⁾ und andere an, daß man im Rahmen des oben beschriebenen Krankheitsbildes zwei Typen von Fällen streng scheiden könne, Fälle mit dem Befund einer organischen hypertrophischen Stenose und Fälle rein funktioneller Natur, Spasmen des Pylorus. Es erhebt sich daher die zweite Kardinalfrage:

2. Ist die Hypertrophie ein Befund, welcher allen einschlägigen Fällen zukommt, oder gibt es Fälle ohne Hypertrophie?

Die meisten Autoren, welche letztere Frage bejahen, stützen sich auf rein klinische Beobachtungen, und vielen genügte schon die Tatsache der internen Heilbarkeit dieser Fälle als Beweis für ihre Ansicht. Seit wir durch die Mitteilungen von Batten, Ibrahim, Wernstedt und Bloch, de Monchy wissen, daß Heilungsfälle noch nach vielen Monaten den typischen Befund der Muskelhypertrophie darbieten,

ist dieser Betrachtungsweise, die leider noch sehr beliebt ist, jede Grundlage entzogen.*)

Wenn man demnach auch nicht an der internen Heilbarkeit bzw. Naturheilung von Fällen mit dem Befund der organischen Stenose zweifeln kann, so nehmen diese Autoren, vor allem wieder Pfaundler²⁵³⁾ gleichwohl an, daß doch eine große Zahl der Heilungsfälle reine Pylorospasmen gewesen sind. Der Beweis hierfür wäre leicht zu erbringen durch Mitteilung einschlägiger Krankengeschichten und Sektionsbefunde. Da aber die Fälle zu heilen pflegen, ist es begreiflich, daß dieser Beweis bisher noch aussteht. Es ist mir durch mündliche Mitteilung mehrerer Autoren bekannt, daß sie über geeignetes Beweismaterial verfügen, und es ist daher zu hoffen, daß diese Lücke demnächst ausgefüllt wird. Es wird von hohem Interesse sein, die klinischen Bilder dieser Fälle mit dem hier geschilderten Krankheitsbild zu vergleichen und nach eventuellen Unterscheidungsmerkmalen zu fahnden. Sollten sich solche nicht finden, so wäre das wohl ein wichtiger Hinweis auf die spastische Pathogenese auch der anderen Fälle.

Einstweilen wird als Beweis, daß reine Pylorusspasmen manchen Heilungsfällen zugrunde liegen, vielfach auf den plötzlichen Umschwung des Krankheitsbildes, das zauberhafte Verschwinden aller Erscheinungen durch einfache diätetische Maßnahmen hingewiesen. Was letzteren Punkt betrifft, so habe ich bereits dargelegt, daß viel genauere klinische Mitteilungen nötig sind, um glaubhaft zu machen, daß wirklich alle Erscheinungen geschwunden waren; denn ich habe selbst analoge Fälle gesehen, in welchen abnorme Peristaltik und Stagnation des Mageninhalts diesen zauberhaften Umschwung noch lange überdauerten. Auch ich bin geneigt, den Spasmen eine große Rolle, auf Grund der jetzt bekannt gewordenen Tatsachen vielleicht die ausschlaggebende Rolle gerade in diesen Fällen zuzuschreiben; aber obige Beobachtungen berechtigen vorerst doch keineswegs zum Glauben, daß hier keine Pylorushypertrophie vorliegt. Es ist nur ein Sektionsbefund von einem solchen Fall bekannt (Freund Nr. 4) und dieser entsprach noch drei Wochen nach dem prompten Verschwinden der Stenosesymptome dem Befund, der bei allen anderen Pylorusstenosen erhoben worden war.

Es gibt in der französischen Literatur ein als Spasme du pylore essentiel beschriebenes Krankheitsbild (Weill und Péhu), für welches auch zwei Sektionsfälle mit negativem Befund am Pylorus bekannt geworden sind. Doch handelt es sich hier im wesentlichen nur um hartnäckiges Erbrechen, während abnorme Magenperistaltik und Fühlbarkeit des Pylorus keine Rolle spielen. Auch einige Fälle von Méry und Guillemot und Meusnier gehören vielleicht hierher, sowie wahrscheinlich die Fälle von Southworth und L. Morse 1906; ich habe

*) Der von Wachenheim erhobene Einwand, diese Heilungsfälle seien nicht beweisend, weil bei ihnen nur die Ringmuskulatur, bei den echten Hypertrophien dagegen Ring- und Längsmuskulatur verdickt gewesen seien, ist nicht stichhaltig; denn die von Ibrahim und Wernstedt mitgeteilten Zahlen lehren, daß in ihren Fällen auch die Längsmuskelschicht erheblich an der Hypertrophie beteiligt war.

selbst eine derartige Beobachtung mitgeteilt (Ibrahim Nr. 8), bei der allerdings ebenso wie bei Morse Peristaltik einmal gesehen wurde. Wenn sich herausstellen sollte, daß sichtbare Peristaltik und fühlbarer Pylorustumor stets mit dem autoptischen Befund einer Pylorushypertrophie zusammentreffen, dürfte die Zahl der reinen Pylorusspasmen auch unter den internen Heilungsfällen recht gering sein. Zurzeit ist die Annahme, daß sie eine große ist, jedenfalls eine willkürliche.

Aus dem späteren Säuglingsalter sind einige Beobachtungen mitgeteilt (Knöpfelmacher, Bernheim-Karrer, Saunders, Peiser), welche als spastische Pylorusstenosen aufgefaßt werden können; es handelt sich aber bei diesen Kindern auch lediglich um habituelles Erbrechen mit sekundärer Obstipation und Verzögerung der Magenentleerung (z. T. mit Hyperchlorhydrie). Peristaltische Phänomene und Pylorustumor kamen nicht zur Beobachtung.

Wie weit dem neuerdings von Milner und Wilcox aufgestellten Krankheitsbild der „Acid dyspepsia“, welche klinisch etwa mit dem Pfaunderschen Pylorospasmus zusammenfällt, eine Berechtigung zukommt, ist vorerst nicht zu beurteilen. Sektionsbefunde werden auch hier zur Klärung der Frage erforderlich sein.

Wir kämen nunmehr zur dritten und meistumstrittenen Cardinalfrage nach dem Wesen der Muskelhypertrophie.

3. Ist die hypertrophische Muskulatur am Pylorus als primäre angeborene Mißbildung aufzufassen oder als sekundär erworbener Zustand (Arbeitshypertrophie) infolge spastischer Kontraktionen?

Diese wichtige Streitfrage wurde gleich in den beiden ersten Mitteilungen über unser Leiden aufgerollt, indem Hirschsprung die erstgenannte, Thomson die zweite Ansicht vertrat. Thomson stellte die geistvolle Hypothese auf, daß eine Störung der Koordination zwischen Pylorus und austreibenden Kräften des Magens dem Leiden zugrunde liege; es komme dadurch zu Spasmen und zu konsekutiver Hypertrophie der Pylorusmuskulatur. Um die Sektionsbefunde auch bei Kindern der ersten Lebenswochen erklären zu können, nahm er an, daß schon im Uterus beim Schlucken von Fruchtwasser die später manifesten Störungen ihren Anfang nehmen.

Die Hirschsprung'sche Theorie, die in ihrer extremen Form bis in die neueste Zeit hauptsächlich von Cautley verfochten wird, kann ihre Existenzberechtigung in erster Linie darauf gründen, daß positive Beweise für die spastische Genese der Hypertrophie bisher nicht geliefert werden konnten, eine Tatsache, die sogar von Wernstedt zugegeben wird. Andererseits muß aber auch festgestellt werden, daß für die Auffassung des Befundes am Pylorus als primäre Mißbildung die positiven Beweise bisher einer kritischen Prüfung nicht standhalten.

Als wichtigstes Beweismoment, wenigstens für die Angeborenheit des Zustandes, könnte der Befund eines hypertrophischen Pylorus bei einem Neugeborenen gelten. Es liegen zwar vier literarische Mitteilungen dieser Art vor; keine ist aber bis jetzt ganz überzeugend.

1. Ashby (Fall 2) berichtet von einem Kind das am 5. Lebenstage starb, nachdem das Erbrechen die Operation eines Anus imperforatus überdauert hatte; die weiteren Mitteilungen beschränken sich auf die Angabe: „At the autopsy a high degree of stenosis of the pylorus was found with some hypertrophied muscle around it.“

2. Simonsohn teilt eine Pylorushypertrophie bei einem frühgeborenen, am 2. Lebenstag verstorbenen Kinde mit. Die Maße, die er fand, fallen eben noch in die Grenze des Physiologischen und werden von Pfaundler und Wernstedt nicht als beweisend anerkannt.

3. Dent⁵⁰⁾ erwähnt „ein Präparat von einem 7-Monats-Kind, welches die Stenose in ausgesprochenem Maße erkennen ließ“; genauere Beschreibung fehlt.

4. Delamare und Dieulafé bilden einen Magen von einem Neugeborenen ab, aus dem ersichtlich ist, daß das was sie für eine Anlage zur Sanduhrform und eine Pylorushypertrophie halten, lediglich durch Kontraktion der Magenwand bedingt ist. Die Dicke der Muskelschicht am Pylorus betrug 3 mm.

Einen weiteren positiven Beweis für die Mißbildungsatur wenigstens einzelner Pylorusstenosen der Säuglinge schien der Fall von Torkel zu bringen, der in der hypertrophischen Muskulatur eingelagert, eine abgesprengte Brunnersche Drüse fand. — Aber abgesehen davon, daß dieser Fall ganz vereinzelt geblieben ist und nur mit einem Fall von Magnus-Alsleben in Vergleich gesetzt werden kann, der keinerlei Stenosesymptome dargeboten hatte, möchte ich Wernstedt³⁷⁷⁾ durchaus beipflichten, daß weder die beigefügten klinischen Mitteilungen noch die anatomische Beschreibung, nach welcher die Muskelhypertrophie eine mehr *circumscribed* Verdickung der vorderen Wand des Antrums bildete, uns berechtigen, den Fall zur Erklärung unseres Leidens heranzuziehen.

Die Mißbildungstheorie bietet ihren Anhängern den Vorteil, daß sie für den Ausbruch der Krankheit weitere Ursachen nicht zu suchen brauchen. Um so schwieriger gestaltet sich aber für sie die Erklärung des verspäteten Eintritts der Krankheitserscheinungen, die, wie wir sahen, in absolut typisch verlaufenden Fällen oft erst in der 3.—4. Woche, mitunter noch später einsetzen. Die verschiedenen Erklärungsversuche für diese wichtige Tatsache, an der nicht zu rütteln ist, haben alle etwas mehr oder minder Gezwungenes und bewegen sich alle auf rein hypothetischem Boden.

Die von manchen Autoren (z. B. Trantenroth, Bernheim) ausgesprochene Ansicht, daß der Ausbruch der Krankheitserscheinungen erst erfolgt, wenn die Kinder größere Nahrungsmengen zu sich nehmen, entspricht nicht den Tatsachen, da die Gewichtszunahmen in dieser Latenzperiode bei vielen Kindern durchaus physiologische waren.

Für manche Fälle, namentlich solche, in denen Mastitis der Mutter bestand, oder wo der Übergang auf künstliche Ernährung den Anlaß zum Beginn des Erbrechens bot, könnten Schwellungszustände der Schleimhaut, die eine Stenose in einen völligen Verschuß des Lumens zu verwandeln imstande wären, eine sehr plausible Erklärung abgeben. Aber wie erwähnt, sind diese Fälle erheblich in der Minderzahl, während es sich meist um kräftige Brustkinder in den physiologischsten Ernährungsverhältnissen handelt.

Es ist auch die Vermutung geäußert worden (Ibrahim), daß ein Erlahmen der austreibenden Kräfte des Magens, welche vermöge der jedem Organ inwohnenden Reservekraft der Stenose in den ersten Tagen oder Wochen Herr werden, den Beginn des Erbrechens charakterisiert. Wernstedt hat gegen diese

auf keine klinischen Tatsachen sich stützende Hypothese, wie mir scheint, nicht unbegründete Bedenken geäußert.

So bleibt den Anhängern der Hirschsprung'schen Theorie nichts zur Erklärung übrig, als die Hilfhypothese, daß die abnorm stark angelegte Muskulatur im Verlauf der ersten Lebenswochen noch weiter wächst, bis sie Störungen auslöst, wobei der erhöhte Druck, unter dem die Nahrung durch den verengten Kanal gepreßt wird, den Wachstumsreiz abgeben könnte (Ibrahim) — oder aber es muß an eine Kombination mit spastischen Zuständen gedacht werden (Schotten, J. Schmidt, Ibrahim u. a.), wobei das Manifestwerden der Krankheit mit dem Beginn der Spasmen zusammenfiel.

Das häufigere Zusammentreffen mit Mißbildungen an anderen Stellen des Körpers wird mehrfach (z. B. auch von Pfaundler²⁵³) als Hinweis betrachtet, daß es sich auch um eine echte Mißbildung am Pylorus in manchen Fällen handle. Ich glaube, daß ein Prozentsatz von ca. 4⁰/₀, wie ich ihn finde, nicht allzu hoch veranschlagt werden kann, zumal einige dieser Mißbildungen (am Darm, Mesenterium und die Erweiterung der Ureteren und Nierenbecken, die sich mehrmals fand) auch auf spastische Ursachen zurückgeführt werden können (Thomson³⁵³).

Es darf als festgestellt gelten, daß die verstärkte Peristaltik bei internen Heilungsfällen noch lange sichtbar bleibt, wenn die Kinder schon in vollem Gedeihen sind. Dies wurde als Beweis gedeutet, daß das Hindernis am Pylorus nicht verschwunden ist, sondern nur erfolgreich überwunden wird (Ibrahim). Es ist aber einleuchtend, daß die gleiche Erklärung auch für eine spastische Stenose zu Recht bestehen könnte, und daß andererseits die Peristaltik, welche durch die hypertrophierte Magenmuskulatur zustande kommt, an und für sich auch bei behobenem Hindernis sichtbar bleiben kann (Wernstedt³⁷⁶). Namentlich, wenn man geneigt ist, die peristaltische Unruhe des Magens als primäre nervöse Erscheinung aufzufassen, den Pylorusspasmen gleichwertig (Heubner¹⁴¹) ist ein Fortbestehen der Hypermotilitätserscheinungen in die Rekonvaleszenz hinein nichts Auffälliges.

Eine gewisse Schwierigkeit bestand für die Anhänger der Mißbildungstheorie in der Erklärung der internen Heilungsfälle. Die Schwierigkeit schien aber gehoben, da mehrere Sektionsfälle das Vorhandensein einer erheblichen Hypertrophie der Muskulatur der Magenwand selbst ergaben; es war naheliegend, diese Hypertrophie als sekundäre Arbeitshypertrophie aufzufassen und darin einen Kompensationsvorgang zu erblicken (Batten, Hirschsprung, Ibrahim).

Wie wäre eine derartige Mißbildung nun zu erklären? Manche Autoren führen aus, daß ein lokaler Riesenwuchs alle Schichten des Pylorus in gleicher Weise betreffen müsse (Thomson). Mir scheint die Möglichkeit hingegen nicht ausgeschlossen, daß an einer Stelle, wo individuelle Schwankungen in der Dicke einer Muskelschicht vorkommen, auch pathologische Grade erreicht werden können. Es sind auch andere Erklärungsversuche gemacht worden. Cautley meint, die Natur schieße in ihrem ängstlichen Bestreben, einen hinreichenden Pylorusschluß zu produzieren, über das Ziel hinaus. Flynn und

Murray wiesen auf die Verhältnisse bei Edentatenmägen hin und dachten an einen atavistischen Rückschlag. Diese Auffassung ist jüngst von Wernstedt³⁷²), wohl mit Recht, als wenig fruchtbringend zurückgewiesen worden.

Ein ontogenetischer Erklärungsversuch stammt von Ibrahim¹⁵⁴). Er fand bei 3 zu früh geborenen Kindern, die einige Wochen am Leben geblieben waren, Pylori, die in ihrem Größenverhältnis zum Magen und der relativen Dicke der Muskelwandungen mehr als andere Pylori an die Verhältnisse bei der Pylorusstenose der Säuglinge erinnerten, und wirft die Frage auf, ob es nicht möglich wäre, daß eine entwicklungsgeschichtliche Phase des Magens existiert, in welcher der Pylorus im Vergleich zum Magen ungewöhnlich stark und groß entwickelt ist. Ähnliche Erwägungen wurden auch von Frölich kürzlich geltend gemacht. E. Müller gibt in seinen Beiträgen zur Anatomie des menschlichen Foetus an, der *Canalis pylori* sei beim Foetus zum Unterschied von den Verhältnissen beim Erwachsenen durch eine besonders mächtige Entwicklung der Muskulatur charakterisiert. Dieser Angabe stehen Untersuchungen von Wernstedt und Cunningham gegenüber, welch letzterer ausdrücklich hervorhebt, daß in den letzten Monaten der Foetalperiode die Muskulatur des *Canalis pylori* schwächer entwickelt ist als beim ausgetragenen Foetus. Es steht also hier Anatom gegen Anatom und es sind vielleicht weitere Untersuchungen in dieser Richtung nicht unangebracht.

Wenden wir uns nunmehr zu Thomsons Theorie, welche einen primären Spasmus des Pylorus annimmt, der zur Hypertrophie seiner Muskelschichten führt, so ist unbedingt zuzugeben, daß vieles in unserem Krankheitsbild dafür spricht, daß spastische Momente eine Rolle spielen; so ist der Wechsel von Zuständen schweren Erbrechens und völliger Magenokklusion mit solchen, in denen beide Erscheinungen in milderen Formen auftreten, gewiß durch Spasmen, am leichtesten erklärt, da Krampfzustände in ihrer Intensität wechseln können. (Die Mißbildungstheorie muß hier ein völlig unbewiesenes Ab- und Anschwellen der Schleimhaut und eine wechselnde Beeinträchtigung der Muskeltätigkeit infolge ödematöser Durchtränkung (Finkelstein) zur Erklärung heranziehen.)

Auch die Schmerzanfälle der Kinder im akuten Stadium des Leidens scheinen mir sehr auf Spasmen des Pylorus hinzuweisen, ebenso die vorkommenden Schluckkrämpfe, und die mitunter (Thomson) vorhandenen Spasmen des Oesophagus. — So scheint mir auch, daß der mehrfach beschriebene Befund einer Dilatation des untersten Oesophagus und muskulärer Hypertrophie seiner Wandungen mit großer Wahrscheinlichkeit auf gleichzeitige Spasmen an der Cardia zurückzuführen ist, da eine Stauung des Mageninhaltes bis in die Speiseröhre nach dem, was wir heute durch radiologische Beobachtung des Säuglingsmagens wissen, ausgeschlossen ist.

Wernstedt legt großen Wert darauf, daß der fühlbare Pylorustumor, wie wir oben sahen, in seiner Konsistenz wechselt, und glaubt,

das Hartwerden desselben beweise eine krampfhaftige Kontraktion. Vielleicht beweist es aber auch nur eine einfache Kontraktion, die bei der hypertrophischen Muskulatur einen ungewohnten Palpationsbefund bewirkt; daß diese Partie im erschlafften Zustand fühlbar bleiben kann, schien mir ein Beweis dafür, daß sie hypertrophisch war. Sicher kann man aus diesem klinischen Befund nur das Eine schließen, daß das feste harte Rohr, welches man auf dem Sektionstisch findet, nicht, wie manche Anhänger der Hirschsprungschen Theorie meinen, ein starres und unveränderliches Gebilde darstellt, sondern erschlaffen kann und dann jedenfalls auch für Nahrung durchgängig ist.

Wenn Wernstedt meint, der typische Sektionsbefund bei intern geheilten Fällen beweise, daß ein solcher Befund allein nicht genüge, das Krankheitsbild hervorzubringen, so dürfte er wohl recht haben; doch ließe sich einwenden, daß in den Heilungsfällen die kompensatorische Hypertrophie der Magenmuskulatur als ausgleichender Faktor herangezogen werden kann. — Wenn er andererseits glaubt, das pathologisch-anatomische Bild mit allen makroskopischen und mikroskopischen Einzelheiten, wie wir es oben kennen gelernt haben, charakterisiere einen Kontraktionszustand der Muskulatur, so ist das wohl sicher richtig; daß es aber irgendwie für einen spastischen Kontraktionszustand beweisend wäre, möchte ich nicht glauben; denn wie Wernstedt selbst hervorhebt, findet man in den Heilungsfällen bis in die kleinsten Einzelheiten die gleichen Verhältnisse wieder — obwohl hier die Kommunikation zwischen Magen und Darm seit Monaten offen war, von Pylorusspasmen also nicht die Rede mehr sein konnte.

Thomson spricht die Meinung aus, das Krankheitsbild könne durch eine Störung der Koordination zwischen der Wirksamkeit des Pylorus und der übrigen Magenmuskulatur zustande kommen, indem beide gleichzeitig statt alternierend sich zusammenziehen. Still spricht analogisierend sogar von einem „stotternden Magen“ und meint, solche Koordinationsstörung sei nichts Auffälliges in den ersten Tagen, „before function has become stereotyped by usage“. Ich glaube, diese Erklärungen werden sich schwer mit der Tatsache in Einklang bringen lassen, daß der Magen eben wochenlang in ungestörter Koordination arbeiten kann, ehe das Erbrechen einsetzt.

Überhaupt ist die Erklärung des späten Beginns der Erscheinungen für die Anhänger der spastischen Theorie vorerst ebenso problematisch wie für deren Gegner. Man sucht bisher eben vergebens nach einer Ursache für das Einsetzen der Spasmen, da bei den Brustkindern eben jeder Grund für eine Störung der Verdauungsfunktionen fehlt.

Die Thomsonsche Hilfhypothese, daß die Koordinationsstörung und die Spasmen schon in utero beginnen, und die Krankheit erst manifest wird, wenn die Hypertrophie einen gewissen Grad erreicht hat, scheint mir durchaus unannehmbar zu sein. Wenn der Magen die genannte Koordinationsstörung aufweist, so ist es nach unseren physiologischen Kenntnissen ganz unmöglich, daß die Kinder wochenlang in ungestörter Weise verdauen und an Gewicht zunehmen. Wenn wir

Spasmen und Koordinationsstörungen für das Wesen unseres Leidens verantwortlich machen wollen, so dürfen wir den Beginn dieser Störungen doch nur mit dem Beginn der Störung des Wohlbefindens der Patienten identifizieren, und dieser Zeitpunkt fällt meist mit dem Einsetzen des Erbrechens zusammen; nur ab und zu sind auch vorher dyspeptische Störungen oder Gewichtsstillstände und Obstipation notiert worden.

Was Thomson hauptsächlich dazu bestimmte, den Beginn der Krankheit in die Foetalperiode zu verlegen, war die Erwägung, daß die mächtige Hypertrophie, die er in seinen Fällen fand, wohl kaum in so kurzer Zeit auf dem Wege der Arbeitshypertrophie zustande gekommen sein könne. Eines seiner Kinder starb am 20. Tag. Es sind mehrere Fälle in der Literatur niedergelegt, wo eine noch geringere Frist zwischen dem Beginn des Erbrechens und der (operativen) Autopsie verstrich, z. B. ein Kind, das von Scudder erfolgreich am 14. Lebens- tag operiert wurde oder der Fall von Cheney, der 8 Tage nach Beginn des Erbrechens erfolgreich gastroenterostomiert wurde. Soll man nun annehmen, daß in dieser kurzen Zeit sich eine so erhebliche Hypertrophie entwickeln kann? So wenig wahrscheinlich diese Annahme ist, so sind wir doch nicht berechtigt, a priori zu behaupten, daß sie nicht möglich sei, da bei der starken Wachstumstendenz aller Gewebe im ersten Säuglingsalter die Verhältnisse vielleicht anders liegen als man vermutet. Diese Frage vermöchten vielleicht experimentelle Studien zu entscheiden, ein Gedanke, den auch Wernstedt ausspricht.

Einige Einwände gegen die spastische Genese der Pylorusstenose der Säuglinge wären noch zu erwähnen. Von manchen Seiten wird geltend gemacht, daß nicht nur die Muscularis, sondern auch das Bindegewebe, die Submucosa und die Mucosa in einzelnen Fällen hypertrophisch erschienen. Wir haben oben gesehen, daß die diesbezüglichen Mitteilungen nicht so überzeugend sind, daß man weitgehende Schlüsse daraus ziehen dürfte. Ebensovienig können wir den vielzitierten aber vereinzelt gebliebenen Befund der isoliert hypertrophischen Längsmuskulatur von Finkelstein verwerten. — Von chirurgischer Seite (Trantenroth) ist betont worden, daß der Pylorustumor in tiefer Narkose nicht verschwinde; das spreche gegen einen spastischen Zustand. Dieses Argument ist nicht stichhaltig, da von mehreren Chirurgen (Schnitzler, Hammer, Pinatelle, Brunner) in tiefer Narkose Kontraktionen des Antrum pylori gesehen wurden. — Cautley teilt die Beobachtung mit, daß an der bei Gelegenheit einer Pyloroplastik durchtrennten Muskulatur die Wundränder sich nicht retrahierten, und daß die Schnittfläche plan und nicht konkav war. Weitere Beobachtungen in dieser Richtung wären sehr erwünscht. Ich bin der Ansicht, daß ein spastischer Sphinctermuskel, wenn man ihn längs durchschneidet wohl klaffen müßte, und die Gegenargumente, die Wernstedt bringt, scheinen mir etwas gekünstelt; doch ist gewiß richtig, daß es sich hier nicht um einen reinen Sphincter handelt, und daß die mitdurchtrennte Längsmuskelschicht vielleicht in antagonistischem Sinne wirkt.

Daß es Freund in einem Fall gelang, den Pylorustumor durch Wasserdruck völlig zum Verschwinden zu bringen, beweist nur, daß der Tumor einen Kontraktionszustand des Antrum pyloricum darstellte und widerlegt wohl mit Sicherheit die Ansicht, daß der starre Pyloruskanal des Sektionsbefundes ein stabiler, unveränderlicher Zustand ist; zur Entscheidung ob primäre oder spastische Hypertrophie vorliegt, ist die Beobachtung nicht zu verwerten.

Ebensowenig vermag uns Bernheims Befund an den Muskelkernen hierüber zu belehren; doch wäre das weitere von Bernheim angeregte Studium der Kernverhältnisse vielleicht in dieser Hinsicht von Bedeutung, da häufigere Kernteilungsfiguren auf einen fortschreitenden Prozeß, also wohl auf eine Arbeitshypertrophie hinweisen dürften.

Es erhebt sich nun die wichtige Frage nach der Ursache des Pyloruskrampfes. Nur wenn es gelingt, diese aufzuhellen, dürfte die Theorie sich allgemeine Anerkennung erwerben. Eine vorerst wenig greifbare Erklärung scheint mir der Hinweis auf neuropathische Veranlagung zu sein. Das hierüber mitgeteilte positive Tatsachenmaterial ist noch recht spärlich. Von größerer Bedeutung dürfte die Beobachtung der geheilten Fälle in ihrer späteren Entwicklung sein; der Prozentsatz von nervösen Störungen, die Heubner beschreibt, ist doch ein ziemlich hoher. Die nächsten Jahre werden zweifellos in dieser Richtung unsere Kenntnisse erweitern.

Eine interessante Parallele zieht Heubner mit den angeborenen Spasmen in der Sphäre der willkürlichen Muskulatur. Er schreibt: „Daß auch die Magenarbeit, sicher die sekretorische und wahrscheinlich auch die motorische, von Gehirnnerven beeinflusbar ist, kann nicht bezweifelt werden. So könnte man an eine ähnliche Unfertigkeit der hier in Frage kommenden Verbindungen zwischen Peripherie und Zentralorgan denken, wie wir das bei den leichteren Formen der Little'schen Krankheit annehmen dürfen. Freilich wissen wir über Bahnen, die hier in Betracht gezogen werden könnten, noch so gut wie nichts.“

Das Suchen nach weiteren Ursachen scheint mir jedenfalls vorerst nicht überflüssig. Einige Autoren (M. Schmidt, Pfaundler²⁵³) vermuten kleine Erosionen der Magenschleimhaut. Diese Vermutung stützt sich aber auf keinerlei Beobachtungen. Von den vielen Sektionsfällen wiesen nur fünf Schleimhautgeschwüre auf. — Variot³⁶⁸) glaubt, daß eine toxische Wirkung der jeweiligen Frauenmilch die Ursache des Erbrechens sein könne; das trifft für das Gros unserer Fälle gewiß nicht zu, vielleicht für gar keinen.

Erst in den allerletzten Jahren ist man bestrebt, die durch Pawlow gewonnenen Erkenntnisse über die physiologischen Grundlagen des Pylorusschlusses auch für die Betrachtung der pathologischen Verhältnisse bei unserer Krankheit zu verwerten. Soviel ich sehe, sind Köppen und Wernstedt³⁷⁵) die ersten, die diesen Weg eingeschlagen haben. Wir wissen, daß vom Duodenum die Reflexe ausgelöst werden, welche den physiologischen Pylorusschluß beherrschen, und zwar kommen mechanische und chemische Reize in Betracht. Zerrungen am Duodenum könnten durch abnorme Mesenterialverhältnisse zustande kommen und zu den Spasmen Veranlassung geben (Pfaundler²⁵³), Ibrahim¹⁵⁷). Es sind auch einige Fälle mit ungewöhnlichen Mesenterialverhältnissen beschrieben, doch stehen spezielle Untersuchungen hierüber noch aus.

Was die chemischen Reize betrifft, so sind es die saure Reaktion und der Fettgehalt des ins Duodenum gelangenden Mageninhaltes, welche den Pylorusschluß auslösen. Über die Aciditätsverhältnisse haben

wir oben mitgeteilt, was bis jetzt bekannt ist. So verführerisch es wäre, eine Hyperchlorhydrie als Grundlage des Leidens anzusehen (Knöpfelmacher, Freund), so müssen wir doch sagen, daß diese Annahme nach den bisher vorliegenden Befunden sehr wenig wahrscheinlich ist. Daß der Salzsäurefluß sekundär im Symptomenbild mitwirken kann, ist wohl sicher und gibt uns jedenfalls auch einen Fingerzeig für die symptomatische Therapie.

Der Fettgehalt kann sowohl indirekt wirken, indem er zur Erhöhung der Magenacidität durch Bildung von Fettsäuren beiträgt (Ibrahim¹⁵⁷), als auch direkt.*) Es sei hier auf die wichtige Mitteilung von Tobler verwiesen; weitere Forschungen in dieser Richtung werden uns belehren, ob wir hier nur einen klinisch und therapeutisch wichtigen Befund vor uns haben — was mir wahrscheinlicher dünkt — oder ob auf diesem Gebiet die Aufklärung des ganzen Krankheitsbildes zu erhoffen ist.

Einige weitere Gesichtspunkte erfordern noch eine kurze Erörterung.

Heubner, der in der Deutung des Leidens ganz auf dem Boden der spastischen Theorie steht, hält es für angeboren und betrachtet die peristaltischen Phänomene nicht als Folge der erschwerten Magenentleerung, sondern als eine den Spasmen des Pylorus koordinierte primäre motorische Reizerscheinung.**) Er sieht demgemäß auch die Hypertrophie der Magenwand nicht als Kompensationsvorgang, sondern als Analogon zur Pylorushypertrophie an. Während die letztere Annahme sehr bestechend erscheint, glaube ich wie gegen die foetalen Spasmen Thomsons auch gegen das Angeborenssein des „Gastrospasmus“ die völlig beschwerdefrei verlaufenden ersten Wochen geltend machen zu müssen. Es dürfte wohl nur die Disposition angeboren sein, die Spasmen aber erst mit dem Beginn der klinischen zu identifizieren sein.

Monti²¹¹) stellt eine weitere Theorie auf und trägt sie schon als fertige Tatsache vor; er trennt von den hypertrophischen Pylorusstenosen eine Gruppe ab, die er auf die Persistenz des foetalen Pyloruskanals zurückführt. Es wird abzuwarten sein, wieweit er diese Hypothese durch irgendwelches tatsächliche Beweismaterial wird stützen können. Das klinische Bild, das er entwirft, entspricht etwa dem des Pfaundler'schen Pylorospasmus. Was aber den foetalen Pyloruskanal betrifft, so glaube ich, daß nach den Untersuchungen von Müller, Pfaundler²⁴⁷), Cunningham und Wernstedt³⁸⁰) feststeht, daß diese Bildung durchaus nicht nur dem Fötus zukommt, sondern bei Säuglingen jeden Alters sowie auch bei älteren Kindern und Erwachsenen angetroffen

*) Nach den neuesten physiologischen Forschungen ist diese direkte Wirkung des Fettes auf den Pylorusschluß in Frage gestellt. Zwar verzögert das Fett die Magenentleerung erheblich; es scheint sich dabei aber nicht um abnorm feste oder lange Pylorusschlüsse zu handeln, vielleicht um Verlangsamung der Magenbewegung. Daß der Pylorus eher offen gehalten wird, beweist der Übertritt von Pankreassaft in den Magen bei reiner Fett(Öl-)nahrung.

**) Auch Variot³⁷⁰) scheint sich ähnlich auszusprechen.

wird, ohne irgend welche Beschwerden im Leben bedingt zu haben, daß es sich hier vielmehr wahrscheinlich lediglich um eine physiologische Kontraktionsphase des Antrum pyloricum handelt. — Ich möchte demnach diese neue Theorie nicht für sehr glücklich und aussichtsreich halten.

Zwei der auffälligsten Tatsachen werden durch keine der vorgetragenen Theorien berührt; die Prädilektion des männlichen Geschlechts und das ungewöhnlich häufige Befallensein von Brustkindern von dem Leiden.

Für letztere Tatsache hat man in dem geringen Säurebindungsvermögen der Frauenmilch eine Erklärung gesucht; vielleicht spielt dieser Gesichtspunkt mit. Ich möchte glauben, daß ein anderer Faktor Berücksichtigung verdient, nämlich die starke Saugarbeit des Brustkindes im Vergleich zum Flaschenkinde. Es ist bekannt, daß zwischen Saugakt und motorischer Arbeit des Magens Beziehungen bestehen (Pfaundler); daß man klinisch an den Pylorusstenosekindern durch den Saugakt peristaltische Phänomene hervorrufen kann, wurde bereits erwähnt. Ich könnte mir denken, daß bei disponierten Kindern — und eine angeborene Disposition wird ja bei dem häufigeren familiären Auftreten allseits angenommen — der starke Saugakt an der Brust zum Manifestwerden der Erscheinungen wesentlich beitragen könnte.

Zum Schluß noch eine Frage! Besteht bei der Pylorusstenose der Säuglinge überhaupt eine Stenose des Pylorus? Wer im Sinne Hirschsprungs und Cautleys an eine tumoröse Mißbildung ohne physiologische Funktion glaubt, wird die Frage für lächerlich halten. Wir haben aber gesehen, daß sowohl auf Grund des pathologisch anatomischen Befundes, wie gelungener Erschlaffungsversuche sowie auch insbesondere des klinischen Palpationsergebnisses angenommen werden muß, daß der hypertrophische Pyloruskanal zur Erschlaffung und zur Kontraktion befähigt ist. Wernstedt scheint der Ansicht zu sein, daß bei der funktionellen Eröffnung des Pylorus und Antrum im allgemeinen die Schleimhautfalten sich völlig ausgleichen sollen; dann hätten wir zwar in unseren Fällen einen ungewöhnlich festen oder langdauernden Pylorusschluß, aber keine „Pylorusstenose“ vor uns. Mir scheint, daß die Annahme der völligen Erweiterung des Pyloruskanals in der Evakuationsphase für den gesunden Säugling erst bewiesen werden muß, für unsere Patienten aber durchaus noch ungewiß ist. Daß eine verringerte Verschieblichkeit der hypertrophischen Muskulatur denkbar ist, wird von Wernstedt selbst erwähnt. Ebenso scheint mir aber auch der andere Gesichtspunkt, der in Betracht kommt, noch durchaus nicht widerlegt, daß nämlich die Hypertrophie des antrum pyloricum konzentrisch angelegt ist, bzw. sich so entwickelt, und daher auch in erschlafftem Zustand eine Stenosierung des betreffenden Magenabschnitts bedingt, welche ihrerseits eine nicht ausgleichbare Faltung der Schleimhaut im Gefolge hat. Es existiert eine sehr interessante Mitteilung, welche auf diese Frage ein Licht wirft (leider sich nicht auf eigene Beobachtung der Autoren, sondern auf anamnestische

Angaben der Eltern des Kindes stützt). Morse und Murphy erzählen, daß sie ein 6 Wochen altes Kind mit den klinischen Erscheinungen der Pylorusstenose gastroenterostomierten und später seziierten. Bei diesem Kind „kam gerade vor dem Eintritt ins Spital eine geschlossene Sicherheitsnadel (bib-pin) von ca. 1 Zoll Länge zum Vorschein, die etwa 2 Wochen vermißt worden war“. Sie schließen daraus, daß das Erbrechen, welches gleichfalls zwei Wochen zuvor (im Alter von 14 Tagen) begonnen hatte, durch das Verschlucken der Nadel ausgelöst worden war, und daß um diese Zeit der Pylorus für die Nadel, deren Breiten-durchmesser $\frac{1}{8}$ Zoll (= 3 mm) betrug, durchgängig gewesen sein muß. Daß das Antrum völlig erweitert gewesen sein muß, läßt sich aber auch aus dieser Beobachtung nicht unbedingt folgern, denn das entfaltete Pyloruslumen hat schon für dies Alter nach den Pfaundler-schen²⁴⁷⁾ Zahlen einen Durchmesser von 5—6 mm. Vielleicht könnte eine genauere Beschreibung von stenotischen Mägen, welche durch Wasserdruck zur völligen Erschlaffung gebracht wurden, hier Aufschluß geben. Der einzige Fall, in dem dies bisher gelang (Freund Nr. 4), ist leider nicht eingehender mitgeteilt. Da also diese Frage noch völlig in suspenso gelassen werden muß, möchte ich die Bezeichnung „Pylorusstenose im Säuglingsalter“, welche das klinisch auffälligste Symptom kennzeichnet, vorerst für unsere Fälle für die geeignetste halten, während ich mit Wernstedt der Ansicht bin, daß die Bezeichnung der „angeborenen Pylorusenge“ für die „Landerer-Mayerschen Typen“ der einfachen abnormen Enge des Pyloruslumens reserviert werden sollte.

Wenn es mir gestattet ist, an dieser Stelle meine eigene Ansicht auszusprechen, so möchte ich glauben, daß spastische Zustände im Krankheitsbild eine hervorragende, vielleicht die ausschlaggebende Rolle spielen, daß aber noch nicht ausgeschlossen werden kann, daß die Disposition zu den Spasmen in einer abnorm stark angelegten Muskulatur des Antrum pyloricum begründet ist.

Therapie.

Auf diagnostische Erörterungen glaube ich an dieser Stelle verzichten zu können; dagegen möchte ich versuchen, das vielumstrittene Gebiet der Therapie in möglichst kurzen Zügen darzulegen.

Interne Behandlung oder Operation? das ist hier die Frage, welche die Gemüter erhitzt. Eine Zeitlang standen sich die Ansichten fast unversöhnlich gegenüber; wer an die spastische Natur des Leidens glaubte, wollte vom Chirurgen nichts wissen, und wer eine angeborene Mißbildung in dem Pylorusbefund erblickte, sah das Heil nur im Messer. Auch jetzt noch gibt es viele Autoren, die glauben, eine reinliche Scheidung zwischen den beiden ihrer Ansicht nach wesens-verschiedenen Stenoseformen machen zu können und zu sollen, um die einen unweigerlich möglichst frühzeitig zu operieren, die anderen intern zu behandeln.

Eine gesunde Empirie scheint mir hier viel wichtiger als die theoretische Betrachtungsweise. Denn wenn der Spasmus intern nicht heilbar wäre, gäbe es wohl nichts Kurzsichtigeres als ihn der operativen Behandlung vorzuenthalten auf Grund spekulativer Erwägungen; und wenn andererseits die interne Heilbarkeit echter hypertrophischer Stenoseformen erwiesen ist, wäre es ebenso verfehlt, die operative Behandlung als die einzig zum Ziele führende zu preisen.

Es ist nun in der Tat unbestreitbar bewiesen:

1. daß viele Fälle durch Operationen geheilt werden können und dauernd gesund bleiben (61 sind bisher publiziert),
2. daß nicht nur Fälle, die als reine Spasmen aufgefaßt werden können, sondern die denkbar schwersten Krankheitsbilder und durch spätere Sektion als echte Hypertrophien erwiesene Fälle durch interne Behandlung dauernd geheilt werden können und recht häufig geheilt werden,
3. daß es absolut nicht angängig ist, bezüglich der Therapie hier eine Scheidung durchführen zu wollen; die Fühlbarkeit des Pylorus, die so oft als Kriterium angerufen wird, darf durchaus nicht als Indikation zur Operation betrachtet werden; ich habe 29 Fälle zusammenstellen können, in denen der Pylorustumor mit größter Deutlichkeit palpiert worden war, und doch die interne Heilung gelang.

Wenn also feststeht, daß beide Verfahren zum Ziele führen können, so erhebt sich die weitere Frage: Auf welchem Wege ist das Risiko geringer?

Hier ist nun eine zahlenmäßige Antwort unmöglich. Über die Mortalität der operativen Fälle können wir zwar ziemlich genau Auskunft geben, obschon gewiß mancher operative Mißerfolg nicht publiziert ist; dagegen ist es keineswegs angängig, die Mortalität der internen Behandlung aus dem mitgeteilten Material abzuleiten. Ganz abgesehen davon, daß ganze Reihen von Heilungsfällen nicht veröffentlicht sind, ist eine rationelle interne Behandlungsweise überhaupt erst in den letzten Jahren zielbewußt angewandt worden, seit die Diagnose des Leidens weiteren ärztlichen Kreisen geläufig geworden ist; auch fängt die Erkenntnis einer geeigneten inneren Therapie z. B. in England, das über eine so reiche Kasuistik verfügt, erst seit kaum zwei Jahren an, Boden zu fassen. Wenn gleichwohl die Mortalität sämtlicher intern behandelte Fälle erheblich günstiger ist als die der operierten, so ist das wohl ein Hinweis, daß dieser Methode die Zukunft gehören wird, zumal uns ein tieferes Eindringen in die Pathogenese des Leidens noch weitere Winke für die interne Behandlung zu geben verspricht.

Ich möchte auf Grund eigener Erfahrung und der Würdigung der gesamten Literatur die interne Behandlung durchaus in den Vordergrund stellen, wobei ich mir aber bewußt bin, daß günstige äußere Umstände und große persönliche Sorgfalt des Arztes zum Erfolg viel beitragen müssen. Daß Heubner gerade aus seiner Privat-

praxis die günstigste aller persönlichen Statistiken publizieren konnte, ist gewiß kein Zufall.

Die Letalität sämtlicher intern behandelter Fälle	(232)	=	46,1%
„ „ der in Deutschland „ „ „	(83)	=	22,9%
„ „ der Heubnerschen „ „ „	(21)	=	9,5%
„ „ sämtlicher operierter Fälle	(138)	=	54,3%

Man ersieht aus diesen Zahlen, daß die Letalität der intern behandelten Fälle sich in Deutschland besonders günstig verhält, wo schon länger der internen Behandlungsweise spezielle Beachtung geschenkt wird; ich bin der festen Überzeugung, daß in Zukunft sich eine noch weitergehende Besserung der Resultate herausstellen und die operative Therapie nur ein sehr beschränktes Indikationsgebiet behalten wird.

Sie aber als Kunstfehler darzustellen, ist doch heute in keiner Weise angingig. Hier wird dem subjektiven Ermessen des Arztes immer ein gewisser Spielraum bleiben müssen; zumal ja auch sicher die persönliche Erfahrung des einzelnen Operateurs und, wie z. B. Cautley nachweist, auch für die operierten Fälle die äußeren Umstände, mit in Betracht gezogen werden müssen. Wenn Burghard⁸⁸⁾ von 16 operierten Fällen nur 5 (= 32%), Nicoll unter 16 Fällen nur 4 (= 25%) verloren hat, so sind das Zahlen, die der Mortalität der zweckmäßig intern behandelten Kinder doch nicht in dem Maß nachstehen, daß man in besonders gelagerten Fällen nicht die Operation in Erwägung ziehen dürfte. Selbst Heubner¹⁴¹⁾ gibt zu, daß solche Fälle vorkommen können. Die Heubnerschen Mortalitätszahlen können meiner Ansicht nach wohl nur als Maßstab betrachtet werden, wie viele Kinder unter den günstigsten Umständen intern geheilt werden können; bei poliklinischem und Krankenhausmaterial werden sich die Verhältnisse vielleicht nicht immer so vorteilhaft gestalten. Ich selbst habe von 12 intern behandelten Fällen 2 verloren (= 17%), Bloch von 10 Fällen 3 = 30%. Dazu ist bei einem Vergleich der Zahlen zu bedenken, daß die internen Heilungen doch auch leichtere Fälle in sich begreifen, während im allgemeinen die schwereren Fälle oder vorgerückteren Stadien zur Operation gebracht werden. (Unter den Operationsfällen der letzten Jahre sind allerdings auch gelegentlich Kinder in Frühstadien operiert worden, die über die Schwere des zu erwartenden Krankheitsverlaufs kein Urteil gestatten.) Ich möchte also auf Grund der gesamten mir vorliegenden Literatur behaupten, daß wir noch nicht berechtigt sind, ein operatives Eingreifen prinzipiell und unter allen Umständen zu verwerfen, wobei ich aber betonen möchte, daß mir selbst, seit ich mich mit der internen Therapie eingehender befaßt habe, kein Fall begegnet ist, in dem mir eine chirurgische Behandlung angezeigt erschien.

Wir kommen hier zum schwierigsten und im praktischen Fall oft wichtigsten Punkt der ganzen Frage. Wann soll man die Indikation zum operativen Eingriff als gegeben betrachten? Heubner¹⁴¹⁾ teilt mit, und jeder, der mehrfach Fälle intern zu behandeln Gelegenheit hatte, wird es bestätigen können, daß man es einem Fall a priori nicht anzusehen vermag, ob er zu den intern heilbaren gehören wird oder nicht; und daß ein länger dauernder Gewichtsabfall durchaus nicht beweist, daß die interne Heilung nicht gelingen wird; es ist vielmehr sicher, daß man die allerelendesten Patienten, die für eine Operation gar keine Aussichten mehr bieten würden, sich bei abwartender Therapie bessern und gesund werden sieht. Daß die Fühlbarkeit eines

Pylorustumors durchaus nicht als Indikation zum chirurgischen Vorgehen betrachtet werden darf, sei nochmals ausdrücklich hervorgehoben.

Heubner meint, daß man jedenfalls bis zum Ende des dritten Monats warten solle, da meist die Wendung zum Besseren sich bei interner Behandlung bis dahin einzustellen pflege.

Nun fürchte ich aber, daß dann die Operation ein ultimum refugium darstellen würde, welches kaum mehr Aussicht auf Erfolg bieten dürfte als die Fortsetzung der internen Heilungsbestrebungen. Ich persönlich hatte auch den Eindruck, daß die Wendung zum Besseren, welche ich mit dem beginnenden regelmäßigen, wenn auch noch so langsamen Gewichtsanstieg zu identifizieren geneigt bin, weniger vom absoluten Alter des Kindes als von dem Zeitpunkt des Beginns einer geeigneten Therapie abhängig und in der Regel auch bei sehr schweren Fällen schon in der 3. bis 4. Woche nach Einsetzen der Behandlung zu erkennen war.

Ich glaube, daß die Frage, ob intern oder chirurgisch behandelt werden soll, schon früher entschieden werden muß, da sonst die Operation gewiß für das Kind eine größere Gefahr darstellt als die Fortsetzung der exspektativen Therapie; sie wird dann entschieden werden müssen, wenn die gleich zu erörternden internen Maßnahmen vergeblich acht oder vierzehn Tage in Anwendung gebracht worden sind, und der Fall gar keine Tendenz zeigt, das Stadium der absoluten Nahrungsintoleranz zu überwinden.

Es wird aber dann wohl vorerst rein dem subjektiven Ermessen des Einzelnen überlassen sein müssen, ich möchte fast sagen, es wird Geschmackssache bleiben, zu welchem Verfahren er sich entschließt; der geschickte Chirurg wird vielleicht mehr Vertrauen in seine Kunst setzen, der geübte Kinderarzt wird diesen Weg in der Regel nicht beschreiten. Wenn günstige äußere Verhältnisse bestehen, Muttermilch vorhanden und für genügende Pflege gesorgt ist, wenn überhaupt die Bedingungen gegeben sind, eine Behandlung durchzuführen, die eventuell tägliche Magenspülungen erfordert, dann ist jedenfalls die interne Therapie der sicherere Weg zur Heilung, und in diesem Sinne habe ich in einer früheren Arbeit die äußeren Verhältnisse als wesentlich zur Entscheidung der Frage betrachtet. Auch das ist aber heute nicht mehr zugänglich, da die Mitteilungen der Chirurgen erkennen lassen, daß auch die Nachbehandlung nach der Operation oft wochenlang große Schwierigkeiten macht.

So komme ich zum Schluß, daß objektive Kriterien zur Indikationsstellung zurzeit nicht existieren, daß zwar keinen Arzt ein Vorwurf treffen kann, wenn er das Risiko der Operation in schweren Fällen auf sich nimmt, daß aber zu hoffen und zu wünschen ist, daß ebenso wie die Diagnose des Leidens, auch die interne Behandlung immer mehr Allgemeingut der Ärzte werde, da sie sicher berufen ist, in der Heilung unserer Patienten stets die erste Rolle zu spielen.

Wie soll sich nun die interne Therapie gestalten? Auch hier herrscht durchaus keine einheitliche Auffassung unter den Autoren; es ist klar, daß wir vorerst noch im wesentlichen auf die Empirie angewiesen sind, solange uns die Gründe für die spastischen Zustände

des Pylorus, die das Krankheitsbild beherrschen, nicht bekannt sind. Ein Vergleich der Resultate der einzelnen Methoden führt zu keinem Ziele, da nicht nur die einzelnen Fälle unter sich, sondern das Material der einzelnen Beobachter ganz verschieden ist. Heubner berichtet über Fälle aus der Privatpraxis, Ibrahim über Spitals- und poliklinische Patienten, bei denen aber Ammenmilch zur Verfügung stand, Bloch verfügte offenbar gar nicht über Frauenmilch.

So muß ich mich damit begnügen, die angewandten Methoden in ihren Grundzügen nebeneinander zu schildern.

Heubner stellt als oberstes Prinzip die Schonung des Magens auf. Er sieht daher von Magenspülungen ab, läßt das Kind (am liebsten an der Brust) mit möglichst großen Pausen nähren, dann aber trinken und nacher auch brechen soviel es will; außerdem macht er dreimal täglich Breiumschläge, jedesmal zwei Stunden lang, alle halbe Stunde erneuert, und gibt mehrmals täglich einige Tropfen Baldrian-tinktur mit einer Spur Opium ($\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$ Tropfen der Tct. Opii. spl.) oder Atropin; einmal täglich ordnet er ferner eine hohe Eingießung mit körperwarmem Wasser in den Dickdarm an.

Eine gegen die Hyperacidität gerichtete Therapie hatte mehrfach einen prompten Umschlag des Krankheitsbildes zur Folge. Sie bestand in der Darreichung von gelabter Vollmilch (Siegert, Freund), abgerahmter Vollmilch (Freund) oder eines Eßlöffels Karlsbader Wassers nach jeder Brustmahlzeit (Czerny, Loew).

Letztere Maßnahme dürfte wohl stets zuerst angezeigt sein; den versuchsweisen Übergang auf Vollmilch wie auf jede künstliche Nahrung kann man nur dann gutheißen, wenn man durch regelmäßiges Abdrücken oder Abpumpen der Brust einem Versiegen der Milchsekretion vorbeugt, da erfahrungsgemäß doch nur ein sehr kleiner Teil der Fälle durch die genannte Maßregel zur Heilung gebracht werden kann.

Der Weg, der außer der einfacheren rein exspektativen Methode Heubners zur Verfügung steht, beruht auf einem anderen Prinzip, dem der völlig individualisierenden Behandlung, die das Erbrechen und die Stagnation des Mageninhalts zu beseitigen strebt. Diese vielfach schon früher geübte Methode hat durch Ibrahim^{154, 155}) eine eingehendere Darstellung gefunden, der sie als zielbewußtes Lavieren bezeichnet. Das Ziel der Therapie ist, das Kind bis zu jenem Zeitpunkt am Leben zu erhalten, an dem sich der Umschwung im Krankheitsbilde vollzieht, der wohl, wie ich heute annehmen möchte, vielleicht weniger mit der genügenden kompensatorischen Hypertrophie der Magenwand als mit dem Aufhören oder Seltenerwerden spastischer Zustände der Pylorusmuskulatur zusammenhängen dürfte.

Der Weg, der zur Erreichung dieses Zieles führt, ist folgender:

1. Beseitigung des Erbrechens oder wenigstens Herabminderung desselben durch verteilte Verabreichung kleinster Nahrungsmengen und Magenspülungen.
2. Steigerung der Toleranz des Magens für größere Nahrungsmengen.

3. Steigerung der Nahrungszufuhr bis zur Erreichung der für Gewichtszunahme nötigen Calorienmenge.

Dabei ist man oft genötigt, auf dem therapeutischen Wege einen Schritt zurückzugehen, da mit dem Versuch, weiter vorwärts zu kommen, wieder Verschlimmerungen verknüpft sein können.

Die Herabminderung des Erbrechens und zugleich die günstige Beeinflussung einer oft vorhandenen Gastritis, deren Heilung, wie Bloch betont, von großer Wichtigkeit ist, erreichen wir in erster Linie durch regelmäßige, zunächst tägliche Magenspülungen. Diese erstmalig von Pfaundler^{246, 247)} (speziell zur Erschlaffung des Pylorus angegebene) Maßregel hat sich den meisten Autoren sehr gut bewährt und wird auch in England unter Stills Vorgang jetzt viel angewendet. Pfaundler spült zweimal täglich mit Wasser von 12—16° C., Ibrahim benutzt 0,5% Karlsbadersalzlösung von 35—40° C. Wo die Spülung nicht gut vertragen wird oder sich nicht durchführen läßt, empfiehlt er, einmal täglich eine einfache Sondenausheberung vorzunehmen. Eine theoretische Grundlage für den Wert der Spülungen oder Ausheberungen hat uns die Mitteilung Toblers gegeben; wenn die großen Fettmengen, die er fand und die auf die Magenentleerung so ungünstig wirken müssen, einen regelmäßigen oder nur häufigen Befund darstellen, so wird man „die Entleerung eines so offenbar unzweckmäßigen Magenrestes doch nur ungern der Naturheilung durch den Brechakt überlassen“. Die Magenspülungen werden in Deutschland meist ausgesetzt, wenn das Erbrechen aufgehört hat, in England aber noch lange in die Rekonvaleszenz hinein regelmäßig fortgeführt.

Warme Breiumschläge werden außer von Heubner auch von vielen anderen Autoren als schmerzstillend und krampflindernd sehr empfohlen. — Eisbeutel und Äthylchloridspray auf das Epigastrium haben Fisher und Sturmdorf ohne Erfolg versucht.

Medikamentös wird man wohl in vielen Fällen symptomatischen Nutzen von Alkalien erwarten können, z. B. *Magnesia carbonica*. Ibrahim gibt 10 g Kalkwasser 1 Stunde nach der Mahlzeit. Nur eine kleine Zahl von Autoren empfiehlt mit Heubner Opium; viele haben keinerlei Wirkung von Narkoticis gesehen. Atropin wird auch von Saunders und Rommel gerühmt. Ein objektives Urteil über den Wert dieser Medikamente ist bis jetzt nicht möglich. Auch Anästhesin (0,15—0,25^{1/2} h vor der Mahlzeit) ist vorgeschlagen und versucht worden (Bendix, Reinach ohne Erfolg).

Die Hauptschwierigkeit und wichtigste Frage ist nun die Nahrungszufuhr. Wo die einfache Herabminderung durch Beschränkung der Stilldauer im Verein mit den Magenspülungen nicht genügt, das Erbrechen auf ein- bis zweimal täglich herabzusetzen, wird man zur Darreichung sehr kleiner verteilter Nahrungsmengen, eventuell auf Eis gekühlt, übergehen müssen, also z. B. auf zweistündlich 30 g oder sogar weniger, stündlich (Tag und Nacht) 10 g. Unser Bestreben wird dabei sein müssen, dies strenge Régime, das eine Unterernährung mit sich

bringt, möglichst bald zu verlassen, wobei man aber nur ganz individualisierend verfahren kann; man wird trachten, langsam wieder auf größere Nahrungsmengen und Nahrungspausen zu gelangen und wird dies Ziel auch erstreben, wenn das Kind noch ein- bis zweimal täglich erbricht. Namentlich die oben mitgeteilten Beobachtungen von L. F. Meyer weisen darauf hin, daß wir die Therapie der kleinsten Mengen nur auf kurze Zeit üben und andererseits bei der Steigerung des Nahrungsquantums langsam und vorsichtig zu Werke gehen müssen. — Bloch hat gute Resultate mitgeteilt von einem Régime, das von vornherein darauf ausging, eine Unterernährung möglichst zu vermeiden, indem er hochkalorische Nahrungsgemische in nicht unbeträchtlichen Mengen darreichte; daß er diese Behandlungsweise als „Heubnersche Methode“ bezeichnet, ist wohl nicht richtig; denn er hat in der Regel auch mit einer zweistündlichen Darreichung begonnen und auch reichlich Magenspülungen angewandt.

Welche Nahrung ist für Säuglinge mit Pylorusstenose die geeignetste? Wir möchten nach wie vor die Frauenmilch weitaus in den Vordergrund stellen (mit Heubner¹⁴¹), Pfaundler²⁵¹), Rosenhaupt²⁸⁸). Allerdings ist ein Régime mit verteilten kleineren, namentlich eisgekühlten Mengen nur möglich, wenn man die Milch abdrückt oder abpumpt; doch sind das Maßnahmen, die jedem Kinderarzte geläufig sein dürften, und die, wenn sie nur acht oder vierzehn Tage fortgesetzt zu werden brauchen, die Milchsekretion bei sachkundigem Vorgehen nicht beeinträchtigen. Eventuell wird man eine Amme mit ihrem Kind, welches die Milchabsonderung in Gang erhält, zu Hilfe nehmen müssen.

Ein besonderes Augenmerk ist in letzter Zeit auf den Fettgehalt der Nahrung gelenkt worden; zuerst von Czerny,⁷⁴) weiterhin von Freund, Wernstedt³⁷⁵), Ibrahim¹⁵⁷), Finkelstein wurde auf Grund empirischer oder theoretischer Gesichtspunkte und zuletzt von Tobler auf der Basis exakter klinischer Beobachtung eine möglichst fettarme Nahrung als zweckmäßig für unsere Fälle bezeichnet. Fettarme Frauenmilch können wir den Kindern zuführen, indem wir sie, wie bekannt, nur die ersten Portionen an der Brust trinken lassen (Tobler) oder nur die ersten abgedrückten Portionen, die man auch noch entrahmen kann. Es wäre allerdings möglich, daß nicht fettarme, sondern möglichst fettfreie Milch benötigt würde. In Säuglingskrankenabteilungen wird ja Frauenmilch, die durch Zentrifugierung nahezu völlig entfettet ist, auch sonst vielfach verwendet.

Wo man nicht über Frauenmilch verfügt, da sind andere fettarme, aber wie ich schon früher betont habe, möglichst calorienreiche Nahrungsgemische am Platze, also entweder entrahmte Vollmilch (bzw. $\frac{2}{3}$ Milch), die zweckmäßig in bekannter Weise vorher gelabt und verschüttelt werden kann oder präparierte Buttermilch. Beide Methoden haben auch schon Erfolge gehabt. Wie weit die erst in jüngster Zeit begonnenen Versuche mit fettarmer Nahrung in Verbindung mit der gegen die Acidität gerichteten Therapie besonders günstige Erfolge zu zeitigen berufen ist, können erst die nächsten Jahre lehren. Einige gegenteilige

Äußerungen (Franke,¹⁰² Rosenhaupt²⁸⁸) sind bisher doch wohl noch nicht auf der Basis exakterer klinischer Beobachtung begründet, zumal die vorgeschlagene Maßnahme ja auch nur ein symptomatisches Hilfsmittel in der Behandlung des Zustandes darstellen dürfte.

Ramogen, also eine fettreiche Nahrung, wurde von Bendix und seinem Schüler Schitomirsky in der Behandlung der Pylorusstenose empfohlen. Der Widerspruch, der hierin liegt, ist aber nur ein scheinbarer; denn in der Tat kann die verabreichte Nahrung in der von den Autoren angewendeten Verdünnung als eine fettarme bezeichnet werden, worauf L. F. Meyer aufmerksam machte.

Ob die mechanische Reizung durch grobe Caseingerinnsel in unserem Krankheitsbild irgend eine Rolle spielt, ist nicht erwiesen, aber nicht wahrscheinlich. Bei Buttermilch oder gelabter und verschüttelter Milch, wie auch bei Milchverdünnungen wird ja dieser eventuelle Schaden vermieden. Von Miller und Willcox stammt der Vorschlag, der Milch ein Antilab zuzusetzen, wie man es aus dem Serum von Ziegen nach wiederholter subcutaner Labinjektion gewinnen könne. Ich möchte doch darauf hinweisen, daß auch diesem Gesichtspunkt durch Ernährung mit Frauenmilch am einfachsten Rechnung getragen wird.

Schlundsondenernährung durch die Nase wurde von Batten bei seinem Fall mit Erfolg durchgeführt. Batten wollte die mit dem Schluckakt verbundenen reflektorischen Wirkungen auf die Magenbewegungen ausschalten. Wernstedt^{375, 376}) weist darauf hin, daß auch psychische Momente dadurch in Wegfall kommen, und teilt einen analogen Behandlungsversuch mit; sein Kind erkrankte aber an einem infektiösen Katarrh der Luftwege, und ich möchte glauben, daß die stete Reizung der Nasenschleimhaut durch den Katheter bei der Entstehung dieser zum Tode führenden Komplikation eine Rolle gespielt hat; immerhin wären weitere Studien in dieser Richtung erwünscht.

Einen Vorschlag von Pfaundler²⁵¹) möchte ich an dieser Stelle noch erwähnen. Er schreibt: „An Säuglingsleichen gelingt es nicht selten, eine in den Magen eingeführte Schlundsonde durch die Bauchdecken hindurch zu erfassen und in den Pylorus schonend einzuführen. Möglicherweise wird dieses Verfahren nach künstlicher Erschlaffung des Pförtners auch zu Heilzwecken in Fällen von Stenose anwendbar werden.“ Es ist mir nicht bekannt geworden, ob dieser Vorschlag zur Intubation des Pylorus in die Praxis umgesetzt worden ist.

Als selbstverständlich möchte ich beifügen, daß der Allgemeinzustand unserer Patienten nach den sonst üblichen Regeln zu behandeln ist, und daß man in schweren Fällen öfter in die Notwendigkeit versetzt ist, Analeptica und subcutane Infusionen mit physiologischer Kochsalzlösung anzuwenden.

Eine besondere Berücksichtigung verdient noch die Rectalernährung; gewiß wäre es in höchstem Grade wünschenswert, den Magen zeitweise ganz ausschalten zu können oder doch der Inanition, die bei der notwendigen Reduktion der Nahrung unvermeidlich ist, durch Nährklysmen vorzubeugen. Auch hier sind Fortschritte zu verzeichnen. Fuhrmann gelang es, seinen Patienten bei fast ausschließlicher Ernährung vom Darm aus durch genau 7 Wochen nicht nur bei konstantem Körpergewicht zu erhalten, sondern sogar eine geringe Zunahme zu erzielen. Es wurden zweistündlich 60 g Frauenmilch (täglich 8—9mal) als Klysmata verabreicht. Diese Methode ist sicher geeignet, in vielen Fällen wesentlich zur internen Heilung der Kinder beizutragen, setzt allerdings einen sehr gesunden Darm voraus, der aber meist im Beginn der Krankheit vorhanden sein dürfte.

Über die operative Therapie glaube ich mich an dieser Stelle mit einigen Andeutungen begnügen zu sollen. Ausführlichere Mitteilungen finden sich bei M. Schmidt, Dent, Stiles, Scudder.

Der erste Operationsfall überhaupt war die 1893 von Cordua ausgeführte Jejunostomie, der erste operative Heilungsfall der von Löbker 1898.

Das jüngste erfolgreich operierte Kind (Scudder) war 14 Tage alt. Es wurde eine Gastroenterostomie gemacht. Diese geglückten Operationsfälle an ganz jungen Säuglingen sind von erheblichem allgemeinen Interesse. Sie beweisen, daß trotz der unphysiologischen Verhältnisse, die durch den Eingriff bedingt werden, eine ungestörte körperliche Entwicklung auch in diesem zarten Alter möglich ist.

Die technischen Schwierigkeiten liegen in folgenden Umständen begründet:

1. der elende Zustand der Kinder,
2. die Kleinheit der Verhältnisse, die für jede eingreifendere Operation eine größere Zeitdauer zur Folge hat, andererseits auch die Entstehung einer Peritonitis durch austretenden Darminhalt begünstigt,
3. die Narkoseschwierigkeiten und die dadurch begünstigte Entstehung von Darmprolapsen und Repositionsschwierigkeiten.

Ceteris paribus werden daher die Methoden am geeignetsten sein, die einen möglichst kleinen Bauchschnitt bedingen und in kürzester Zeit ausführbar sind.

Die Jejunostomie (von Brauer neuerdings vorgeschlagen) ist einmal ohne Erfolg ausgeführt worden (Cordua).

Die Pyloroktomie wurde nur einmal von Stiles ohne Erfolg gemacht.

Die Gastroenterostomie wurde im ganzen 49mal ausgeführt, und zwar teils die anterior, teils die posterior, letztere öfters deshalb, weil das kurze Mesenterium die vordere Gastroenterostomie unmöglich machte. Die Mortalität betrug 61,2%. Der Murphyknopf ist für die Verhältnisse in diesem Alter auch in verkleinerten Modellen unbrauchbar (Rogers und Howland); er wurde nur in Meltzers Fall angewandt und hatte hier anscheinend den schlechten Ausgang verschuldet. Peritonitis wurde mehrmals die Todesursache; einmal kam es zu einer tödlichen Nachblutung in Magen und Darm (Stiles), einmal zur Entstehung peptischer Geschwüre im Jejunum, die 2 Monate nach der Operation den Tod verschuldeten (Freund-Mikulicz).

Die Pylorusdehnung oder Divulsion oder Loretasche Operation, zuerst von Nicoll²³¹) angewendet, ist 44mal ausgeführt worden mit einer Mortalität von 53,4%. Es wird durch einen Schnitt in der vorderen Magenwand eine Kornzange oder sonst ein geeignetes Instrument z. B. Hegarsche Dilatatorien in den Canalis pylori eingeführt und dieser stumpf gewaltsam erweitert. Recht oft platzte dabei die Serosa und mußte wieder genäht werden. Auch der Muskelring selbst wird nicht etwa gedehnt und sein Spasmus durch die Operation beeinträchtigt, sondern er wird eben auch eingerissen oder völlig durchrissen, und degeneriert dann teilweise, wie mehrere spätere Sektionsfälle erkennen ließen (Stiles³³⁷), Bloch). Rezidive kamen mehrfach vor (Stiles³³⁸), Nicoll, Flynn) und machten eine sekundäre Gastroenterostomie notwendig. Nicoll²³²) kombinierte daher mehrmals beide Operationen von vornherein miteinander, indem er den Schnitt in der Magenwand gleich zur Anastomose mit dem Darm benutzte.

Die Nachbehandlung ist nach Stiles³³⁸) viel mühsamer und gefahrvoller als nach der Gastroenterostomie.

Vorteile der Methode sind der kleine Bauchschnitt und die rasche Ausführbarkeit.

Die Pyloroplastik besteht bekanntlich darin, daß man den Pylorus durch einen Längsschnitt durchtrennt und quer vernäht, was eine beträchtliche Erweiterung des Lumens bewirkt. Die Dicke der Muskelschichten scheint die Ausführung in einigen Fällen zu erschweren. Faltenbildung und Wulstung nach innen können den Erfolg illusorisch machen (Caw und Campbell, Stiles). Campbell schlägt deshalb vor, ein beinernes Röhrchen in den Pylorus einzuheilen. Praktisch erprobt ist der Vorschlag noch nicht. In den letzten Jahren ist diese Operations-

methode immer häufiger angewandt worden, im ganzen 21 mal mit einer Mortalität von 57,1%. Die Vorzüge sind auch kleiner Bauchschnitt und kurze Dauer. Eine Modifikation der Pyloroplastik mit Divulsion kombiniert hat Nicoll²³³) angegeben und mit gutem Erfolg in 6 Fällen angewandt; nur einer von diesen starb. Er legt einen V-förmigen Schnitt in den Pylorus und vernäht ihn in Y-Form nach vorheriger Dehnung des Pylorus vermittels einer in dessen Lichtung eingeführten und gespreizten Zange.

Bezüglich aller Einzelheiten verweise ich auf die beigegebene Tabelle und die Originalarbeiten.

Auf die im späteren Alter von chirurgischer Seite beobachteten Pylorusstenosen, die als kongenital aufgefaßt wurden, an dieser Stelle noch einzugehen, muß ich mir versagen. Ob die von Sonnenburg, Hansy, Leclerc, Seefisch, Maylard und Anderson mitgeteilten Fälle wirklich als kongenitale Veränderungen aufzufassen sind, dürfte bei dem heutigen Stand der ganzen Frage Zweifeln begegnen.

Operierte Fälle von Pylorusstenose im Säuglingsalter.

Letalität = 55,1%.

Anm. G. E. = Gastro-Enterostomie. — P. plastik = Pyloroplastik.

Nr.	Autor	Publikat.-Jahr	Operateur	Alter Woch.	Operation	Ausgang	Bemerkungen
1	Cordua	1897	Cordua	—	Jejunostomie	†	
2	Meltzer	1898	W. Meyer	6	G. E. post.	†	Murphyknopf.
3	"	"	"	—	G. E.	†	
4	Stern	"	Stern	6 ^{1/2}	G. E.	†	
5	Abel	1899	Kehr	8	G. E. ant.	Heilg.	
6	Kehr	1900	"	8	G. E. post.	Heilg.	
7	Löbker	"	Löbker	10	G. E. post.	Heilg.	
8	"	"	"	7	G. E. post.	†	
9	Monnier	"	Fritzsche	6	G. E. ant.	Heilg.	
10	Nicoll	"	Nicoll	6	Loreta	Heilg.	
11	Grüneberg	1901	Grüneberg	5 ^{1/2}	Loreta	†	
12	Lange	"	Braun	10	P. plastik	†	
13	M. Schmidt	"	M. Schmidt	8	Loreta	Heilg.	
14	Burghard	1902	Burghard	—	Loreta	Heilg.	
15	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
16	Cautley u. Dent	"	Dent	8	P. plastik	†	{ 10 Wochen nach der Operation †
17	"	"	"	10	P. plastik	Heilg.	
18	Flynn	"	Flynn	—	Loreta	†	an Recidiv †.
19	Graanboom	"	Mc. Gillavry	4	P. plastik	†	{ 6 Wochen nach Operation †.
20	Lendon	"	Wigg	6	Loreta	†	
21	Trantenroth	"	Trantenroth	5 ^{1/2}	G. E. ant.	Heilg.	
22	Cautley u. Dent	1903	Dent	7	P. plastik	Heilg.	
23	"	"	"	5	P. plastik	Heilg.	
24	Freund	"	v. Mikulicz	9	G. E. ant.	†	{ 11 Woch. nach Operat. † an Darblutung durch p. tische Geschwür
25	Gallant	"	Gallant	4 ^{1/2}	G. E.	†	
26	Greef	"	Bull	24(?)	G. E. post.	†	
27	Guthrie u. Murray	"	Murray	—	P. plastik	Heilg.	
28	Ibrahim	"	Jordan	7	G. E. post.	†	
29	"	"	"	10	G. E. post.	†	
30	Mackay	"	Mackay	6	Loreta	†	
31	"	"	"	22	G. E. post.	†	
32	Caw u. Campbell	1904	Campbell	6	P. plastik	†	{ 6 Tage nach Operation †.

Nr.	Autor	Publi- kat.- Jahr	Operateur	Alter Woch.	Operation	Aus- gang	Bemerkungen
33	Franke	1904	Franke	6	G. E. ant.	Heilg.	
34	Giles	"	Giles	7	G. E. post.	Heilg.	
35	Grisson	"	Grisson	9	Loreta	Heilg.	
36	Holt	"	?	6	?	†	
37	Morison	"	Morison	7	P. plastik	†	
38	Nicoll	"	Nicoll	—	Loreta	†	
39	"	"	"	—	Loreta	†	
40	"	"	"	—	Loreta	†	
41	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
42	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
43	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
44	"	"	"	—	Loreta und G. E. ant.	Heilg.	} Rezidiv nach 2 Mo- naten, G. E. ant. Heilung.
45	"	"	"	—	Loreta und G. E. ant.	Heilg.	
46	"	"	"	—	Loreta und G. E. ant.	Heilg.	
47	Réti	"	Rehn	—	?	†	
48	Schotten	"	Jähk	5	G. E. ant.	Heilg.	
49	"	"	Braun	6 ¹ / ₂	G. E. post.	†	
50	"	"	Küster	25	Probepaprot.	†	
51	Townsend	"	Munro	11	G. E. post.	†	
52	Barling	1905	Barling	6	G. E. post.	†	} Nach 5 Tagen an Bronchopneum. †. 10 Tagen nach der Operation †.
53	Morse	"	Morse	8 ¹ / ₂	G. E. post.	†	
54	" u. Murphy	"	"	6	G. E. post.	†	
55	Robertson	"	Robertson	10	G. E.	†	
56	Rotch u. Ladd	"	Munro	3	G. E. post.	Heilg.	
57	" "	"	Stone	4	G. E. post.	†	
58	Sarvonat	"	NovéJosserand u. Tixier	7	G. E. post.	Heilg.	
59	J. J. Schmidt	"	Pinner	4	G. E. ant.	†	
60	"	"	Brodnitz	4	P. plastik	†	
61	Townsend u. Scudder	"	Scudder	2	G. E. post.	Heilg.	} Jüngster operativer Heilungsfall.
62	Bloch	1906	Ulrich	8	Loreta	†	
63	"	"	"	10	Loreta	†	
64	Carpenter	"	Stabb	3	Loreta	†	
65	"	"	L. Mummery	4	Loreta (?)	†	
66	"	"	?	5	?	†	
67	Cautley	"	Dent	5	P. plastik	Heilg.	
68	"	"	"	4	P. plastik	Heilg.	
69	"	"	"	6 ¹ / ₂	P. plastik	Heilg.	
70	"	"	"	7	P. plastik	Heilg.	
71	"	"	"	4	P. plastik	†	} 7 Wochen nach der Op. an Enteritis †.
72	"	"	"	9	P. plastik	†	
73	"	"	"	7 ¹ / ₂	P. plastik	†	} Nach 3 Wochen †.
74	Czerny	"	?	—	G. E.	Heilung (?)	
75	Fisher u. Sturmdorf	"	Sturmdorf	12	G. E.	†	
76	Frölich	"	?	15	P. plastik	Heilg.	
77	Nicoll	"	Nicoll	—	Nicolls Oper.	†	
78	"	"	"	—	Nicolls Oper.	Heilg.	
79	"	"	"	—	Nicolls Oper.	Heilg.	
80	"	"	"	—	Nicolls Oper.	Heilg.	
81	"	"	"	—	Nicolls Oper.	Heilg.	
82	"	"	"	—	Nicolls Oper.	Heilg.	
83	Putnam	"	Keefe	3 ¹ / ₂	Loreta	Heilg.	
84	Ramsey	"	Goodrich	5	G. E.	†	} Nach 5 Tagen an Convuls. †.
85	Rogers	"	W. Meyer	12	G. E. post.	Heilg.	
86	"	"	?	—	G. E. post.	†	} Nach 15 Tagen an Peritonitis †.

Nr.	A u t o r	Publi- kat.- Jahr	Operateur	Alter Woch.	Operation	Aus- gang	Bemerkungen
87	Rogers u. Howland	1906	?	12	G. E. post.	Heilg.	
88	Scudder	"	Scudder	3 ¹ / ₂	G. E. post.	Heilg.	
89	Stiles	"	Stiles	8	Pylorektomie	†	
90	"	"	"	5 ¹ / ₂	G. E.	†	An Haematemesis †
91	"	"	"	4	Loreta	†	
92	"	"	"	5	Loreta	Heilg.	
93	"	"	"	10	Loreta	Heilg.	
94	"	"	"	9	Loreta	†	An Recidiv 14 Tage nach der Operat. †
95	"	"	"	5 ¹ / ₂	Loreta	†	
96	"	"	"	4	Loreta	†	
97	"	"	"	10	Loreta u. G. E.	Heilg.	Wegen Rezidivs 3 Wochen nach der Loreta-Operat. die G. E. gemacht.
98	"	"	"	5	Loreta	†	
99	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
100	"	"	"	14	G. E.	Heilg.	
101	"	"	"	—	G. E.	Heilg.	
102	"	"	"	—	Loreta	†	
103	"	"	"	—	G. E.	†	Nach 7 Wochen an akuter Enteritis †
104	"	"	"	—	G. E.	†	
105	"	"	"	—	G. E.	†	Volvulus nach der Operation. Nach 5 Tagen an Durchfällen †.
106	Stiles	1906	Stiles	—	G. E.	†	
107	"	"	"	—	G. E.	†	
108	"	"	"	—	P. plastik	†	
109	"	"	Dent	—	P. plastik	†	
110	"	"	"	—	P. plastik	†	
111	Thompson	"	Thompson	—	?	†	
112	Wernstedt	"	de Maré	5	G. E. ant.	†	
113	Ashby	1907	Telford	—	G. E.	†	Nach 12 Tagen an Absceß und Pneu- monie †.
114	Burghard	"	Burghard	—	Loreta	Heilg.	
115	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
116	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
117	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
118	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
119	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
120	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
121	"	"	"	—	Loreta	Heilg.	
122	"	"	"	—	Loreta	†	3 Monate nach der Operation an Kon- vulsionen †.
123	"	"	"	—	Loreta	†	
124	"	"	"	—	Loreta	†	
125	"	"	"	—	Loreta	†	
126	"	"	"	—	Loreta	†	
127	"	"	"	—	Loreta	†	
128	Cheney	"	Bevan	5 ¹ / ₂	G. E.	Heilg.	
129	Hutchison	"	?	—	?	Heilg.	
130	Kausch	"	v. Mikulicz	—	?	†	
131	"	"	"	—	?	Heilg.	
132	Kimball u. Hartley	"	?	8	G. E. post.	Heilg.	
133	Makins	"	Makins	—	?	Heilg.	
134	"	"	"	—	?	†	An späterer Ente- ritis †.
135	Scudder	"	Scudder	3	G. E. post.	Heilg.	
136	Sutherland	"	?	27	Loreta	†	

VII. Experimentelle Arteriosklerose.

Von

Wolfgang Heubner-Straßburg i. E.

Literatur.

1. Adler und Hensel, Über intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkung auf die Kaninchenaorta. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
2. d'Amato e Faggella, Della natura e del significato delle lesioni aortiche prodotte dagli estratti di capsule surrenali. Giornale internaz. delle scienze med. 1905.
3. d'Amato, Weitere Untersuchungen über die von den Nebennierenextrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und anderer Organe. Berliner klin. Wochenschr. 1906.
4. D'Anna, Sulla contusione dei vasi sanguigni. Il Policlinico 1897.
5. Annino, Avvelenamento cronico di piombo. Clinica medica, 32, 1893.
6. Askanazy, Über Arteriosklerose. Therapeut. Monatshefte, 21, 1907.
7. Baduel, Sopra l'azione dell'adrenalina e degli estratti di capsule surrenali. Clinica medica Italiana, 45, 1906.
8. Baylac et Albarède, Recherches expérimentales sur l'athérome de l'aorte consécutif à l'action de l'adrénaline. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 57, 1904.
9. Baylac, Athérome expérimental de l'aorte consécutif à l'action du tabac. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 58, I, 1906.
10. Beneke, Die Ursachen der Thrombusorganisation. Zieglers Beiträge, 7, 1890.
11. Biland, Über die durch Nebennierenpräparate gesetzten Gefäß- und Organveränderungen. Deutsches Archiv für klin. Medizin, 87, 1906.
12. Boinet et Romary, Recherches expérimentales sur les aortites. Arch. de médecine expérimentale, 9, 1897.
13. Boinet, Athérome aortique expérimental. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 58, I, 1906.
14. Boveri, Ateroma aortico sperimentale da Tabacco. Clinica medica Italiana, 44, 1905.
15. — Contributo allo studio degli ateromi aortici sperimentali. Clinica medica Italiana, 45, 1906.
16. — Über intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkung auf die Kaninchenaorta. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
17. — Über die Wirkung des Jods auf das durch Adrenalin erzeugte Atherom der Aorta. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
18. Braun, L., Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalinzufuhr. Münchner med. Wochenschr. 1905.
19. — Über Adrenalinarteriosklerose. Sitzungsberichte der Kais. Akademie d. Wiss. Wien. Math.-naturwiss. Klasse, 116, III, 1907.
20. Citron, Über die durch Suprarenin experimentell erzeugten Veränderungen. — Zeitschr. für exper. Pathologie und Therapie, 1, 1905.

21. Coen e D'Ajutolo, Sulle alterazioni istologiche dei reni, dei muscoli, dello stomaco, degl' intestini e del fegato nell' avvelenamento cronico di piombo. *Zieglers Beiträge*, **3**, 1888.
22. Cox, Experimentelle Beiträge zur pathologischen Anatomie der Lungenentzündung. *Zieglers Beiträge*, **5**, 1889.
23. Crocq, Contribution à l'étude expérimentale des artérites infectieuses. *Arch. de médecine expérimentale*, **6**, 1894.
24. Dreßler, Über Veränderungen im Gehirn und Rückenmark des Kaninchens bei Bleivergiftung. I. D. Freiburg, 1887.
25. Drummond, The histological changes produced by the injection of adrenalin chloride. *Journal of Physiology*, **31**, 1904.
26. Dujardin-Beaumetz et Audigé, Recherches expérimentales sur l'alcoolisme chronique. *Compt. rend.*, **96**, 1883.
27. von Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Billroth - Lücke, *Deutsche Chirurgie*, **38**, 1901.
28. Erb jun., W., Über experimentell erzeugte Arterienerkrankung beim Kaninchen. *Verhandl. des 21. Kongresses für Innere Medizin*. Leipzig 1904.
29. — Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen. *Archiv für exper. Pathol. und Pharmakologie* **53**. 1905.
30. Fabris, Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Aneurysmen. *Virchows Archiv*, **165**, 1901.
31. Falk, Über die durch Adrenalininjektionen an Kaninchen hervorgerufenen Gefäßveränderungen und deren experimentelle Beeinflussung. *Zeitschr. für exper. Pathol. u. Therapie*, **4**, 1907.
32. Fischer, B., Über Arterienerkrankungen nach Adrenalininjektionen. *Verhandl. des 22. Kongresses für Innere Medizin*, Wiesbaden 1905.
33. — Die experimentelle Erzeugung von Aneurysmen. *Deutsche med. Wochenschr.* 1905.
34. Fischler, Über die Unterscheidung von Neutralfetten, Fettsäuren und Seifen im Gewebe. *Zentralbl. f. allgemeine Pathologie*, **15**, 1904.
35. Friedländer, Experimentaluntersuchungen über chronische Pneumonie und Lungenschwindsucht. *Virchows Archiv*, **68**, 1878.
36. Gesenius, Über Veränderungen in Muskeln und Knochen bei Bleivergiftung. I. D. Freiburg 1887.
37. Gilbert et Lion, Artérites infectieuses expérimentales. — *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1889.
38. — Artérites infectieuses expérimentales. *Arch. de médecine expérimentale*, **16**, 1904.
39. Greven, Versuche über chronische Bleivergiftung beim Kaninchen. I.D. Bonn 1900.
40. Grober, Die Massenverhältnisse des Herzens bei künstlicher Arterienstarre. *Verhandl. des 24. Kongresses für Innere Medizin*, Wiesbaden 1907.
41. Grünfeld, Über die anatomischen Veränderungen bei chronischer Sphacelinvergiftung. *Arbeiten des Pharmakolog. Instituts zu Dorpat (Kobert)*, **4**, 1890.
42. Hedinger, Über experimentell durch Adrenalin und Hämostasin erzeugte Arterienerkrankung bei Kaninchen. *Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte*, **35**, 1905.
43. — und Loeb, Über Aortenveränderungen bei Kaninchen nach subcutaner Jodkaliverabreichung. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakologie*, **56**, 1907.
44. Heubel, Pathogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung. Berlin 1871.
45. Hoddick, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Bleivergiftung des Meerschweinchens. I.D. Bonn 1902.
46. Hoffa, Über Nephritis saturnina. I.D. Freiburg 1883.
47. Huebschmann, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Arterienverkalkung. *Zieglers Beiträge*, **39**, 1906.

48. Inada, Experimentelle Untersuchungen über die Form der Herzmuskelkerne und Bemerkungen über das Verhalten der Aorta bei experimentell erzeugter Insuffizienz der Aortenklappen. *Deutsches Arch. f. klin. Med.*, **83**, 1905.
49. Israël, Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Nierenkrankheiten und sekundären Veränderungen des Zirkulationssystems. *Virchows Arch.*, **86**, 1888.
50. Jores, Über die pathologische Anatomie der chronischen Bleivergiftung des Kaninchens. *Zieglers Beiträge*, **31**, 1902.
51. — Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Bonn 1903.
52. Josué, Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. *La Presse médicale* 1903.
53. — Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, **55**, 1903.
54. — Pathogénie de l'athérome artériel. VII. Kongrès Français de Médecine. *Arch. générales de Médecine*. **81**, II, 1904.
55. — Les lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, **56**, II, 1904.
56. — Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, **7**, 1905.
57. Kaiserling, Beitrag zur Wirkung intravenöser Suprarenininjektionen auf die Kaninchenaorta. *Berliner klin. Wochenschr.* 1907.
58. Klieneberger, Über die Wirkung von Nebennierenpräparaten auf die Kaninchenaorta bei gleichzeitiger Anwendung von Jodipin und Jodkali. *Zentralbl. f. innere Medizin*, **28**, 1907.
59. Klotz, Experimental production of arteriosclerosis. *Brit. med. journal* 1906, II.
60. — Studies upon calcareous degeneration. III. Calcifications of the aorta in rabbits after the inoculation of adrenalin. *Journal of experimental medicine*, **8**, 1906.
61. — Studies upon calcareous degeneration. V. The relation of experimental arterial disease in animals to arteriosclerosis in man. *Journal of experimental medicine*, **8**, 1906.
62. Kokorin bei Kryszinski. Pathologische und kritische Beiträge zur Mutterkornfrage. Jena 1888.
63. von Koranyi, Über die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arterionekrose. *Deutsche med. Wochenschr.* 1906.
64. — Berichtigung zu meiner Mitteilung über die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arterionekrose. *Deutsche med. Wochenschr.* 1907.
65. Külbs, Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. *Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakologie*, **53**, 1905.
66. Léva, Über den Einfluß gewisser Gifte (Alkohol, Adrenalin, Nikotin) auf die Produktion spezifischer Immunsustanzen. *Medizinische Klinik* 1907.
67. Lissauer, Experimentelle Arterienerkrankungen beim Kaninchen. *Berliner klin. Wochenschr.* 1905.
68. Loeb and Githens, The effect of experimental conditions on the vascular lesions produced by adrenalin. *American journal of the medical sciences*, **130**, 1905.
69. Lortat-Jacob et Sabareanu, Pathogénie de l'athérome artériel et thyroïdectomie. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, **56**, II, 1904.
70. Lunz, Über das Verhalten der Elastizität der Arterien bei Vergiftungen mit Phosphor, Quecksilber und Blei. *I.D. Dorpat* 1892.
71. Rudolf Maier, Experimentelle Studien über Bleivergiftung. *Virchows Archiv*, **90**, 1882.
72. Malkoff, Über die Bedeutung von traumatischen Verletzungen von Arterien für die Entwicklung der wahren Aneurysmen und der Arteriosklerose. *Zieglers Beiträge*, **25**, 1899.

73. Marchand, Über Arteriosklerose. Verhandl. des 21. Kongresses für Innere Medizin, Leipzig 1904.
74. Mironescu, Beitrag zur Wirkung des Adrenalins und des Euphthalmins auf den Blutdruck bei Kaninchen. Therapeutische Monatshefte, 20, 1906.
75. Mönckeberg, Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchows Archiv, 171, 1903.
76. Oeller, Über hyaline Gefäßdegeneration als Ursache einer Amblyopia saturnina. Virchows Archiv, 86, 1881.
77. Pearce, Experimental myocarditis; a study of the histological changes following intravenous injections of adrenalin. — Journal of experimental medicine, 8, 1906.
78. — and Stanton, Experimental arteriosclerosis. Journal of experimental medicine, 8, 1906.
79. Pekelharing, Über Endothelwucherung in den Arterien. Zieglers Beiträge, 8, 1890.
80. Pernice, Ricerche intorno alla etiologia dell' arterite; arterite sperimentale di origine microbica. Atti della R. Acad. delle Scienze med. in Palermo 1895.
81. Pfitzer, Über den Vernarbungsvorgang an durch Schnitt verletzten Blutgefäßen. Virchows Archiv, 77, 1879.
82. Pic et Bonnamour, Du rôle des modifications de la pression sanguine dans la production de l'athérome expérimental. Journal de physiol. et de pathol. générale, 8, 1906.
83. — Étologie et pathogénie de l'artériosclérose. Journal de physiol. et de pathol. générale, 8, 1906.
84. Prévost et Binet, Recherches expérimentales sur l'intoxication saturnine. Revue méd. de la Suisse Romande 1889.
85. von Rzentowski, Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenösen Adrenalininjektionen. Berliner klin. Wochenschr. 1904.
86. Scheidemantel, Über die durch Adrenalininjektionen zu erzeugende Aortenverkalkung der Kaninchen. Virchows Archiv, 181, 1905.
87. N. Schultz, Über die Vernarbung von Arterien nach Unterbindungen und Verwundungen. Deutsche Zeitschr. f. Chir., 9, 1878.
88. Sokoloff, Über die Bedingungen der Bindegewebsneubildung in der Intima doppelt unterbundener Arterien. Zieglers Beiträge, 14, 1893'
89. Stieglitz, Eine experimentelle Untersuchung über Bleivergiftung. Archiv für Psychiatrie, 24, 1892.
90. Sturli, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung intravenöser und subcutaner Injektionen von Adrenalin und Methylaminoacetobrenzkatechin. Zentralbl. f. innere Medizin, 26, 1905.
91. Sumikawa, Beitrag zur Genese der Arteriosklerose. Zieglers Beiträge, 34, 1903.
92. Tarantini, Contributo allo studio delle alterazioni aortiche prodotte dalla paraganglina. Il Policlinico 1906.
93. Thérèse, Étude anatomo-pathologique et expérimentale sur les aortites secondaires aux maladies infectieuses. Revue de médecine 1893.
94. Thoma, Das Verhalten der Arterien in Amputationsstümpfen. Virchows Archiv, 95, 1884.
95. — Über die Elastizität der Netzhautarterien. Archiv für Ophthalmologie, 35, 1889.
96. Vas, Zur Kenntnis der chronischen Nikotin- und Alkoholvergiftung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakologie, 33, 1894.
97. Wiesel, Über Veränderungen am Zirkulationsapparat, speziell dem peripheren Gefäßsysteme, bei Typhus abdominalis. Zeitschr. f. Heilkunde, 26, II, 1905.
98. — Die Erkrankungen arterieller Gefäße im Verlauf akuter Infektionen. Zeitschr. f. Heilkunde, 27, I, 1906.

99. Zahn, Untersuchung über die Vernarbung von Querrissen der Arterienintima und Media nach vorheriger Umschnürung. Virchows Archiv, 96, 1884.
 100. Ziegler, K., Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektion auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Zieglers Beiträge, 38, 1905.
-

I. Begriff der experimentellen Arteriosklerose.

Das Wort Arteriosklerose bedeutet ganz allgemein „Verhärtung der Arterien“. Im Sprachgebrauche der Mediziner ist es jedoch zum Ausdruck für eine ganz bestimmte Erkrankungsform der Arterienwand geworden, bei der unter anderem auch Verhärtung eintritt. Die Abgrenzung dieser Krankheitsform ist wie überall im Bereiche des Lebendigen nicht absolut scharf, weder klinisch, noch auch anatomisch; es kommen gelegentlich Übergangsformen zwischen der Arteriosklerose und anderen Krankheiten der Arterien, besonders Endarteritis obliterans vor. Für gewisse Affektionen ist die Entscheidung kaum zu treffen, ob sie zur Arteriosklerose zu rechnen sind oder nicht; so trennt Askanazy⁶⁾ die Verkalkungen der Media von der typischen Arteriosklerose ab, während Marchand⁷³⁾ mit den meisten Klinikern die beiden anatomisch verschiedenen Affektionen als Folgen einer und derselben Krankheitsursache auffaßt.

Jedoch läßt sich mit Leichtigkeit der Komplex von pathologisch-anatomischen Erscheinungen bezeichnen, der von Allen auch bei der schärfsten Einengung des Begriffes als Arteriosklerose anerkannt wird, der Komplex, der durch seine Häufigkeit und gleichartige Wiederkehr ausgezeichnet auf jedem Sektionstische eine alltägliche Erscheinung ist: In den Anfangsstadien des krankhaften Prozesses treten in den tieferen, dem Lumen abgekehrten Schichten der Intima fleckartige Entartungs-herde auf, die durch fettige Degeneration der Bindegewebelemente zustande kommen; nebenher geht eine diffuse oder auf umschriebene Stellen beschränkte, knotige Verdickung der Intima. Entartung und Verdickung greifen ineinander. Das verdickte Intimagewebe verfällt weiteren degenerativen Veränderungen: Es kommt zu dem eigentlichen atheromatösen Prozeß; nach circumscripter Quellung, Erweichung, schließlich völligem Zerfall der lebenden Materie bilden sich flache, breigefüllte Cysten, die schließlich ins Arterienlumen durchbrechen und ulcerieren. Außer breigem Zerfall tritt zunehmende Sklerosierung mit Ablagerung von Kalksalzen auf; es bilden sich die Plaques calcaires, die besonders in der Aorta beträchtliche Dimensionen erreichen können; hinter den Plaques findet sich die Media mannigfach verändert, verdünnt, ausgebuchtet und ihrer elastischen und Muskelfasern beraubt.

Diese oberflächliche Übersicht mit der ausdrücklichen Nennung allbekannter Erscheinungen genügt, um etwa das Bild zu begrenzen, das man als typische Arteriosklerose bezeichnen darf. Dem Ausdruck „experimentelle Arteriosklerose“ entspricht nun niemals ein Zustand derart, wie er soeben festgelegt wurde. Die typische Arterio-

sklerose der menschlichen Pathologie ist experimentell noch nicht an Tieren hervorgerufen worden. Unter experimenteller Arteriosklerose versteht man daher jeden künstlich veränderten Zustand der Arterien, der mit Verhärtung der Wand einhergeht.

Diese Definition läßt jedoch dem subjektiven Urteil noch einen weiten Spielraum. Im strengsten Sinne kann man als „Verhärtung“ auch noch jeden Zustand bezeichnen, in dem die Dehnbarkeit der Wand meßbare Einbuße erlitten hat; dies muß immer der Fall sein, wenn das Bindegewebe relativ zu den elastischen und muskulösen Elementen vermehrt ist.

II. Verhärtung der Arterienwand nach Störung der normalen Blutströmung.

Der einfachste experimentelle Eingriff, den man an einer Arterie vornehmen kann, ist die Unterbindung. Es brauchen dabei nur sehr wenige Elemente der Wand verletzt, gequetscht oder zerrissen zu werden, die Haupteinwirkung ist lediglich die Unterbrechung des Blutstroms aufwärts und abwärts bis zu den nächsten Seitenzweigen. In der Wand dieses Gefäßabschnittes gehen nun im Laufe einiger Monate bedeutende Veränderungen im Sinne einer Verhärtung vor sich^(87, 94): Durch Entwicklung reichlicher Bindegewebslagen beginnt sich die Intima zu verdicken; das neugebildete Gewebe behält im allgemeinen eine circulär parallele Schichtung flacher verästelter Zellen in einer leicht streifigen oder fast hyalinen Grundsubstanz bei. Jedoch verschiebt sich das Lumen, während es enger wird, gewöhnlich exzentrisch auf eine Seite. Diese „fibröse Endarteritis“ erstreckt sich stromauf- und abwärts bis zum Abgang des zweiten bis vierten größeren Seitenzweiges der Arterie. Auf eine kürzere Strecke, nämlich stets bis zum Abgang des ersten mikroskopisch feinen Seitenzweiges, obliteriert das Lumen vollkommen; 7—10 mm der ursprünglichen Gefäßbahn können auf diese Weise durch Bindegewebe ganz und gar verschlossen werden.

Soweit wie überhaupt eine Wucherung der Intima wahrzunehmen ist, erstrecken sich auch Veränderungen der Media: Der Gesamtumfang des muskulösen Ringes wird geringer, seine Verkürzung trägt also zur Einengung des Lumens ebenfalls wesentlich bei. Nicht ganz so regelmäßig, jedoch zuweilen ebenfalls sicher zu konstatieren ist eine Atrophie der Muskelschicht, d. h. eine Abnahme ihrer Dicke.

Deutlicher ist die konzentrische Atrophie der Media in den Arterien von Amputationsstümpfen ausgeprägt, während die Veränderungen in der Intima vollkommen identisch mit denen nach Unterbindung in der Kontinuität sind. Die Operation am Menschen darf in diesem Falle einem experimentellen Eingriff gleichgestellt werden.

Nach doppelter Unterbindung einer Arterie ist die Bindegewebsneubildung in dem ausgeschalteten Stück sehr wesentlich hintangehalten. Beneke¹⁰⁾ und Pekelharing^{7 9)} glaubten dabei einen regel-

mäßigen Unterschied konstatieren zu können, je nachdem die zweite der beiden Unterbindungen proximal oder distal von der ersten lag: Im ersten Fall, wo also während des Abbindens die eingeschlossene Blutsäule unter dem arteriellen Druck stand, trat zwischen den beiden Unterbindungen keine Wucherung der Intima ein, im anderen Falle jedoch nicht anders wie bei einfacher Unterbindung. Sokoloff⁸⁸⁾ vermochte die Konstanz dieses Unterschiedes nicht zu bestätigen, sondern fand nur, daß bei völligem Abschluß einer doppelt unterbundenen Strecke von der übrigen Blutbahn eine Bindegewebsneubildung stets ausbleibt oder sehr verlangsamt ist.

Wie das Aufhören der Blutströmung, so können auch geringfügigere Störungen der normalen physikalischen Verhältnisse Ursache einer Bindegewebsneubildung in der Arterienwand werden. Thoma⁹⁵⁾ durchstieß von der Carotis aus die Aortenklappen an Hunden und erzeugte dadurch Aorteninsuffizienz, deren typische Symptome am Sphygmogramm der Cruralis und durch den Augenspiegel an den Netzhautgefäßen nachzuweisen waren. Nach zwei bis drei Jahren war in der Aorta „diffuse Arteriosklerose“ ausgebildet. Es ist nach diesem Ausdruck des Autors anzunehmen, daß er mindestens eine allgemeine Verdickung der Aortenintima durch Bindegewebsvermehrung gefunden hat.

III. Verhärtung der Arterienwand nach mechanischer Verletzung.

In allen Geweben wird nach mechanischer Zertrümmerung funktionierender Elemente das Absterbende durch junge Bindegewebszellen ersetzt, die sich nachträglich zu einem straffen Fasergewebe umbilden; überall wiederholt sich in identischer Weise dieser Prozeß der Vernarbung, natürlich auch an den Arterien. Es ist daher kaum etwas Bemerkenswertes, daß nach Quetschung, Abklemmung, Umschnürung von Arterien die dabei lädierten Elemente einem Vernarbungsprozeß anheimfallen^{81, 99, 4, 72, 30)}. Sind größere Strecken lädiert, so bedingt das Ausfallen einer Anzahl elastischer und muskulöser Elemente im Beginn des Prozesses eine größere Nachgiebigkeit der Wand; unter der Wirkung des Blutdrucks ergibt sich eine zylindrische Erweiterung des Arterienlumens an der gequetschten Stelle. Mit dem Festerwerden des Narbengewebes geht das Aneurysma zurück; schließlich tritt neben der bedeutenden Wucherung des Bindegewebes eine Neubildung von elastischen Fasern und Muskelzellen auf, so daß eine Arterie mit verdickter Intima und Media und verengtem Lumen resultiert.

Interessanter als die Verletzung der Arterienwand durch Kompression von außen ist eine solche durch Ausdehnung von innen her, da sie durch Übertreibung eines physiologischen Momentes, des Innendruckes, zustande kommt. Malkoff⁷²⁾ dehnte am Hund durch Applikation eines Flüssigkeitsdrucks von zwei Atmosphären die Wand eines abgebundenen Arterienabschnittes 15 Sekunden lang und ließ

danach das Blut wieder hindurchtreten. Nach Aussetzen des abnormen Drucks kontrahierte sich die gespannte Arterie, jedoch nicht bis zum ursprünglichen Lumen; sie blieb gegen ihr Nachbarstück deutlich erweitert. Nach Ablauf mehrerer Wochen war die Gefäßwand stark verdickt, vor allem durch Bindegewebswucherung in der Intima, zum Teil in der Media. In der Intima waren außerdem neugebildete elastische Fasern nachzuweisen. Stellenweise fand sich in der Intima und in der Media Fettmetamorphose, in der Media überdies Kalkablagerung.

Jnada⁴⁸⁾ verletzte bei Versuchen über Aorteninsuffizienz versehentlich an zwei Kaninchen die Innenfläche der Aorta; nach wenigen Wochen sah er an den lädierten Stellen Plaques, in denen die elastischen Lamellen der Media zerstört und durch knorpelartiges, selbst osteoides Gewebe mit Kalkeinlagerung ersetzt waren. Die Intima war in dem einen Falle intakt, im anderen durch neugebildete elastische Fasern verdickt.

IV. Verhärtung der Arterienwand als Folge lokaler Entzündung.

Ebensowenig wie der Vernarbungsprozeß kann eine Vermehrung des Bindegewebes im Verlauf einer Entzündung als etwas der Arterienwand Eigentümliches angesehen werden. Finden sich doch an den verschiedensten Organen als Residuen der unter einem Entzündungsreiz einsetzenden Zellenproliferation schließlich verdickte, derbe Bindegewebszüge.

Durch Bestreichen einer Arterienwand (Carotis des Hundes) von außen mit Höllensteinlösung oder Terpentinöl rief Sumikawa⁹¹⁾ eine Entzündung der Adventitia hervor, die auf die Media und sogar die Intima übergriff und nach wenigen Tagen zu einem sehr beträchtlichen Dickenzuwachs der Intima führte. Auch eine Staphylokokkenkultur tat als entzündungserregendes Mittel dieselben Dienste. Ein gleiches Resultat erzielte Cox²²⁾ an Lungenarterien von Tieren, die durch Injektion von Krotonöl in die Bronchien pneumonisch gemacht waren. Friedländer³⁵⁾ benutzte statt des Krotonöls die Durchschneidung der nervi recurrentes zur Erzeugung einer infektiösen Lungenentzündung. Jores⁵¹⁾ machte gegenüber den Befunden von Friedländer geltend, daß die Intima der Pulmonalarterien der Kaninchen schon ohne Erkrankung oft eine sehr erhebliche Dicke annehmen könne. Jedoch scheint mir die von Friedländer deutlich beschriebene Umwandlung eines anfangs auftretenden Granulationsgewebes in derbes Bindegewebe innerhalb der Intima deutlich darzutun, daß er einen reaktiven Prozeß als Folge des künstlich gesetzten Entzündungsreizes vor sich gehabt hat.*)

Fabris³⁰⁾ verfuhr in gleicher Weise wie Sumikawa und ätzte die Außenwand bloßgelegter Arterien mit Höllenstein; jedoch beobachtete

*) l. c. S. 357.

er nicht stets eine Verdickung der Wandschichten, sondern zuweilen sogar eine bleibende Verdünnung, je nachdem der proliferierende Entzündungsprozeß dem anfangs weit mehr hervortretenden degenerativen Schwund von elastischen, muskulösen und Bindegewebelementen entgegengewirkt hatte. Meist bildete sich eine bis zum 20. Tage zunehmende, dann mehrere Monate konstant bleibende, spindelförmige oder zylindrische Ektasie der Arterie aus. Die chemische Läsion in diesen Versuchen scheint demnach viel heftiger gewesen zu sein, als in denen Sumikawas.

V. Arterienveränderungen nach Vergiftungen.

Die bisher erwähnten experimentell erzeugten Veränderungen der Arterienwand im Sinne einer Verhärtung haben das Gemeinsame, daß der experimentelle Eingriff selbst an irgend einer Stelle der Gefäßbahn lokal umschriebene, morphologische Veränderungen setzte. Analogiebeziehungen zwischen der menschlichen Arteriosklerose und der nach dem Eingriff zustandekommenden Intimaverdickung werden von vielen Experimentatoren angenommen. In Wirklichkeit sind die beobachteten pathologischen Prozesse wohl fast überall als Endarteritis zu bezeichnen, die ja auch in der menschlichen Pathologie im großen Ganzen ziemlich scharf von der Arteriosklerose zu scheiden ist. Hervorzuheben ist vor allem (außer bei Jnada und in einem Falle von Malkoff) das Fehlen der degenerativen und stärker sklerosierenden Umwandlungen des neugebildeten Bindegewebes der Intima.

Veränderungen der Arterienwand infolge einer allgemeinen Funktionsstörung lassen sich erzeugen durch Infektion und Intoxikation. Jedoch ist dabei zu beachten, daß morphologische Veränderungen an den Arterien naturgemäß erst nach einer längeren Zeit, meist erst nach einer häufig wiederholten Applikation des Giftes zur Ausbildung kommen. Denn die ersten Anfänge einer pathologischen Veränderung würden kaum nachweisbar sein, würden sich auch bei Einsetzen normaler Verhältnisse wieder reparieren können. Der strenge Nachweis eines kausalen Zusammenhanges zwischen einem Eingriff und gewissen Veränderungen ist nun nicht leicht zu führen, wo weder örtliche Identität noch zeitlich eng begrenzte Aufeinanderfolge die Verknüpfung von Applikation und Wirkung offenbar macht. Für die nach einer chronischen Vergiftung wahrnehmbaren Veränderungen ist vor allem die Forderung zu erheben, daß sie nicht auch ohne vorausgegangene Vergiftung in dem gleichen Organismus auftreten können. Bei den üblichen Versuchstieren, Kaninchen und Hund, kommen „spontane“ pathologische Gefäßveränderungen vor, wenn auch weit seltener als beim Menschen. Daher ist eine besonders sorgfältige Kritik bei der Wertung pathologischer Befunde nach chronischen Vergiftungen geboten.

Das Hauptinteresse, das die experimentell erzeugten Arterienveränderungen besitzen, sind ihre Beziehungen zur menschlichen Arteriosklerose. Bei der Beurteilung dieser Beziehungen ist zu berücksichtigen,

daß der histologische Bau der Arterien, besonders der Aorta, bei verschiedenen Tierarten durchaus nicht absolut identisch ist. So ist nachdrücklich hervorzuheben, daß die Schicht, in der die menschliche Atherosklerose ihren Ausgangspunkt und hauptsächlichlichen Sitz hat, nämlich die tiefere, der Media angrenzende Schicht der Intima, an der Aorta des Kaninchens überhaupt nicht existiert. Die Intima der Kaninchenaorta stellt nichts als eine einfache Lage von Endothelzellen dar, die durch spärliche, sehr dünne Bindegewebsfasern mit der *Elastica interna* verbunden ist.

Gifte können a priori in dreierlei prinzipiell verschiedener Weise an anatomischen Veränderungen der Arterienwand schuld sein:

a) Ein Gift könnte die Stoffwechselforgänge in den Zellen und in der Grundsubstanz des Gewebes, wie in anderen Organen, so auch in der Wand der Blutgefäße derartig ändern, daß das normale Leben durch einen Entzündungs- oder Degenerationsprozeß verdrängt wird.

b) Ein Gift könnte die Funktion der Arterien durch Wirkung auf nervöse oder muskulöse Elementarapparate derartig abändern, daß diese funktionelle Änderung zur Ursache morphologischer wird. — An den Arterien kann dies in zwei Richtungen geschehen:

1. Die Funktionsänderung an sich, also die erhöhte oder verminderte Arbeitsleistung könnte die funktionierenden Elemente, d. h. die glatten Muskelzellen selbst zur Umbildung veranlassen; es könnten Prozesse entsprechend der Hypertrophie, der Atrophie und Degeneration der Skelettmuskeln und des Herzens erwartet werden.

2. Die Folge der eigentlichen Funktionsänderung (der verminderten oder vermehrten Anspannung der kontraktiven Elemente), nämlich der erniedrigte oder erhöhte Flüssigkeitsdruck innerhalb des Lumens könnte mechanisch oder durch Einfluß auf die Ernährungsbedingungen usw. zu einer morphologischen Veränderung der angrenzenden und schließlich aller Gebilde der Wand Anlaß geben.

Die Scheidung der beiden Einflüsse der veränderten Funktion auf die Elemente der Arterienwand würde in praxi naturgemäß nicht so rein zur Geltung kommen, da sich ja an einer Stelle aktiv kontraktile und andere Elemente gleichzeitig finden. Immerhin scheint mir der bedeutende quantitative Unterschied, den das gegenseitige Verhältnis von elastischen und muskulösen Elementen in großen und kleinen Arterien aufweist eine Beachtung dieser beiden verschiedenartig wirkenden Einflüsse zu erfordern, mindestens zu rechtfertigen.

c) Ein Gift könnte schließlich die *Vasa vasorum*, kleinste Arterien und Capillaren, in ihrer Funktion so beeinflussen, daß ihre Aufgabe, die Ernährung der Wand großer Gefäße, nur noch mangelhaft erfüllt wird, und diese Ernährungsstörung erst die Grundlage für die Entwicklung anatomischer Veränderungen innerhalb der Gefäßwand bildet.

Da aber kein Grund vorliegt, den *Vasa vasorum* und ihrer Innervation eine Sonderstellung gegenüber anderen kleinen Gefäßen zuzuschreiben, so darf man nach meiner Meinung pathologische Prozesse in

der Gefäßwand mit einer solchen Annahme nicht erklären, solange nicht gleichartige Ernährungsstörungen gleichzeitig auch in anderen Organen aufzufinden sind.

VI. Verhärtung der Arterienwand nach Infektion.

Unter dem Begriff der „Infektion“ sollen hier die Einspritzungen von Bakterienkulturen und Bakterienfiltraten gemeinschaftlich abgehandelt werden. Denn man darf es als zweifelhaft bezeichnen, ob es überhaupt Fälle gibt, in denen es nicht toxische Substanzen sind, deren Einwirkung die Veränderungen in der Arterienwand setzt. Eine Abtrennung der Infektion von der Intoxikation wird durch den praktischen Gesichtspunkt gerechtfertigt, daß eine Kritik der Wirkungsweise bei den chemisch unreinen und pharmakologisch schlecht definierten Bakteriengiften noch wenig angebracht ist, während sie bei Vergiftungen durch bekannte Substanzen erlaubt scheint.

Vorzugsweise französische Forscher haben den Veränderungen an Arterien nach bakteriellen Vergiftungen ihre Aufmerksamkeit zugewandt. Zuerst beobachteten Gilbert und Lion^{37, 38)} an einem Kaninchen, dem sie von der Carotis aus die Aorteninnenfläche leicht verletzt und danach 1 ccm einer Typhusbacillenkultur ins Blut gespritzt hatten, acht Tage später an der verletzten Stelle hirse Korn- bis linsengroße Herde; diese lagen in den zentralen Schichten der Media und bestanden aus einem Brei von Kalksalzen, umgeben von einem Hof proliferierter Endothelzellen. Analoge Versuche an Kaninchen mit Verletzung des Aortenendothels und folgender Infektion hat Crocq²³⁾ ausgeführt; als Resultat ergab sich, daß die bloße Verletzung nicht genügt, um „Aortitis“ hervorzurufen, daß aber nach kombinierter Verletzung und Infektion mit verschiedenen Bakterienarten nicht stets, doch häufig „aortitische“ Herde und Plaques zu finden sind. Boinet und Romary^{12, 13)} bestätigten dies an Meerschweinchen und konnten zuweilen die injizierten Mikroorganismen auf den krankhaften Herden nachweisen. Auch dehnten sie ihre Versuche auf Toxine aus: Diphtherie-, Streptokokken-, Choleratoxin, Tuberkulin. An der verletzten Stelle fand sich nach Monaten ein gelblicher, auch weißlicher Herd, in dem fettige oder hyaline Entartung der Innenschichten der Aorta aufgetreten war. In der Adventitia verliefen längs der Vasa vasorum Rundzelleninfiltrationen.

Alle diese Autoren und außer ihnen Thérèse⁹³⁾ und Pernice⁸⁰⁾ studierten auch die Veränderungen der Aorta nach Infektion ohne vorausgehende Verletzung. Thérèse und Pernice beobachteten dabei nur entzündliche Infiltrationen in der Umgebung der Vasa vasorum, jedoch keine abnormen Prozesse in den dem Lumen angrenzenden Schichten der Gefäßwand. Crocq hatte mit den verschiedensten Bakterien negative Resultate. Dagegen berichten Gilbert und Lion über eine Bakterienart, die ihnen als ein spezifischer Erreger von Aortenveränderungen erschien: Der Organismus stammte von einem Fall infektiöser

Endokarditis beim Menschen und wurde als eine bewegliche Varietät des *Paracolibacillus* angesehen. Von einer mäßig virulenten Reinkultur des Bakteriums erhielt ein Kaninchen während eines Monats dreimal je 1 ccm eingepflicht, fünf Monate später 1 ccm einer stark virulenten Kultur desselben Bacillus; dieser Injektion erlag das Tier. — Einem anderen Tier wurden während dreier Wochen in sieben Injektionen 34,5 ccm einer ebensolchen Kultur, die aber durch Erhitzen auf 120° im Autoklaven sterilisiert war, beigebracht; dadurch wurde es gegen eine sicher tödliche Dosis der nicht abgetöteten, stark virulenten Kultur immun. Nach zehn Monaten war die Immunität verloren und das Tier starb nach einer neuen Injektion der stark virulenten Kultur.

Beide Kaninchen wiesen bei der Sektion einige erhabene Herde am Anfangsteil der Aorta auf, die sich als bedingt durch Degenerationserscheinungen besonders im inneren Drittel der Media zeigten: Die Muskulatur war durch Bindegewebe ersetzt, das im zentralen Teil reichlich Kalksalze eingelagert enthielt.

Boinet und Romary halten die Spezifität des Bacillus der Endokarditis von Gilbert und Lion nicht für streng. Auch nach Infektion mit Diphtheriegift beobachteten sie Aortitis: Ein Kaninchen mit einmaliger Injektion einer abgeschwächten Diphtheriebacillenkultur behandelt, starb nach 65 Tagen; seine Aorta zeigte einen gallertigen, gelblichen, erhabenen Herd auf der Innenseite und entzündliche Erscheinungen in der Adventitia. Dieselben fanden sich in der Aorta eines Pferdes, das zur Darstellung von Diphtherieheilsrum gedient hatte. Klotz⁵⁹⁾ sah an Kaninchen nach mehrfacher Injektion von Diphtherietoxin verkalkte, aneurysmatische Herde im Anfangsteil der Aorta, die denen völlig gleichen, die bei der genauer studierten Adrenalin-erkrankung dieser Tiere gefunden werden; sie waren rein in der Media lokalisiert.

Nach mehrfacher intravenöser Injektion von Typhus- und Streptokokkenkulturen konnte er ebenfalls Veränderungen in der Aorta und Arteria pulmonalis nachweisen; diese waren jedoch wesentlich anderer Natur: Die Intima wies Verdickungen auf, die durch Bindegewebsproliferation nach vorheriger Verfettung des subendothelialen Gewebes zustande gekommen waren; die *Elastica interna* war in mehrere Lamellen gespalten und die Wucherung von Bindegewebe erstreckte sich bis in die innersten Schichten der Media; Verkalkungen, Ausbuchtungen waren nie vorhanden.

Überblickt man alle diese Versuche, so läßt sich wohl der Eindruck gewinnen, daß im Blute kreisende Mikroorganismen an einer verletzten Stelle der Aortenintima sich ansiedeln und Entzündungsprozesse usw. hervorrufen können: die bekannte Erscheinung der Bakterienwucherung auf den Herzklappen bietet ja ein Analogon dazu. Die Bakteriengifte wirken ebenfalls an einer lädierten Stelle leichter ein. Dagegen vermag das beigebrachte Versuchsmaterial nicht überzeugend darzutun, daß Bakterien und ihre Gifte für sich allein pathologische Veränderungen in der Aortenwand zuwege bringen. Vielleicht

macht das Diphtheriegift eine Ausnahme; im allgemeinen steht eine große Zahl negativer Befunde den positiven, zum Teil recht geringfügigen gegenüber. Der Nachweis ihrer kausalen Abhängigkeit von der vorausgehenden Vergiftung kann nicht als erbracht gelten, wenn auch die Möglichkeit einer solchen Abhängigkeit nicht geleugnet werden soll.

Eine viel bedeutendere Stütze dieser Annahme könnten die Untersuchungen von Wiesel^{97, 98)} an menschlichen Leichen bieten: er fand nach akuten Infektionskrankheiten pathologische Veränderungen bis zu herdweisen Nekrosen in der Media von Arterien des verschiedensten Kalibers; dabei konnte er zwei Typen unterscheiden, je nachdem eine Atrophie der Muskelzellen, wie bei Scharlach und Sepsis, oder eine Degeneration der elastischen Elemente, wie bei Diphtherie, Typhus, Pneumonie, besonders ausgesprochen war.

VII. Verhärtung der Arterienwand nach Blei- und Alkoholvergiftung.

Die Frage, ob eine chronische Bleivergiftung zu charakteristischen Arterienveränderungen führt, beantworten verschiedene Experimentatoren auf das widersprechendste. Energisch verneint wird sie von Jores^{50, 51)} und seinen Schülern Greven³⁹⁾ und Hoddick⁴⁵⁾. Sie vergifteten eine größere Anzahl von Kaninchen und Meerschweinchen mit Bleiacetat in Dosen, die in kürzerer oder längerer Zeit, einigen Tagen bis vierzehn Monaten zum Tode führten. Bei der Sektion fand sich eine ganz allgemeine Erweiterung der kleinen Arterien und Venen und der Capillaren, niemals aneurysmatische Bildungen oder pathologische Herde in der Arterienwand. Jores macht darauf aufmerksam, daß in den Pulmonalarterien der Kaninchen häufig ohne bekannte Ursache eine mehr oder minder verdickte Intima mit einer in mehrere Lamellen aufgespaltenen *Elastica interna* auftritt, daß also Intimawucherungen an diesen Gefäßen nichts bedeuten. Als wesentlichste, konstanteste Veränderung im Organismus nach Bleivergiftung fanden diese Autoren Anämie durch Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, wie früher schon Heubel⁴⁴⁾ und Prévost und Binet⁸⁴⁾.

Dagegen werden anatomische Veränderungen an Gefäßwänden nach Bleivergiftung beschrieben von Rudolf Maier⁷¹⁾ und seinen Schülern Hoffa⁴⁶⁾, Dreßler²⁴⁾, Gesenius³⁶⁾, ferner von Coen und D'Ajutolo²¹⁾ und Annino⁵⁾. Maier vergiftete Kaninchen und Meerschweinchen durch Füttern mit Bleiacetat und erzielte Krankheitsdauer von 21 Tagen bis zu 9 Monaten. An den verendeten Tieren untersuchte er selbst den Verdauungstraktus, während Hoffa die Veränderungen in den Nieren, Dreßler im Zentralnervensystem, Gesenius in Muskeln und Knochen studierte. In allen genannten Organen ließen sich an den Gefäßen, besonders den Arterien, außer einer allgemeinen Erweiterung auch pathologisch-anatomische Veränderungen der Wand nachweisen: die Adventitia enthielt Rundzelleninfiltrationen und war merklich ver-

dickt, die Muscularis war ebenfalls durch eingelagerte Rundzellen aufgelockert, in späteren Stadien einer Fettmetamorphose verfallen. In seiner höchsten Entwicklung führte der pathologische Prozeß zu höchst charakteristischen und eigenartigen Bildern: In der Längsausdehnung kleinerer Arterien wechselten kurze Strecken von normalem Kaliber mit solchen beträchtlicher Erweiterung in dichter Aufeinanderfolge ab, so daß die Form eines Rosenkranzes zuwege kam. Die Wand der kleinen Aneurysmen war gewöhnlich verdünnt, besonders die Media deutlich atrophisch; oft waren Einrisse nachzuweisen und Blutextravasate in dem umliegenden Gewebe fast regelmäßig zu sehen.

Sehr bemerkenswert ist, daß Oeller⁷⁶⁾ in einem Falle von Bleivergiftung am Menschen einen nahezu identischen Befund erheben konnte. Er untersuchte die Augen eines schwer bleikranken Malers, der auch an bedeutenden Sehstörungen gelitten hatte. In den kleinen Arterien der Chorioidea waren die Endothelkerne der Intima stark vermehrt, zwischen Endothel und *Elastica interna* reichlich neugebildetes fibrilläres Bindegewebe eingeschoben; die Media war besonders streckenweise atrophiert, es waren spindelförmige oder sackartige miliare Aneurysmen entstanden.

Die genannten italienischen Forscher berichten nichts von derartigen Aneurysmen, doch fanden sie an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten übereinstimmend in den verschiedensten Organen proliferierende Endarteritis mit Bindegewebsneubildung, zuweilen auch Periarteritis. Auch hyaline und fettige Degeneration von Capillarwänden mit den Folgeerscheinungen capillarer Thrombosen und Blutungen wurde häufig beobachtet.

Lunz⁷⁰⁾ stellte Untersuchungen über die Elastizität der Carotis von Katzen an, die binnen 8—16 Tagen durch Bleiacetat getötet waren. Er fand eine wenig, doch nachweisbar vermehrte Dehnbarkeit der Gefäßwand gegenüber der Norm.

Wie die chronische Bleivergiftung, so gilt auch der übermäßige Alkoholgenuß von jeher als eine der wichtigsten Ursachen menschlicher Arteriosklerose. Versuche an Tieren liegen nur in geringer Zahl vor.

Dujardin-Beaumetz und Audigé²⁵⁾ verabreichten 18 Schweinen drei Jahre lang täglich mit dem Futter Alkohole zu 1—1,5 g pro kg und zwar in Gestalt von reinem Methyl- oder Äthylalkohol, Absinth oder Branntwein (aus Korn, Kartoffeln oder Rüben). Einige Tiere starben spontan, andre wurden getötet; bei der Sektion fand sich neben Hyperämien und Leberentzündung „Atherom“ der großen Gefäße, besonders der Aorta.

Jores berichtet über Versuche von Finkelnburg⁵¹⁾, in denen 5 Hunden durchschnittlich ein halbes Jahr lang täglich 5 ccm Äthylalkohol pro kg, zuweilen auch etwas Amylalkohol beigebracht wurde; trotz dieser hohen Dosen mit entsprechender Wirkung aufs Zentralnervensystem war an den Gefäßen nach dieser Zeit noch nicht die geringste pathologisch-anatomische Veränderung nachzuweisen.

VIII. Arterionekrose nach Adrenalinvergiftung.

Die klinisch so häufig beobachtete Steigerung des arteriellen Druckes bei menschlicher Arteriosklerose hat schon lange viele Ärzte veranlaßt, in einer Blutdrucksteigerung die Ursache der Erkrankung zu sehen. Es war daher eine dankbare Aufgabe, die Einwirkung künstlich gesteigerten Blutdrucks auf die Arterienwand an Tieren zu studieren. Ein Mittel zur experimentellen Erhöhung des Blutdrucks war in bequemer Weise gegeben, seitdem die wirksame Substanz der Nebennieren, das Adrenalin, in chemisch reiner und leicht dosierbarer Form dargestellt war. Die Verfolgung dieses Gedankens hat nun zu höchst bemerkenswerten Resultaten geführt, obwohl nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse die eigenartige, zu Nekrose führende Wirkung des Adrenalins auf die Aortenwand des Kaninchens ganz unabhängig von einer Blutdrucksteigerung ist.

Als erster machte Josué^{52, 53)} darauf aufmerksam, daß nach mehrwöchentlicher intravenöser Applikation von Adrenalin an Kaninchen in der Aorta reichliche Verkalkungsherde und aneurysmatische Ausbuchtungen zu finden sind. W. Erb jun.^{28, 29)} und Bernhard Fischer^{32, 33)} prüften in ausgedehnten und allseitigen Untersuchungen diese Befunde nach und erhoben sie aus dem Bereich des Zufälligen zu einer sicheren und gründlich bekannten Tatsache. Das verdient ausdrücklich hervorgehoben zu werden, besonders auch gegenüber den jüngsten Zweifeln Kaiserlings⁵⁷⁾; auf Grund nur dreier Versuche von mehr als zwanzigtägiger Versuchsdauer glaubt er sämtliche positiven Befunde der genannten und vieler anderer Autoren^{85, 87, 65, 88, 20, 100, 42, 8, 15, 25, 78)} für zufällige erklären zu dürfen; zudem sind nach meiner Meinung Kaiserlings eigene Resultate nicht ganz so negativ, wie er selbst sie hinstellt: wenn er mehrfach eine Dilatation der Aorta mit Streckung der elastischen Lamellen und einmal Einrisse in die Aorta nach einer neuen Injektion konstatierte, so scheinen mir die Anfänge einer Entartung in der Aortenwand nachgewiesen zu sein, zumal er absichtlich an ganz gesunden, jungen Tieren arbeitete.

Immerhin ist bei der Wertung des großen vorliegenden Versuchsmateriales zu beachten:

1. Es kommen sicherlich Aortenverkalkungen bei Kaninchen vor, an denen niemals experimentiert wurde.

2. Viele Kaninchen, die in die Hand des Experimentators kommen, besitzen offenbar bereits eine Anlage zur Aortenerkrankung, denn sie verfallen ihr bei Adrenalinvergiftung viel leichter als andere. Die großen individuellen und Rassenunterschiede in der „Empfänglichkeit“ für die Adrenalinerkrankung können kaum anders gedeutet werden. Tarantini⁹²⁾ gelang es, an älteren, jedoch nicht an jungen Tieren derselben Zucht die Adrenalinerkrankung hervorzurufen.

3. Die Aortenerkrankung ist eine spezifische Kaninchenkrankheit, an Hunden ist sie weder spontan noch nach Adrenalinvergiftung gesehen worden.

Für eine kritische Beurteilung empfiehlt sich daher eine gewisse Skepsis, wenn in dem oder jenem Falle nach irgend einer Vergiftung an Kaninchen eine Aortenverkalkung gefunden wird; beim Adrenalin ist ein Zweifel an dem engen Zusammenhang zwischen Vergiftung und Erkrankung nicht mehr möglich; angesichts der nach Hunderten zählenden bisher publizierten Versuche muß als feststehend gelten, daß es zu den Seltenheiten gehört, wenn ein nicht vergiftetes Kaninchen Aortenverkalkung aufweist, und daß es ebenso eine Ausnahme ist, wenn ein genügend lange vergiftetes Tier eine gesunde Aorta besitzt.

Die sicherste Methode, eine Aortenverkalkung an Kaninchen hervorzurufen, besteht in häufig wiederholten Einspritzungen von sehr verdünnten Adrenalinlösungen in die Venen; gerade das Kaninchen eignet sich ja zu einer solchen Applikationsweise mehr als andere Tiere, da an seinen blutreichen großen Ohren eine große Anzahl von Venen ohne Operation erreichbar sind. Es empfiehlt sich, während der Vergiftungsdauer die einzelnen Dosen allmählich zu steigern, da in beschränktem Grade sich eine Gewöhnung einstellt. Die zweckmäßige Anfangsdosis ist etwa 0,15 mg Adrenalin pro kg Tier, die im Laufe einiger Wochen auf das Zehnfache gesteigert werden kann; die Injektionen können täglich oder auch mit ein- bis zweitägigen Pausen erfolgen. Nach etwa 20 Injektionen kann man im Durchschnitt mit Sicherheit eine pathologisch-anatomische Veränderung der Aorta erwarten. Genaue Zahlen anzugeben, ist wegen der sehr bedeutenden individuellen Schwankungen in der Empfänglichkeit der Tiere nicht möglich.

So können z. B. gelegentlich schon Dosen von 0,05 mg pro kg einen plötzlichen Tod herbeiführen, oder es kann statt der erwarteten Gewöhnung bei wiederholten Injektionen eine gesteigerte Empfindlichkeit gegen das Gift eintreten.

Die Reaktion der vergifteten Tiere ist eine doppelte, eine akute und eine chronische. Jedesmal sofort nach der Injektion steigt der arterielle Blutdruck gewaltig an, um nach wenigen Minuten wieder zur Norm herabzusinken; eine dauernde Erhöhung des Blutdrucks läßt sich nur durch kontinuierlichen Einfluß des Adrenalins in den Blutkreislauf erzielen, da es infolge seiner Alkaliempfindlichkeit im Blute fortwährend zerstört wird. Mit der Blutdruckerhöhung geht immer eine Respirationsstörung mit dyspnoischen Erscheinungen und ein leicht apathischer Schwächezustand einher; zuweilen begleiten auch ein paar Krämpfe den rasch vorübergehenden anormalen Zustand. Gelegentlich weist eine Glykosurie auf vermehrte Glykogenspaltung in der Leber. Nach 24 bis 36 Stunden stellt sich eine Hyperleukocytose ein. Die chronische Reaktion der wiederholt vergifteten Tiere besteht in einer Abnahme der Freßlust und einer vielleicht daher rührenden langsamen Abmagerung.

Nach Ablauf von Wochen und Monaten gehen manche der vergifteten Tiere ein, meist ohne besonders hervorstechende Todesursache, seltener an Gehirnblutungen, Aneurysma dissecans und ähnlichen Ereignissen. Aber auch gewaltsam getötete Tiere zeigen nach dieser Zeit

schwere pathologische Veränderungen an der Aorta: das ursprünglich glatte zylindrische Rohr ist an vielen Stellen in größerer oder geringerer Ausdehnung ganz unregelmäßig buckelförmig erweitert; die Wand der größeren und kleineren Aneurysmen ist verdünnt und gleichzeitig pergamentartig verhärtet, reichlich mit verkalkten Platten durchsetzt. Das Aussehen der größeren Aneurysmen offenbart vielfach ihren Ursprung aus einer Konfluenz vieler kleiner näpfchenförmiger Herde. Bei hochgradiger Entwicklung des pathologischen Prozesses kann ein Aneurysma auch zylindrisch den ganzen Umfang der Aorta in sich fassen; gewöhnlich ist dann die ganze Aorta in ein vollkommen starres, aus Kalkplatten zusammengesetztes Rohr verwandelt.

Die krankhaften Veränderungen sind trotz aller sehr bedeutenden individuellen Schwankungen im großen Ganzen der Stärke und Dauer der Vergiftung proportional. Im Anfang finden sich nur in dem Brustteil der Aorta einige kleine, stecknadelkopfgroße, nekrotische Beete, die am aufgeschnittenen Gefäß prominent sein können. Gleichzeitig ist häufig die ganze Aorta von den Klappen an bis zum Durchtritt durch das Zwerchfell diffus erweitert.

Die histologische Untersuchung der verschiedenen Stadien der Erkrankung lieferte ein klares Bild ihres Verlaufes: Im Anfang tritt hie und da, herdweise mitten im Gewebe des zentralen Drittels der Media ein Schwund von Muskelzellen auf. Die Kerne lösen sich in Trümmer auf und zeigen vor ihrem völligen Untergang die Erscheinungen der Verzerrung, Quellung und Vakuolisierung. Die elastischen Lamellen rücken näher aneinander und strecken sich meist schon in diesem Stadium; sobald also die muskulösen Elemente degeneriert sind, scheint eine Dehnung der betreffenden Wandstelle zu erfolgen. Sehr schnell aber lagern sich in den Lücken degenerierten Gewebes zwischen den elastischen Lamellen Kalksalze ab. Diese Kalkablagerung studierte Klotz⁶⁰⁾ genauer mit der neueren Methode von Fischler³⁴⁾; obwohl Bernhard Fischer jede fettige Entartung bei der Adrenalerkrankung leugnet, kam Klotz zu dem Resultat, daß vor jeder Veränderung an den Kernen feine Fettröpfchen um den Kern herum im Plasma der Muskelzellen erscheinen; während die Kerne degenerieren, füllen sie den ganzen Zelleib an. Weiterhin zersetzt sich das Fett und hinterläßt freie Fettsäure, die mit dem Calcium des calciumreichen Kaninchenblutes Kalkseife bildet. Erst späterhin verwandelt sich die Kalkseife in das Carbonat oder Phosphat.

Außer diesem typischen Verlauf der Arterioneurose kommt in selteneren Fällen an einzelnen Stellen ein anderer vor, der zur Bildung von knorpelähnlichem Gewebe führt. Erb und d'Amato³⁾ beschreiben solche Bilder: unter der unverletzten, doch stark buckelförmig vorgetriebenen Intima befindet sich ein Herd einer homogenen, fast durchsichtigen Masse, in deren Hohlräume wohlgefärbte kernhaltige Zellen eingebettet sind.

Die einmal gebildeten herdweisen Nekrosen breiten sich bei weiterer Adrenalinbehandlung in ihrer Peripherie weiter aus, indem immer neues

Muskelgewebe der Degeneration anheimfällt. Am Rande der verkalkten Herde scheint das Bindegewebe ein wenig vermehrt zu sein, wirkliche entzündungsartige Prozesse fehlen jedoch vollständig. Die elastischen Lamellen bleiben zwischen den verkalkten Schichten in gestrecktem Verlauf liegen und erleiden allmählich auch Veränderungen infolge Ernährungsstörung. Ihre Lichtbrechung und Färbbarkeit wird geringer, ihre Konturen unscharf, schließlich sieht man Zerreißen und selbst hie und da körnigen Zerfall. Die gesamte Arterienwand ist an den erkrankten Stellen stark verdünnt, ausgebuchtet und wenig widerstandsfähig. Erst sehr spät und ausnahmsweise setzt eine reaktive Wucherung von Bindegewebe in allen drei Schichten der Gefäßwand ein, die zu einer kompensatorischen Verdickung, besonders der Intima führen kann.

Es muß erwähnt werden, daß bei weitem die meisten, jedoch nicht alle Untersucher den primären Angriffspunkt der Erkrankung in den muskulösen Elementen fanden. Scheidemantel⁸⁶⁾, Josué⁵⁵⁾, Pic und Bonnamour⁸³⁾ glauben, daß die erste Läsion die elastischen Fasern betrifft und erst sekundär auf die Muskulatur übergreift; nach Klotz kommt eine primäre Degeneration elastischer Fasern, allerdings nicht in den typischen, sondern in einzelnen, seltenen Fällen vor.

Die hochgradige Entartung und aneurysmatische Verbildung der Aortenwand bietet selbstverständlich eine hohe Gefahr der Zerreißen; in der Tat haben mehrere Autoren plötzlichen Tod ihrer Versuchstiere durch typisches Aneurysma dissecans erlebt. Der Moment der Ruptur dokumentierte sich stets durch eine akut eintretende Lähmung der hinteren Extremitäten. Gerade bei der Adrenalinerkrankung liegen die Verhältnisse zur Bildung eines solchen Aneurysmas sehr günstig, da gewöhnlich nur die zentral gelegenen Schichten der Media degenerieren, während die peripheren längere Zeit ihre Widerstandskraft bewahren.

Eine besondere Besprechung erfordern neuere Untersuchungen von Braun¹⁹⁾, weil sie bisher einzig dastehen und in ihrer Bedeutung für die Auffassung der Aortenerkrankung noch nicht sicher zu beurteilen sind. Um den allerersten Anfängen der Adrenalinschädigung nachgehen zu können, injizierte er seinen Kaninchen 100 mal geringere Dosen als die früheren Untersucher, nämlich 0,001 mg intravenös in 3—20fachen Wiederholungen. Nach wenigen Injektionen waren noch nirgends Abnormitäten zu finden, nach häufigeren jedoch regelmäßig und zwar an größeren und an kleineren Arterien. Die Veränderungen waren nur zuweilen auch makroskopisch erkennbar in Form feiner punkt- und streifenförmiger weißlicher Verdickungen; mikroskopisch zeigte sich die *Elastica interna* aufgespalten, die *Media* aufgelockert infolge seröser Durchtränkung und Einlagerung nicht präformierter Zwischensubstanz. Die neugebildeten Blätter der *Elastica interna* boten zuerst Zeichen einer Degeneration, körnige Struktur; die Muskelelemente proliferierten anfangs in der *Media*, wucherten selbst in die *Intima* hinüber und erst später wurden ihre Kerne schlechter färbbar; die Wucherung der *Intima*, auch durch Bindegewebsproliferation, war in einzelnen Herden so bedeutend, daß starke Einengung des Lumens resultierte. Es ist aber

zu bemerken, daß die stärkste Intimaverdickung an einer Lungenarterie beschrieben wird; da Jores⁵¹⁾ auch an normalen Kaninchen häufig Endarteritis proliferans gerade in der Lunge antraf, so darf man den Braunschen Schilderungen nur beschränkte Bedeutung zumessen. Wichtiger ist, daß er die Auflockerung der Media und Veränderungen an den elastischen Fasern auch an Arterien eines Hundes nachweisen konnte, der in analoger Weise mit kleinsten Adrenalingaben behandelt war.

Freilich ist es schwer, bei so geringfügigen Abweichungen von der Norm jede subjektive Trübung vollkommen auszuschließen; so viel kann man mit Bestimmtheit aussprechen: die von Braun beschriebenen pathologischen Prozesse in den peripheren Arterien des Kaninchens und denen des Hundes haben keineswegs die gleiche deletäre Tendenz, wie die Adrenalinerkrankung in der Aorta des Kaninchens. Denn bei schwererer und längerer Vergiftung bleiben gröbere arteriosklerotische Veränderungen im peripheren Gefäßsystem beider Tierarten und in der Aorta des Hundes aus. Trotzdem Erb und Bernhard Fischer ihr ganzes Augenmerk auf etwaige Affektionen der kleineren Arterien richteten, stellte Erb nur einmal Medianekrose in der Nierenarterie fest, während Fischer nur aus Gehirnblutungen indirekt auf pathologische Prozesse in den Hirngefäßen schließen konnte. D'Amato sah einmal in den Lungenarterien ein kleines Aneurysma, zuweilen degenerative Veränderungen in der Media und Adventitia der Hohlvenen, die jedoch niemals Verkalkung aufwiesen.

Sehr interessant ist, daß dieser Autor in der glatten Muskulatur des Magens und Darms hie und da kleine Degenerationsherde auffinden konnte, die sich durch schlechte Färbbarkeit, undeutliche Umrisse der Elemente und durch kleine Blutungen charakterisierten, besonders wenn er das Gift per os applizierte.

Sonstige pathologische Befunde bei Sektionen bietet besonders das Herz, das regelmäßig dilatiert und hypertrophisch ist. Grober⁴⁰⁾ machte diese Herzveränderungen zum Gegenstand einer besonderen Untersuchung: er stellte die Gesetzmäßigkeit auf, daß die Hypertrophie des ganzen Herzens der Dauer der Adrenalinbehandlung, die des linken Ventrikels jedoch der erzielten (individuell sehr verschiedenen) Aortenstarre parallel gehe. Zuweilen finden sich Degenerationen, interstitielle Entzündungen, auch Verkalkungen und Blutungen im Herzmuskel.⁷⁷⁾

Blutungen sind häufig im Gehirn und in der Lunge, seltener in der Leber; cirrhoseähnliche Verdickungen der Leberkapsel beschreiben Erb, v. Rzentkowski⁸⁵⁾ und Citron²⁰⁾, jedoch sind solche auch an nicht vergifteten Tieren öfters zu sehen. Die Nieren sind meist gesund, kaum etwas hyperämisch. Nur Biland¹¹⁾ sah fleckweise Nekrose der gewundenen Harnkanälchen mit Kalkablagerungen in ihrem Lumen; die Blutgefäße waren auch hier ganz intakt.

Für die Beurteilung der Beziehung zwischen Gift und pathologisch-anatomischer Läsion ist die Tatsache von großer Bedeutung, daß sich

eine Arterionekrose in gleicher Weise erzeugen läßt, wenn die Blutdruckwirkung des Adrenalins hintangehalten ist. Am einfachsten geschieht das dadurch, daß die Einspritzung ins Blut durch eine andere Applikationsweise ersetzt wird. Erb erzielte durch intraperitoneale Injektionen geringfügige Degenerationen in der Aortenwand, Külbs⁶⁵⁾ durch intratracheale ziemlich beträchtliche, typische Herde. Tarantini, Baduel⁷⁾ und d'Amato und Faggella²⁾ wandten subcutane, d'Amato sogar die Einverleibung per os an und immer kam die typische Aortennekrose zustande. Allerdings war der quantitative Unterschied bedeutend: viel längere Versuchsdauer und viel höhere, bis 50fache Giftdosen waren erforderlich. Jedoch trat niemals Blutdrucksteigerung oder ein anderes der akuten Vergiftungssymptome auf. Sturli⁹⁰⁾ hatte bei subkutaner Applikation negative Resultate mit dem Adrenalin, dagegen positive bei gleicher Dosis mit dessen Oxydationsprodukt, dem Methylaminoacetobrenzkatechin.

Braun¹⁸⁾ und Klotz behielten die intravenöse Einspritzung bei, verhinderten aber die Blutdrucksteigerung durch gleichzeitige Applikation gefäßerweiternder Mittel, Amylnitrit oder Nitroglycerin; trotzdem trat Arterionekrose ein.

Durch diese vielfache Bestätigung ist sichergestellt, daß die Adrenalinerkrankung nichts mit der blutdrucksteigernden Wirkung des Giftes zu tun hat. Durch diese Versuche ist es aber auch in hohem Grade wahrscheinlich gemacht, daß nicht das Adrenalin selbst, sondern höchstens ein Umwandlungsprodukt der schädliche Faktor für das Muskelgewebe der Aortenwand ist; denn es ist nicht zu erwarten, daß unverändertes Adrenalin bis in die Aortenwand gelangt, wenn es vorher längere Zeit mit lebendem Gewebe in Berührung bleibt.

Die Art der Wirkung des Adrenalins (oder seines Derivates) auf die affizierten Elemente der Aortenwand könnte man sich also im Sinne eines spezifischen Eingriffs in die nutritiven Stoffwechselfvorgänge dieser Elemente vorstellen. Vielleicht können die Befunde von Braun, falls sie sich bestätigen, als histologische Unterlage für diese einfachste Annahme dienen. Jedoch sprechen auch heute schon mancherlei Tatsachen dafür, daß die Wirkung eine ganz indirekte ist, in der Weise, daß zunächst Veränderungen im Stoffwechsel des Gesamtorganismus (der Leber usw.) gesetzt werden, und durch diese Veränderungen erst Substanzen oder Verhältnisse auftreten, die den Elementen der Aortenwand schädlich sind. Solche Tatsachen sind:

1. Beschränkung der Adrenalinerkrankung auf eine Tierart.
2. Vorkommen der gleichen Aortenerkrankung nach anderen Vergiftungen und bei kachektischen Kaninchen überhaupt.
3. Notorsche Störungen des Stoffwechsels nach Adrenalinzufuhr (Glykosurie, Hyperleukocytose, Abmagerung).

Es erhebt sich aber mit großer Eindringlichkeit die Frage, warum die pathologischen Veränderungen bei der Adrenalinvergiftung eine so ausgeprägte, scharfe Lokalisation haben, während viele anatomisch und physiologisch gleichgeartete Elemente im ganzen Organismus verschont

bleiben. Versucht man überhaupt, dieser Frage näher zu treten, so wird man mit Notwendigkeit wieder auf die Beachtung der Blutdruckverhältnisse zurückgeführt. Denn gerade durch den hohen Blutdruck und ganz besonders durch die gewaltigen Druckschwankungen zeichnet sich der Anfangsteil der Aorta vor allen anderen Regionen des Kreislaufs aus. Die Muskelzellen der Aorta können nicht aktiv auf den Blutdruck Einfluß haben, sie können mit ihrer Kontraktion nur ihrer passiven Zerrung durch eine übermächtige Gewalt ein wenig entgegenarbeiten.

Macht man die Annahme, wozu viele Gründe drängen, daß eine Schädigung der Gefäßmuskulatur durch zwei verschiedene Momente, Störung des nutritiven Stoffwechsels und übermäßige funktionelle Anspannung, *) bedingt sein kann, so ist eine Erklärung für die besonders heftige Wirksamkeit der intravenösen Adrenalinzufuhr ohne weiteres gegeben: sie bringt die beiden schädlichen Momente gleichzeitig in hohem Grade zur Geltung.

Welche Erscheinungen der menschlichen Pathologie lassen sich vergleichen mit der Adrenalinerkrankung der Kaninchen? Fast alle Autoren stimmen darin überein, daß die Arteriosklerose des Menschen ein wesentlich anderer Prozeß ist wie die Aortennekrose des Kaninchens; denn nicht die Muskelemente der Media, sondern Bindegewebelemente der Intima beginnen dort zu degenerieren. Nur Josué^{55, 56)} sucht die Identität beider Affektionen aufrecht zu erhalten; er macht geltend, daß die Grenze zwischen Intima und Media bei Arteriosklerose nicht mehr scharf festzustellen sei infolge Aufspaltung der *Elastica interna* in mehrere Lamellen, und daß es mehr oder weniger willkürlich sei, ob man den atheromatösen Herd zur Media oder Intima rechnen wolle; da er überdies den ersten Angriffspunkt der beiden pathologischen Prozesse in die elastischen Elemente verlegt, so fällt für ihn jeder Grund zu einer prinzipiellen Scheidung weg.

Für keinen der übrigen Untersucher kommt eine Analogie der Kaninchenerkrankung zu der typischen Atherosklerose in Frage. Lissauer⁶⁷⁾ suchte Beziehungen zur syphilitischen Aortitis, blieb aber ebenfalls isoliert. Allgemein anerkannt ist dagegen die Ähnlichkeit, die zwischen der Kaninchenerkrankung und der reinen Mediaverkalkung beim Menschen besteht; diese zweite Form der „arteriosklerotischen“ Veränderungen wurde am genauesten von Mönckeberg⁷⁵⁾ studiert und als pathologisch-anatomisches Bild von der Atherosklerose getrennt. Die Mediaverkalkung tritt ausschließlich an den peripheren Arterien auf, und beginnt nach Mönckeberg mit einer Verfettung der Muskelemente, in die und um die sich dann Kalk ablagert. Ein späterer Untersucher, Huebschmann⁴⁷⁾, bestreitet die primäre Muskeldegeneration und bezeichnet eine Entartung der Binde-

*) Siehe Abschnitt V, Arterienveränderungen nach Vergiftungen: Giftwirkung *suba* und *b1*.

gewebsgrundsubstanz zwischen den Muskelzellen als das Wesen der Affektion; zugunsten dieser Auffassung könnte auch Mönckebergs Beobachtung sprechen, daß mitten in verkalkten Partien die Kerne der Muskelzellen sehr lange ihre Tinktionsfähigkeit bewahren. Es scheint also, daß auch diese Form menschlicher Gefäßkrankung nur den Sitz in der Media mit der Arterionekrose der Kaninchen gemein hat.

Die größte Verwandtschaft mit dieser haben wohl gewisse Fälle der Arterienveränderungen nach akuten Infektionskrankheiten, wie sie Wiesel⁹⁸⁾ beschrieben hat; nach schwerem Scharlach besonders sah er degenerative Prozesse an den Muskelzellen der Media einsetzen, die zu nekrotischen, selbst verkalkten Herden führten.

Bei allen diesen Vergleichen handelt es sich stets um die Anfangsstadien der krankhaften Entwicklung; sind erst größere Partien des Gewebes zerstört, mit Kalk inkrustiert, so können sich die anatomischen Bilder verschiedener Erkrankungsformen sehr ähneln. Die Folgeerscheinungen, besonders die Aneurysmenbildung, sind ja auch allen Affektionen gemeinsam; und für die klinischen Symptome der Arterienverkalkung ist nicht die Art ihrer Entstehung, sondern lediglich ihre Lokalisation maßgebend.

IX. Arterienerkrankungen bei gleichzeitiger Zufuhr von Adrenalin und anderen Giften.

Es liegen in der Literatur eine Anzahl von Beobachtungen an Kaninchen vor, denen außer Adrenalin noch andere Substanzen beigebracht worden waren, und auf solchen Beobachtungen sind mehrfach theoretische Schlußfolgerungen aufgebaut worden. Diese Schlußfolgerungen sind jedoch als ziemlich wertlos zu bezeichnen, da sie sich auf ein zu geringes, manchen Zufälligkeiten unterworfenes Versuchsmaterial stützen. Wie bereits ausgeführt wurde, ist die Empfänglichkeit der einzelnen Kaninchen für die Adrenalinerkrankung individuell sehr verschieden groß; dasselbe gilt aber auch ganz allgemein für ihre Neigung, auf irgend eine allgemeine Schädigung mit nekrotischen Prozessen in der Aorta zu reagieren. So kommt es, daß verschiedene Autoren sehr leicht zu diametral entgegengesetzten Beobachtungen kommen, je nach der zufälligen Wahl der Versuchstiere.

Unter solchen Umständen verlieren Untersuchungen an mäßig großem Material mit Applikation mehrerer Substanzen durchaus den Wert des Experiments, der ja gerade in dem Ausschluß der unkontrollierbaren Zufälligkeiten beruht; ihre Resultate können zunächst nur als kasuistische Einzel Tatsachen rubriziert werden, deren Bedeutung erst durch ansehnliche Vervielfältigung ihrer Zahl oder durch andersartige, zuverlässigere Experimente zur Geltung kommen kann.

Ein lehrreiches Beispiel für die Gefahr voreiliger Schlußfolgerungen bietet das Studium der gleichzeitigen chronischen Wirkung des Adrenalins und des Jods auf die Kaninchenaorta: v. Koranyi⁶³⁾ und Boveri¹⁷⁾ berichteten zuerst beide, daß subcutane Injektionen von Jodipin die

Ausbildung der Adrenalinerkrankung verhindere oder verringere. Kurz darauf fand Biland¹¹⁾, daß Zufuhr von Jodkalium alle Erscheinungen der Arterioneekrose steigere. Dies veranlaßte v. Koranyi und Schrank⁶⁴⁾ zu Kontrollversuchen mit Sesamöl, aus denen sie schlossen, daß allerdings nicht das Jod, sondern das Öl des Jodipins die Ursache seiner nekrosehemmenden Wirkung sei. Endlich prüfte Klieneberger⁵⁸⁾ ein allerdings nicht sehr stark wirksames Adrenalinpräparat allein, ferner gleichzeitig mit Jodkalium und gleichzeitig mit Jodipin: er sah in allen drei Versuchsreihen keinen irgend bemerkenswerten Unterschied hervortreten.

Nach Exstirpation der Schilddrüse und Adrenalininjektionen bemerkten Lortat-Jacob und Sabareanu⁶⁹⁾ keine Arterioneekrose, Loeb und Githens⁶⁸⁾ dagegen die typischen Veränderungen.

Falk³¹⁾ applizierte einigen Kaninchen während der Adrenalinbehandlung entzündungserregende Stoffe, Staphylokokkenkulturen, Terpeninöl, Crotonöl, Sesamöl (Jodipin), Gummi gutti, Aleuronat, endlich Pyocyaneusprotein, nach Nencki und Buchner dargestellt. Bei Crotonöl und Gummi gutti war die Adrenalinerkrankung bedeutend schwerer ausgebildet als bei gleichen Gaben Adrenalin allein, bei allen anderen Substanzen war sie abgeschwächt; häufig fehlte jede Veränderung an der Aorta. Es hatte also den Anschein, daß der Absceßbildung und sonstigen Reaktion des Organismus auf den Entzündungsreiz eine Schutzwirkung gegen die Adrenalinschädigung zukam, während dem Crotonöl und Gummi gutti außerdem ein spezifisch krankmachender Einfluß auf die Aortenwand zugeschrieben werden mußte. Falk hebt hervor, daß die österreichisch-ungarischen Kaninchen nicht so bedeutende individuelle Schwankungen in ihrer Reaktion auf chronische Adrenalinvergiftung zeigen wie andere.

Josué⁵³⁾ gibt an, daß ein Kaninchen, das mit Diphtherieantiserum behandelt worden war, sich als resistent gegen Adrenalinerkrankung erwies.

Mironescu⁷⁴⁾ gab gleichzeitig Adrenalin und Euphthalmin, eine Substanz der Atropingruppe, die auch den Blutdruck erniedrigt. Die Wirkung der beiden Gifte hob sich nicht auf, es trat in verschiedenen Kombinationen stets sowohl Blutdrucksteigerung wie Blutdrucksenkung ein; der arterionekrotische Effekt war stärker als bei alleiniger Anwendung von Adrenalin.

X. Arterienverhärtung nach Nikotinvergiftung.

In scharfem Gegensatz zum Alkoholgenuß wurde dem Tabaksgenuß von den meisten Ärzten keine ätiologische Rolle bei der menschlichen Arteriosklerose zuerkannt. Sind doch für den Tabaksmißbrauch gerade die funktionellen Störungen in der Innervation des Herzens und der Gefäße charakteristisch, die weder beim Aussetzen des Giftes bestehen bleiben, noch einen bemerkenswerten Sektionsbefund liefern.

Nach Entdeckung der Adrenalinerkrankung der Kaninchen wurde die chronische Wirkung des Nikotins in gleicher Weise geprüft. Josué⁵⁴⁾ injizierte einigen Kaninchen 80 bis 100mal 0,25 mg Nikotin in die Ohr-

venen, jedoch ohne Resultat. Adler und Hensel¹⁾ wandten sechsmal höhere Dosen an, wobei die Tiere jedesmal mehrere Minuten lang Krämpfe bekamen; eine Gewöhnung trat niemals ein. Nach 20 bis 50 Einspritzungen wies eine Anzahl der vergifteten Tiere in der Aorta Veränderungen auf, die denen einer leichteren Adrenalinerkrankung völlig entsprachen. Boveri^{14, 15, 16)} und Baylac⁹⁾ fanden dasselbe nach häufiger Einverleibung von Tabaksinfus in den Magen, unter die Haut oder ins Blut.

Fast mit noch größerem Recht als beim Adrenalin darf man bei diesem Gift in einer primären Schädigung des allgemeinen Körperzustandes die Ursache der Aortenerkrankung sehen. Vas⁹⁶⁾ hat nachgewiesen, daß nach wiederholten Nikotingaben bei Kaninchen das Körpergewicht abnimmt, daß die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt des Blutes sich verringert, während die weißen Blutzellen sich vermehren. Neuerdings fand Leva⁶⁶⁾, daß unter dem Einfluß des Nikotins die Antikörperproduktion gegen Typhusinfektion bei Kaninchen herabgesetzt ist; weder Alkohol noch Adrenalin hatten den gleichen Effekt.

XI. Arterienveränderungen nach sonstigen Vergiftungen.

Pathologisch-anatomische Veränderungen an Arterien sind schließlich noch als weniger hervorstechende, weniger regelmäßige, weniger studierte Nebenfunde bei einer ganzen Reihe chronischer Vergiftungen beschrieben worden. Jedoch ist das Beobachtungsmaterial an Tieren ziemlich gering.

Arterionekrose der Kaninchenaorta sahen Hedinger und Loeb⁴³⁾ nach wiederholten Jodkaliuminjektionen, Fischer³²⁾ nach fortgesetzten intravenösen Injektionen von Salzsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Kaliumphosphat, Kaliumbichromat, Sublimat, Urannitrat, Chloralamid, Phloridzin, Trypsin, Pepsin, Thyreoidin, Mamma siccata, Fischer³³⁾ und Klotz³⁹⁾ nach vielfachen Gaben von Digitalispräparaten, Klotz auch nach chronischer Bariumvergiftung, Boveri¹⁵⁾ nach Fütterung mit Fäulnisbrei, Israël⁴⁹⁾ nach Erzeugung von Nephritis durch Alkoholinjektion in die Nieren. Bei chronischer Mutterkornvergiftung wurde an Hähnen, Kaninchen, Katzen und Hunden hyaline Degeneration in der Wand, hyaline Thrombose im Lumen kleiner Arterien angetroffen^{62, 41)}; dabei konnte die normale Struktur, besonders der Media, vollständig durch eine glänzende, homogene, kaum noch gestreifte Masse ersetzt sein.

Lunz⁷⁰⁾ fand an Carotiden von Katzen eine vermehrte Dehnbarkeit der Wand nach Quecksilbervergiftung, in weit höherem Grade jedoch nach Phosphorvergiftung; in diesem Falle waren die Gefäße, wie die meisten Organe, im Zustand fettiger Degeneration.

Endlich ist in diesem Zusammenhange erwähnenswert, daß v. Eiselsberg²⁷⁾ an einem Schafe sieben Monate nach Exstirpation der Schilddrüse Verkalkungen der Aorta beobachtet hat.

Gesamtresultat.

Ein wichtiges Ergebnis aller bisherigen Arbeiten über „experimentelle Arteriosklerose“ ist die Feststellung, daß auch bei Tieren sehr verschiedene Formen von Arterienaffektionen vorkommen, so bei Kaninchen: Endarteritis obliterans, Medianekrose der Aortenwand, multiple periphere Aneurysmen bei Bleivergiftung. Interessanter ist eine Übersicht, wie viele verschiedenartige Einflüsse dieselbe Erkrankung hervorrufen oder wenigstens begünstigen können. Trotz aller Skepsis, die sich dem Grundsatz *post hoc propter hoc* gegenüber geizt, ist es doch bemerkenswert, daß die an normalen Kaninchen seltene Aortenerkrankung gefunden wurde:

1. nach Adrenalinvergiftung;
2. nach allerlei sonstigen chronischen Vergiftungen;
3. nach Einspritzung von Fermenten ins Blut;
4. nach Verfütterung faulender Substanzen;
5. nach Diphtherieintoxikation;
6. nach Infektion mit einem Bacillus der Endokarditis (Gilbert u. Lion);
7. nach Verletzung des Endothels und Infektion;
8. nach Verletzung des Endothels und Störung der Zirkulation (Aorteninsuffizienz; Inada);
9. bei künstlicher Nephritis.

Will man dies Resultat nach Analogie auf die Verhältnisse bei der menschlichen Arterienverkalkung übertragen, so würde sich nur eine Bestätigung der alten Erfahrung ergeben, daß die verschiedensten Einflüsse, die im Sinne einer „Abnutzung“ wirken, die Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen begünstigen können. Unter Abnutzung wird man dabei nur zum geringsten Teil eine funktionelle Überanstrengung, besonders wohl Überdehnung, und zum größeren unbekannte Störungen im nutritiven Stoffwechsel der erkrankenden Elemente zu verstehen haben. Welcher Art diese Störungen sind, welche direkten, nächsten Ursachen für ihre Pathogenese in Betracht kommen, das wird für die experimentelle, wie für die menschliche Arteriosklerose erst zu ergründen sein, wenn unsere Kenntnisse vom intermediären Stoffwechsel sich sehr erweitert haben.

VIII. Die Arteriosklerose des Zentralnervensystems.

Von

Walther Cimal-Altona.

Literatur.

1. Adamkiewicz, Die Kreislaufstörungen in den Organen des Zentralnervensystems. Berlin 1899.
2. Albrecht, Treptow, Manisch-depressives Irresein und Arteriosklerose. *Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie*, **53**, 1906, 3, 4, S. 402.
3. — Die arteriosklerotische Geistesstörung und ihre strafrechtlichen Beziehungen. *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med.*, **33**, 1907, S. 83.
4. Alzheimer, Die arteriosklerotische Atrophie des Gehirns. *Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie* **52**, 1895.
5. — Über perivascularäre Gliose. *Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie* **59**, 1897.
6. — Neuere Arbeiten über die Dementia senilis und die auf atheromatöser Gefäßkrankung basierenden Gehirnkrankheiten. *Monatsschr. f. Psychiatrie*, **3**, 1898.
7. — Die Seelenstörungen auf arteriosklerotischer Grundlage. *Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie*, **59**, 1902, S. 695.
8. Achoff, Über Atherosklerose und andere Sklerosen des Gefäßsystems. *Beiheft d. Med. Klinik*, Nr. 1, 1908.
9. Bärwinkel, O., Allgemeine Ätiologie und Therapie der Arteriosklerose. *Berliner klin. Wochenschr.* 1905, Nr. 16.
10. Beadler, On the degenerative lesions of the arterial systeme in the Insane etc. *Journal of mental science* 1895.
11. Bernhard, Trauma und Arterienerkrankung. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, **32**, S. 213.
12. Beyer, Über psychische Störungen bei Arteriosklerose. *Neurolog. Zentralbl.* 1896, Heft 1.
13. Binswanger, Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berliner klin. Wochenschr.* 1894.
14. — und Siemerling, *Lehrbuch der Psychiatrie*: R. Wollenberg, Geistesstörungen bei Arteriosklerose. Fischer, Jena 1904, S. 309.
15. Bittorf, Symptome der Arteriosklerose. *Arch. f. klin. Med.*, **81**, S. 65.
16. Charcot, Sur la claudication intermittente observée dans un cas d'oblitération complète de l'une des artères iliaques primitives: *Comptes rendus et Mémoires de la Société de Biologie* 1858, 2. série, **12**, S. 225.
17. — *Gazette médic. de Paris* 1859, Nr. 19, S. 282.
18. Cohn, T., *Elektrodiagnostik und Elektrotherapie*, 3. Aufl., 1905, S. 113.
19. Collins, J., Arteriosklerosis, its relations to disease of the nervous system and to disorder of its function. *New York med. journal* 1906, 9. Juni.
20. — A definite clinical variety of cerebral Arteriosklerosis. *The journal of nerv. and ment. disease*, **33**, 1906. S. 756.

21. Degenkolb, Beiträge zur Pathologie der kleinen Hirngefäße. *Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie*, **59**, 1902, S. 714.
22. Dinkler, Beitrag zur Symptomatologie und Anatomie der Apoplexia spinalis. *Archiv f. Psychiatrie* 1904.
23. Edgreen, Die Arteriosklerose, 1898.
24. Edinger, Die Aufbrauchkrankheiten des Nervensystems. *Deutsche med. Wochenschr.* 1904, S. 30, 49.
25. Erb, Das intermittierende Hinken. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, **13**, S. 1.
26. — Dyskinesia angiosclerotica. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, **30**, 1906, Heft 3, 4.
27. Ferenczi, Über die die Arteriosklerose begleitenden nervösen Symptome. *Gyogyaszat* 1905, Nr. 33 und 47. (Ref. im Jahresbericht 1905 der *Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie*.)
28. Friedmann, Über einen weiteren Fall von nervösen Folgezuständen nach Hirnerschütterung. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, **11**, S. 376.
29. — Über eine besonders schwere Form von Folgezuständen nach Gehirnerschütterung usw. *Archiv f. Psychiatrie*, **23**, 1891, S. 230.
30. Fürstner, Geistesstörungen des Seniums. *Archiv f. Psychiatrie*, **20**.
31. Gersbach, Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. *Archiv f. klin. Medizin*, **83**, S. 396.
32. Grassmann, Neuere klinische Gesichtspunkte in der Lehre der Arteriosklerose. *Münchener med. Wochenschr.*, **49**, 1902, Nr. 9, S. 347.
33. Homburger, A., Über die Bedingungen der Wirksamkeit schwerlöslicher Hypnotica (Trional und Veronal) mit besonderer Berücksichtigung der arteriosklerotischen Schlafstörungen. *Therapie d. Gegenwart* 1904, S. 299.
34. — *Neurolog. Zentralbl.* 1901.
35. — Über einige Verlaufsformen der Arteriosklerose des Gehirns und Rückenmarks. *Med. Klinik* 1906, S. 187.
36. Huchard, H., *Traité clinique des maladies du cœur et des vaisseaux*. 2. Ed. Paris 1893.
37. — *Consultations médicales*. Paris 1901.
38. Jakobsohn, Die schweren Formen der Arteriosklerose im Zentralnervensystem. *Berliner klin. Wochenschr.* 1895.
39. — *Archiv f. Psychiatrie* 1895.
40. Janeway, The diagnostic significance of persistent high arterial pressure. *Americ. journal of med. sciences*, **111**, 1906. (Ref. im Jahresbericht von Waldeyer-Posner 1906, II/I, S. 229.)
41. Jardini, A., *Maladie de Dupuytien et artériosclerose medullaire*. *Nouv. Ikonographie de la Salpêtr.* 1906, Nr. 3.
42. Kaplan und Finkelnburg, *Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurologie*, **8**.
43. Kiuichi, Naka, Die pathologische Anatomie des senilen Rückenmarks. *Archiv f. Psych.*, **42**, H. II, S. 604.
44. Kraepelin, E., *Psychiatrie*, 6. Aufl., S. 307.
45. Kronthal und Sperling, Eine traumatische Neurose mit Sektionsbefund. *Neurolog. Zentralbl.* 1889.
46. Leers, Arteriosklerose und Trauma. *Neurolog. Zentralbl.* 1906.
47. — Über die Beziehung der traumatischen Neurosen zur Arteriosklerose. *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen*, **3**. Folge, **33**. Heft, Suppl.
48. Löwy, Max, Die Blutdrucksymptome der cerebralen Arteriosklerose (nebst Bemerkungen über Sensibilitätsstörungen bei der cerebralen Arteriosklerose). *Prager med. Wochenschr.*, **31**, 1905, Heft 1, 2, S. 13.
49. Du Mesnil de Rochemont, Zur Klinik des Adam Stokesschen Symptomenkomplexes. *Münchener med. Wochenschr.* 1903, Nr. 37.
50. Mingazzini, Klinische und anatomische Beobachtung über die postapoplektische Demenz. *Riv. sperm. di Feniatr.* 1897.
51. Mohr, Einiges zur Pathologie und Therapie der Arteriosklerose. *Berliner klin. Wochenschr.* 1906, Nr. 22/23, S. 755.

52. Noorden, von, Die Fettsucht, 1900, Sammlung Nothnagel.
53. Noorden, C., Wien, Über Arteriosklerose. Med. Klinik 1908, H. 1.
54. Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 1905, S. 1013 und 346.
55. Pick, A., Erweichung des Rückenmarks. Handbuch der pathologisch. Anatomie des Nervensystems.
56. Raecke, Zeitschr. f. Psych., 59, S. 390.
57. Romberg, Die Behandlung der Arteriosklerose. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 35, S. 1377.
58. Rumpf, Über die Behandlung der mit Gefäßverkalkung einhergehenden Störungen der Herztätigkeit. Berliner klin. Wochenschr., 34, 1897, S. 265f.
59. Sander, Untersuchungen über die Altersveränderungen im Rückenmark. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 17.
60. Saenger, A., Die Beurteilung der Nervenkrankheiten nach Unfall, Stuttgart 1896, F. Enke, S. 36.
61. Schröder, P., Breslau, Hirnrindenveränderungen bei Arteriosklerot. Demenz. Neurolog. Zentralbl. 1907, S. 926 und 927.
62. Sterz, G., Pseudotumor cerebri und Arteriosklerose und Stat. hemiepileptic durch Arteriosklerose. Neurolog. Zentralbl. 1907, S. 349.
63. Vogt-Göttingen, Mitteilung über Gesichtsfeldeinengung bei Arteriosklerose des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. Psychiatrie, 59, 1902, S. 7, 19.
64. Watermann und Baum, Neurolog. Zentralbl. 1906.
65. Windscheid, Beziehungen der Arteriosklerose zu Erkrankungen des Gehirns. Münchner med. Wochenschr. 1902, S. 9.
66. Ziehen, Th., Psychiatrie. Hirzel, Leipzig 1902, S. 684.

Die Arteriosklerose des Zentralnervensystems hat ihrer klinischen Erforschung mancherlei Hindernisse in den Weg gestellt:

Längst nicht alle nervöse Störungen bei einem Arteriosklerotiker stammen von einer Beteiligung des Nervensystems; und umgekehrt fanden sich oft bei der Obduktion erhebliche Sklerosierungen der Hirnarterien, die keinerlei nervöse Störungen im Leben verursacht hatten. Scheinbar gleiche klinische Bilder gehen bald von einem verkalkten Coronargefäß oder von einer peripheren Erkrankung, bald von den verschiedenartigsten Erkrankungsstufen in den Hirnarterien aus. Und schließlich beschränkte die bis vor kurzem geringe Ausbildung der hirn-anatomischen Technik die Forscher auf den Nachweis der größten Gewebszerstörungen, Blutungen und Erweichungen, die lediglich zufällige Folgeerscheinungen der allgemeinen Gefäßkrankung waren und das eigentliche Krankheitsbild in keiner Weise zu klären vermochten. Klarere Anschauungen verdanken wir erst den vorwiegend histologischen Arbeiten der letzten Jahre, und noch jetzt wirkt jede neue Untersuchung eine Meinung von gestern um.

In Frankreich beschrieb Klippel 1891 die ersten spezifisch sklerotischen Hirnerkrankungen unter dem Namen Pseudoparalysie générale anhrétique, in Deutschland stammen die ersten Schilderungen aus dem Jahre 1894 von Binswanger^{1,3)} und Alzheimer.⁴⁾ Besonders Alzheimer hat später die Kenntnis der cerebralen Störungen so ausgebaut, daß die arteriosklerotischen von den senilen und den metaphilitischen Prozessen anatomisch und meist auch klinisch zu unterscheiden sind.

Die klinischen Arbeiten der letzten Jahre haben die leichteren Erkrankungsformen (Windscheidt⁶⁵) die Abgrenzung gegenüber der Neurasthenie, die Therapie und die Ätiologie ausgebaut. Ein wichtiger moderner Gesichtspunkt war der Zusammenhang mit Traumen und die Beurteilung in unfalltechnischer Hinsicht.

Ätiologie. Wie für die allgemeine Sklerose, so hat man für die Arteriosklerose des Zentralnervensystems ziemlich alles verantwortlich gemacht, was im Volksmunde als schädlich gilt: sitzende Lebensweise und schwere Arbeit, Blei, Tabak und Alkohol, letzteres besonders in der vornehmeren Form von Wein, Aufregungen, Verantwortung und allzu opulenten Lebensgenuß, Milchdiät, Vegetarismus ebenso übertriebenen Fleischgenuß und ziemlich sämtliche Krankheiten, die die Gesamtkonstitution beeinträchtigen.

Sachliche Untersuchungen sind dagegen recht spärlich. Die noch heute beste stammt von Edgreen, der methodisch 124 Arteriosklerotiker (98 männliche, 26 weibliche) untersuchte und mit außerordentlich sorgfältiger Kritik die schädlichen Momente für jede Sondergruppe der Erkrankungen zusammengestellt hat. Zwei seiner Tabellen (über 16 cerebrale Sklerosen*) seien wörtlich aufgeführt:

III.

Alter beim Beginn der Erkrankung:						Summa	
41—50	51—60	61—70		71—80 Jahre			
2 M.	2 M.	7 M.	2 Fr.	1 M.	2 Fr.	12 M.	4 Fr.

In der Anamnese findet sich:

IV.

Lues	Alkohol	Hered.	Rheuma.	Fettl.	Arbeit.	Nichts Bemerkenswertes
1	6	0	0	0	1	8

Es fand sich also Arteriosklerose des Zentralnervensystems meist erst zwischen dem 60—70 Jahre, und von den besonders beschuldigten Schädigungen hält der Kritik nur der Alkoholmißbrauch stand. Weder geistige noch schwere körperliche Arbeit führen an sich zur Erkrankung der Hirnarterien. Die besonders der einfachen angestregten Arbeit entstammenden Aufbrauchskrankheiten Edingers²⁴) sind klinisch und anatomisch von der Arteriosklerose verschieden.

Edgreens²⁵) Tabelle III steht übrigens mit den Ergebnissen späterer Forscher, von denen noch zu sprechen sein wird, nicht ganz im Einklang. Besonders die leichteren Formen beginnen im allgemeinen früher mit etwa 40—50 Jahren.

Alzheimer⁷) fand besonders häufig bei den frühzeitig mit Hirnerkrankung Erkrankten Lues. Er trennt dabei die arteriosklerotischen

*) S. 119, Tab. III und IV, Gruppe 6.

Erscheinungen der Syphilitiker scharf von den paralytischen Gefäßkrankungen, vermag jedoch histologisch keinen Unterschied zwischen den einzelnen ätiologisch verschiedenen bedingten Formen zu machen.

Wenn die einfache methodische Arbeit als ätiologische Ursache nicht herbeigezogen werden kann, so sind es heftige Schwankungen auf affektivem Gebiet, die nach den neuesten Forschungen immer wahrscheinlicher als Anlaß oder Ursache angesehen werden müssen. Albrecht²⁾ berichtet über die besonders häufige und frühzeitige Erkrankung der Manisch-Depressiven an Arteriosklerose des Zentralnervensystems. Vielleicht liegt hier die Erklärung für die häufig beobachteten und viel umstrittenen schwachsinnigen Endzustände der Manisch-Depressiven. Den Einfluß einmaliger Traumen verfolgte Leers.⁴⁷⁾ Er gibt an, daß er unter den 60 Unfallsneurasthenikern, die am Berliner gerichtsarztlichen Institut zur Beobachtung kamen, in einem Drittel der Fälle Arteriosklerose, meist cerebrale, fand, die vor dem Unfall nicht bestanden oder wenigstens keine Erscheinungen gemacht hatte. Windscheid⁶⁵⁾ weist gleichfalls auf die häufige und auffallend schwere nervöse Sklerose seiner Unfallspatienten hin und schildert ähnliche nicht zur Begutachtung gekommene Fälle aus der allgemeinen Praxis. Auch Sanger⁶⁰⁾ referiert über die auffallend häufige frühzeitige Arteriosklerose bei Traumatikern und bei den schwer arbeitenden Hamburger Bevölkerungsklassen, bei denen sich die Erkrankung vorwiegend in den Herz- und Hirngefäßen lokalisierte. Cimal⁴⁷⁾ fand besonders häufig affektive Psychosen, Traumatiker und Angehörige vasomotorisch reagierender Rassen befallen, und Ferenczi²⁷⁾ (referiert im Jahresbericht für Neurologie und Psychiatrie 1905, S. 503) findet das gleiche bei den Traumatikern der ungarischen Rasse. Die hier besonders beteiligten Gefäßgebiete sind die des Herzens, der großen Gefäße und des Zentralnervensystems. Windscheid⁶⁵⁾ und Leers⁴⁷⁾ denken sich die auslösende Wirkung des Traumas und der starken Affektschwankungen so, daß bei der chronischen Entstehung der Arteriosklerose die ersten Stadien der Gefaspannung durch die Reguliervorrichtungen der Organe ausgeglichen werden, die ja im Gehirn außerordentlich vollkommen sind, und daß sie klinisch erst in Erscheinung treten, wenn irgend eine besondere Anspannung die normale Leistungsgrenze der Regulierung überschritten hat. Daher die gefahrlche Bedeutung kulinarischer und sexueller Genüsse bei älteren Herren und die häufige klinische Beobachtung, daß die zweifellos langsam entstandene Erkrankung mit Bestimmtheit auf einen ganz geringfügigen Anlaß, ein Nieen oder Husten zurückgeführt werden kann. Alle diese Anlässe erhöhen den Blutdruck.

Nun würde auch der durch diese Anlässe gesteigerte Druck noch nicht zu akuten Störungen im Zentralnervensystems führen, wenn das lokale Gefäßsystem nicht gewisse Vorbedingungen erfüllt und die Diagnose dieser Vorbedingungen ist keineswegs einfach.

Symptomatologie. Man kann keineswegs aus den klinischen Erscheinungen einer allgemeinen Sklerose in Verbindung mit allgemeinen neurasthenischen Störungen ohne weiteres auf die sklerotische Er-

krankung des Zentralnervensystems mit ihren besonderen Gefahren und Indikationen schließen.

Eine klinische Möglichkeit, sie mittels der Blutdruckmessung zu diagnostizieren, gibt Max Löwy⁴⁸⁾ an. Er mißt den Blutdruck in der Temporalarterie, einmal bei erhobenem und dann an dem gegen die Brust gesenkten Kopf. Erhebliche Differenzen sollen auf eine Erkrankung der Hals-Kopfgefäße schließen lassen.

Besonders ist, wenn man Janeway⁴⁹⁾ glauben will, es weniger der Blutdruck als der Pulsdruck (systolischer minus diastolischer Druck), der beim Sklerotiker eine größere Schwankungsbreite zeigt, was dann naturgemäß bei den erwähnten Anlässen besonders leicht zu Blutungen und Kompensationsstörungen führt. Gibt doch Janeway an, daß die Distanz zwischen Pulshöhe und Pulszahl, die normal $\frac{1}{3}$ der Systole beträgt (25—40 Hg), beim Sklerotiker auf 100 mm. Hg, d. h. 100⁰/₁₀₀ des systolischen Blutdrucks anwächst.

Dann sind klinische Einzelsymptome angegeben worden, die regellos bei Hirn- und Rückenmarkssklerose vorkommen sollen. Ferenczi²⁷⁾ nennt Augenschmerzen, Ohrensausen, Kopfschmerz, Schwindel, epileptische und epileptoide Zustände, Anosmie und Parosmie für die cerebrale Beteiligung. Collins²⁰⁾ schildert als charakteristisch den Gang mit kurzen Schritten, stark gespreizten Beinen, kaum die Füße vom Boden hebend, bald schleichend, bald vorwärts stürzend, ähnlich wie bei Paralysis agitans; ferner Hinterhauptkopfschmerz, verlangsamte, undeutliche Sprache, Apathie, Gleichgültigkeit gegen die Umgebung.

Wir können heute diese allgemeinen und doch ziemlich mehrdeutigen Zeichen entbehren, da es deutschen Forschern gelungen ist, bestimmte Krankheitsbilder der cerebros spinalen Arteriosklerose abzugrenzen, so daß wir an Stelle der vagen Vermutungen bestimmte Diagnosen mit bekannten anatomischen Bildern stellen können. Die einzelnen Formen der arteriosklerotischen Erkrankung sind in sich abgeschlossene Krankheitsbilder mit eigener Symptomatologie, eigenem anatomischen Befund und eigener Differenzialdiagnose, so daß es möglich und klinisch unerläßlich ist, sie scharf voneinander zu trennen. Freilich können einzelne von ihnen in gewisse andere Formen übergehen oder sich mit anderen kombinieren.

Einteilung der arteriosklerotischen Erkrankungsformen des Zentralnervensystems:

I. Nervöse Formen (Spätneurasthenie, Windscheids „leichte Form“).

- a) Leichtere Form (Homburger) ohne objektiv nachweisbare Defekte, ohne Rest heilbar.
- b) Schwerere Form (Homburger) mit Gedächtnisschwäche und gemüthlicher Verödung.

II. Cerebrale destruierende Formen (Jacobsohns „schwere Form“).

- a) Progressive arteriosklerotische Hirndegenerationen (Binswanger, Alzheimer); ergreift die gesamten Gehirngefäße.

- b) Encephalitis subcorticalis chronica (Binswanger) im Marklager.
- c) Senile Rindenverödung (Alzheimer) in der Rinde.
- d) Perivaskuläre Gliose (Alzheimer) ergreift vereinzelte Gefäße.
- e) Pseudobulbärparalyse, Adam-Stokes, Pseudotumoren usw. zufällige Lokalisationen in Medull. oblong., zentralen Ganglien usw.

III. Folgezustände nach einer der vorstehenden Formen.

- a) Apoplexie.
- b) Epilepsia tarda.

IV. Spinale Erkrankungsformen.

- a) Paraplegia spastica senilis (Démange Oppenheim).
- b) Myelomalazische Form. Apoplexia spinalis.
- c) Altersphysiologische Sklerose.

V. Neuritis angiosclerotica und verwandte Krankheitsbilder.

I. Die nervöse Form von Windscheid⁶⁵⁾ und Homburger.³⁵⁾

Die ersten Anfänge der Erkrankung, die dem Kranken zum Bewußtsein kommen, gleichen klinisch völlig einer einfachen konstitutionellen oder erworbenen Neurasthenie, treten jedoch ohne konstitutionelle Grundlage und ohne erschöpfende Ursache unvermittelt im Beginn des Rückbildungsalters auf.

Im Vordergrund des Krankheitsbildes steht meist der Kopfschmerz, der als dauernder, leichter, dumpfer Druck zu beiden Seiten der Stirn empfunden wird, nach jeder Anstrengung oder nach Alkoholmißbrauch sich zu heftigem Kopfschmerz steigert. Mit Rücksicht auf ihr häufiges Vorkommen im Beginn des Rückbildungsalters ist vorerst das Vorhandensein von Refraktionsanomalien, einer Hyperopie, oder eines Astigmatismus auszuschließen.

Als zweites Kardinalsymptom dürfen die arteriosklerotischen Gleichgewichtsstörungen genannt werden, die meist kein Schwindel, sondern eher ein Taumel sind. Sie werden als ein Gefühl von Unsicherheit in den Füßen, ein Schwanken im Raum, geschildert, das jedoch nie zum objektiven Taumeln, Umfallen oder Hinsinken führe. Andere schildern es als ein Gefühl, „als ob im Gehirn sich etwas bewege“, als Angst oder Beklemmung. Schließlich kommen Menière-ähnliche Symptome und echte Scheinbewegungen vor, die besonders bei raschen Blickwendungen auftreten.

Homburger³³⁾ hat dann weiter in außerordentlich anschaulicher Weise die besonderen Schlafstörungen der Sklerotiker geschildert. Nach ihm folgen sie den allgemeinen Schwankungen, erhöhter Erregbarkeit und Reizbarkeit und der schweren Ermüdbarkeit der Sklerotiker. Von psychischen Symptomen gesellt sich zu den geschilderten Beschwerden

eine depressive, vielleicht auch hypochondrische Grundstimmung, die ziemlich genau den verwandten Zuständen der Neurastheniker und der circulären Depressionszustände entspricht. Homburger³⁵⁾ gibt weiter als charakteristisch die Stimmungsschwankungen und die Reizbarkeit, Mißmut und verminderte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit an. „Den gedanklichen Operationen haftet die Empfindung des Mühevollen an.“ Jeder Psychiater wird dabei freilich sogleich an die Hypochondrie und die Hemmung der circulären Depressionszustände erinnert werden, die ja gleichfalls von schweren Kopfschmerzen und ähnlichen Schlafstörungen begleitet sein können. Auch die incipiente Paralyse kann sich unter derartigen allgemein neurasthenischen oder depressiven Beschwerden verbergen.

Ich möchte deshalb der Kombination der subjektiven Beschwerden an sich keinen großen differenzial-diagnostischen Wert beilegen, schließe mich aber gern dem an, was Homburger und Windscheid über die objektiven Erscheinungen und die Wertung der Vorgeschichte mitteilten. Die Gefäßstörung äußert sich im Gesicht anfangs in Schwankungen der Gefäßfüllung — Blässe am Morgen, Röte am Abend — oder in einem raschen Wechsel der Gesichtsfarbe bei kleinen Anlässen. Später in dem rötlich-bläulichen Gesicht, das zum Begriff des apoplektischen Habitus gehört. Noch erheblich wichtiger scheinen mir aber die differenzial-diagnostischen Hilfsmittel, die in den Verlaufsformen der drei Krankheiten liegen. Bei der zirkulären Depression wird eine genaue Exploration fast stets frühere, ähnliche oder manische Anfälle nachweisen können, bei der Neurasthenie die konstitutionelle Grundlage oder die erschöpfende Ursache, an die sie sich angeschlossen hat. Die arteriosklerotische Neurasthenie dagegen beginnt ohne Vorläufer und ohne erkennbare Ursachen. Weitere differenzial-diagnostische Merkmale dürften durch die nicht immer leicht objektiv nachweisbare Ermüdbarkeit der Sklerotiker gegeben sein, die den incipienten Paralysen gar nicht eigentümlich ist und in der geradezu spezifischen Intoleranz der Sklerotiker gegen kleinste alkoholische Genüsse, die ja dem Neurastheniker und dem Cyklothymen oft genug eine deutliche Erleichterung bringt. Am schwierigsten ist die Differentialdiagnose gegenüber der incipienten progressiven Paralyse, besonders da auch hier Pupillenstörungen, gröbere Intelligenzdefekte fehlen können und ein gewisses Krankheitsgefühl besonders bei Gebildeten nicht selten ist.

Hier bleibt als letztes Hilfsmittel die chemische und cytologische Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit, die mit ziemlicher Sicherheit Aufschluß zu geben vermag.

Die nächsten, etwas schwereren Stadien (Homburger³³⁾ führen vor allem zu einer Gedächtnisschwäche, die gewöhnlich vom Kranken selbst schwer empfunden wird und ihn zum Arzt führt. Bei objektiver Prüfung findet sich zunächst eine meßbare Verlängerung der Reaktionszeit (Alzheimer), dann pflegt das Namen- und Zahlengedächtnis zu leiden, und zwar nicht nur im Bereich des jüngst Erworbenen. Gleichzeitig leidet vor allem die geistige Produktivität des Kranken.

Bedenkt man die Kombination dieser Störungen, die Ermüdbarkeit, Gedächtnisschwäche, dazu die Reizbarkeit, die ungleichmäßige Stimmung und das ausgesprochene Krankheitsgefühl, so ist es verständlich, daß die Kranken schon sehr früh zu anhaltender Arbeit unfähig werden, selbst wenn der geistige Defekt noch kaum nachweisbare Grade erreicht hat. Der weitere Verlauf dieser Fälle kann besonders bei entsprechender Behandlung und rechtzeitigem Eingreifen Remissionen zeigen, die der völligen Genesung gleichen. Er kann — anscheinend selten — in eine der schwereren Formen übergehen, meist aber zieht die Krankheit sich jahrelang hin, bis eine der arteriosklerotischen Folgekrankheiten, ein Schlaganfall oder eine der Herzmuskelerkrankungen interkurrent zum Tode führt.

Im ersten leichteren Stadium kann eine völlige Wiederherstellung bei rechtzeitiger Behandlung eintreten. Sind objektiv nachweisbare Defekte der Leistungsfähigkeit einmal vorhanden, so schwinden sie auch bei sorgfältiger Behandlung nicht mehr.

Immerhin wäre es aus praktischen Gründen ratsamer, für diese prognostisch günstigeren Fälle das Wort Arteriosklerose überhaupt zu vermeiden. Die an sich schon depressiven Kranken sehen in der Diagnose „Verkalkung“, die im Volke ein fast so schreckliches Omen hat, wie die „Hirnerweichung“, ihr Todesurteil. Treffender in klinischer und therapeutischer Beziehung wäre die Diagnose „Spätneurasthenie“, die sich an die gleichfalls meist arteriosklerotische Spät epilepsie anschliesse und gänzlich unverfänglich ist.

Die histologischen Untersuchungen haben bei der Deutung dieser Formen fast ganz im Stich gelassen. Homburger findet „Degenerationserscheinungen an den Capillaren und procapillaren Arteriolen, Homogenisierung und Kernverarmung des Endothels, Schwankungen im Kaliber“. Alzheimer fand einmal schwer arteriosklerotisch veränderte Arterien, eine deutliche Erweiterung der perivaskulären Räume, eine Verdickung der Glia in der Nachbarschaft der Gefäße, jedoch nirgends einen Ausfall nervösen Gewebes.

Das umgekehrte Verhältnis zwischen anatomischem Befund und klinischer Reichhaltigkeit zeigen die progressiven schweren Formen der Hirngefäßsklerose.

II. Die cerebralen destruierenden Formen (Jacobsohns schwere Formen).

Ein klares Bild von den verschiedenartigen Erkrankungsmodifikationen der Hirngefäße läßt sich nur aus anatomischen und histologischen Gesichtspunkten gewinnen. Es ist ja verständlich, daß genau gleiche Prozesse, die nur zufällig einmal in der Rinde der Zentralwindungen, ein andermal in der Medulla oblongata lokalisiert sind, hienieden verschiedene klinische Bilder machen müssen. Wenn trotzdem die klinischen Erscheinungen eine ziemlich erhebliche Einheitlichkeit zeigen, so liegt das an der Tatsache, daß der Prozeß gewisse Gefäßbezirke

besonders bevorzugt, und daß die Folgeerscheinungen der Gefäßerkrankung, die Reaktionsweise des umgebenden Gewebes eine ungemein gesetzmäßige ist, mögen die anatomischen Bilder makroskopisch noch so verschiedenartig aussehen. Man kann die cerebralen, destruirenden Prozesse am ungezwungensten einteilen:

1. in solche Formen, die unter gleichmäßiger Beteiligung beider Hemisphären oder gar des ganzen Zentralnervensystems sämtliche Gefäße befallen, wenn sie auch einzelne Gebiete stärker, andere schwächer ergreifen können.

Die 2. Gruppe bilden die lokalisierten Prozesse, die gewöhnlich nur einige gesetzmäßig angeordnete Herde oder nur die Gefäße einer bestimmten Gattung ergreifen, z. B. bei der senilen Rindenverödung Alzheimers, nur die kurzen Gefäße, die aus der Pia in die Rinde und die subcorticale Partie eintreten. Die erste Erkrankungsform hat Alzheimer als progressive arteriosklerotische Hirndegeneration beschrieben, zur 2. Gruppe dürfte die Encephalitis subcorticalis chronica (Binswanger) im Hemisphärenmarklager, ferner die schon genannte senile Rindenverödung Alzheimers, die perivacuäre Gliose und vielleicht auch Jacobsohns schwere Form der Arteriosklerose im engeren Sinne gehören, die meist den Namen Pseudobullärparalyse trägt.

a) Die progressive arteriosklerotische Hirndegeneration⁷⁾ kann klinisch ähnlich beginnen wie die nervöse Form, meist tritt jedoch von Anfang an oder jedenfalls sehr bald der psychotische Charakter der Erkrankung in den Vordergrund. Zunächst sind es affektive Störungen, gereizte und weinerliche Stimmungen, Ratlosigkeit und Unruhe, oder es kommt von vornherein zu auffallend schwerer Apathie. Die Krankheit schreitet meist rasch vorwärts, bald lassen sich schwere Merkstörungen und enorme Ermüdbarkeit nachweisen. Die Endzustände charakterisiert eine tiefe, stumpfe Verblödung, mit den verschiedenartigsten herdförmigen Ausfällen. Dies an sich wenig scharf gezeichnete Krankheitsbild hat jedoch kennzeichnende Eigenarten im Verlauf. Am auffälligsten sind die Intensitätsschwankungen. Kranke, die heute den Eindruck schwerster Benommenheit oder fortgeschrittener Geistesschwäche machen, verblüffen zuweilen durch an Genesung grenzende Remissionen. Anfallsweise treten Krampf- und Lähmungszustände auf und verschwinden auffällig rasch wieder, es kommen ebenso plötzliche wie vorübergehende delirante oder halluzinatorische Erregungszustände ohne jede diagnostische Eigenart vor. Neben diesem eigenartig schwankungsvollen Verlauf geht der eigentliche Verblödungsprozeß langsamer, aber unaufhaltsam weiter.

Auch die Defektzustände sind eigenartig abgegrenzte und ergreifen keinesfalls, wie bei der Paralyse und der senilen Demenz, die gesamte Persönlichkeit. Auffällig lange bleibt das Krankheitsgefühl erhalten. Kranke, denen jedes Interesse an ihrer Person, ihrem Schicksal und ihrer Familie erloschen scheint, die selbst zur körperlichen Reinlichkeit nicht mehr anzuhalten sind, haben stets noch ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl. Sie bleiben zugänglich und arztbedürftig und können

selbst ihre Reizbarkeit, gewöhnlich aber wenigstens ihre fortschreitende Gedächtnisschwäche als krankhaft empfinden. Die objektiven Befunde werden gewöhnlich durch zufällige kleine Blutungen oder thrombotische Prozesse erklärt. Die Reflexe pflegen erhalten zu bleiben, die Sprache ist fast stets gestört und gleicht der der Apoplektiker. Die Erkrankung pflegt etwas später als bei der nervösen Form zu beginnen, etwa zwischen dem 50.—65. Jahre, und führt in wenigen Jahren zum Tode.

Am Gehirn fällt makroskopisch eine erhebliche Gewichtsabnahme, stark veränderte Gefäße und erweiterte Ventrikel auf. Die Pia ist im Gegensatz zur Paralyse leicht abziehbar, die Gefäßlücken sind stark erweitert, das Mark ist derb und mit grauen Strichen durchsetzt, die dem Gefäßlauf folgen. Besonders oft ergriffen soll das Mark des Corpus dentatum sein. Das mikroskopische Bild wird von dem Verhalten der Glia beherrscht, die in Nestern von Spinnzellen um die Gefäße angeordnet ist. Nervöses Gewebe ist nur in den schwersten Erweichungsherden zerstört, im übrigen ist das nervöse Gewebe absolut unversehrt. Zur besonders übersichtlichen Darstellung der Störung empfiehlt Alzheimer die Marchi-Methode, da die in den Herden massenhaft liegenden Körnchenzellen sich mit Osmium schwärzen.

b) Die Encephalitis subcorticalis chronica (Binswanger) scheint mir klinisch außerordentlich schwierig von der Alzheimerschen allgemeinen Erkrankung abzutrennen. Sie hat mit ihr gemeinsam die Erschwerung der Associationstätigkeit, die Schwankungen im Verlauf, die eigentümlichen bald apoplektiformen bald psychotischen Anfälle, die plötzlich kommen und wieder verschwinden, aber auch endgültig bleiben können. Als charakteristisch angegeben wird das Nebeneinander zahlreicher scharf begrenzter Herdsymptome, die topographisch nicht in Einklang zu bringen sind. Als besonders häufig gelten motorische und sensorische Sprachstörungen, Gesichtsfelddefekte, Störungen der tiefen Lokalisation. Etwas schärfer hat Wollenberg die Differenzialdiagnose gegenüber der allgemeinen Erkrankung herausgearbeitet. Nach seiner Schilderung beherrschen bei der Binswangerschen Form von Anfang an die Herderscheinungen das Krankheitsbild, sie sind von vornherein schwerer und weniger dem Wechsel unterworfen. Die Verwirrheitszustände bei der Binswangerschen Form sind besonders zahlreich und schwer; sie schließen meist an einen Schlaganfall an, es treten Verfolgungs- und Versündigungsideen auf; der Kranke ist anfangs nächtlich, später dauernd desorientiert und in ängstlicher Verwirrung. Es kommt dann in Verbindung mit der mißtrauischen Grundstimmung zu ängstlicher Umdeutung der Situation, zu sinnlosem Fortdrängen und schweren Angriffen. Für den weiteren Verlauf schildert Wollenberg als charakteristisch Inkohärenz und Seelenblindheit, Beschäftigungsdrang und außerordentlich häufigen Wechsel im Affekt und in der äußeren Form des Krankheitsbildes. Es kann sowohl zu plötzlichem Kräfteverfall und raschem Exitus kommen, wie auch zu ruhig fortschreitender Verblödung, die trotz jahrelangen Siechtums stationär

bleiben kann. Nach Binswanger ist der Endzustand dem der großhirnlosen Versuchstiere ähnlich.

Im Gehirn findet sich ein auffallend gutes Erhaltensein der ganzen Rinde, ihrer Markleisten und der kurzen Associationsbahnen, während das ganze tiefe Mark verschmälert, grau verfärbt und gelichtet sein, schließlich an einigen Stellen ganz fehlen kann. Das Stützgewebe ist überall stark gewuchert und mit Körnchenzellen besetzt, am stärksten in den zahlreichen Herden, die das Mark durchsetzen. Die Ventrikel sind enorm erweitert. Prädilektionsstellen für die Herde sind die innere Kapsel, die Brücke und die zentralen Ganglien. Im Rückenmark finden sich meist die Pyramiden-Seiten- und Vorderstränge gelichtet oder den cerebralen Prozessen entsprechende Herde in den grauen Vorderhörnern, die noch bei der spinalen Form zu besprechen sein werden.

c) Die senile Rindenverödung⁶⁾ und die perivaskuläre Gliose⁵⁾ verdanken ihre Abgrenzung fast lediglich den anatomischen Befunden. Klinisch sind sie wenig bekannt und kaum mit Sicherheit zu diagnostizieren. Am ehesten wird das Verständnis ihrer klinischen Erscheinungen noch aus der Differenzialdiagnose möglich sein. Die senile Rindenverödung muß gegenüber der senilen Demenz, die perivaskuläre Gliose gegenüber den auf Gefäßverschluß zurückzuführenden Erweichungsprozessen abgegrenzt werden. Es soll nun die senile Rindenverödung wie die übrigen arteriosklerotischen Formen sich besonders durch den Wechsel der Einzelsymptome und die scharfe Umgrenzung der Ausfallserscheinungen von der senilen Demenz unterscheiden, meist ist sie mit ihr kombiniert und dann nur beim Auftreten besonders häufiger leichter apoplektischer Insulte, mit rasch wieder schwindenden Reizerscheinungen zu vermuten.

d) Der klinische Unterschied der perivaskulären Gliose gegenüber den Erweichungsherden ist nur dadurch gegeben, daß es bei ihr nicht zu einem völligen Verschluß der Arterien, sondern nur allmählich zu hochgradiger Verengung des Lumens kommt, durch die das nervöse Gewebe schließlich ebenso schwer wie beim Verschluß geschädigt wird. Die Ausfallssymptome werden sich also langsamer entwickeln, das fertige Bild wird das gleiche sein, wie bei der Encephomalacie.

Anatomisch sind die beiden Formen außerordentlich scharf charakterisiert. Für die senile Rindenverödung ist das Auftreten kleiner keilförmiger Herde in der obersten Rindenschicht typisch, deren Basis der Hirnoberfläche aufsitzt. Nur wenige liegen tiefer in der Rinde. Die Herde liegen oft dicht beisammen, beschränken sich aber auf ein kleines Gebiet von Windungen, das stets einer größeren Arterie angehört. Sie sinken unter das Niveau der Oberfläche und erscheinen makroskopisch sehr auffallend als punktförmige Einziehungen in der stark atrophischen Rinde.

Mikroskopisch besteht das einzelne Herdchen aus einem dicken Gliafilz, in dem Ganglienzellen und Markfasern zugrunde gegangen sind. Anatomisch läßt dieser Befund die Krankheit leicht von der senilen

Demenz unterscheiden. Die klinisch nahestehende senile Demenz mit Herderscheinungen ist lediglich ein allgemein atrophischer Prozeß mit besonders schwerer Beteiligung einzelner Rindenbezirke, ohne daß jedoch auch in diesen Bezirken jemals die geschilderten arteriosklerotischen Herde nachweisbar wären.

e) Die Krankheitsbilder der Pseudobulbärparalyse⁵⁴⁾ (Glossopharyngolabialparalyse oder multiple Erweichungsherde Jakobsohns), des Pseudotumors⁶²⁾ und der neurogenen Form des Adam-Stokesschen Symptomenkomplexes, die auf arteriosklerotischer Basis entstehen können, sind nichts als lokalisatorische Curiosa; als besondere Erkrankungsformen können sie nicht bezeichnet werden.

Bei der Pseudobulbärparalyse treffen die Erkrankungsherde in beiden Hemisphären die Rindenbezirke, die den Zungen, Lippen, Schlundmuskeln zugehören. Es kommt dann zu doppelseitigen Lähmungen der bewußten Muskelinnervation, nicht aber zu einer Störung der automatisch, reflektorisch und emotiv ausgelösten Funktionen. Die Unterscheidung von der chronischen Entartung der bulbären, den genannten Muskelgruppen zugehörigen Kernregionen ist also eine sehr einfache. Es kommt auch nie wie bei jener zu atrophischen Lähmungen, sondern eher zu spastischen Symptomen. Oppenheim⁵⁴⁾ schildert als das markanteste Symptom „die Steigerung und Modifikation der mimischen Muskelakte, krampfhaft Ausbrüche von Weinen und Lachen, wobei die Gesichtsmuskeln, die willkürlich gelähmt sind, in starke, selbst übermäßige Kontraktion geraten“. Die besondere zu diesem Krankheitsbild führende Lokalisation ist selten ganz isoliert, meist sind noch anderweitige Herdsymptome nachweisbar.

Daß die Arteriosklerose Tumorsymptome zustande bringen kann, beweist unter anderem ein Fall aus der Nonneschen Abteilung (Stertz, Neurolog. Zentralblatt 1907, S. 349, Pseudotumor cerebri und Arteriosklerose und Status hemipilepticus durch Arteriosklerose). Die Beziehungen zur neurogenen Form des Adam-Stokesschen Symptomenkomplex — permanente Pulsverlangsamung mit epileptiformen Anfällen — beschränken sich auf die zufällige Beteiligung der bulbären Gefäße.

III. Die Folgekrankheiten

der arteriosklerotischen Gefäßerkrankung können eingehend hier nicht besprochen werden. Sie umfassen Krankheitsformen mit eigenem umfangreichen Symptombild, das dem der Arteriosklerose im engeren Sinne völlig fernsteht: die Hirnblutungen und Encephalomalacien. Einer kurzen Erwähnung bedürfen nur die postapoplektischen Demenzen, die von den meisten Lehrbüchern mit den arteriosklerotischen Geistesstörungen gemeinsam behandelt werden, und die sklerotische Spätepilepsie. Nach Hirnblutungen und Erweichungen kommen Formen von Geisteschwäche vor, bei denen auf dem Boden der allgemein arteriosklerotischen Hirnsymptome und außer den körperlichen Lähmungserscheinungen

Erregungszustände mit Wahnideen oder Verwirrheitszustände das Krankheitsbild beherrschen. Der Defektzustand zu dem sie führen, ist durch eine allgemeine Gedächtnisstörung, Neigung zum Fabulieren, kindisch läppisches Wesen, körperliche, durch Tremor und durch die schweren, stets stationär bleibenden Lähmungserscheinungen, besonders auf sprachlichem Gebiet, von der einfachen Arteriosklerose zu unterscheiden.

Recht interessant ist ein Krankheitsbild, das Alzheimer⁷⁾ als cardiovasale Form der Spätepilepsie beschrieben hat. Es handelt sich hier nicht eigentlich um eine Erkrankung der Hirngefäße und es brauchen dementsprechend auch Ausfälle auf psychischem oder neurologischem Gebiet nicht zu bestehen. Sogar die geistige Regsamkeit der Kranken kann trotz langem Bestehen der Krankheit unbeeinflusst bleiben. Die epileptischen Anfälle sind durch schwere allgemeine Atheromatose meist unter Beteiligung der Herzgefäße bedingt. Anders ist es bei der cerebralen Form, bei der arteriosklerotische Herde in der Rinde zu typischen Jacksonschen Epilepsien führen.

Wenn es gestattet ist, zusammenfassend noch einmal die gemeinsamen kennzeichnenden Symptome der verschiedenen arteriosklerotischen Hirngefäßkrankungen anzuführen, so stützt sich die Diagnose

1. auf den Befund der atheromatösen Gefäßentartung in den Gefäßgebieten des übrigen Körpers. Rigidität und harter, gespannter Puls an den zugänglichen Arterien des Unterarms und Fußrückens, Albuminurie, Diabetes als Zeichen der Beteiligung der Niere oder Pankreas und die Symptome von seiten des Herzens und der großen Gefäße;

2. auf cerebrale Ausfallserscheinungen, apoplektische Anfälle, Schwindel, Kopfschmerz und Schlafstörung;

3. auf psychischem Gebiet auf die Verlangsamung und Erschwerung des Gedankenablaufes, das Erhaltenbleiben der Krankheitseinsicht, der herdförmig abgrenzbare Charakter auch der psychischen Störungen;

4. vor allem aber auf den schwankenden Krankheitsverlauf, das Abwechseln von Zuständen schwerster psychotischer Verwirrtheit mit an Gesundheit grenzenden Remissionen, während die allgemeine Krankheit gewöhnlich nur langsam weiterschreitet und jahrelang stillstehen kann;

5. schließlich auf die Ergebnisse der Blutdruckuntersuchungen, den im allgemeinen erhöhten systolischen oder wenigstens den erhöhten Pulsdruck und die Intoleranz gegen Alkohol.

Die beste klinische Schilderung des Krankheitsbildes, die jedoch im Original nachgelesen werden muß, findet sich bei Binswanger.¹³⁾

IV. Die spinalen Formen

sind sehr viel weniger bekannt wie die cerebralen. Eine zusammenfassende Schilderung findet sich bei Homburger.³⁵⁾ Er unterscheidet drei Erkrankungsformen des Rückenmarks:

1. Die altersphysiologische Sklerose im Hinterstranggebiet,
2. die Paraplegia spastica senilis, eine sklerotische Degeneration im Seitenstranggebiet,
3. Die myelomalacischen Prozesse, die unmittelbar einer Circulationsunterbrechung der Rückenmarksarterien ihre Entstehung verdanken.

Die erste Form besteht in Aufhellungen im Gebiet der Gollischen Stränge. Sie ist besonders nach der Weigert- und Marchi-Methode nachweisbar und wird nicht als zusammenhängende Systemerkrankung beschrieben, sondern als unregelmäßiges Ausfallen einzelner Fäserchen und Stränge. Ihre klinische Bedeutung ist unbekannt.

Die Zugehörigkeit der paraplegia spastica senilis zur Arteriosklerose wird von Oppenheim⁵⁴⁾ noch nicht als ganz einwandfrei angesehen. Es handelt sich dabei um eine spastische Paraparese ohne Sensibilitätsstörung und ohne Sphinkterenlähmung. Die anatomische Grundlage besteht in Gefäßerkrankungen in der weißen Substanz, besonders im Seitenstranggebiet, die wieder nicht systematisch verteilt sind, sondern entsprechend der perivascularären Gliose auf das Ausbreitungsgebiet eines Gefäßes beschränkt sind.

Die myelomalacischen Prozesse sind noch unregelmäßiger verteilt, sie betreffen auch die graue Substanz und bilden dort unregelmäßige schmale Spalten oder Höhlen. Klinisch führen sie zu isolierten Atrophien, die nur einzelne Muskeln oder einzelne Muskelteile befällt und den Charakter der schlaffen Lähmung mit Entartungsreaktion zeigt.

Über das Verhältnis der arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen zu den Systemerkrankungen des Rückenmarks ist wenig geschrieben und nichts bekannt. Mit wenigen Worten mögen die peripheren arteriosklerotischen Erkrankungen, die zu nervösen Störungen führen, wenigstens angedeutet werden. Erb²⁵⁾ hat eine Atheritis obliterans mit vasomotorischen Reizerscheinungen in den Gefäßen der unteren Extremität beschrieben, die zu dem Krankheitsbild des intermittierenden Hinkens führt (Dysbasia intermittens angiosclerotica). Später hat er verwandte Störungen in anderen Gefäßgebieten beschrieben, so daß das Krankheitsbild heute in erweiterter Form als Dyskinesia²⁶⁾ angiosclerotica bezeichnet werden kann. Die Kombination degenerativer und neuritischer Erkrankungen der Nerven mit der Gefäßerkrankung heißt angiosklerotische Neuritis. Die Kombination mit schweren trophischen und vasomotorischen Störungen heißt symmetrische Gangrän (Raynaudsche Krankheit). Alle diese Krankheitsbilder gehören jedoch nicht der Arteriosklerose allein an, sondern sind ihr mit den syphilitischen usw. Arteritisformen gemeinsam. Erschöpfen nun die geschilderten mannig-

fachen Bilder der arteriosklerotischen Gefäßerkrankung, die bisher bekannt sind, das gesamte Krankheitsbild? Ich glaube nein. Ich möchte z. B. glauben, daß viele der Endzustände, die als Folgen des chronischen Alkoholmißbrauchs bezeichnet werden, daß eine große Zahl der jetzt noch als funktionell angesehenen Psychosen und Neurosen des Rückbildungsalters einem Fortschreiten der anatomischen Technik gleiche oder ähnliche Befunde ergeben werden, wie sie die sklerotische Spätneurasthenie gezeigt hat. Ich denke vor allem an zahlreiche Fälle von spät auftretender sogenannter Hysterie, mit moralischer oder intellektueller Verödung bei Frauen, die in jüngeren Jahren nie hysterischen Charakter bewiesen haben. Und ich denke an die zahllosen Fälle, in denen ein regelmäßiger, wenn auch leichter Alkoholismus im späteren Alter in ganz unerklärlicher Weise zu alkoholischer, moralischer Depravation führt, nicht nur zur Intoleranz des Spätneurasthenikers gegen die Einzelgabe, sondern zu der typischen, unauffrabaren Verkommenheit, wie wir sie beim gewohnheitsmäßigen Schnapstrinker als Alkoholdemenz kennen. Es ist vielleicht nicht unberechtigt, wenn die französischen Forscher die nervöse Arteriosklerose als eines der wichtigsten Gebiete bezeichnen, die der Arzt genau beherrschen muß, da von ihrer rechtzeitigen Erkennung und Behandlung der ganze weitere Verlauf der Krankheit abhängen kann.

Therapie. Die Therapie der Arteriosklerose des Zentralnervensystems ist eine zweifache. Einmal fällt sie mit der allgemeinen Therapie der Arteriosklerose zusammen, dann aber bedingt jede der nervösen Erkrankungsformen ihre eigenen Indikationen. Es ist keineswegs gleichgültig, welches der verschiedenen allgemeinen Regime die spezielle Behandlung der Einzelform begleitet. Drei Anschauungen stehen bei den Behandlungen der Arteriosklerose scharf gegenüber. Sie knüpfen sich an die Namen: 1. Huchard, 2. Rumpf und 3. Romberg, Edgreen, Mohr, die ein eklektisches System vertreten.

1. Huchard geht zunächst von dem Gedanken aus, das Herz durch Massage der Extremitätenmuskeln und durch Bauchmassage zu entlasten. Er legt weiter den Hauptwert auf eine fast reine Milchdiät und empfiehlt als gefäßerweiternde Medikationen eine Kombination von Jodnatrium und Trinitrin. Huchard läßt zunächst durch 20 Tage eine Jodnatriumlösung mit einem Gehalt von täglich 0,1—0,3 g. Jodnatrium in Milch nehmen, in den übrigen 10 Tagen des Monats benutzt er eine Alkohollösung von einem Teil Trinitrin auf 100 Teile Spiritus, 2—4 Tropfen morgens und abends. Die Lösung enthält pro die etwa ein Milligramm Nitroglycerin (Edgreen, Seite 276). Die Diurese regt Huchard mit Theobromin an und verspricht sich den gleichen Erfolg von der Bauchmassage.²⁾ Den entgegengesetzten Standpunkt nimmt Rumpf ein, der in der reinen Milchdiät eine Überschwemmung des Blutes mit Kalksalzen sieht. Er vermeidet dementsprechend nicht nur die Milch vollständig, sondern auch Käse, Eier usw., setzt eine möglichst kalkarme Diät an und unterstützt die Kalkausscheidung durch fortgesetzte Gaben zweier Diuretica:

Rp. Natr. bicarbonici	und	Rp. Natr. Carbonici 10,0
Natrii citric aa 4,5		Acid. lactic, q. s. ad saturationem deinde adde
Natr. chlorat. 1,0		Acid. lactic. 10,0
M. D. pulv.		Syrup spl. 10,0
D. tal. dos. X		Aqu. destill. ad 200,0
S. tgl. ein Pulver.		M. D. S. tgl. zu nehmen.

Ähnlichem Gedankengang folgt das Regime von Lauder Brunton, der regelmäßig Alkalien zuführt (früh nüchtern in einem halben Liter Wasser Kal. bicarb. 1,8, Kal. nitr. 1,2 und Natr. nitrosum 0,03). Ein Gemisch, das neuerdings unter dem Namen Antisklerosin fertig in den Handel kommt. Ähnlich auch das Trunezeksche anorganische Serum.

Die dritte Gruppe Edgreen, Romberg, Mohr und andere kombinieren die vorstehenden Behandlungsmethoden.

Soviel bisher geklärt ist, scheinen fortgesetzte kleine Jodnatriumgaben am besten unterstützt von doppeltkohlenurem Natron oder einem leichten Bitterwasser und selbstverständlich unter Vermeidung aller Säuren ziemlich allgemein angewandt zu werden. Diätetisch scheint der absoluten Milchdiät eine moderierte Form mit vorwiegend vegetabilischen Nährstoffen und höchstens einer Fleischmahlzeit am Tage vorgezogen zu werden. Totale Alkoholabstinenz wird für die cerebralen Formen von den meisten Autoren gefordert, Gewürze, Tee, Kaffee und Tabak werden von den meisten nur erheblich eingeschränkt. Die bei vielen arteriosklerotischen Formen empfohlenen Kohlensäure- und Kochsalzbäder, ebenso die Erholungsaufenthalte in mittleren Höhen dürften bei einer vorwiegenden Beteiligung des Zentralnervensystems nicht indiziert sein.

Dagegen dürfte die Huchardsche Form der leichten Abdominal- und Muskelmassage gerade wegen der bei der nervösen Form nötigen Bettruhe gute Verwendung finden können. Die Einleitung der Diurese wirkt fast immer günstig auf die nervösen Störungen, besonders auf die Schlaflosigkeit.

Abgesehen von dieser Therapie der allgemeinen Arteriosklerose bedingt die leichte beginnende nervöse Form wegen ihrer nosologischen Stellung im allerersten Beginn der Erkrankung zu einer Zeit, da anatomische Veränderungen fast noch gar nicht stattfinden, ein besonderes Regime. Handelt es sich doch fast stets um Menschen, die noch inmitten des Erwerbslebens stehen, bei denen die Therapie für viele Jahre eine völlige Wiederherstellung der beruflichen Leistungsfähigkeit erzielen kann. Homburger³⁵⁾ macht mit Recht darauf aufmerksam, daß es nur der ersten Anpassung des Organismus an die beginnende Leistungsminderung bedarf, um ihm das Vermögen, sich auch der fortschreitenden Erkrankung immer wieder anzupassen, auf die Dauer zu verleihen. Ein Spätneurastheniker, der nur für kurze Zeit eine völlige Erholungszeit genossen hat und für den Rest seines Lebens sich auf die für den Beruf absolut notwendige Arbeitsleistung beschränkt, alle

unnötigen Kraftausgaben der Geselligkeit und seiner Steckenpferde spart, kann noch jahrzehntelang voll leistungsfähig bleiben, selbst wenn er im Beginn seines Leidens in seinen Leistungen völlig zusammengebrochen war.

Die Gesichtspunkte für das erste Eingreifen sind: eine sofortige Schonzeit eintreten zu lassen (Homburger³³). Alle die roborierenden Regime der Neurasthenie sind schon viel zu erschöpfend; das Beste leistet mehrwöchentliche Bettruhe, möglichst im Krankenhaus oder Sanatorium. Die Ernährung hat drei Indikationen zu genügen. Sie hat alle Reize zu vermeiden, die Verdauung und Diurese zu befördern und gleichzeitig den heruntergekommenen Kranken aufzufüttern. Dem entspricht am besten und wird meist am besten auch vertragen eine gemischte Diät von Milch- und Eierspeisen und Gemüse mit einer täglich einmaligen leichten Fleischspeise unter strenger Vermeidung von Wildpret. (Huchard schließt auch Fische aus, was vielleicht auf lokale Kochgewohnheiten zurückzuführen ist, ferner Dosengemüse, pikante, halbgare Fleischspeisen, Wurstsorten, Kaviar usw.) Fettleibige sind nicht brüsk zu entfetten. Die Gewichtsabnahme ist etappenweise und unter sorgfältig dosierter Muskelarbeit durchzuführen (von Noorden Die Fettsucht, 1900). Von den Beschwerden der Kranken ist die Obstipation durch ein Bitterwasser und Bauchmassage neben der Diät meist unschwer zu beseitigen. Recht wichtig ist die Behandlung der meist hartnäckigen Schlaflosigkeit, die sekundär zu dem schweren Krankheitsgefühl der Kopfschmerzen usw. führt. Auch hier kann dem Regime Homburgers³¹) voll zugestimmt werden. Er warnt vor Veronalgaben, die an diesem Punkte noch nicht indiziert sind und sucht die allgemeine Erregbarkeit durch Kombination von Brom mit Valeriana oder von Brom mit Jod herabzusetzen. Er beginnt mit der einfachen Diät, Bettruhe und Jodgabe 1—1,5 pro die, setzt erst wenn die Erregbarkeit fort dauert 1—2,0 pro die Brom hinzu und geht nur in den Fällen zum Veronal über, in denen die objektiv nachweisbare Ermüdbarkeit und Stumpfheit des Kranken, die in derselben Richtung wie die Bromwirkung liegt, die Gefahr eines Bromismus nahebringt.

Von hydriatischen und physikalischen Prozeduren sind alle Reizwirkungen unbedingt zu vermeiden, selbstverständlich auch die Galvanisation des Kopfes.¹⁸) Erholungsreisen sind Gift. Auch nach der völligen Ruhepause muß „die Lebensweise eine rationelle bleiben und der Mensch mit seiner geistigen Energie maßvoll haushalten“. Die Jodmedikation im Sinne Huchards mit Einzelgaben bis 1 g pro die und den geschilderten Unterbrechungen ist jahrelang fortzusetzen,*) wenn sie wirken soll. Das gleiche Regime scheint übrigens bei den mit körperlichen Gefäßerscheinungen einhergehenden Psychoneurosen und den alkoholistischen Insuffizienzständen des Rückbildungsalters gleichfalls indiziert zu sein.

Bietet doch das Regime die Möglichkeit, die oft im Vordergrund stehenden verwandten Sensationen der Kranken zu bekämpfen und in seiner Diät den besten Übergang zur totalen Alkoholabstinenz.

*) Anderer Meinung ist von Noorden, Med. Klinik 1908.

Im Gegensatz zu dem segensvollen Eingreifen bei der einfachen Spätneurasthenie des Arztes steht seine Machtlosigkeit bei den schweren Formen. Soviel wir wissen, beschränkt sich unser Können da auf Minderung der Einzelsymptome, der Prozeß selbst scheint nicht aufhaltbar. Hier beschränkt sich die Therapie auf das vorstehend geschilderte Allgemeinregime; speziell hervorgehoben zu werden verdienen wieder die Forschungen Homburgers³³). Für die schweren Formen der chronischen Schlafunfähigkeit rät er neben energischer Stuhlentleerung zu abendlichen Veronal- oder Trionaldosen. Er läßt den Kranken dann ausschlafen, das Bett aber sofort verlassen, sobald er spontan aufwacht. Als Zeichen der wiederkehrenden, spontanen Schläffähigkeit sieht er es an, wenn der Kranke, der bis dahin morgens müde und blaß und abends resp. nachts lebhaft mit gerötetem Gesicht erscheint, wieder zu normalem Verhalten zurückkehrt, d. h. wenn spontan abends ein Ermüdungsgefühl sich einstellt. Erst dann reduziert er ganz allmählich die Hypnotika und setzt sie erst dann aus, wenn sich in eintägigen, dann zwei- dann dreitägigen Pausen ein völlig normaler Schlaf ergeben hat. Er bemißt die Dauer des Einzelregimens auf 16—60 Tage und ihre Wirkung auf Monate bis Jahre. Die letzte und schwerste Form der Insomnie, die senile Schlafinversion, ist die Crux der Pflegeanstalten. Die Kranken sind tagsüber schläfrig und lärmen nachts. Homburger verspricht sich auch hier von der Hebung der Ernährung eine Reversion. Ich habe bis jetzt einen Erfolg nicht beobachten können. Dagegen gebe ich zu, daß seine Angabe der Kombination einer ganz kleinen Morphin 0,01 — vielleicht besser Scopolamin 0,0005, Morphin 0,01 — subcutan mit Veronal 0,3 per os bei diesen Zuständen auffällig günstig wirkt. Es erübrigt sich schließlich, kurz das Regime des apoplektischen und arteriosklerotischen Anfalles zu schildern.

Abgesehen von der absolut ruhigen Lage mit erhöhtem Kopf und der Eisblase zur Beruhigung der Angehörigen, kann bei gerötetem Gesicht und gespanntem Puls ein Aderlaß von Nutzen sein.*) Von der Lumbalpunktion möchte ich abraten, sobald der Verdacht einer Hirnblutung vorliegt.

Für die geschilderten spinalen Formen ist eine besondere Therapie nicht bekannt.

Für die Therapie der Dyskinesia angiosclerotica muß auf Erb verwiesen werden.

*) Abweichender Meinung ist Huchard L. 33 Consultations médicales, p. 174.

IX. Ernährungsstörungen und Salzstoffwechsel beim Säugling.

Von

Ludwig F. Meyer-Berlin.

Literatur.

1. Abderhalden, Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch usw. *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, **26**, S. 487 und 498, **27**, S. 356 und 408.
2. Albu-Neuberg, *Physiologie u. Pathologie des Mineralstoffwechsels*, Berlin 1906.
3. Arndt, Das Verhalten der Kalksalze in den Fäces und im Harn von Säuglingen bei gekochter und ungekochter Milch. I.-D. Breslau 1901.
4. Berend, Über eine neue klinische Methode zur Bestimmung der Blutalkalescenz. *Zeitschr. f. Heilkunde*, **17**.
5. Birk, W., Über den Magnesium-Umsatz des Säuglings. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, **66**, 1907, S. 300.
6. Bischof und Voit, *Gesetze der Ernährung des Fleischfressers*. Leipzig, Heidelberg 1860, S. 213.
7. Blauberg, Experimentelle Beiträge zur Frage über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling. *Zeitschr. f. Biologie*, **40**, 1900, S. 1.
8. — Experimentelle Beiträge zur Frage über den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling. *Zeitschr. f. Biologie*, **40**, 1900, S. 36.
9. Brand, Über das Verhalten der Komplemente bei der Dialyse. *Berliner klin. Wochenschr.* 1907, S. 1075.
10. Bredig, Altes und Neues zur Katalyse. *Biochem. Zeitschr.*, **6**, 1907, S. 326.
11. Buchner, H., *Archiv f. Hygiene*, **19**, S. 138.
12. Bunge, Der Kali-, Natron- und Chlorgehalt der Milch, verglichen mit dem anderer Nahrungsmittel und der Gesamtorgane der Säugetiere. *Zeitschr. f. Biologie*, **10**, S. 295 und 323.
13. — Über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, **13**, S. 399.
14. — Weitere Untersuchungen über die Aufnahme des Eisens usw. *Zeitschr. f. physiolog. Chemie*, **16**, S. 173 und **17**, S. 63.
15. Camerer, *Handbuch f. Kinderheilk.* von Pfaundler-Schloßmann, **1**, S. 352.
16. — und Söldner, *Zeitschr. f. Biologie*, **33**, S. 549.
17. — — Die chemische Zusammensetzung der Neugeborenen. *Zeitschr. f. Biologie* 1900—1993, **39**, S. 173, **40**, S. 529, **43**, S. 1, **44**, S. 61.
18. Cronheim und Müller, Untersuchungen über den Einfluß der Sterilisation der Milch auf den Stoffwechsel des Säuglings mit besonderer Berücksichtigung der Knochenbildung. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, **57**, S. 45.
19. — — Versuche über den Stoff- und Kraftwechsel des Säuglings mit besonderer Berücksichtigung des organisch gebundenen Phosphors. *Zeitschr. f. diätet. und physikal. Therapie*, **4**, Heft 1 und 2.

20. Czerny-Keller, zitiert nach, Des Kindes Ernährung usw., S. 417.
21. — zitiert nach, S. 295.
22. — Handbuch usw., 2. Hälfte, S. 80.
23. Ehrström. Skand. Archiv f. Physiologie, 14.
24. A. Ferrata, Die Unwirksamkeit der komplexen Haemolysine in salzfreie Lösungen und ihre Ursache. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 13.
25. Finkelstein, Die rohe Milch in der Säuglingsernährung. Therap. Monatshefte 1907.
26. — Über alimentäre Intoxikationen im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk., 65, 1907, S. 1, 264 und 66, 1907, S. 1.
27. Forster, J., Versuche über die Bedeutung der Aschenbestandteile in der Nahrung. Zeitschr. f. Biologie, 9, 1873.
28. — Zur Frage des kleinsten Eiweißbedarfes. Münchner med. Wochenschr. 1907, S. 2412.
29. Freund, W., Chlor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Jahrb. f. Kinderheilk., 48. 1898, S. 137 und 59, S. 421.
30. — Wasser und Salze in ihren Beziehungen zu den Körpergewichtsschwankungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk., 44, S. 25.
31. — Zur Wirkung der Fettdarreichung auf den Säuglingsstoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk., 61, S. 36, und Pädiaterversammlung in Dresden, Frühjahr 1907. (Ref. Jahrb. f. Kinderheilk., 65, S. 514.)
32. Goitein, Über den Einfluß verschiedener Ca- und Mg-Zufuhr auf den Umsatz und die Menge dieser Stoffe im tierischen Organismus. Arbeiten auf dem Gebiete der chemischen Physiologie von Prof. Tangl, Bonn 1906. (Zitiert nach Rothberg.)
33. Hamburger, Tijdschr. voor. Geneesk. 1907, Nr. 25. Ref. Deutsch. med. Wochenschr. 1908, S. 73.
34. Heubner, Versammlung der Gesellsch. f. Kinderheilk. in Aachen.
35. Hofmeister, F., Archiv f. experiment. Path. und Pharm., 24, 25, 27, 28.
36. — Über Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Archiv f. experiment. Pharmak., 26, S. 355.
37. Keller, A., Phosphor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Archiv f. Kinderheilk. 1900, S. 1.
38. — Phosphorstoffwechsel im Säuglingsalter. Zeitschr. f. klin. Medizin, 36, Heft 1 und 2.
39. — Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk., 44, S. 25.
40. — Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Monatschr. f. Kinderheilk., 1, S. 239.
41. Kemmerich, E., Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Fleischbrühe, des Fleischextraktes und der Kalisalze des Fleisches. Pflügers Archiv, 2, S. 49.
42. Knöpfelmacher, W., Versuche über Ausnützung des Kuhmilchkaseins. Jahrb. f. Kinderheilk., 52, S. 545.
43. — Verdauungsrückstände bei Ernährung mit Kuhmilch. Wien 1898.
44. Krasnogorsky, V., Über die Ausnützung des Eisens bei Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilk., 64, S. 651.
45. Langstein, L., Das Problem der künstlichen Ernährung der Säuglinge. Vortrag, gehalten in der Berliner med. Gesellsch. September 1907, Berliner klin. Wochenschr. 1907, S. 1539.
46. Löb, Jacques, Dynamik der Lebenserscheinungen, Leipzig 1906, und Künstliche Parthenogenese, Leipzig 1906.
47. Magnus-Levy in v. Noordens Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, S. 267.
48. — in v. Noordens Handbuch, S. 334, Anm.
49. Meyer, L. F., Beiträge zur Kenntnis des Phosphorstoffwechsels. Zeitschr. f. Physiologie, 43, S. 1.

50. Meyer, L. F., Beitrag zur Kenntnis der Unterschiede zwischen Frauen- und Kuhmilchernährung. *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 5, Nr. 7.
51. — Über den Tod bei der Pylorusstenose der Säuglinge. *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 6, 1907, Heft 2.
52. — Zur Kenntnis des Stoffwechsels bei den alimentären Intoxikationen. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 66, 1907, S. 585.
53. — und Langstein, L., Die Acidose des Säuglings. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 63, S. 30.
54. Müller, P., Über den organischen Phosphor der Frauenmilch- und Kuhmilchfäces. *Zeitschr. f. Biologie*, 39, S. 451.
55. Neisser und Friedemann, Studien üb. Ausflockungserscheinungen. *Münchener med. Wochenschr.* 1904, Nr. 19.
56. Overton, *Pflügers Archiv*, 92, S. 115, 75. *Naturforscherversamml. in Kassel.*
57. Pfaundler, M., Über die aktuelle Reaktion des kindlichen Blutes. *Archiv f. Kinderheilk.* 1905, S. 161.
58. Philippon, Über den Eisengehalt der Leberzellen bei Neugeborenen und Kindern. I.-D. Breslau 1904.
59. Philipps, F., Dextrinisiertes und nicht dextrinisiertes Mehl in der Säuglingsnahrung. *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 6, S. 36.
60. Quest, R., Über extreme Körpergewichtsabnahmen bei Kindern in den ersten Lebensjahren. *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 3, Nr. 10.
61. Rothberg, O., Über den Einfluß der organischen Nahrungskomponenten (Eiweiß, Fett, Kohlehydrate) auf den Kalkumsatz künstlich genährter Säuglinge. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1907, S. 69.
62. Rubner, *Handbuch der Ernährungstherapie*, 1, 1897, S. 50.
63. Rubner-Heubner, Die natürliche Ernährung eines Säuglings. *Zeitschr. f. Biologie*, 36, S. 1.
64. — Die künstliche Ernährung eines normalen und eines atrophischen Säuglings. *Zeitschr. f. Biologie*, 38, S. 315.
65. Rumpf, Th., Über die Behandlung der mit Gefäßverkalkung einhergehenden Störungen der Herzstätigkeit. *Berliner klin. Wochenschr.* 1897, Nr. 13 u. 14.
66. Salge, B., Der akute Dünndarmkatarrh des Säuglings. Leipzig 1906.
67. Schaps, L., Salz- und Zuckerinjektionen beim Säugling. *Berliner klin. Wochenschr.* 1907, Nr. 19.
68. Schloßmann, Über Menge, Art und Bedeutung des Phosphors in der Milch und über einige Schicksale desselben im Säuglingsorganismus. *Archiv f. Kinderheilk.*, 40, S. 1.
69. Söldner, Die Salze der Milch und deren Beziehungen zum Casein. I.-D. 1888.
70. — Die Aschenbestandteile des neugeborenen Menschen und der Frauenmilch. *Zeitschr. f. Biol.*, 44, S. 61.
71. Steinitz, F., Versuche mit künstlicher Ernährung. I.-D. Breslau 1900.
72. — Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 57, 1903, S. 689.
73. — Über den Einfluß von Ernährungsstörungen auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 59, S. 447.
74. Steinitz-Weigert, Über den Einfluß einseitiger Ernährung mit Kohlehydrat auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. *Hofmeisters Beiträge*, 6, Heft 5.
75. Weigert, R., Über den Einfluß der Ernährung auf die Zusammensetzung des Organismus. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 61, S. 178.
76. — Über das Bakterienwachstum auf wasserarmen Nährböden. *Zentralbl. f. Bakteriologie*, 36, 1904, S. 112.
77. Weiske, H., Über Knochenzusammensetzung bei kalkarmer Nahrung. *Zeitschr. f. Biologie*, 10, 1874, S. 410.
78. Willstätter, R., Zur Kenntnis und Zusammensetzung des Chlorophylls. *Liebigs Annalen d. Chemie*, 350, S. 64. (Zit. nach Birk.)

79. Zülzer, Über die Ernährung des Säuglings mit Kuhmilch. Zeitschr. f. prakt. Medizin 1878, Nr. 2 und 3.
 80. Zuntz, Bergwanderung und Höhenklima. Berlin 1906.

Fast ein halbes Jahrhundert ist es her, seitdem Liebig, Voit, Forster und Bunge die Bedeutung der Salze für den wachsenden und erwachsenen Organismus erkannt und gewürdigt haben. Bis auf unsere Zeit ist den von diesen Autoren gefundenen fundamentalen Tatsachen nur ein Weniges zugefügt worden, da das Interesse von den anorganischen Bestandteilen der Nahrung abgelenkt und — bedingt durch die Fortschritte der organischen Chemie — dem Schicksal der organischen Nährstoffe zugewendet war. Und doch wissen wir bereits aus den Arbeiten jener Autoren, daß die Bedeutung der Salze weiter reicht, als nur Material für den Aufbau des Tierkörpers zu liefern. So lehren uns schon die Forsterschen Untersuchungen²⁷⁾, daß das ausgewachsene Tier bei Entziehung der Mineralstoffe der Nahrung innerhalb kurzer Zeit (ca. 4 Wochen) zugrunde gehen muß. „Es treten allmählich Störungen in den Funktionen der Organe auf, welche schließlich die Umänderung der Nahrungsstoffe in resorbierbare Modifikationen verhindern, andernteils durch Unterdrückung lebenswichtiger Prozesse den Untergang des Organismus hervorbringen, bevor noch die Unmöglichkeit einer dauernden Nahrungsaufnahme Verfall und Tod nach sich zieht.“^(*) Aber nicht nur ein absoluter Mangel an Salzen in der Nahrung führt den unbedingten Tod des Tieres herbei, selbst das Fehlen eines einzelnen anorganischen Bestandteils in der Nahrung hat, wie Weiske⁷⁷⁾ zeigen konnte, denselben deletären Effekt. Kaninchen, denen er kalkarme Nahrung verabreichte, starben ungefähr zu derselben Zeit wie bei absolutem Hunger (28—60 Tage).

Andererseits kann aber auch ein Zuviel an einem oder dem anderen Salze in der Nahrung für den tierischen Organismus schädlich werden. Kemmerichs⁴¹⁾ mit Fleischbrühe ernährter Hund starb früher, als ein mit Tee gefüttertes Kontrolltier.

Diese grundlegenden Versuche, denen unschwer noch eine Reihe anderer angefügt werden könnte, zeigen eindeutig die biologische Bedeutung der Mineralstoffe. Die moderne Zeit hat sich mit Erfolg bemüht, auf Grund der ungeheuren Fortschritte der physikalischen Chemie uns einen Einblick in dieses rätselhafte Wirken der Mineralstoffe im Organismus zu geben. Ich kann im Rahmen dieser Arbeit nur an einige Kardinalpunkte, die den Weg zur Erkenntnis markieren, erinnern. Durch Hofmeister³⁵⁾ haben wir die allgemeinen osmotischen Gesetze der Salzwirkung erfahren, durch Overton⁵⁶⁾ und Jacques Löb⁴⁶⁾ die

*) Neue Versuche von Forster²⁸⁾ beweisen, daß die künstliche Zufügung der in der Nahrung enthaltenen Asche zu den organischen Nahrungsstoffen den Tod der Tiere nicht aufzuhalten vermag, daß vielmehr das anorganische Material in chemischer Verbindung mit dem organischen in der Nahrung enthalten sein muß. (cf. auch Rubner im Handbuch der Ernährungstherapie, S. 57.)

Abhängigkeit der Kontraktionsfähigkeit des Muskel- und Nervensystems von dem umgebenden Salzmilieu kennen gelernt. Jacques Löb konnte uns ferner zeigen, daß nicht nur die Gegenwart bestimmter Ionen notwendig ist, sondern auch ein annähernd festes gegenseitiges Mengenverhältnis (Giftwirkung und Gegenwirkung) die Regulation der Lebensvorgänge vollzieht. Selbst eine künstliche Parthenogenese konnte Löb bei niederen Seetieren dadurch veranlassen, daß er in mühevollen Experimentalstudien unter tausendfachen Modifikationen die für die Entwicklung notwendige Konzentration verschiedenartiger Ionen fand.

Bestimmte Mineralsubstanzen vermögen ferner als Katalysatoren die Geschwindigkeit der chemischen Reaktion im Organismus zu ändern (Ostwald, Bredig). So stellt das Eisen für die Oxydation der organischen Stoffe den Sauerstoffüberträger dar, so beteiligt sich das Magnesium als Bestandteil der chlorophyllhaltigen Pflanzen an der Assimilation der Kohlensäure (Willstätter⁷⁸).

Und schließlich soll nicht unerwähnt bleiben, daß die Immunitätsforschung uns den intimen Zusammenhang der Salze mit den Lebenserscheinungen, die wir mit sublimster Methodik zu messen gelernt haben, aufgedeckt hat. Die bakterizide Wirkung des mit Wasser verdünnten und dadurch inaktivierten Serums, kann durch Zusatz der entsprechenden Kochsalzmenge wiederhergestellt werden (Buchner¹¹). Das hämolytische Komplement zerfällt bei der Dialyse in zwei unwirksame Komponenten, durch deren Vereinigung in salzhaltiger Lösung erneute Wirksamkeit erzielt wird (Brand⁹, Ferrata²⁴).

Salzlösungen verschiedener Konzentration üben einen merkbaren Einfluß auf die Lebensäußerungen der Phagocyten aus; die Zufügung geringer Mengen von Calcium zum Serum erhöht beträchtlich das phagocytäre Vermögen (Hamburger³³).

Endlich vollzieht sich auch das Phänomen der Agglutination ähnlich wie die Ausflockung feiner Suspensionen durch Elektrolyten (Bordet, Neißer und Friedemann⁵⁵).

Allenthalben sehen wir also heute die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der Mineralstoffe gelenkt. Die Salze „nehmen eine vollkommene Sonderstellung unter den Bausteinen im Organismus ein, deren Umsatz und Verwertung nach eigenen und besonderen Gesetzen abläuft“ (Albu-Neuberg²). Haben diese Gesetze nun schon beim erwachsenen Individuum so hervorragende Bedeutung, wieviel mehr noch beim Säugling, der täglich neues Zellenmaterial, in bestimmter Weise zusammengesetzt, zum Ansatz bringen muß, um als gesund bezeichnet werden zu können. Die Normen, denen der Aschenstoffwechsel beim Säugling folgt, sind relativ besser fundiert als beim Erwachsenen, weil schon geraume Jahre hindurch exakte Bestimmungen von Einfuhr und Ausfuhr der Mineralstoffe im Säuglingsalter ausgeführt wurden.

Um die pathologischen Stadien des Salzstoffwechsels verfolgen und würdigen zu können, muß zunächst ein Überblick über den normalen Umsatz der Mineralstoffe und der Komponenten, die ihn beeinflussen, gegeben werden. Eine kurze Schilderung der klinischen Bilder wird

uns dann erkennen lassen, in welchen Momenten der Krankheit eine pathologische Umsetzung sich abspielt, und die Erkenntnis dieser Abweichung vom Normalen wird wiederum zum Verständnis klinischer Erscheinungen beitragen und uns Richtungslinien für unser therapeutisches Handeln abgeben. Liegen auch bis heute noch wenig ausgedehnte Untersuchungsreihen über den normalen Ablauf des Mineralstoffwechsels vor, so glaube ich dennoch, auch da, wo nur wenig, aber gesichertes Zahlenmaterial vorhanden ist, auf eine Wiedergabe nicht verzichten zu sollen, denn „eine einzige Zahl hat mehr bleibenden Wert als eine Bibliothek voll kostbarer Hypothesen“ (Robert Mayer⁴⁷).

Wenn ich bei der Wiedergabe der physiologischen Zahlen mich aller erklärenden Daten (Alter, Nahrungsmenge usw.) enthalten habe, so geschah das, weil es mir nur darauf ankam, annähernde Mittelwerte zu erhalten. Streng genommen müßten ferner da, wo wir Frauen- und Tiermilch vergleichen, Stoffwechselversuche an einem und demselben Kind ausgeführt sein; dieser Forderung kommen indes nur sehr wenige Versuche nach; auch hier geben die angeführten Zahlen also nur ungefähre Werte.

I. Physiologischer Teil.

Beide Milcharten — Frauen- und Kuhmilch — zeigen einen differenten Bestand an Mineralstoffen. Während die Frauenmilch nach Lehmann²⁰) nur 0,2 g Asche aufweist, zeigt die Kuhmilch einen Aschengehalt von 0,78 g (Camerer und Söldner¹⁶) in 100 g Milch. An einzelnen anorganischen Bestandteilen sind enthalten:

	In 1000 g Frauenmilch (Blauberg)	In 1000 g Kuhmilch (Söldner)
K ₂ O	0,69	1,885
Na ₂ O	0,049	0,465
CaO	0,394	1,72
MgO	0,068	0,205
Fe ₂ O ₃	0,02	0,021*)
Cl	0,294	0,820
SO ₃	0,143	—
P ₂ O ₅	0,294	2,437
Unlöslich	0,036	—
Summe:	1,988	7,553

Die Werte sind innerhalb geringer Grenzen schwankend und, wie Bunge¹²) gezeigt hat, in gewisser Weise von der Ernährung der Milchspenderin abhängig. Die Salzarmut der Frauenmilch der Kuhmilch gegenüber hat Bunge teleologisch zu erklären versucht; er begründete sie damit, daß die Milch stets entsprechend dem Mineralstoffgehalt des zu ernährenden Organismus zusammengesetzt ist. So schön und bestechend die Theorie Bunes auch war, so konnte sie dennoch — für den Menschen wenigstens — nicht aufrecht erhalten werden, nachdem

*) Nach Abderhalden.

Augouneug, Söldner⁷⁰) u. a. die verschiedene Zusammensetzung der Aschenanalyse von Neugeborenen und von Muttermilch festgestellt hatten. Bunge hat deshalb seine Ansicht dahin modifiziert, daß die Milch asche von der Säuglingsasche um so mehr abweicht, je langsamer der Säugling wächst (Abderhalden¹).

Stoffwechsel der Gesamtasche.

Entsprechend dem höheren Aschengehalt der Kuhmilch sind die absoluten Zahlen des Umsatzes beim künstlich ernährten Kinde beträchtlich höhere, als beim natürlich ernährten. Es würde daraus eine erhebliche Salzüberernährung des Kuhmilchkindes resultieren, wenn nicht durch schlechtere Ausnützung und Retention der Kuhmilchsalze hier ein gewisser Ausgleich geschaffen wäre. Während bei dem Brustkinder ca. 80% resorbiert und 40—50% der Salze der Nahrung retiniert werden, kommen bei dem Flaschenkinder (Blauberg⁷) nur ca. 60% zur Resorption und ca. 15% zur Retention. Immerhin resultiert auch daraus bei der Ernährung mit wenig verdünnter Kuhmilch noch eine gewisse Salzüberernährung!

Gesamt-Asche.

Autor	Art der Nahrung	Eingeführt	Kot	Harn	Resorb.		Ret.	
					g	%	g	% d. Nahrung
Michel ²¹)	Frauenm.	1.13	0,193	0,373	0,937	82,9	0,56	49,5
Blauberg ²¹)	Frauenm.	1,327	0,2416	0,475	1,085	81,82	0,6107	45,9
Blauberg ²¹)	Kuhm.	6,841	2,686	3,1341	4,15	60,7	1,013	14,8

Kalkstoffwechsel.

Der Kalkstoffwechsel ist mit Rücksicht auf die Frage nach der Ätiologie der Rachitis häufig studiert worden. Für das gesunde Kind habe ich in der Tabelle Mittelwerte aus 6 Stoffwechselversuchen von Michel und Perret, Cronheim und Müller, sowie Blauberg²¹) berechnet. Zu beachten ist dabei, daß der Kalk (und das gilt auch wohl für Magnesia und z. T. für die Alkalien) vorwiegend in den Exkreten des Darmes zur Elimination kommt; denn auch der Kalk, der in den Körper bereits aufgenommen war, wird nicht im Urin, sondern im Kot ausgeschieden. Während wir von den Resten der organischen Stoffe, die sich im Kot finden, mit Sicherheit sagen können, daß sie nicht zur Resorption gelangt sind, können die im Stuhl ausgeschiedenen anorganischen Stoffe bereits resorbiert gewesen sein und ihre Funktion im Organismus erfüllt haben. Infolgedessen ist hier die Rubrik Resorption stricto sensu unrichtig. Wenn wir zunächst von allen den Kalkstoffwechsel beeinflussenden Faktoren, die wir später behandeln wollen, absehen, so ergibt sich, daß die Kalkausnutzung beim Brustkind ca. 20% besser ist, als beim Flaschenkind.

CaO

Autor	Art der Nahrung	Ein-geführt	Kot	Harn	Resorb.		Ret.	
					g	%	g	% der Nahrung
Michel Perret Blauberg	Frauenm.	0,2884	0,0952	0,0127	0,193	68,1	0,176	62,44
Blauberg Cronheim u. Müller	Kuhm.	2,0824	1,142	0,0166	0,937	45,14	0,924	44,4

Magnesiastoffwechsel.

Die relativen Resorptions- und Retentionswerte der Magnesia sind, wie wir aus der Tabelle ersehen, ebenfalls beim Brustkind erheblich höher als beim künstlich ernährten Kinde.

MgO

Autor	Art der Nahrung	Ein-geführt	Kot	Harn	Resorb.		Ret.	
					g	%	g	% der Nahrung
Blauberg ⁷⁾	Frauenm.	0,047	0,0157	0,014	0,0313	67	+0,0175	37,2
Blauberg ⁸⁾	Kuhm.	0,15017	0,0944	0,03718	0,0558	37,25	+0,017	11,5
Cronheim u. Müller ¹⁵⁾	„	0,025	—	—	—	—	+0,006	24,0

Phosphorstoffwechsel.

Ein großer Teil des Phosphors befindet sich in der Milch organisch gebunden. Nach Schloßmann⁶⁸⁾ in der Kuhmilch 46%, in der Frauenmilch 100% des gesamten Phosphors. Und ebenso ist ein größerer Teil des Phosphors im Kot in organischer Bindung enthalten, im Urin nur Spuren. Knöpfelmacher⁴²⁾ suchte aus der Größe des organischen Phosphors im Kuhmilchstuhl einen Rückschluß auf die Größe des Verdauungsrückstandes des Kuhmilchcaseins zu ziehen. Doch bezeichnen Knöpfelmacher⁴³⁾ selbst und Müller⁵⁴⁾ später die Versuchstechnik als unsicher, und ebenso hält Schloßmann die Methodik der Trennung von organischem und anorganischem Phosphor bis heute nicht für ausreichend. Ich werde daher die Frage nach der

P₂O₅

Autor	Art der Nahrung	Ein-geführt	Kot	Harn	Resorb.		Ret.	
					g	%	g	% g der Nahrung
Mittelzahl aus 7 Versuchen (Michel, Blauberg, Cronheim u. Müller, Perret)	Frauenm.	0,2768	0,0363	0,0481	0,2405	86,7	0,192	69,13
	Kuhm.	1,4429	0,5352	0,5003	0,9077	70,19	0,4074	30,7

organischen Bindung hier nicht weiter berühren, zumal vorläufig für die Pathologie daraus kein verwertbares Ergebnis geliefert worden ist.

Die Phosphorausscheidung im Harn läuft auch beim Säugling bei gleicher Ernährung bis zu einem gewissen Grade parallel mit der Stickstoffausscheidung.

Die Resorptionszahlen schwanken schon beim Gesunden in ziemlich beträchtlicher Breite, immerhin scheint es sicher, daß auch der Phosphor der Frauenmilch besser ausgenutzt wird als der der Kuhmilch. 86,7 gegen 70,19%. Dabei muß aber in Betracht gezogen werden, daß ein Teil des nicht zur Resorption gelangenden Phosphors nicht aus der Nahrung stammt, sondern vom Darm abgeschieden wird. Denn auch im Hunger fand Keller³⁸⁾ noch 0,02918 und 0,04235 g P_2O_5 im Kot, was mit den Erfahrungen beim Erwachsenen übereinstimmt. Als Ursache der besseren Ausnützung kann nach Keller^{37, 38)} folgendes in Betracht kommen: der hohe Gehalt der Frauenmilch an organischen Phosphorbindungen könnte die Resorptionsbedingungen verbessern (Versuche der Röhmannschen Schule); vielleicht dürfte aber auch der höhere Fettgehalt der Frauenmilch (vgl. S. 339), die Reaktion im Darmkanal, der verschiedene Gehalt der Nahrung an Kalk und Magnesia hier eine Rolle spielen.

Die relativen Retentionszahlen sind bei künstlicher Ernährung ebenfalls geringer als bei natürlicher, 30,0 gegen 69,13%, trotzdem wird auch vom Phosphor absolut gerechnet eine beträchtlich größere Menge zurückgehalten.

Alkalistoffwechsel.

Der Stoffwechsel der Alkalien, der in der Pathologie des Säuglings besonders große Beachtung gefunden hat, ist leider in seinem physiologischen Teil noch viel zu wenig bearbeitet worden. Es liegen in der Literatur nur 2 Untersuchungen von Blauberg, eine vom Flaschenkind und eine vom Brustkind vor. Ich füge noch eine Bilanz eines künstlich genährten Kindes an, das allerdings an einem Ekzem der Wangen litt und eigentlich nicht als vollkommen normal bezeichnet werden darf (noch nicht veröffentlicht).

Na_2O K_2O

Autor		Art der Nahrung	Eingeführt	Kot	Harn	Resorb.		Ret.	
						g	%	g	% der Nahr.
Blauberg	K_2O	Frauenm.	0,4764	0,0599	0,227	0,4165	87,44	+0,1895	39,8
„	Na_2O	„	0,034	0,0307	0,04	0,0031	9,36	-0,0367	—
„	K_2O	Kuhm.	1,5749	0,2711	1,1267	1,307	82,82	+0,18	11,5
„	Na_2O	„	0,4099	0,0987	0,3432	0,311	75,94	-0,034	—
L.F.Meyer	K_2O	„	1,9605	0,2033	1,4411	1,7572	89,63	+0,8161	16,12
„	Na_2O	„	0,478	0,075	0,3305	0,403	84,38	+0,0725	25,24

Wenn auch aus den wenigen Untersuchungen keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden dürfen, so erhellt doch aus ihnen, daß wiederum

Resorption und Retention beim Brustkind erheblich besser als beim Flaschenkind sind. Auffallend ist, daß es bei den Versuchskindern Blaubergs zu einer geringen negativen Natriumbilanz kommt, die allerdings bei der Kleinheit der Natriumzahlen innerhalb der Versuchsfehler liegt. Die Regel kann das aber offenbar für ein gesundes Kind nicht sein. In der Tat zeigt denn auch mein Versuch die zu erwartende positive Bilanz.*)

Chlorstoffwechsel.

Das Chlor hat — das wissen wir aus zahlreichen Untersuchungen, besonders aus der Pathologie des Erwachsenen — vielleicht neben den Alkalien intime Beziehungen zum Wasserhaushalt und also zum Gewicht. Demgemäß hat uns das Studium der Gewichtskurve, die in der Säuglingsernährung ein so wichtiger, wenn auch nicht ausschlaggebender Maßstab ist, über den Chlorstoffwechsel mancherlei Erkenntnis gebracht. Freilich betrifft diese mehr Tatsachen aus dem Gebiete des Pathologischen; von dem physiologisch gedeihenden Kinde wissen wir nur so viel, daß es eine tägliche beträchtliche Resorption und Retention der Chloride aufweist. Allerdings kann ich diese Tatsache nur für das Brustkind durch die folgende Tabelle erhärten. Für das normale künstlich genährte Kind liegt nur eine Bilanz Blaubergs vor, die indes um ein Geringes negativ ist. Eine positive Bilanz ist aber auch hier sicherlich die Norm; bei dem vorher erwähnten Eczemkind wurde täglich 32% der Nahrung (0,603 g NaCl) retiniert.

NaCl.

Autor	Art d. Nahr.	Eingeführt	Kot	Harn	Resorb.	%	Ret.	% d. Nahr.
Mittelzahlen aus: Michel, Michel u. Perret, Blauberg	Frauen- milch	0,3297	0,0135	0,1776	0,3162	95,4	0,1386	58,0

Eisenstoffwechsel.

Das Eisen ist in besonders geringer Menge in der Milch enthalten. Und vielleicht hat die Natur, wie Bunge^{28, 29)} auf Grund seiner umfangreichen Studien festgestellt hat, aus diesem Grunde dem Neugeborenen ein besonders großes Eisendepot in der Leber auf seinem Lebenswege mitgegeben, das während der ersten Lebenszeit allmählich abnimmt. Den quantitativ verschiedenen Gehalt an Eisen in der Leber versuchte Philippson⁵⁸⁾ bei Kindern verschiedener Altersstufen zu ermitteln. Wenn auch durch diese Untersuchungen keine strenge Gesetzmäßigkeit zwischen der Eisenmenge und dem Alter dargetan werden konnte, so spricht dieser Befund doch nicht gegen die Lehre Bunes,

*) Während der 2. Korrektur ist eine Arbeit von Bruck (Monatsschr. für Kinderheilk. Bd. 6, Nr. 11) über die Aschenbilanz beim gedeihenden künstlich ernährten Kinde erschienen; leider konnten die fast durchweg positiven Bilanzen nicht mehr berücksichtigt werden.

da durch pathologische Zustände und ungleiche Ernährungsbedingungen der untersuchten Kinder die Eisenmenge vielleicht wesentlich beeinflußt wurde.

Die Unterschiede in der Verwertung des Eisens bei Brust- und Flaschenkind sind ebenso evident, wie die der anderen Mineralbestandteile. Das geht aus den Untersuchungen von Steinitz⁷¹), Blauberg⁸⁾ und Krasnogorski⁴⁴), dessen Arbeit ich die Tabelle entnommen habe, hervor. Der geringe Eisengehalt der Frauenmilch wird wiederum vorzüglich ausgenutzt. Dagegen wird bei der Tiermilch von dem Wenigen nur ein Geringes zurückgehalten, so daß es hier unter Umständen leicht zu einem für den Organismus ohne Zweifel sehr schädlichen Mangel an zugeführtem Eisen kommen kann.

Fe²O³.

2 Versuche, an demselben Kind, kurz nacheinander ausgeführt.

Autor	Art d. Nahrg.	Eingeführt in mg	Kot	Harn	Resorb. mg	%	Ret. mg	% d. Nahrg.
Krasnogorsky	Frauenmilch	7,05	0,84	0,55	6,21	88,09	5,66	80,28
„	Ziegenmilch	3,44	2,59	0,09	0,85	24,71	0,76	22,09

Wasserhaushalt.

Der Neugeborene hat in seiner Körperzusammensetzung einen größeren Bestand an Wasser als der Erwachsene (66 bis 69⁰/₀ gegen 58⁰/₀), und zeichnet sich — weil er nur flüssige Nahrung aufnimmt — in seinem ersten Lebensalter durch eine enorme Wasserdurchschwemmung vor dem Erwachsenen aus (Rubner-Heubner^{63, 64}). Nach einer Zusammenstellung Camerers¹⁵) nimmt zu sich:

1 kg Erwachsener 35 Wasser und auf 1 kg Körpergewicht kommt ausgeschiedenes Wasser 40.

Dagegen 1 kg Säugling in der 10. Lebenswoche 140 Wasser und ausgeschieden auf 1 kg Körpergewicht 148 Wasser.

Beim gesunden Säugling wird ein bestimmtes Quantum des aufgenommenen Wassers, das fast unverrückt sich gleichbleibt, zum Aufbau des Organismus verwendet, eine Tatsache, die wir ohne weiteres aus der gesetzmäßig in einer geraden Linie ansteigenden Körpergewichtskurve des gesunden Säuglings erschließen können; und diese Regelmäßigkeit stellt ein wertvolles Merkmal des gesunden Organismus dar.

Aus den angeführten Zahlenreihen haben wir ersehen, daß zwar mit der Kuhmilch ein Plus an jedem einzelnen Mineralstoff eingeführt wird, daß aber ausnahmslos dieses Plus relativ schlechter vom Organismus resorbiert und weniger zurückgehalten wird. Der Körper bedarf dieses Salzüberschusses nicht.

Während nun die Brustmilch nur innerhalb ganz enger Grenzen variable Werte an anorganischen und organischen Stoffen aufweist, liegt

es in unserer Hand, die künstliche Nahrung zu variieren. Wir sind gezwungen, die Kuhmilch abzukochen, sie zu verdünnen und durch Nährstoffe, Fette, Kohlenhydrate und Salze (Molkenzusatz) anzureichern. Es muß demnach der Einfluß aller dieser Komponenten, deren Vernachlässigung wohl zum Teil die verschiedenen Resultate der Autoren zu erklären imstande ist, auf den Mineralstoffwechsel geprüft werden.

Dabei sind wir in der Lage, durch Ersatz und Variation die Bedeutung der einzelnen Nährstoffe in möglichst scharfer Weise herauszuarbeiten.

Unterschiede zwischen roher und gekochter Milch.

Eine geraume Zeit hindurch hat man die chemische Alteration, die die Milch und deren Salze beim Kochen erfährt, für eine angeblich schwerere Verdaulichkeit der gekochten Milch ins Feld geführt. Allgemein bekannt ist ja die Beeinträchtigung der Labgerinnung, die das Kochen der Milch bewirkt, und die darauf zurückzuführen ist, daß durch die Abkochung der Gehalt der Milch an den zur Gerinnung erforderlichen löslichen Kalksalzen abnimmt unter Zunahme des suspendierten unlöslichen und für den Gerinnungsprozeß bedeutungslosen Calciumphosphats (Söldner⁶⁹). Aber weder diese Veränderungen noch die durch das Kochen bedingte Alteration der Milch in physikalisch-chemischer Richtung, die hier nicht weiter erörtert werden soll, haben klinisch nachweisbare Nachteile der gekochten gegenüber der rohen Milch zur Folge (Finkelstein²⁵). Ebenso wenig sind wir in der Lage, Unterschiede bezüglich des Salzstoffwechsels bei beiden Arten der Verabreichung feststellen zu können. Zwar hatten Cronheim und Müller⁸) geglaubt, derartige Differenzen (bessere Retention bei roher Kuhmilch) beobachtet zu haben. Aber der Ausfall ihrer Versuche erlaubt, wie wir aus der folgenden Tabelle ersehen können, kaum diesen Schluß.*) Im Gegensatz zu ihnen konnte Arndt³) sogar bei zwei Säuglingen bei Ernährung mit roher Milch einen geringeren Ansatz von Kalk konstatieren, als bei gekochter Milch, und zwar bei ziemlich gleichbleibender Zufuhr.

	Autor	MgO	CaO	P ₂ O ₅	Asche
Retiniert bei roher Milch	Cronheim u. Müller Fall I	0,004	0,026	0,015	0,122
Retiniert bei ster. Milch		0,0081	0,0104	0,032	0,082
roh	Fall II	0,005	0,06	0,053	0,165
steril.		0,006	0,059	0,045	0,207

Neuerdings fand Krasnogorsky⁴⁴), daß auch die Aufnahme des Eisens aus der gekochten Tiermilch weit besser vor sich geht als aus

*) Wie mir Herr Dr. Müller mitteilt, haben neue Versuchsreihen, die von beiden Autoren unternommen wurden und demnächst in der Biochemischen Zeitschrift veröffentlicht werden, solche Unterschiede zugunsten der rohen Milch nicht ergeben.

der rohen; im Mittel seiner Versuche bei gekochter Ziegenmilch wurde 28,07% des eingeführten Eisens retiniert, und in zwei Versuchen mit roher Milch einmal 13,27 und einmal 3,88%.

Einfluß der Erhöhung des Salzgehaltes auf die Salzbilanz.

Ein erhöhtes Salzangebot hat — soviel wir aus der allgemeinen Physiologie wenigstens für bestimmte Salze wissen — eine erhöhte Retention zur Folge (Ehrström²³), L. F. Meyer⁴⁹) für die Phosphorsalze, Rumpf⁶⁵), Goitein³²) für die Kalksalze). Auch für den Säugling scheint ein gleiches Verhalten gegenüber den oben angeführten Mineralstoffen die Regel zu sein. (Phosphate — Keller³⁸), Cronheim und Müller¹⁹), Kalk — Rothberg⁶¹).

Nach Cronheim und Müller für P_2O_5 .

Eingeführt	Resorb.	Ret.
0,14	0,09	0,05
0,244	0,149	0,036
0,285	0,165	0,055
0,292	0,187	0,073
0,294	0,195	0,098

Andere Faktoren spielen aber hier eine weit größere Rolle. Diese Faktoren sind, worauf schon Keller aufmerksam machte, „die Art der Nahrung und als wichtigstes der Zustand des Kindes“.

Einfluß organischer Nahrungskomponenten auf den Salzumsatz.

Je einfacher wir die Versuchsbedingungen gestalten, um die Wirkung eines bestimmten isolierten Nahrungsbestandteiles zu verfolgen, desto klarer werden wir die Beeinflussung des Stoffwechsels durch denselben sehen. Denn „das Wesen der Experimentalforschung, die die zusammenwirkenden Ursachen eines Vorganges erkennen und scheiden will, beruht ja doch auf der Schaffung solcher Bedingungen, die jeden einzelnen Einfluß gesondert zu erkennen ermöglicht“ (Magnus-Levy⁴⁷).

Zuerst war es die Breslauer Schule, die auf die bedeutende Einwirkung eines bestimmten Nährstoffes — des Fettes — auf den Aschenstoffwechsel gelegentlich ihrer Studien über die Acidose unsere Aufmerksamkeit gelenkt hat. Schon Keller³⁷) wies darauf hin, daß bei Fütterung mit fettreicher Nahrung der Quotient N:P im Urin niedriger als bei Ernährung mit abgerahmter Milch ist, daß also die relative Phosphor Ausscheidung mit dem steigenden Fettgehalt wächst, eine Angabe, die ihre volle Bestätigung durch Freund³¹) späterhin gefunden hat. Aber diese Untersuchungen, wie alle späteren der Breslauer Schule haben zumeist bereits das Gebiet der Ernährungsphysiologie verlassen, sie werden uns später beim kranken Kinde noch in ausgedehntem Maße beschäftigen. Für das gesunde Kind habe ich erst in jüngster Zeit —

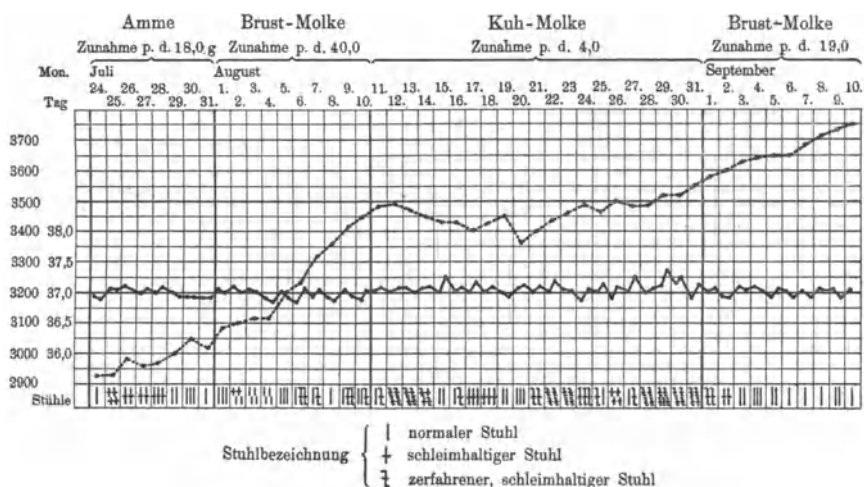
freilich unter anderen Gesichtspunkten — eine derartige Untersuchung angestellt (noch nicht publiziert), die allerdings nur mit Einschränkung physiologisch zu nennen ist, da aus besonderen Gründen nur geringe Mengen Milch ($\frac{1}{5}$ Milch) verabreicht wurde. Ich stellte die Versuche derart an, daß einer bestimmten Grunddiät (750 g $\frac{1}{5}$ Milch) große Mengen Casein und Fett, bis zum physiologischen Maximum, zugesetzt wurde und zwar in der ersten Versuchsreihe Casein und in der zweiten Casein und Fett. Es ergaben sich in diesen Versuchen innige Beziehungen zwischen den Nährstoffen, Eiweiß und Fett einerseits und den Salzen andererseits. Auf die Einfuhr der beiden organischen Komponenten stieg die Ausscheidung von Natrium, Kalium und Chlor im Kot deutlich, die des Kalks weniger deutlich, und des Phosphors gar nicht an. Umgekehrt sank entsprechend die Ausscheidung der ersteren im Urin ab (infolge der Zellneubildung), während der Phosphorgehalt des Urins einen leichten Anstieg erfuhr. Stets kam es so nur zu einer Verschiebung in der Ausscheidung der Mineralstoffe und niemals (außer bei Na_2O) im Gegensatz zum kranken Kinde zu negativen Bilanzen. Ich will die Besprechung des Wesens dieser Beziehung zwischen Nährstoffen und Salzen auf den pathologischen Teil verschieben, weil sich dort stärkere Ausschläge ergeben, die instruktiver wirken. Das eine sei jedoch hier schon hervorgehoben, daß sich auch Beziehungen des Caseins zu den Salzen aus diesem Versuche ergeben, die bisher noch nicht beobachtet worden sind.

II. Pathologischer Teil.

Salzstoffwechsel und Ernährungsstörungen.

Die tägliche Erfahrung lehrt uns, daß die Ernährungsstörungen des Säuglings mit wenigen Ausnahmen nur unter der unnatürlichen Ernährung zustande kommen, während das natürlich ernährte Kind im wesentlichen davon frei bleibt (abgesehen von der exsudativen Diathese Czernys, deren Beziehungen zum Stoffwechsel zwar gesichert, aber noch nicht klargestellt sind). Die Diskussion über die Frage, woher diese differente Wirkung zwischen Frauen- und Kuhmilch zu erklären ist, hat denn auch seit langer Zeit das Interesse aller Pädiater wachgehalten. Biedert glaubte, daß die Verschiedenheit des Caseins in beiden Milcharten als Ursache dieser ungleichen Wirkung anzusehen sei, doch haben neuere Untersuchungen dieser Anschauung die Stützen geraubt. Es scheint mir, als ob die obige Fragestellung durch Versuche, die wir im Verfolg des Ideengangs unserer Klinik in letzter Zeit im Berliner städtischen Kinderasyl machen konnten, eine gewisse Beantwortung erfährt (L. F. Meyer⁵⁰). Ernährten wir Säuglinge, die sich in der Rekonvaleszenz schwerer Ernährungsstörungen befanden, mit der Molke aus Frauenmilch, dem Casein und dem Fett aus der Kuhmilch, so gediehen sie ebensogut wie bei Brustmilchernährung. Verabreichten wir ihnen nun aber die Molke der Kuhmilch, das Casein

und das Fett der Frauenmilch, so acquirierten sie wiederum mehr oder weniger schwere Ernährungsstörungen. Wir mußten daraus schließen, daß die Hauptdifferenz in der Wirkung beider Milcharten in der Verschiedenheit beider Molken ihren Grund hat. Und wenn es auch heute noch nicht möglich ist, mit Sicherheit die Komponente der Molke anzugeben, die diese verschiedenartige Wirkung verursacht, so spricht doch vieles dafür, und ich stehe nicht an, das auszusprechen, daß die verschiedenartige Zusammensetzung beider Molken an Mineralstoffen die ungleiche Wertigkeit bedingt, eine Anschauung, der sich neuerdings auch Langstein⁴⁵⁾ anschließt, während Pfaundler in seinen jüngst erschienenen Arbeiten die Unterschiede in biologischer Richtung vermutet. Die Molke — das Milieu, in der die Nährstoffe der Milch zugeführt werden — ist in der Frauenmilch viel weniger konzentriert



und in andersartiger organischer Verbindung enthalten als in der Kuhmilch. Nun wissen wir aus den Studien Jacques Löbs, in welcher phänomenaler Weise das Leben der tierischen Zelle von der Konzentration des umgebenden Salzmilieus abhängt: so zwar, daß schon kleinste Verschiebungen und Konzentrationsänderungen der Mineralbestandteile das Leben der Zelle auslöschen können. Wäre es nun nicht möglich, daß die Darmepithelzelle des jungen Säuglings, die die Verdauung und Assimilation der Nährstoffe einzuleiten hat, ihre Funktion glatt und ungestört vollzieht, wenn sie von der adäquaten Salzlösung der Frauenmilch umspült wird, aber ungleich schwieriger arbeitet, wenn die aphysiologische Salzlösung der Kuhmilch auf sie einwirkt? Ich will hier dieser Frage, deren Erörterung sich auf hypothetischen Bahnen bewegen müßte, nicht nachgehen, so verlockend die Perspektive auch ist! Jedenfalls geben diese Versuche schon heute einigen Aufschluß

darüber, wieso es kommt, daß bei der Kuhmilchernährung eine so große Anzahl der Kinder Störungen erleidet.

Während sich aber diese Studien über die Beziehungen des Aschenstoffwechsels zu der Pathogenese der Ernährungsstörung erst in den Anfängen befinden, sind die Beziehungen bei vorhandener Ernährungsstörung, dank der intensiven Arbeit des letzten Dezenniums, besonders von seiten der Breslauer Schule zum gesicherten Besitzstand unserer Wissenschaft geworden.

Eine einfache klinische Beobachtung zeigt diese Beziehungen aufs deutlichste. Verabreichen wir einem Kinde die Nährstoffe der Milch (Fett, Eiweiß, Zucker) ohne Zufügung von Salzen, so sehen wir die

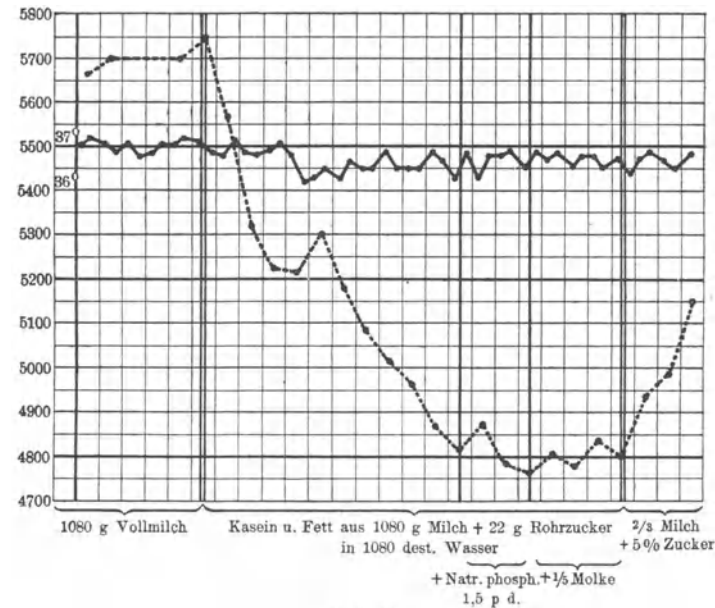


Abb. 2.

Gewichtskurve des Kindes sich in steilen Stürzen nach abwärts bewegen; die erneute Zuführung der Milchsätze bringt prompt das Gewicht wiederum zum Aufstieg. *)

Salzzufuhr und Gewicht stehen also in innigsten Wechselbeziehungen, eine Tatsache, die uns von der Pathologie des Erwachsenen ja längst geläufig ist. Stillstände und Stürze des Gewichtes sind aber die markantesten Symptome der Ernährungsstörung und machen uns darum schon in grober klinischer Beobachtung Beziehungen der Störung der Ernährung zum Aschenstoffwechsel wahrscheinlich; und was uns durch die einfache klinische Beobachtung nahegelegt wurde, das bestätigte die nunmehr zu besprechende exakte Stoffwechselforschung aufs glänzendste.

*) Es sei bemerkt, daß bereits durch eine tägliche Gabe von 1,5 g Natr. phosphor. das Gewicht zum Stillstand kam.

Bevor wir auf den Aschenstoffwechsel bei Ernährungsstörungen eingehen ist es notwendig, in klinischem Sinne den Zustand des Kindes zu umgrenzen. Ich will deshalb zunächst — den Finkelsteinschen²⁶⁾ Darlegungen folgend — einen Überblick über die Gesamtheit der Ernährungsstörungen bei dem künstlich genährten Kinde geben. Als Ernährungsstörungen fassen wir nach Finkelstein diejenigen Zustände auf, „die mit Ausschluß alles irgendwie Fremdartigen nur solche Merkmale aufweisen, die sich durch die bloße Annahme eines gestörten Ablaufes des Ernährungsvorganges erklären lassen“.

Klinische Schilderung der Ernährungsstörung.

Die Ernährungsstörung findet ihren Ausdruck in der Herabsetzung der Toleranzbreite in qualitativer und quantitativer Hinsicht gegenüber Abänderungen in der Ernährungsweise. Während das gesunde Kind die verschiedenen Milchmischungen, sowohl konzentrierter wie wenig konzentrierter, sowohl die mit Zucker als die mit Fett angereicherten Mischungen mit positiver Bilanz zu dissimilieren und zu assimilieren versteht, verliert das kranke Kind diese Fähigkeit. Die Nahrungsstoffe, die es sich nutzbar machen kann sind beschränkt und auch ihre Quantität karg bemessen. Schließlich kommt es zu einem Zustand, in dem die Toleranz immer mehr sinkt und bis zum Nullpunkt gelangt, d. h. auf jede Zufuhr von Nahrung folgt schwere Störung, die das Leben des Kindes bedroht. Auf diese Weise gibt es nur eine Ernährungsstörung *κατ' ἐξοχήν*, die sich in vier verschiedenen Stadien dokumentiert, verschieden graduell nach der Schwere, aber häufig durch Übergänge miteinander verbunden. Der Unterschied zwischen der leichten und schweren Störung ist im wesentlichen durch das Verhalten des Körpergewichtes ausgedrückt, das in den ersten Stadien annähernd gewahrt bleibt, während es in den letzten in jäher Weise zu einem Verlust an Körpermasse kommt. Ich gebe zunächst eine schematische Übersicht über die 4 Stadien.

1. Das Stadium der Bilanzstörung. Der einfache Ausdruck dieser Störung ist, daß das Kind bei gewöhnlicher Milchmischung nicht mehr zunimmt und der Organismus einen Teil seiner physiologischen Qualitäten verliert (Turgor, Farbe usw.). Versuchen wir die Milch in ihrer Gesamtquantität zu erhöhen, so resultiert nun nicht vermehrter Anstieg (normale Reaktion), sondern die Gewichtskurve bleibt flach oder sinkt sogar langsam (paradoxe Reaktion). Meistenteils tritt diese Störung bei Kindern in die Erscheinung, die lange Zeit mit Milch ernährt wurden und nun das Fett der Milch nicht mehr verwerten können (Czerny). Die eingetretene Ernährungsstörung läßt sich durch eine Herabsetzung oder Elimination des Fettes in der Nahrung und Ersatz desselben durch Kohlenhydrat in günstigem Sinne beeinflussen.

Ein anderer bei uns nicht häufiger Teil dieser Kinder zeigt in seiner Anamnese eine kürzere oder längere Ernährung mit vorwiegend Kohlenhydraten (Mehl) und wenig oder keiner Milch. Eine Nahrung, die an sich unzureichend ist, weil ihr wichtige Nährstoffe mangeln.

Empirisch wissen wir, daß die Heilung des dadurch gesetzten Nährschadens durch Ernährung mit Milchverdünnungen herbeigeführt werden kann.

2. Stadium dyspepticum. Dieses Stadium ergibt sich besonders häufig und leicht bei Kindern, die sich bereits in dem ersterwähnten Stadium befanden. Die Toleranz ist hier eine beschränkte, bei kleinen Nahrungsmengen bleibt zwar das Kind frei von sichtbaren Krankheits-symptomen, sobald aber die Kost das gewöhnliche Maß erreicht, erfolgen pathologisch beschaffene und vermehrte Stuhlentleerungen (Versagung der bakterienregulierenden Kraft des Darmes), leicht unregelmäßige Temperaturbewegungen, die bis ins Fieberhafte hinübergreifen, Gewichtsstillstand oder leichte Abnahme.

3. Stadium der Dekomposition. Die Dekomposition stellt bereits eine schwere Phase der Störung dar, die sich von den leichten durch die auffallendsten Veränderungen des Gewichtes abgrenzt, ohne daß eine Verminderung der Nahrung stattgefunden hat. Auf jede Zufuhr von Nahrung, zuerst von Fett, später auch von Kohlenhydraten reagiert das Kind mit jähem Gewichtssturz, der 100 g und mehr pro Tag betragen kann. Dabei gelten als allgemeine klinische Merkmale meist blasse Farbe der Haut, Untertemperatur, unregelmäßige Atmung und Verlangsamung des Pulses. Dieses schwere Krankheitsbild kann sich stets nur allmählich entwickeln. Nachdem eine oder mehrere Dyspepsien das Kind bereits heimgesucht haben, ist auf dem Boden dieser Störung ein Nährschaden erwachsen, der den Zellbestand für die Dissimilation und Assimilation der Nahrung derartig untauglich macht.

Differentialdiagnostisch ist dieser Zustand durch die Anamnese von einer Inanition zu unterscheiden, mit der er klinisch vieles gemeinsam hat, da auch die chronische Inanition die Toleranzgrenze für die Nahrung derart sinken lassen kann, daß Nahrungszufuhr nun schwere Stoffwechselstörungen auslöst (Hofmeister³⁶, Glykosurie nach Zuckereinfuhr in normalen Dosen beim Hunger; L. F. Meyer⁵¹, Ernährungsstörung bei der Pylorusstenose).

4. Das Stadium der Intoxikation, das aus der Bilanzstörung oder dem Stadium dyspepticum hervorzugehen pflegt, wenn der Zuckergehalt der Nahrung die Toleranz des Kindes erheblich überschreitet. Es folgen schwere Gewichtsstürze, hohe Temperaturerhebungen, Durchfälle, Leukocytose, Zuckerausscheidung im Urin (bei zuckerreicher Ernährung), und endlich als strikte Unterscheidung von den übrigen klinischen Bildern eine Bewußtseinsstörung, die sich in mehr oder minder starker Benommenheit ausdrückt. Die Intoxikation ist danach identisch mit dem Enterokataarrh oder der Cholera infantum der älteren Nomenklatur.

Der Salzstoffwechsel in der „Bilanzstörung“ und der „Dekomposition“.

Schon in rein klinischer Beziehung fallen bei der Bilanzstörung einige Merkmale ins Auge, die für eine Alteration des Salz-

stoffwechsels sprechen. Während die Zunahme eines gesunden Säuglings stetig und regelmäßig sich vollzieht, zeigt die Kurve des durch Milchernährung geschädigten Kindes (Milchnährschaden) einen eigentümlich zickzacklinigen Verlauf. Häufig nach jähen Anstiegen erfolgen ebensolche Abstiege des Gewichtes. Und diese erheblichen Exkursionen der Kurve lassen sich nur als Schwankungen im Wasserhaushalt deuten. Denn die Ausschläge sind häufig viel zu groß, als daß man sie ausschließlich als einen Verlust organischen Materials deuten könnte. Man muß vielmehr daran denken, daß hier abwechselnd Wasser im Überschuß angesetzt und abgegeben wird.

Besonders deutlich sind solche Gewichtsausschläge in den ersten Tagen nach einer Diätänderung ausgeprägt (W. Freund³⁰). Gibt man einem Kinde, das bis dahin Brustmilch oder eine einfache Kuhmilch-wasserverdünnung erhalten hatte, eine salzreiche Nahrung (Vollmilch oder Buttermilch, die allerdings auch zuckerreich ist), so beobachtet man in den ersten Tagen nach diesem Nahrungswechsel einen steilen Aufstieg des Gewichtes, so steil, daß der Gedanke, es könnte sich um echte Substanzanbildung handeln, ganz sicher auszuschließen ist. Die ebenso steile Zunahme bei kohlenhydratreicher salzärmerer Nahrung (Malzsuppe) wird später erörtert werden (cf. S. 345). Nach einigen Tagen ist diese schroffe Zunahme beendet; nun verläuft die Gewichtskurve in ihrem Niveau verschoben wieder ebenso flach wie vor der Diätänderung oder mit kleinen kontinuierlichen Zunahmen weiter.

Das umgekehrte Verhalten ist beim Wechsel der Nahrung von der salzreichen zu der salzarmen Nahrung zu konstatieren. Freund hat in solchen Fällen Bilanzen des Harn- und Kotwassers, des Stickstoffs, des Chlors und einmal der Alkalien ausgeführt. Aus ihnen ergibt sich, daß starke Zunahmen Hand in Hand mit relativ geringer, starke Abnahmen mit relativ hoher Wasserabgabe durch Urin und Kot einhergehen, und zwar scheinen sich die entscheidenden Schwankungen in der Ausscheidung des Harnwassers zu vollziehen, so zwar, daß schroffe Körpergewichtsveränderungen im umgekehrten Verhältnis zu den entsprechenden Veränderungen in der Urinmenge stehen; steigt das Gewicht, so fällt das Urinwasser und umgekehrt. Freilich wäre dieser Beweis für die Schwankungen im Wassergehalt erst dann stringent, wenn vollkommene Stoffwechselversuche, die auch das durch Haut und Lungen abgegebene Wasser berücksichtigen, ihn erwiesen. Weiterhin glaubt Freund, daß mit der Zunahme an Wasser ein entsprechender Ansatz anorganischer Bestandteile stattfindet. Und in der Tat zeigen einige der von ihm untersuchten Fälle dabei eine Retention größerer Mengen von Chlor und Alkalien (geringe Retention von Phosphor, die annähernd mit dem Stickstoff parallel läuft). Es wäre demnach die unverhältnismäßig große Körpergewichtszunahme als eine Zunahme an Wasser, und mit ihm Chlor und Alkalien erklärt. Es darf aber nicht verschwiegen werden,

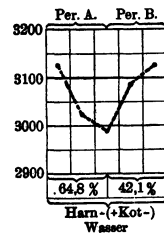


Abb. 3.

daß nicht alle Fälle Freunds derartig eindeutige Bilanzen aufweisen. Nicht alle Fälle mit starker Zunahme gehen mit beträchtlicherer Salzretention als vorher einher, ja es findet sich auch ein Fall unter ihnen mit bedeutender Gewichtsabnahme, ohne daß die Chlorbilanz dadurch vermindert ist. Es bleibt darum — wenn auch ein gleichzeitiges Plus an Wasser und Salzen und umgekehrt die Regel ist — die Frage offen, ob der Organismus nicht auch ohne entsprechende Veränderung im Salzbestand wasserärmer und -reicher werden kann, eine Frage, die für das quantitativ und in osmotischer Hinsicht im Vordergrund stehende Na Cl beim gesunden erwachsenen Menschen nach dem bisherigen Stand der Forschung verneint werden muß. Zur Klärung dieser wichtigen Frage sind unbedingt weitere vollkommene Stoffwechselversuche erforderlich.

Trotz des zickzackförmigen Verlaufes der Gewichtskurve kommt es beim bilanzgestörten Kinde nicht zur dauernden Gewichtszunahme, solange die Schädigung durch die Milch, oder strikter durch das Fett in der Milch vorherrschend bleibt. Kann der exakte Aschenstoffwechsel für dieses Phänomen uns eine Erklärung bieten? Die Untersuchung dieser Frage geschieht am besten in einem Stadium, in dem der Organismus schon mit sinnfälligeren Ausschlägen auf die schädliche Nahrungszufuhr reagiert. Ich meine, wo nicht nur Gewichtsstillstände, sondern bereits stärkere Gewichtsabnahmen einsetzen, d. i. im Stadium der Dekomposition. Die Untersuchungen, die in der Literatur vorliegen, beziehen sich auch größtenteils auf die Veränderungen des Aschenstoffwechsels, die sich in jenem Stadium erweisen lassen. Hier hat die Forschung der letzten Jahre, inauguriert von der Czernyschen Schule, uns klare und präzise Antworten gebracht. Ohne auf die historische Entwicklung dieser Frage einzugehen, die sich an Kellers³⁹⁾ Entdeckung der Erhöhung des Ammoniakkoeffizienten bei dem chronisch magendarmkranken Kinde anschließt, will ich die Einwirkung der schädlichen Fettkomponente der Nahrung auf den Aschenstoffwechsel besprechen.

Einfluß des Fettes auf den Gesamtaschenstoffwechsel.

Die Beeinflussung der Gesamtaschenbilanz nach Fetteinfuhr (Birk⁵⁾, Rothberg⁶¹⁾ ist nicht deutlich; es wechselt Ansatz und Verlust bei ganz gleichartiger Versuchsanlage, so daß in dieser Richtung kein gemeinsames Bild zu geben möglich ist. Es kann das, wie Birk richtig schreibt, „nicht wundernehmen, wo die Gesamtasche aus acht oder noch mehr einzelnen Mineralbestandteilen sich zusammensetzt“.

Einfluß des Fettes auf den Basenstoffwechsel.

Die ersten diesbezüglichen Untersuchungen wurden von Steinitz⁷¹⁾ ausgeführt. Sie knüpften an die Beobachtungen der Breslauer Schule an, daß beim chronisch magendarmkranken Kinde der Ammoniakkoeffizient im Harn besonders nach Fettdarreichung erhöht ist. Zur Erklärung dieser Erscheinung hatte man anfänglich eine Vermehrung

der organischen Säuren in Harn supponiert (echte Acidose). Da aber organische Säuren nicht nachgewiesen werden konnten, bemühte sich die Breslauer Schule auf anderem Wege, das Zustandekommen der Ammoniakvermehrung zu erklären. Und es gelang Steinitz in schöner Weise, durch seine Untersuchungen des Alkalistoffwechsels, die Ammoniakvermehrung zu erklären. Sie ist eine Folge der Entziehung großer Mengen von Basen im Kot. Die basischen Bestandteile, die im Harn zur Neutralisation der Säuren notwendig sind, werden durch Ammoniak ersetzt. In toto findet dabei ein Verlust (Alkalopenie Pfaunders) an Alkalien statt und dieser steht für uns jetzt im Vordergrund.

Steinitz verfütterte fettreiche Gemische an chronisch ernährungsgestörte Kinder, die sämtlich auf die kalorisch reicher gemachte Nahrung mit einer mehr oder minder starken Abnahme, also in der für die Dekomposition typischen Weise, reagierten. So z. B. sank bei dem Kinde, dessen Tabelle ich anführe, das Gewicht von 3450 auf 3150 in 3 Tagen.

Die folgende Tabelle zeigt die Verschiebungen in der Alkalibilanz nach Steinitz:

	Milchversuch	Sahneversuch
Gesamtalkalien :		
Einfuhr	3,321	2,289
Urin-Ausfuhr	0,7056	0,2205
Kot-Ausfuhr	1,745	4,07
Bilanz	+ 0,8704	- 2,0015
K als K Cl. berechnet :		
Einfuhr	2,232	1,507
Urin-Ausfuhr	0,664	0,1921
Kot-Ausfuhr	1,401	1,86
Bilanz	+ 0,167	- 0,5451
Na als Na Cl. berechnet :		
Einfuhr	1,089	0,782
Urin-Ausfuhr	0,0416	0,0284
Kot-Ausfuhr	0,344	2,21
Bilanz eines 3tägigen Versuchs	+ 0,7034	- 1,4564

Während sich bei einfacher Milchernährung eine positive Bilanz der Alkalien findet, kommt bei der Sahnedarreichung eine negative Bilanz der Alkalien und besonders des Natriums zustande und zwar erfolgt die Mehrausscheidung ausschließlich durch den Stuhl, während die Elimination im Urin beträchtlich sinkt. Ganz anders lagen diese Verhältnisse beim normalen Kind. Zwar erfolgt auch hier auf die Fettsanreicherung der Nahrung eine Vermehrung der Alkaliauscheidung, aber derart gering, daß es niemals zur negativen Gesamtbilanz, sondern nur zu einer Verschiebung in der Ausscheidung kommt. Der Grund dieses wichtigen Unterschiedes liegt in den eigenartigen

Verhältnissen der Stuhlbildung beim kranken Kinde begründet und soll nach Schilderung des Stoffwechsels der Erdalkalien besprochen werden.

Die Veränderungen, die der Stoffwechsel der Erdalkalien erfährt, sind erst ganz neuerdings von Birk⁵⁾ (MgO) und Rothberg (CaO)⁶¹⁾ festgestellt worden. Auch deren Resultate sind ganz eindeutig; sie werden am besten durch die Wiedergabe eines untersuchten Falles illustriert, dem sich die anderen Fälle analog anschließen. Die Autoren, die an den gleichen Kindern, der eine Ca, der andere Mg untersuchten, verfütterten in den einen Versuchen beim chronisch kranken Kinde Magermilch und in dem anderen Vollmilch. Auch hier ergab sich dann auf die Zulage von Fett in der Nahrung die bekannte paradoxe Reaktion, wie wir sie beim kranken Kinde zu sehen gewohnt sind. Das Gewicht sank bei der kalorisch höheren fettreichen Vollmilch (im angeführten Falle um 50 g in 3 Tagen) und stieg bei Magermilch (74 g). Und ähnlich wie bei den Versuchen von Steinitz kommt es in dem Versuch mit fettarmer Milch zur positiven und in dem mit fettreicher Milch zur negativen Bilanz. Auch hier vollziehen sich die Verschiebungen durch eine Erhöhung der Kalkausscheidung im Kot.

Autor	Art der Nahrung		Ein- geführt	Kot	Harn	Ausgeschied. Ges.-Menge	Retent. abs.	Retent. % d. Nahrung
Rothberg	} Magermilch {	Ca O	2,5415	2,1855	0,0476	2,2331	+0,3084	13,14
Birk		Mg O	0,2938	0,2284	0,0163	0,2447	+0,0491	16,0
Rothberg	} Vollmilch {	Ca O	2,469	2,9922	0,039	3,0312	-0,5622	—
Birk		Mg O	0,2746	0,301	0,0124	0,3135	-0,0388	—

Bei 5.120 Magermilch + $\frac{1}{2}$ Teelöffel Milchzucker in 3 Tagen + 70 g.
 „ 5.160 Vollmilch — 50 g.

Freilich ist bei der den Erdalkalien eigentümlichen Eliminationsart durch den Kot und nicht durch den Harn die Entscheidung der Frage, ob die Magnesium- und Kalksalze resorbiert, den Kreislauf im Körper durchgemacht haben und dann erst im Darm ausgeschieden worden sind, oder ob sie von Anbeginn ante portas geblieben sind, durch unsere heutige Versuchsmethodik nicht strikt zu beantworten. Sicher aber ist, daß der Organismus die Fähigkeit der Retention sowohl den Alkalien als auch den alkalischen Erden gegenüber nicht verloren hat, retiniert er doch bei fettfreier Nahrung erhebliche Mengen. Die Krankheit als solche kann also die veränderte Lage nicht erklären, sondern es muß ein spezifischer Einfluß des Nahrungsfettes vorliegen, der mit Wahrscheinlichkeit seine Wirkung im Darmkanal entfaltet. Wie können wir uns nun diese Entziehung durch den Darm erklären? Wir wissen durch klinische Erfahrungen, daß es bei jenen Kindern sehr häufig zur Bildung von weißen Stuhlentleerungen kommt (Fettseifenstühle). Und in diesen Stühlen ist die Verteilung des Fettes derart verändert, daß im Gegensatz zum physiologischen nur ein geringer Teil als Neutralfett und Fettsäuren, der größte Teil aber als

Fettseifen enthalten ist. (Keller⁴⁰), Freund³¹). Zur Bildung dieser Seifen werden Alkali und besonders alkalische Erden herangezogen. Die Verschlechterung der Resorption dieser Mineralstoffe findet also auf diese Weise ihre Erklärung. Freilich ist das Symptom des Fettseifenstuhls nicht immer vorhanden, ja es fehlt häufig bei den Fällen extremster Gewichtsabnahme; möglich, daß dann dennoch eine übermäßige Säurebildung stattfindet, die sich auch in dünnen Stuhlentleerungen äußert. Es muß aber ferner in Betracht gezogen werden, ob hier vielleicht die intermediäre Vereinigung des organischen Nährstoffs mit anorganischer Materie unmöglich geworden ist oder falsche Wege geht, so daß eine Ausscheidung des Eingeführten und darüber hinaus eine negative Bilanz resultiert.

Einfluß des Fettes auf den Phosphorsäurestoffwechsel.

Daß das Fett einen Einfluß auf den Phosphorsäurestoffwechsel besonders bei dem chronisch ernährungsranken Kinde hat, war schon Keller³⁷) bei seinen umfassenden Untersuchungen des Phosphorstoffwechsels aufgefallen. Zum gesicherten Befunde wurde diese Beeinflussung durch Freund³¹) erhoben. In drei Versuchen konnte Freund auf die Zufuhr von Fett (und zwar Kuhmilchfett, Frauenmilchfett und Lebertran) hin eine bessere Resorption der Phosphorsäure konstatieren. Es erfolgte also eine geringere Ausscheidung von Phosphorsäure durch den Kot, dafür aber andererseits eine vermehrte Ausscheidung durch den Urin — insofern nicht gleichzeitig eine erhebliche Retention von Phosphor im Körper stattfand. So hob sich bei zwei Fällen die Phosphoresorption von 37,6 und 46,5% bei fettarmer Nahrung, auf 46,0 und 55,6% bei fettreicher. Entsprechend stieg die P-Ausscheidung im Urin z. B. in einer Periode der Milchernährung von 0,33 g auf 0,61 g bei Sahneernährung. Die Ursache dieser verbesserten Resorption unter fettreicher Nahrung ist nach Freund ebenfalls auf die Bildung der Fettseifenstühle zurückzuführen. Dabei kommt es, wie wir vorher gehört haben, zur Ausscheidung größerer Mengen unlöslicher Seifen im Stuhl. Ein Teil des Kalks und der Magnesia wird nun, anstatt wie vorher als Calcium- oder Magnesiumphosphat ausgeschieden zu werden, zur Seifenbildung verwendet und so der Bindung an Phosphorsäure entzogen, die ihrerseits nunmehr in Form von Alkali, resp. Ammoniaksalzen, einer vermehrten Resorption unterliegt. Es mag sein, daß die so in den Stoffwechsel übertretende Phosphorsäure, da in diesen Fällen nicht genug Alkali zur Neutralisation vorhanden ist, zu einer Vermehrung der Ammoniakausscheidung beiträgt.

Einfluß der Kohlenhydrate auf den Umsatz der alkalischen Erden.

Ebenso wie das Fett klinisch von nachteiligem Einfluß sein kann, wird in schweren Fällen durch Zugabe von Kohlenhydrat — dessen Quantität nicht so beträchtlich sein darf, daß es zur toxischen Erkrankung kommt — bisweilen eine weitere Verschlechterung des All-

gemeinbefindens, Gewichtsabfall etc. hervorgerufen. Studiert ist hier bis jetzt nur dieser Einfluß auf den Umsatz der alkalischen Erden. Mit Wahrscheinlichkeit konnten Birk⁵⁾ und Rothberg⁶¹⁾ eine Entziehung dieser Mineralstoffe, wenn auch in weit geringerem Maße als durch fettreiche Nahrung, feststellen. So sank die Kalkretention in einem Fall Rothbergs nach der Zufügung von Mehl und Zucker zu einer Magermilchdiät von 14,1⁰/₀ auf 5,2⁰/₀ und die Magnesiaretention von + 66 mg auf — 68,2 mg. Allerdings sind die Versuche beider Autoren nicht ganz eindeutig und weitere Ergebnisse nach dieser Richtung bleiben abzuwarten. So viel scheint aber heute schon sicher, daß die Kohlenhydrate die Entziehung von alkalischen Erden und wahrscheinlich auch Alkalien durch die Bildung von Fettsäuren im Darmkanal zustandebringen können. Diese Bildung von Fettsäuren kann beim kranken Kind, wie wir der Arbeit von Philips⁵⁹⁾ entnehmen, mitunter sehr intensiv sein und das fünffache der von Langstein und mir⁵³⁾ festgestellten Werte normaler Kinder betragen. So ist ein gewisser Parallelismus zwischen Fett- und Kohlenhydratwirkung vorhanden.

Beziehungen der Veränderungen des Salzstoffwechsels zur Klinik.

Die Betrachtung der also festgestellten Verschiebungen im Umsatz der Mineralstoffe läßt klare Beziehungen zur Klinik erkennen. Beginnen wir bei der Bilanzstörung, die, wie gesagt, Kinder betrifft, die mit gewöhnlichen Milchmischungen ernährt wurden und nun, einmal in ihrem Gedeihen unterbrochen, durch Steigerung der Milchmenge nicht weiter zum Ansatz gebracht werden können, dabei Fettseifenstühle entleeren und die vorher genannten klinischen Merkmale der Bilanzstörung aufweisen. Schon allein die Beobachtung am Krankenbette hatte uns empirisch gelehrt, bei solcher Störung das Fett der Nahrung herabzumindern und eventuell ganz zu eliminieren und durch isodynamische Mengen von Kohlenhydraten zu ersetzen. Aber erst jetzt nach der Erforschung des Aschenstoffwechsels vermögen wir diese Störung im Wesen zu erfassen. Das Fett wirkt darum retardierend auf den Körpergewichtsanstieg, weil es dem Organismus Mineralstoffe, die zum Aufbau neuer Gewebe erforderlich sind, entzieht. Die Entziehung der anorganischen Bestandteile geht aber wahrscheinlich bei der Bilanzstörung nicht bis zur negativen Bilanz, sondern Einfuhr und Ausfuhr bleiben sich im wesentlichen mit geringen Schwankungen nach der Plus- und Minusseite gleich. Infolgedessen kommt es zu dem für den Säugling pathologischen Körpergewichtsstillstand, der das Wesen der Bilanzstörung ausmacht. Sobald die salzentziehende Komponente, das Fett, aus der Nahrung ausgeschaltet wird, vermag der Organismus wieder eine ersprießliche Bilanz seiner anorganischen Nahrungsbestandteile zu bewerkstelligen. Und mit der positiven Salzretention, die nun eintritt, hebt sich das Körpergewicht (unter Besserung aller anderen Symptome der Bilanzstörung) wieder. Die Kenntnis dieser Vorgänge ist deshalb so außerordentlich

wertvoll, weil wir durch sie eine strikte Indikationsstellung zu geben gelernt haben. Es bedarf hier nicht des Probierens, ob diese oder jene Nahrung dem Kinde bekömmlich ist, wie es früher am Krankenbett des Säuglings Brauch und Sitte war, sondern mit der Sicherheit einer chemischen Reaktion dürfen wir hier rechnen und die Indikation zur Nahrungsänderung im oben bezeichneten Sinne stellen.

Noch deutlicher und in die Augen fallender werden die Beziehungen des Aschenstoffwechsels zum klinischen Bild, wenn wir die Störungen einen Schritt weiter, im Dekompositionszustand verfolgen. Nun werden die Bilanzen des Mineralstoffwechsels, wie wir uns überzeugt haben, negativ, und Hand in Hand damit geht ein Abfall des Körpergewichts. Der Organismus gibt Salz vom eigenen Bestand durch Einschmelzung von Gewebe oder durch Abgabe von Säften her. Das bedeutet eine Reduktion seiner Körpermasse. Die Größe der Gewichtstürze beweist, daß das zu Verlust gehende Salz den Organismus in Begleitung von Lösungswasser verlassen hat. Es resultiert daraus ein Zustand ganz ähnlich dem eingangs geschilderten, der bei einem Kinde eintrat, das mit Nährstoffen ohne jede Zufügung von Salzen ernährt wurde und dabei stets im Gewicht abnahm. — Je nach

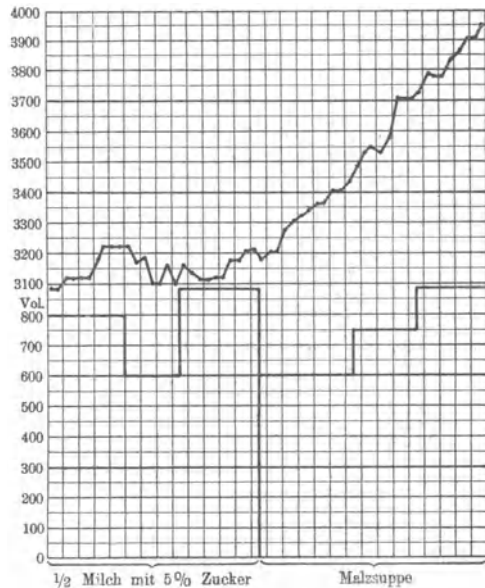


Abb. 4.

der Schwere des klinischen Bildes kann man an der Gewichtskurve selbst nun die biochemischen Vorgänge im Organismus verfolgen. Die leichten Fälle der Dekomposition nehmen bei fettreicher Nahrung ab, weil die Salzbilanz negativ ist, vermögen aber bei Entziehung des Fettes bereits ihr Körpergewicht zu wahren, und zwar trotz kalorisch geringerer Zufuhr; denn nun werden die Salze, die vorher dem Körper verloren gehen mußten, zurückgehalten und mit ihnen Wasser.

Gehen wir einen Grad weiter, so begegnen wir solchen Kranken, die auch durch Steigerung der Kohlenhydrate der Nahrung eine Salzentziehung erleiden und im Gewicht abnehmen; nur eine teilweise Ausschaltung oder Verminderung des Kohlenhydrates wird in gleicher Weise, wie wir es beim Fett gesehen haben, einen Stillstand des Gewichts bewirken können. Es scheint fast so, als ob auch das Casein in schweren Fällen eine ähnliche Wirkung entfalten kann; denn diese pflegen auch durch Magermilch in ihrem Gewichtssturz nicht

aufgehalten zu werden, während die Ausschaltung des Caseins (Molkenverabreichung) noch Gewichtsstillstand zur Folge haben kann; doch liegen dafür noch keine exakten Stoffwechselversuche vor.

Nun werden wir auch verstehen, warum gerade in jenem Krankheitsstadium so häufig die heilende Wirkung der Brustmilch vermißt wird, ja, die Frauenmilch unter Umständen geradezu deletär wirken kann. Die Brustmilch enthält nur geringe Mengen Mineralstoffe und ihre Verabfolgung muß also, wenn sie nach der salzreicheren Kuhmilch geschieht, schon beim Gesunden einen geringen Abfall des Körpergewichts herbeiführen, so lange, bis die Säfte sich auf die niedrigere Salzkonzentration eingestellt haben. Das ist physiologischerweise schon nach 2—3 Tagen der Fall. Anders aber hier!

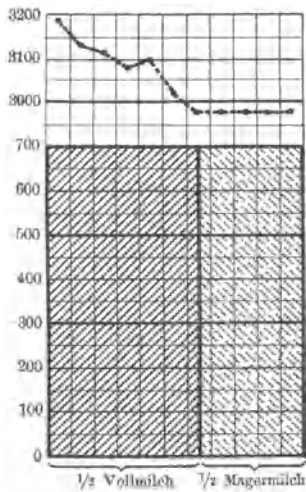


Abb. 5.

Entweder der Gewichtssturz geht rapid weiter und führt binnen kurzem zum Tode, oder aber nach mehrtägigem steilen Abfall tritt langsam eine Einbiegung der Gewichtskurve ein, und nur allmählich vollzieht sich das Stadium der Reparation, das oft erst nach wochen- und monatelangem Stillstand des Körpergewichtes die Heilung einleitet. Mir scheint, die unter Umständen schädliche Einwirkung der Brustmilch bedeutet nichts Geheimnisvolles, sondern fügt sich ganz in den Rahmen der vorher erwähnten Vorgänge. Durch Stoffwechselversuche, die ich bei Kindern in diesem Krankheitsstadium während des Überganges von Kuhmilch auf Brustmilch in letzter Zeit ausführen konnte (noch nicht publiziert), ergibt sich, daß noch acht Tage nach dem Übergang von Kuhmilch zu Brustmilch die Bilanz

der Gesamtasche negativ war, besonders durch eine Entziehung der Alkalien und Phosphor bedingt. (Der Fettreichtum der Brustmilch kommt dabei auch als alkalientziehend in Betracht.) Auf diese Weise werden dem schon vorher im Salzdefizit befindlichen Körper aufs neue Mineralstoffe entzogen. Ob der Kranke fähig ist, der erneuten Anforderung Genüge zu leisten, hängt im wesentlichen von seiner Vorgeschichte ab; je länger die Abnahme des Körpergewichts (implicite der Verlust an Salzen) schon gewährt hat, um so schwerer wird ihn eine weitere Einschränkung der Salzzufuhr treffen, bis schließlich eine weitere Abnahme mit der Erhaltung des Lebens nicht mehr vereinbar ist (nach Quest⁶⁰) nach 34% Abnahme des Gesamtkörpergewichtes).

Aber selbst in jenen extremen Fällen können wir noch die Körpergewichtskurve in dem Moment zum Stillstand, ja zum Aufstieg bringen, wenn wir die Brustmilch ihrer salzziehenden Nährstoffe entkleiden und nur Brustmilchmolke verabreichen. Dabei ergibt sich, daß die Salze der Brustmilchmolke in der Fähigkeit, die Gewichts-

kurve derart zu beeinflussen, der Kuhmilchmolke überlegen sind. Denn da, wo trotz Verabreichung der Kuhmilchmolke der Abfall unaufhaltsam vor sich geht, ist es noch möglich, durch Verfütterung von Brustmilchmolke Gewichtsstillstand, ja Aufstieg zu erzielen; es muß also wohl eine bessere Retention der Frauenmilchmolkensalze stattfinden. Freilich scheint bei diesen extremen Fällen dadurch eine Wiederherstellung nicht eingeleitet zu werden.

Die Veränderungen in der Gewichtskurve sind zwar die auffälligsten und dokumentieren klar den Zusammenhang mit dem Stoffwechsel der Aschenbestandteile, aber wir müssen bei solch abnormem Ablauf des Aschenstoffwechsels nach dem in der Einleitung dieser Arbeit Gesagten auch noch anderweitige Veränderungen im klinischen Bild erwarten. Vielleicht darf man Veränderungen des Pulsschlages, der intensive Verlangsamung erfährt (60 bis 100 gegen 120 bis 130 in der Norm) (Finkelstein) und der Temperatur, die eine Neigung zu Untertemperaturen aufweist, als Wirkung dieser abnormen Vorgänge auffassen. Es besteht in der Tat ein auffallender Zusammenhang zwischen Untertemperatur und Salzumsatz; davon konnten wir

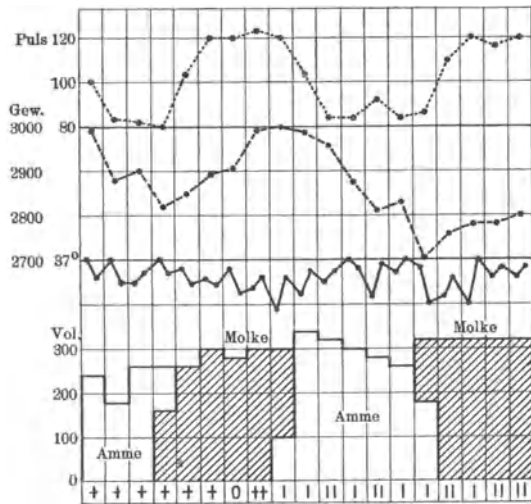


Abb. 6.

uns schon in dem vorher erwähnten Falle von experimentell salzfreier Ernährung (cf. Kurve S. 332) überzeugen. Sobald die Salze aus der Nahrung eliminiert wurden, kam es zu tiefen Körpertemperaturen, die sich in dem Moment der erneuten Salzzufuhr wieder zur Norm hoben. Auch die Herzkontraktionen hängen — das wissen wir von den Arbeiten Jacques Löbs und anderer — von der Konzentration der Salze und der Korrelation verschiedener Kationen, die bald hemmend, bald reizend auf die Herzkontraktionen wirken, ab. Erst die gleichzeitige Anwesenheit verschiedener Kationen bedingen Gleichgewichtszustände, die die physiologische Regulation der Vorgänge bewirken. Die Störung dieses Gleichgewichtszustandes durch Verlust bestimmter Kationen könnte wohl hemmend auf die Herzkontraktionen wirken und derart die Pulsverlangsamung erklären. In der Klinik konnten wir denn auch Fälle schwerster Dekomposition beobachten, bei denen durch Zuführung einfacher Salzlösungen (Mineralwasser) die Herztätigkeit sich hob und die Temperatur wieder zum normalen Niveau stieg.

Verschiebungen in der Salzkorrelation im Organismus konnten freilich bis jetzt nicht festgestellt werden. Die Blutalkaloesenz scheint, wie Berend⁴⁾ auf Grund chemischer und Pfaundler⁵⁷⁾ auf Grund physikalisch-chemischer Methodik fanden, nicht wesentlich verändert zu sein. Auch die relative Zusammensetzung der Asche des Gesamtorganismus scheint nach Steinitz⁷³⁾ nicht wesentlich von der Norm abzuweichen.

Gesamt-Aschenanalyse:

	Camerer-Söldner normal	Steinitz krank
K ₂ O	7,06	8,3
Na ₂ O	7,67	8,7
CaO	38,08	37,8
MgO	1,43	1,1
Fe ₂ O ₃	0,83	1,0
P ₂ O ₅	37,66	39,8
Cl	6,61	6,5

Ein Manko an Salzen beantwortet der Organismus also, wie Steinitz folgert, nicht mit einer einseitigen Verarmung an diesen, während im übrigen ein weiteres Wachstum stattfindet, sondern seine Zusammensetzung bleibt unverändert. Der Verlust an anorganischen Bestandteilen wird nicht durch eine Abartung der Körperzusammensetzung, sondern durch eine gleichmäßige Einschmelzung von Gewebe auszugleichen versucht. Ist dies nicht mehr möglich, so tritt in kurzer Zeit durch Aufhören physiologisch wichtiger Funktionen der Tod des Organismus ein.

Bilanzstörung und Dekomposition durch einseitige Mehlernährung (Mehlnährschaden Czernys) und Salzstoffwechsel.

Das klinische Bild des Nährschadens, der sich unter einseitiger Mehlernährung entwickelt, unterscheidet sich recht wesentlich von der Klinik des Milchnährschadens. Zunächst bieten die so ernährten Kinder eine gewisse Zeitlang ein gutes Aussehen dar, scheinbar guten Turgor, aber bereits hypertensive Zustände in der Muskulatur. Die Gewichtskurve steigt — zuweilen auffallend rapide — auf, bis schließlich durch einen geringfügigen Infekt oder durch scheinbar geringe alimentäre Störungen das Körpergewicht jäh abstürzt (nicht selten über 500 g in einem Tag bei ca. 4 kg schwerem Kinde). Solch Abstürze werden immer häufiger die Kurve des Gewichtes unterbrechen, bis schließlich das Leben erlischt. So stellt sich aber nur die Kurve der Kinder dar, die neben viel Kohlenhydrat (hauptsächlich Mehl) wenig Milch bekommen haben, während die nur mit Mehl „gepäppelten“ Kinder nach kurzem Aufstieg sehr bald in ein atrophisches Stadium kommen, indem sie sich wenig von dem Stadium der Dekomposition, das durch einseitige Milchnahrung hervorgerufen ist, unterscheiden. Für beide

Typen erschließt uns das Studium des Salz- und Wasserstoffwechsels das Verständnis.

Die Erklärung für das Verhalten der Kinder aus der ersten Gruppe liefern Beobachtungen, die bereits vor längerer Zeit in der Literatur niedergelegt sind. Bischof und Voit⁶⁾ beobachteten einen Hund, der längere Zeit mit Brot gefüttert wurde. „Als er darauf mit 1800 g Fleisch täglich gefüttert wurde, ließ er das Wasser sozusagen in Strömen fahren. Er verlor trotz der 1800 g Fleisch, von denen er 600 g ansetzte, am ersten Tage 300 g an Gewicht, gab also 900 g Wasser ab.“ Die Autoren schlossen daraus eine starke Durchtränkung des Körpers mit Wasser, die auf die Kohlenhydratnahrung vorher zurückzuführen ist. Auch der Wassergehalt von Muskel- und Gehirnschubstanz mit Brot gefütterter Katzen war 3—4⁰/₀ höher als der mit gewöhnlicher gemischter Kost ernährter Tiere. Daß diese Schwankungen im Wassergehalt nicht allein durch Zu- oder Abnahme des Fettgehaltes zu erklären sind, wie Rubner⁶²⁾ zu glauben geneigt ist, konnten die Untersuchungen von Steinitz⁷³⁾ und Weigert⁷⁵⁾ mit Sicherheit erweisen, indem sie nicht nur auf die gesamte Leibessubstanz, sondern auch auf die fettfreie Substanz ihre Berechnungen anstellten. Auch aus Weigerts Versuchen geht hervor, daß mit Kohlenhydrat gemästete Tiere wasserreicher und z. T. bei Buttermilchnahrung auch salzreicher sind als fettgemästete Organismen (cf. Tabelle). Der Salzreichtum wird von Weigert wohl mit Recht dahin gedeutet, daß zur Bindung mit dem vermehrt zurückgehaltenen Wasser eine größere Salzmenge erforderlich ist, die ihren Ausdruck in einer Vermehrung des Aschengehaltes bei einer Verminderung der Gesamttrockensubstanz findet.

Auf 100 g Leibessubstanz:

Ernährungsweise	Trockensubstanz	Atherextrakt	Asche	N
Sahne	36,46	14,47	4,23	3,02
Buttermilch	29,49	12,35	5,56	2,93

Auch auf anderem Weg ergibt sich eine Beziehung des Wassers zu den Kohlenhydraten, die bis jetzt in der Pädiatrie noch keine Erwähnung gefunden hat. Nach einer Berechnung von Zuntz⁸⁰⁾ wird Glykogen nicht wie Fett in wasserfreiem Zustand in die Zelle eingelagert, sondern mit dem 2—3fachen seines Gewichtes an Wasser.

Steigt nun durch einseitige Kohlenhydratzulage in der Nahrung der Glykogengehalt des Körpers um 10 g, so wird — wenn alles andere gleich bleibt — eine Gewichtszunahme von 30—40 g (10 g Glykogen und 20—30 g Wasser) erfolgen. In Versuchen bei Erwachsenen, bei denen große Kohlenhydratmengen der Nahrung durch äquivalente Fettmengen ersetzt werden, findet regelmäßig ein starker Gewichtsverlust statt und umgekehrt (Magnus-Levy⁴⁸⁾).

Auf diese Weise muß auch bei den Mehlkindern eine beträchtliche

Glykogenanreicherung des Organismus und daraus folgend eine Wasservermehrung zustande kommen.

Übrigens sei hier eingeschaltet, daß Weigert dem großen Wassergehalt eine eminente Bedeutung für die Herabsetzung der Widerstandskraft gegen Infektionen, wie sie ja gerade bei kohlenhydratgemästeten Säuglingen so häufig zutage tritt, beimißt. Auf Grund seiner Untersuchungen über den Wassergehalt künstlicher Nährböden⁷⁶⁾ neigt er der Annahme zu, daß einer der Faktoren, die die hohe Immunität der Brustkinder zur Folge haben, der geringe Wassergehalt des Brustkindes ist. Im Gegensatz dazu sind diejenigen künstlich genährten Säuglinge am wenigsten resistent gegen Infektionen, die durch längere Zeit in der Hauptsache oder gar ausschließlich mit Kohlenhydraten genährt wurden.

Freilich war es bisher nicht möglich, mit Sicherheit eine Erhöhung des Wassergehaltes bei dem kohlenhydratgenährten Säugling festzustellen. Die Versuche, die Steinitz und Weigert⁷⁴⁾ nach dieser Richtung unternahmen, scheiterten daran, daß die also ernährten Kinder kurz vor dem Tode enorme terminale Gewichtsabnahmen erlitten, so daß sie durch diesen Wasserverlust Verschiebungen in der chemischen Zusammensetzung erlitten. Und so werden wir, wie die Autoren selbst sagen, durch „die Analyse solcher Kinder kaum den durch den Nährschaden eventuell gesetzten Defekt aufklären“.

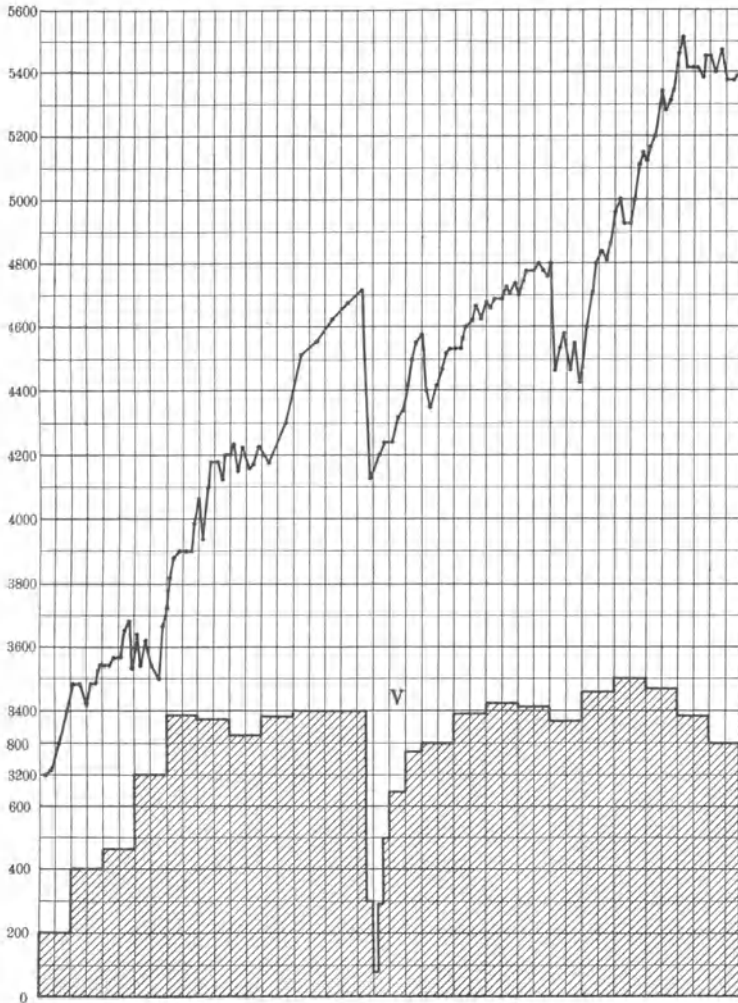
Immerhin vermag die einfache klinische Beobachtung auch für den Säugling die Gültigkeit dieser für den tierischen Organismus sichergestellten Gesetze zu erweisen. Sobald wir nämlich einem Kinde nach kohlenhydratarmer Kost (einfache Milchverdünnung) eine kohlenhydratreiche (Malzsuppe oder Buttermilch, bei der allerdings hier noch der Salzreichtum hineinspielt) verabreichen, so erhebt sich die Gewichtskurve in den ersten Tagen des Nahrungswechsels besonders bei dem chronisch ernährungsgestörten Kinde rapid; freilich folgt diesem Aufschnellen der Gewichtskurve bald wieder eine Zeit mit langsamerer Zunahme (Freund³⁰⁾. Wie bereits ausgeführt wurde, dürfen solche Zunahmen nicht in einem echten Gewebsansatz ihre Erklärung finden, es handelt sich vielmehr um eine durch die Kohlenhydratzufuhr bedingte Wasser- (und wohl auch Salz-) bindung im Säuglingskörper.

Aber diese Wasserbindung unterscheidet sich noch in einem wesentlichen Punkte von der normal stattfindenden. Die Eigenart der Bindung drückt sich darin aus, daß es besonders leicht zur Abgabe des so zurückgehaltenen Wassers kommt. Es treten, wie wir schon vorher erwähnt haben, besonders leicht in diesen Fällen schwere Gewichtsstürze ein, die dartun, daß eine abnorm lockere Bindung des Wassers im Organismus stattgefunden haben muß.

Den äußeren Anlaß für solche Gewichtsreduktionen geben meist anscheinend harmlose Diarrhöen. Die Durchfälle bei mehl- und zuckerreicher Ernährung bedingen eine erhebliche Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren im Stuhl, die, wie schon erwähnt, von Philips⁵⁹⁾ festgestellt wurde. Durch die Neutralisation der Säuren wird Salz dem

Körper entzogen, das nun in Begleitung seines Lösungswassers den Organismus verläßt und so zur Erklärung der großen Gewichtsstürze beiträgt.

Bis jetzt haben wir nun den Typus besprochen, der viel Mehl, aber immerhin noch wenig Milch zur Nahrung erhielt. Diesem steht



Gewichtskurve eines vorher lange Zeit mit Mehl ernährten Kindes mit häufigen Gewichtsstürzen.

Abb. 7.

V = Vollmilch.

nun eine glücklicherweise kleine Gruppe gegenüber, die nur mit Mehl ernährt wurde und sich bei derart kalorisch und qualitativ unzureichender Nahrung im Inanitionszustand befindet. Das Angebot der Salze, die in den Mehlen enthalten sind, genügt nicht, um den Bedarf des Körpers an Mineralstoffen zu decken. Das beweist ein Stoffwechsel-

versuch, den Blauberg⁷⁾ bei einem mit Kufeke ernährten Kinde anstellte, dessen Bilanzen ich hier anführe.

K ₂ O	Na ₂ O	CaO	MgO	F ₂ O ₃	Cl ₂	SO ₃	P ₂ O ₅	SiO ₅	Gesamt-Asche
-0,077	-0,087	-0,052	-0,027	+0,005	-0,015	-0,145	-0,054	+0,01	-0,403

Es kommt, wie wir aus der Tabelle ersehen, zu einer negativen Bilanz körperwichtiger Mineralstoffe, und zwar des CaO, MgO, SO₃, P₂O₅, K₂O und Na₂O.

Auch von Keller²²⁾ wird darauf aufmerksam gemacht, daß bei Kindern, die längere Zeit Mehlabkochungen ohne Milch und ohne Zufügung von Salz erhalten haben, sich ein Zustand hochgradigen Chlorhungers ausbilden kann, der so weit geht, daß kein Chlor mehr im Urin nachweisbar ist, ja selbst nach Zufuhr chlorhaltiger Nahrung dauert es einige Tage, bis Chlor wieder im Urin erscheint. Werden aber die Salze nicht im Organismus zurückgehalten, so muß bei den engen Beziehungen zwischen Salz und Wasser auch die Wasserretention leiden und so erklärt sich, warum wir bei diesen Kindern im Gegensatz zu dem ersten hydrämischen Typus einen atrophischen Zustand finden, der sich wenig von einer chronischen Inanition unterscheidet. Ob wir aber beim Kohlenhydratkind das Recht haben, dem pathologischen Umsatz der Mineralstoffe und des Wassers bei der Ausbildung des Nährschadens die dominierende Rolle zuzuweisen, wie wir das für den Nährschaden nach einseitiger Milchnahrung zu tun nicht anstehen, kann heute nicht entschieden werden. Es darf dabei nicht übersehen werden, daß doch eine Reihe anderer Faktoren und wahrscheinlich ebenso wichtige (der Mangel an Eiweiß, Mangel an Fett usw.), hier mitspielen, deren Bedeutung nicht unterschätzt werden darf.

Dyspepsie und Salzstoffwechsel.

Faßt man, wie bisher üblich gewesen ist, eine akute Verdauungsstörung als die Folgen endogener oder exogener Bakterientätigkeit auf, so wird man eine Förderung der Erkenntnis in der Erkrankung föglicherweise nicht von einem Studium des Aschenstoffwechsels erwarten. Durch die neuen Untersuchungen Finkelsteins²⁶⁾ ist der intime Zusammenhang zwischen Zufuhr der einzelnen Nahrungsstoffe (besonders des Zuckers) und der akuten Störungen mit Sicherheit erwiesen worden. Es darf deshalb nicht wundernehmen, wenn wir uns die Frage vorlegen, ob nicht auch Beziehungen zwischen dem Salzgehalt der Nahrung und der Pathogenese der Dyspepsie bestehen. Und diese Fragestellung ist bereits vor 30 Jahren, zu einer Zeit, in der über das Wirken der Bakterien noch wenig Sicheres bekannt war, von Zülzer⁷⁹⁾ zur Diskussion gestellt worden. „Die reine Kuhmilch bietet keinen gleichwertigen Ersatz für die Muttermilch, denn unter allen Umständen

ist in der Kuhmilch die Gesamtmasse der anorganischen Bestandteile im Verhältnis zu den stickstoffhaltigen Konstituenten größer als in der Frauenmilch. Hierdurch wird in erster Linie die Darmreizung erklärlich, welche erfahrungsgemäß leicht bei künstlich ernährten Kindern auftritt. Auch Heubner³⁴⁾ machte auf der Naturforscherversammlung zu Aachen auf die Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung aufmerksam. Und die Anschauung beider Autoren scheint durch die Molkenaustauschversuche, die ich eingangs besprochen habe, eine Stütze zu finden. Es scheint so, als ob die Salzzusammensetzung der Frauenmilch den regelrechten Ablauf der Assimilation und Dissimilation der Nährstoffe gewährleistet, während es bei der Einführung der Nährstoffe im Menstrum der Asche der Kuhmilch viel leichter dahin kommt, daß der Abbau der Nährstoffe in falsche Bahnen geleitet wird (Fettsäurebildung) und gleichzeitig die bakterienregulierende Kraft des Darmepithels versagt. Die Aufgabe fernerer Forschung muß es sein, die Rolle, die die Konzentration und Qualität der Mineralstoffe neben den anderen die akuten Störungen auslösenden Momenten spielt, zu studieren und aufzuklären. Leider sind vorläufig nur sehr dürftige Tatsachen über die Abweichungen des Aschenstoffwechsels vom Normalen während der akuten Ernährungsstörung selbst bekannt. Wir wissen nur so viel, daß die wasserreichen diarrhöischen Stühle einen stark erhöhten Chlorgehalt (nach Freund²⁹⁾ bis 0,203 NaCl in 24 Std. gegen ca. 0,01—0,03 des Normalen) aufweisen. Wahrscheinlicherweise werden dabei auch noch andere Salze eine erhöhte Ausscheidung erfahren, da beim Durchfall nicht nur reine Kochsalzlösung, sondern auch andere Salze transsudieren.

Intoxikation und Salzstoffwechsel.

Da die Intoxikation ihren Ausgangspunkt von der Dyspepsie nimmt, ja eine Dyspepsie die unerläßliche Vorbedingung zur Intoxikation bildet, gilt das, was wir über die Bedeutung der Salze bei der Pathogenese der Dyspepsie gesagt haben, auch im vollen Umfang für die Intoxikation. Da aber der Übergang der Dyspepsie in das schwere Stadium der Intoxikation nur eintritt, wenn eine zuckerreiche Nahrung verabreicht wird, so muß dem Zucker eine besondere Giftwirkung auf den vorher freilich schon geschädigten Organismus zukommen. Welcher Art die Giftwirkung ist, die die schweren toxischen Symptome hervorruft, darüber kann man bei den heutigen Stande der Forschung nur ein non liquet aussprechen.

Die Erklärungsversuche, die bis jetzt unternommen worden sind, gehen nach zwei Richtungen und berühren beide das Gebiet des Mineralstoffwechsels. Die eine Richtung nahm ihren Ausgang von den Befunden Salges,⁶⁰⁾ der die Fähigkeit des bei jener Störung oft (aber keineswegs immer, Finkelstein²⁶⁾ vorkommenden blauen Bacillus, hohe Fettsäuren in niedere zu spalten, nachwies. Und in der Tat konnte in den Stühlen dieser Kinder (L. F. Meyer und Langstein⁵³⁾ ein hoher Gehalt niederer Fettsäuren ermittelt werden. Diese Fettsäurevermehrung bewirkt, ähnlich wie beim chronisch kranken Kinde,

eine Alkalientziehung, die noch erhöht wird durch die infolge der mangelhaften Kohlenhydratverwertung und den Hunger sich einstellenden echten Acidose. Damit ist freilich noch keineswegs erlaubt, die Intoxikation als eine Wirkung einer Säurevergiftung oder Alkalientziehung aufzufassen, zumal eine Salzentziehung auf direktem Wege noch nicht bewiesen worden ist.

Man könnte nun auf der andern Seite den Intoxikationszustand auch mit einer physikalischen Wirkung des Zuckers in Verbindung bringen. Ein dahingehender Versuch hat die im Berliner Kinderasyl von Schaps⁶⁶⁾ gemachte Beobachtung zur Grundlage, daß Säuglinge auf Injektion kleinster Zuckermengen mit typischen Fieberbewegungen und Allgemeinerscheinungen reagieren, ein Phänomen, das in gleicher Weise wie durch Zucker auch durch isotonische Salzlösungen zu erzeugen ist, also beweist, daß es sich um molekulare Wirkungen handelt. Daß solche osmotische Schwankungen durch den Zucker, der zum Teil als solcher bei den so erkrankten Kindern in den Säftestrom und in den Urin übertritt, hervorgebracht werden, kann von vornherein nicht abgelehnt werden. Es gehört zu den Problemen, die Frage nach der Art der Zuckerwirkung in diesen Fällen zu klären.

Die Beobachtungen des klinischen Verlaufes einer Intoxikation zeigt uns wiederum, daß eine Störung im Wassersalzstoffwechsel sich abspielen muß. Die Intoxikation ist nämlich die Ernährungsstörung, die sich durch die rapidesten Gewichtsstürze, eintretend in kürzester Frist, auszeichnet. So habe ich Gewichtsabfälle⁵²⁾ bis 20% des Gesamtkörpergewichts in 2—3 Tagen beobachtet. Solche Gewichtsstürze können füglich nicht allein durch verschlechterte Resorption oder organische Einschmelzung erklärt werden. Vielmehr muß man auch hier an einen Verlust von Wasser und Salz denken. Exakt darüber etwas auszusagen, wäre auch hier erst durch genaue, vollkommene Stoffwechselversuche möglich. So viel geht aber schon aus einer Bilanz des Wassers in der Nahrung, im Stuhl und im Harn, die ich aufgestellt habe, hervor, daß der Wasserverlust hauptsächlich durch Ausdünstung auf dem Wege der Haut und der Lungen vor sich gehen muß. (Schluß per exclusionem.)

Vollkommene Bilanzen von Mineralstoffen liegen leider bisher noch nicht vor, nur bezüglich des Kochsalzes konnte ich während des Abfalls einmal die eine geringe negative Bilanz konstatieren (— 0,0806 in 3 Tagen).

Wenn auf die Zeit des steilen Gewichtsabfalls auch bei kleinsten Nahrungsmengen ein Stillstand, ja oft ein überraschend schneller Anstieg des Gewichtes stattfindet, so dürfte es sich auch hier nicht um echten Ansatz von Protoplasma, sondern um Wasserretention handeln, wie sie Freund³⁰⁾ für solche paradoxe Zunahme bewiesen hat. Dafür spricht, daß es häufig nicht gelingt, in den ersten Tagen der Erholung auch nur Spuren von Kochsalz im Urin nachzuweisen, die der Organismus in dieser Zeit zusammen mit dem Wasser zurückhält. Näher sind diese Verhältnisse von Freund in den Fällen studiert worden,

wo auffallend starke Gewichtszunahmen kontrastieren mit einem geringen N-Ansatz. Z. B. zeigt ein Fall von Freund eine tägliche Zunahme von 86,7 g und einen berechneten Ansatz von Körpereweiß von 12,67 g, während normalerweise eine ziemlich gute Übereinstimmung zwischen beiden Größen stattfindet, so daß die Verhältniszahlen beider nahe bei 1,0 liegt. Diese Verhältniszahl rückt nun in dem genannten Falle auf 0,2268 herab.

Mannigfach sind also die Beziehungen zwischen Ernährungsstörungen und Salzstoffwechsel. Wenn es auch der Zukunft vorbehalten bleiben muß, diese Beziehungen zu vertiefen und zu erweitern, so kann man doch schon heute mit Bestimmtheit sagen — soweit auch andere hier nicht besprochene Faktoren hineinspielen mögen —, daß das abnorme Verhalten des Salzstoffwechsels entweder die Störung bedingt oder an ihr wesentlich beteiligt ist. Und nicht nur auf die Störungen der Ernährung wird dieser Einfluß der Mineralstoffe beschränkt sein, sondern auch anderweitige Krankheitsbilder wie die Rachitis und die Tetanie dürfen wir wohl schon heute mit einer pathologischen Umsetzung der Aschenbestandteile in Zusammenhang bringen. Noch sind die Akten in dieser Forschungsrichtung nicht geschlossen! Die Zukunft hat sich neben der Erkenntnis der rein chemischen Abweichungen mit der physikalischen Wirkung der Aschenbestandteile in der Nahrung und im Organismus in physiologischen und pathologischen Zeiten zu befassen. Und wenn uns diese Forschungsrichtung zum Arbeitsproblem wird, so wird sich auch vielleicht auf dem bislang noch vielfach dunklen Gebiete der Ernährung des Säuglingsalters ein Wort Bredigs¹⁰⁾ erfüllen: „Nicht nur aus der Synthese organischer Körper, sondern auch aus der physikalisch-chemischen Dynamik winkt uns die Hoffnung zu einem besseren Verständnis mancher, wenn auch nicht aller Lebenserscheinungen.“

X. Die Acetonkörper.

Von

A. Magnus-Levy-Berlin.

Inhaltsübersicht.

Literatur	352
Kurzer historischer Überblick	357
1. Zusammengehörigkeit und Zusammenhang der Acetonkörper	357
2. Physiologische Acetonurie	359
3. Kohlenhydratkarenz und Acetonurie	361
Quantitative Verhältnisse.	
4. Umfang der Acetonkörperzerstörung bei Zufuhr der fertigen Stoffe	367
5. Die Muttersubstanzen der Acetonkörper	372
a) Aminosäuren und Fettsäuren	375
b) Eiweiß und Fett	384
c) Synthetische Bildung der Acetonkörper	386
6. Antiketogene Substanzen	386
7. Verschiedene Einflüsse (Alkalien und Säuren. Muskelarbeit usw.)	389
8. Die Frage der intermediären Acetonkörperbildung	391
9. Die Wirkung der antiketogenen Stoffe „Sekundäre Oxydation“	395
a) Antiketogene Wirkung der Zucker	395
b) Antiketogene Wirkung der Nichtzucker	397
10. Bildungsstätte der Acetonkörper	398
11. Besonderheiten der Acetonkörperausscheidung in pathologischen Zuständen	401
12. Übersicht über die diabetische Acidosis	406
Anhang. Bemerkungen zu den Methoden der Bestimmung der Acetonkörper	414

Literatur.

Bemerkung: Das Literaturverzeichnis führt nur die wichtigeren Arbeiten an, vor allem die, die prinzipielle Gesichtspunkte und gutes experimentelles Material beibringen. Eine Reihe von Zitaten, die sich auf weniger wichtige Dinge beziehen, finden sich im Text.

Verschiedene Arbeiten des gleichen Autors sind mit a, b, c usw. bezeichnet; auf diese Unterscheidung wird im Text Rücksicht genommen werden. Bei besonders wichtigen Zahlenreihen findet sich in den Anmerkungen die genaue Seitenangabe.

Auf folgende Zusammenfassungen sei hier ausdrücklich verwiesen:

Jaksch, Acetonurie usw. Monographische Darstellung, enthält die Lit. bis 1885.

Waldvogel, Die Acetonkörper, umfangreiches Buch, zahlreiche Angaben bis 1903.

Naunyn, Diabetes mellitus. Diabetische Acidosis.

Magnus-Levy, Arch. exp. Path. 42 u. 45, monographische Darstellung des Gebietes der Oxybuttersäure usw. (bis 1901).

Mohr, Autointoxikationen durch Säuren 1904.

Noorden, Handb. d. Path. 2. Aufl., 2, Diabetes mellitus, Acetonkörper.

A.

1905. Arnheim, Chloroformnarkose, Blutzuckergehalt und Acetonurie. W. klin.-ther. W. 1905, Nr. 43.
 1884. Albertoni, Acetonämie und Diabetes. Arch. f. exp. Path., 18, 1884, S. 218.
 1899. Arnold, V., Nachweis der Acetessigsäure im Harn. Wiener klin. Wochenschr., 1899, S. 541, u. Ctrb. i. Med., 21, S. 417.

B.

1905. Borchardt, L., Eiweißstoffwechsel und Acetonkörperausscheidung. Arch. f. exp. Path., 53, 1905, S. 388.
 1907. Borchardt, L., u. Lange, F., Aminosäuren u. Acetonkörperausscheidung. Hofm. Beitr., 9, 1907, S. 116.
 1906. Böniger, M., u. Mohr, L., Säurebildung im Hunger. Zeitschr. f. exp. Path., 3, 1906, S. 675.
 1906. Benedikt, u. Török, B., Der Alkohol in der Ernährung der Zuckerkranken. Zeitschr. f. klin. Med., 60, 1906, S. 328.
 1905. Brugsch, Th., Eiweißzerfall und Acidosis im extremen Hunger. Zeitschr. f. exp. Path., 1, 1905, S. 419.
 1894. Becker, Erich, Die Gefahren der Narkose für den Diabetiker. D. med. Wochenschr. 1894, S. 359, 380, 404.
 1904. Baer, J., (a) Die Acidose beim Phloridzindiabetes des Hundes. Arch. f. exp. Path., 51, 1904, S. 271.
 1905. — (b) Glykuronsäureausscheidung u. Acidose. Zeitschr. f. klin. Med., 56, 1905, S. 198.
 1906. — (c) Verhalten verschiedener Säugetierklassen bei der Kohlenhydratentziehung. Arch. f. exp. Path., 54, 1906, S. 153.
 1906. — u. Blum, L., (d) Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus I. Arch. f. exp. Path. 55, 1906, S. 89.
 1907. — (e) Abbau von Fettsäuren beim Diabetes mellitus II. Arch. f. exp. Path., 56, 1907, S. 92.
 1907. — (f) Einwirkung chemischer Substanzen auf Zuckerausscheidung und Acidosis I. Hofm. Beitr., 10, 1907, S. 80.
 1907. — (g) Einwirkung chemischer Substanzen auf Zuckerausscheidung und Acidosis II. Hofm. Beitr., 11, 1907, S. 101.
 1906. Baumgarten, A. u. Popper, A., (a) Ausscheidung von Acetonkörpern bei Erkrankungen der weibl. Genitales. Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 12, S. 334.
 1906. — Über Acetonurie beim Hund. Ctrb. Phys. 1906, S. 377 r.
 88. Baginsky, Über Acetonurie bei Kindern. Arch. f. Kinderheilkunde, 9, 1888, S. 1 nach Zitat.
 1888. (Baumann) Sakellarios. Coma diabeticum. Inaug.-Diss. Freiburg 1888. Biermer s. u. Jänicke.

E.

1905. Embden, G., u. Almagia, (a) Auftreten einer flüchtigen jodoformbildenden Substanz bei der Durchblutung der Leber. Hofm. Beitr., 6, 1905, S. 44.
 1906. — und Kalberlah, F., (b) Acetonbildung in der Leber I. Hofm. Beitr., 8, 1906, S. 120 r.
 1906. — u. Salomon, Schmidt, (c) Acetonbildung in der Leber II. Hofm. Beitr. 8, 1906, S. 129 r.
 1906. — und (Marx), (d) Abbau des Fettes im Tierkörper. Kongr. f. inn. Med. 1906, S. 474.
 1907. — (e) Zur Lehre von der Acetonurie. Kongr. f. inn. Med., 1907, S. 252.

1881. Ebstein, Drüsenepithelnekrosen bei Diabetes mellitus usw. *D. Arch. f. klin. Med.* **28**, 1881, S. 143 (s. S. 191, 202ff.).
1882. — Komplikationen des Diabetes. *D. Arch. klin. Med.*, **30**, 1882, S. 1 (s. S. 11).
1885. Ephraim, A., Zur physiologischen Acetonurie. *Dr.-Diss. Breslau* 1885.
1892. Engel, R. v., Mengenverhältnisse des Acetons unter physiolog. u. patholog. Verhältnissen. *Zeitschr. f. klin. Med.*, **20**, 1892, S. 514.

F.

1907. Folin, O., Determination of Aceton and Diacetic acid. *Journ. of biological chemistry* **3**, 1907, S. 177.
1883. Frerichs, Plötzlicher Tod und Koma bei Diabetes. *Zeitschr. f. klin. Med.*, **6**, 1883, S. 1 (vgl. S. 28).
1885. Friedländer, A., Beiträge zur Acetonurie. *Dr.-Diss. Breslau* 1886.
1908. Friedmann, E., Über eine Synthese der Acetessigsäure bei der Leberdurchblutung. *Hofm. Beitr.*, **11**, 1908, S. 202.

G.

1865. Gerhardt, C., Diabetes mellitus u. Aceton. *W. med. Presse* 1865, Nr. 28, S. 672.
1897. Geelmuyden, (a) Aceton als Stoffwechselprodukt. *Zeitschr. f. phys. Chem.*, **23**, 1892, S. 431.
1898. — (b) Über Acetonurie bei Phloridzinvergiftung. *Zeitschr. f. phys. Chem.*, **26**, 1898, S. 381.
1901. — (c) Verhalten der Acetessigsäure im Organismus des Menschen und des Hundes. *Skand. Arch. Phys.* **11**, 1901, S. 97.
1904. — (d) Acetongehalt der Organe an Coma diabeticum Verstorbenen. *Zeitschr. f. phys. Chem.* **41**, 1904, S. 128.
1904. — (e) Quantitative Bestimmung der Oxybuttersäure usw. *Upsala Läkäref* **11**, Suppl. Nr. 10, Hammarsteens Festschrift.
1905. Grünberger, V., Acetessigsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Coma diabeticum. *Contrib. i. Med.* 1905, S. 617.
1899. Gerhardt, D., u. Schlesinger, Kalk- und Magnesiaausscheidung bei Diabetes usw. *Arch. f. exp. Path.*, **42**, 1899, S. 83.
1904. Grube, K., Geheilter Fall von Coma diabeticum (NaHCO₃). *Berl. klin. Wochenschr.* 1904, S. 915 r.

H.

1903. Hagenberg, Acetonvermehrung bei Menschen nach Zufuhr niedriger Fettsäuren. *Centralbl. Stoffw.*, 1900, S. 33.
1902. — und Waldvogel, Über alimentäre Acetonurie. *Zeitschr. f. klin. Med.*, **42**, 1902, S. 442.
1885. Honigmann, G., Zur Entstehung des Acetons. *Dr.-Diss. Breslau* 1886.
1906. Halpern, M., u. Landau, A., Acetongehalt des Blutes und der Organe. *Zeitschr. f. exp. Path.*, **3**, 1906, S. 466.
- 1891/97. Hirschfeld, F., Über die Acetonurie u. d. Coma diabeticum. *Zeitschr. f. klin. Med.*, **28**, 1905, S. 176; **31**, 1897, S. 22.
1901. Herter, C. A., u. Wakemann, Acid Intoxications of diabetes in relation to Prognosis. *Journ. of exp. medicine*, **5**, 1901, S. 617.

J.

1882. Jaenicke (Biermer), Zur sogen. Acetonämie bei Diabetes. *D. Arch. f. klin. Med.*, **30**, 1882, S. 108.
1885. v. Jaksch, Über Acetonurie u. Diaceturie. *Berlin* 1885.
1901. Joslin, E. P., (a) Metabolism in diabetic coma. *J. of medical research*, **6**, 1901, S. 306.
1901. —, (b) Influence of various fats on acetone. *J. of medical research*, **12**, 1904, 433.

K.

1874. Kußmaul, Zur Lehre vom Diabetes. D. Arch. f. klin. Med., 14, 1874, S. 1.
 1889. Külz, E., (a) Über eine neue linksdrehende Säure. Zeitschr. f. Biol., 20, 1884, S. 165.
 1887. —, (b) Beiträge zur Kenntnis der aktiven β -Oxybuttersäure. Zeitschr. f. Biol., 23, 1887, S. 329.
 1898. — (Rumpf usw.), (c) Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus. Jena 1899.
 1860. Kaulich, Acetonbildung im menschlichen Organismus. Prager Vierteljahrsschr., 67, 1860, S. 58.

L.

1902. Loeb, A., Beeinflussung der diabetischen Acidosis durch das Nahrungsfett. Centralbl. f. Stoffw. 3, 1902, S. 198.
 1891. Lorenz, H., Untersuchungen über Acetonurie. Zeitschr. f. klin. Med., 19, 1891, S. 19.
 1904. Loening, K., Zur Therapie schwerer Diabetesfälle. Ther. d. Gegenwart, 1904, S. 97.

M.

1899. Magnus-Levy, (a) Die Oxybuttersäure u. d. Coma diabeticum. Arch. f. Path., 42, 1899, S. 149.
 1902. —, (b) Die Acidosis im Diabetes mellitus. Arch. f. exp. Path., 45, 1901, S. 389.
 1905. Maignon, Das normale Vorkommen von Alkohol und Aceton in den Geweben usw. C. R., 104, S. 1063 (Maly 1905, S. 571).
 1905. Meyer, L. F., Acetonurie bei den Infektionskrankheiten der Kinder. J. f. Kinderheilk., 61, 1905, S. 438.
 1905. — u. Langstein, L., Die Acidose im Kindesalter. J. f. Kinderheilk., 61, 1905, S. 454.
 1906. — —, Die Acidose des Säuglings. J. f. Kinderheilk., 63, 1906, S. 30.
 1904. Mohr, L., Diabetische und nichtdiabetische Autointoxikation durch Säuren. v. Noorden, klin. Abhandlg., Heft 4, 1904.
 1902. — u. Loeb, A., Beiträge zur Frage der diabetischen Acidosis. Centralbl. f. Stoffw. 3, 1902, S. 193.
 1884. Minkowski, O., (a) Oxybuttersäure im Harn bei Diab. mell. Arch. f. exp. Path., 18, 1884, S. 35.
 1885. —, (b) CO_2 -Gehalt des arteriellen Blutes im Fieber. Arch. f. exp. Path., 19, 1885, S. 209, s. S. 224.
 1888. —, (c) CO_2 -Gehalt des Blutes b. Diab. mell. u. d. Coma diabeticum. Mitteil. a. d. Königsb. med. Klinik 1888, 174.
 1893. —, (d) Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. Arch. f. exp. Path., 31, 1893, S. 85.
 1895. Meyer, Jul., Exp. Beiträge zur Lehre von der Acetonurie. Inaug.-Diss. Straßburg 1895.
 1898. Müller, Joh., Die Ausscheidungsstätten des Acetons usw. Arch. f. exp. Path., 40, 1898, S. 351.
 1893. Müller, Friedr., Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virch. Arch. 131, 1893, Suppl. S. 1, 22 u. 69.
 1893. Münzer und Straßer, Bedeutung der Acetessigsäure f. d. Diabetes mellitus. Arch. f. exp. Path., 32, 1892, S. 372.

N.

1904. Naunyn, Der Diabetes mellitus. 2. Aufl. Wien 1904 (1. Aufl. 1898).
 1906. Neubauer, O., Über die Wirkung des Alkohols auf die Ausscheidung der Acetonkörper. Münchener med. Wochenschr. 1906, S. 790.
 1897. Nebelthau, Beitrag zur Kenntnis der Acetonurie. Centralbl. f. klin. Med., 1897, S. 977.

1893. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels, 1. Aufl., 1893, vgl. 176.
 1907. —, Pathologie d. Stoffwechsels, 2. Aufl., 2, Diabetes mellitus, 1907, S. 69 ff.
 (Hier ausführliche Besprechung der diabetischen Acidosis.)

P.

1857. Petters, Untersuchungen über die Honigharnruhr. Prager Vierteljahrsschr. 55, 1857, S. 81.
 1902. Pavy, On the acetone series of products in connexion with diabetic coma. The Lancet, 1902, S. 64, 143, 207, 347.
 1907. Pollak, L., Abspaltung von Aceton aus acetessigsuren Salzen. Hofm. Beitr. 10, 1907, 232.

Q.

1880. Quincke, Coma diabeticum. Berliner klin. Wochenschrift, 1880, Nr. 1
 (nach Zitat).

R.

1885. Rosenfeld, G., (a) Zur Pathologie und Therapie des Diabetes. Dr.-Diss. Breslau 1885.
 1885. —, (b) Über die Entstehung des Acetons. D. med. Wochenschrift 1885, Nr. 40.
 1895. —, (c) Grundgesetze der Acetonurie. Centralbl. i. Med., 1895, 1233.
 1906. —, (d) (Reich). Fette und Kohlenhydrate. Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 29.
 1898/99. Rumpf, Th., Eiweißumsatz u. Zuckerausscheidung b. Diabetes mellitus. Berliner klin. Wochenschr. 1899, S. 185 (Vortrag vom 27. Okt. 1898).

S.

1898. Sternberg, W., Wirkung der Buttersäure und β -Oxybuttersäure. Virch. Arch. 152, 1898, S. 207.
 1898. Schwarz, L., (a) Über die Oxydation des Acetons usw. Arch. f. exp. Path., 40, 1898, S. 168.
 1900. —, (b) Über die Acetonausscheidung. 18. Kongr. f. i. Med., 1900, S. 480.
 1903. —, (c) Untersuchungen über Diabetes. Arch. f. klin. Med., 76, 1903, S. 233.
 1906. Satta, Studien über die Acetonbildung I u. II. Hofm. Beitr., 6, 1906, S. 1 u. 376.
 1883. Stadelmann, E., (a) Ammoniakausscheidung beim Diab. mell. und Coma diabeticum. Arch. f. exp. Path., 17, 1883, S. 419.
 1885. —, (b) Behandlung des Diabetes mellitus usw. Arch. f. klin. Med., 37, 1885, S. 580.
 1886. —, (c) Behandlung gewisser Formen von Diab. mell. mit Alkalien. Arch. f. klin. Med., 38, 1886, S. 302.
 1900. Strauß, H., und H. Phillipsohn, Ausscheidung enterogener Zersetzungsprodukte. Zeitschr. f. klin. Med., 40, 1900, S. 369, s. S. 397 ff.
 1902. Stoltz, Die Acetonurie in der Schwangerschaft usw. Arch. f. Gyn. 65, 1902, S. 531.
 1886. Stumpf, Über puerperale Eclampsie. 1. Kongr. d. deutsch. Ges. f. Gyn. 1886, S. 169, nach Zitat.
 1889. Schrack, Über Acetonurie und Diaceturie bei Kindern. Journ. f. Kinderheilk. 29, 1889, S. 411, nach Zitat.

T.

1881. Tollens, Über d. m. Eisenchlorid rotfärbenden Harne. Liebigs Ann. 209, 1881, S. 30.

W.

1894. Weintraud, (a) Ausscheidung von Aceton, Diacet- u. Oxybuttersäure im Diab. mell. Arch. f. exp. Path., 34, 1894, S. 169.

1894. Weintraud, (b) Beziehungen der Lävulinsäure zur Acetonurie. Arch. f. exp. Path., **34**, 1894, S. 367.
1899. Waldvogel, Zur Lehre von der Acetonurie. Zeitschr. f. klin. Med., **38**, 1899, S. 506.
1903. — Die Acetonkörper. Stuttgart 1903.
1902. — u. Hagenberg, Über alimentäre Acetonurie. Zeitschr. f. klin. Med., **42**, 1902, S. 443.
1886. Wolpe, H., Über die Oxybuttersäure des diabetischen Harns. Arch. f. exp. Path., **21**, 1886, S. 138.

Z.

1898. Zeehuysen, Acidosis bei Diabetes mellitus usw. Geneeskunde Bladen 1899, S. 107. Holländ. Autoreferat in Maly 1899, S. 825.

Kurzer historischer Überblick.

Entdeckung des Acetons im diabetischen Urin durch Petters 1857, der Acetessigsäure durch C. Gerhardt 1865 (als Acetessigsäure erkannt von Tollens 1881), der β -Oxybuttersäure durch Stadelmann (a), Minkowski (a) und E. Külz (a) 1883.

Erste Forschungsperiode: Beschäftigung mit der Frage nach einem ätiologischen Zusammenhang zwischen Acetonämie und Intoxikation im allgemeinen (ältere Prager Schule), dem Coma diabeticum im besonderen. (Kußmaul, Frerichs usw.) Als Muttersubstanz gelten die Kohlenhydrate.

Zweite Periode: Frage nach den Bedingungen des Auftretens der Acetonurie: Kohlenhydratkarenz als deren Veranlassung erkannt beim Diabetes von Ebstein und Biermer-Jänicke; beim gesunden Menschen von G. Rosenfeld (a) 1885/86. — Entdeckung der β -Oxybuttersäure; das Coma diabeticum eine Säureintoxikation: Stadelmann. — Ausbau der Lehre von der diabetischen Acidosis durch Naunyns Schule. — Als Muttersubstanz des Acetons gilt das Eiweiß (v. Jaksch); und zwar nach Rosenfeld-Honigmann, v. Noorden (a) nur das zerfallende Körpereweiß. Daß auch ohne Eiweißverluste Acetonurie auftreten kann, wurde von F. Hirschfeld 1893/95, Weintraud (a) 1894 nachgewiesen; an der Herkunft des Acetons aus dem Eiweiß im allgemeinen wurde trotzdem festgehalten.

Dritte Periode: Als hauptsächliche oder alleinige Muttersubstanz der Acetonkörper werden die Fette proklamiert: Rumpf, Geelmuyden (a, b), Magnus-Levy (a, b), Schwarz. Beginn der detail-chemischen Forschung: systematische Zufuhr einzelner Fettsäuren, L. Schwarz. — Quantitativer Ausbau und Durchführung der Lehre von der diabetischen Acidosis und der Säureintoxikation: Magnus-Levy. Die Oxybuttersäure tritt für die rechnerische Betrachtung und das Experiment in den Vordergrund.

Vierte Periode: Spezielle Forschung über Bildungsmodus und Bildungsmöglichkeiten der Acetonkörper: systematische Versuche mit Aminosäuren und zahlreichen Fettsäuren: G. Embden, Baer und Blum. Neben dem Fett kommt auch das Eiweiß (ohne Rücksicht auf seine Herkunft aus dem Körper oder der Nahrung) als Muttersubstanz der Acetonkörper wieder zur Geltung.

1. Zusammenhang der Acetonkörper.

Im Körper entsteht aus β -Oxybuttersäure Acetessigsäure, und aus dieser das Aceton (Minkowski¹⁾ u. a.). (Genauerer siehe S. 367.)

Schon im normalen Zustand scheidet der Mensch geringe Mengen Aceton im Harn und in der Atemluft aus; doch wird von einer

¹⁾ Minkowski (d) Arch. exp. Path., **31**, S. 181.

Acetonurie, ebenso wie von einer Glykosurie, gewöhnlich erst dann gesprochen, wenn die Ausscheidung die physiologischen Werte übertrifft. Tritt eine solche Steigerung ein, so sollte nach der bisher geltenden Lehre zunächst das Aceton an Menge zunehmen, und dann erst die Acetessigsäure auftreten. Diese auf die gewöhnlichen Farbenreaktionen der beiden Substanzen gestützte, schon früher auf Grund feinerer Reaktion von Arnold u. a. bekämpfte Annahme, kann nicht mehr als richtig gelten; nach neueren Arbeiten, die die (annähernde) quantitative Bestimmung der zwei Körper nebeneinander gestatten (G. Embden,¹⁾ Folin*), ist sicher der größte Teil des Acetons, vielleicht alles,**) als Acetessigsäure im Harn vorhanden. Die Acetonurie ist im wesentlichen eine Diaceturie.***) Somit besteht die aus anderen Gründen schon früher vielfach geübte Umrechnung des Acetons auf die Acetessigsäure oder auf die Oxybuttersäure, deren unmittelbare Vorstufe, auch sachlich durchaus zu Recht.†)

Aus den Befunden im Urin darf man wohl unbedenklich den Rückschluß ziehen, daß auch im normalen und im pathologischen Blut das Aceton gänzlich oder zum überwiegenden Teil als Acetessigsäure enthalten ist. (Für Durchblutungsversuche an der überlebenden Leber ist das auch durch Embden nachgewiesen, vgl. w. u. S. 376.) Daß aus der Acetessigsäure in den Lungen so leicht Aceton frei wird und abdunstet, kann möglicherweise mit gewissen Säuerungsvorgängen in der Lunge in Zusammenhang gebracht werden, die ja Bohr auch für die Ausscheidung der Kohlensäure in diesem Organ eine wichtige Rolle spielen läßt.

Im normalen Harn scheint β -Oxybuttersäure nicht vorzukommen. Gleich Geelmuyden habe auch ich sie bei Verarbeitung großer Urinmengen nicht nachweisen können. Da aber der Nachweis kleinster Mengen in dem Gemisch der ätherlöslichen Säuren des Urins mit großen Schwierigkeiten verknüpft ist, so ist das Vorhandensein von Spuren Oxybuttersäure auch im normalen Harn nicht mit voller Sicherheit auszuschließen.

Da wo die Ausscheidung der Acetonkörper, die „Oxybuttersäureacidosis“, große Werte erreicht, tritt die Acetessigsäure des Harnes und

*) Übrigens haben schon frühere Forscher, u. a. L. Schwarz, die gleiche Methode — Absaugen des praeformierten Acetons durch einen Luftstrom aus dem nicht erwärmten Urin — angewandt, jedoch ohne sie zu systematischer Prüfung zu verwerten.

**) Ob das der Fall ist oder nicht, wäre durch Untersuchungen am frisch-gelassenen Harn zu entscheiden; im 24stündigen Sammelurin kann schon eine Zersetzung der Acetessigsäure stattgefunden haben.

***) Diese Lehre findet eine weitere sehr wichtige Stütze in dem Nachweis, daß einverleibtes Aceton, selbst wenn es in großen Mengen im Blut kreist, nur schwierig und in sehr kleinen Beträgen in den Harn übergeht (L. Schwarz u. a.); s. w. u. S. 370.

†) „Gesamtacetonkörper als Oxybuttersäure berechnet.“ 100 Aceton entsprechen 176 Acetessigsäure oder 179 Oxybuttersäure; 100 Acetessigsäure = 102 Oxybuttersäure.

¹⁾ G. Embden (e) Congr. i. Med., 1907, S. 252.

das Aceton der Ausatemluft weit zurück gegen die Oxybuttersäure; z. B. in einem Fall von Coma diabeticum 23,6 g Acetessigsäure gegen 119 g Oxybuttersäure (Magnus-Levy¹). Bei größeren Mengen der ersteren fehlt Oxybuttersäure nie*); gegenteilige Angaben, die noch immer wieder auftauchen, beruhen auf mangelhafter Analyse. Dagegen scheint in seltenen Fällen das Umgekehrte vorzukommen: Vorhandensein großer, ja riesiger Mengen Oxybuttersäure bei Abwesenheit von Aceton und Acetessigsäure (Stadelmann²) u. a.). Recht häufig geht eine Zu- oder Abnahme der Acetessigsäure mit einer gleichsinnigen Veränderung der Oxybuttersäure einher; daher hat die spätere Forschung über Oxybuttersäure vieles bestätigen können, was die Arbeiten über Acetonurie und Diaceturie festgestellt hatten. Aber ein konstanter Parallelismus zwischen dem Gange der Aceton- und der Oxybuttersäureausscheidung ist nicht vorhanden. Es ist daher heute nicht mehr erlaubt, aus Bestimmungen des Acetons allein die Gesetze des Acetonkörperumsatzes abzuleiten. Aber auch gegen einen Teil der Arbeiten, in denen die Oxybuttersäure berücksichtigt ist, muß hinsichtlich der Zahlenangaben und der daraus gezogenen Schlüsse Einspruch erhoben werden; es liegen leider eine ganze Reihe unzuverlässiger Angaben vor, die die Erkenntnis trüben. Kritik im einzelnen zu üben, ist freilich nur an wenigen Stellen dieser Abhandlung möglich.

2. Physiologische Acetonurie.

Die normale Ausscheidung von Aceton im Urin beträgt bei gesunden Personen, die gemischte Kost genießen, 1—2—3 cg, gelegentlich angeblich sogar noch mehr (v. Jaksch, Engel, F. Hirschfeld,³) G. Rosenfeld u. a.). Wahrscheinlich aber hat Rosenfeld⁴) mit seiner Behauptung recht, daß Werte über 1,5 cg bei voller gemischter Kost nicht mehr ganz normal sind.

Für die Atemluft geben J. Müller 55 mg (30—80), L. Schwarz⁵) 113 mg Aceton als Tagesmittel an. Borchardt und Lange fanden weniger, nämlich am ersten Tage einer Kohlenhydratkarenz, wo also schon eine gewisse Zunahme zu erwarten gewesen wäre, meistens nur 20—30 mg Aceton. Waldvogel⁶) und Schwarz haben es zuweilen

*) Für diese Behauptung stütze ich mich auf viele hundert eigener Analysen der Urine von ungefähr 40 Diabetikern und 12—15 nichtzuckerkranken Menschen, ferner auf Sandmeyer (s. Külz, klin. Erfahrn., 1899, S. 445), dem in 8jähriger Tätigkeit, in Külz großer Klientel, kein Fall vorgekommen ist, bei dem der Nachweis von Crotonsäure mißlungen wäre, wenn längere Zeit stärkere Fe_2Cl_3 -Reaktion bestanden hatte, usw. (vgl. S. 412).

¹) Magnus-Levy (a) Arch. exp. Path., 42, S. 183.

²) Stadelmann (a) Arch. exp. Path. 17, Fall 10; (b) D. Arch. klin. Med., 37, S. 580, 1885, Fall 2—4.

³) F. Hirschfeld (a).

⁴) G. Rosenfeld, Centrabl. i. Med. 1895.

⁵) L. Schwarz (b) 18. Congr. i. Med., 1900, S. 484.

⁶) Waldvogel, sein Buch, S. 53.

sogar ganz vermißt. — Durch die Haut wird kein Aceton ausgeschieden (Joh. Müller), selbst nicht nach reichlicher Aufnahme dieses Stoffes (J. Müller). Auch bei starker Erzeugung von Schweiß kann es darin nicht nachgewiesen werden (Devoto¹).

Die jodiformgebende Substanz des normalen Harns ist durch Reindarstellung als Aceton sichergestellt worden (v. Jaksch), für die der Atemluft bei normalen Menschen fehlt bisher ein vollgültiger Beweis, daß wirklich Aceton vorliegt, was freilich sehr wahrscheinlich ist. Gegen die vorliegenden quantitativen Bestimmungen des Acetons in der Ausatemluft sind folgende Einwände zu erheben. Die Methode ist mit ziemlich großen Fehlerquellen behaftet: die Versuche dauern höchstens 1 Stunde; die zur Analyse dienenden Flüssigkeiten, die $\frac{1}{10}$ - und selbst die $\frac{1}{100}$ -Normal-Jod- und Thiosulfatlösungen ändern ihren Gehalt so schnell, daß man den Urtiter der Thiosulfatlösung täglich, und ihren gegenseitigen Titer zweimal wöchentlich bestimmen muß, wenn man genaue Resultate bekommen will. Muß man doch bei der Acetonbestimmung stets einen größeren Überschuß der Jodlösung zurücktitrieren. Man kann, ohne Befolgung dieser selbstverständlichen, aber anscheinend wenig berücksichtigten Vorschrift leicht Aceton da zu finden glauben, wo keines vorhanden ist, und umgekehrt. Aus diesem Grunde sind die Angaben, daß die Tagesmenge des Acetons der Atemluft so und so viel Milligramm betrage, und die des Harns beim normalen Menschen um das 2—3fache übersteige, vorläufig mit Rückhalt aufzunehmen und keineswegs als sichere Regel zu betrachten.

Wo im folgenden von Acetonurie (Diaceturie), von dem Erscheinen der Acetonkörper gesprochen wird, ist damit stets die gesteigerte, über die geringen physiologischen Werte herausgehende Ausscheidung gemeint.

Daß die Acetonurie im wesentlichen eine Diaceturie, also eine Ausscheidung von Säure in den Urin ist, wird nicht jedesmal wiederholt werden. Wo wir dem Gebrauch der Autoren, namentlich der früheren, folgen, die stets nur von einer Acetonurie sprechen, kann oft genug auch eine Ausscheidung von Oxybuttersäure vorgelegen haben. Ein kurzer gemeinschaftlicher Ausdruck für die Ausscheidung der drei Acetonkörper existiert nicht. Wenn gelegentlich in der Naunynschen Schule, und auch in der folgenden Arbeit dafür der Ausdruck Acidosis oder Oxybuttersäureacidosis gebraucht wird, so ist das aus stilistischen Gründen zwar bequem, aber doch nicht ganz korrekt. Denn diese von Naunyn eingeführte Bezeichnung bedeutet eigentlich das Auftreten und Anhäufung größerer Mengen von Säuren*) im Organismus. Ihre Ausscheidung ist nur eine Teilerscheinung der Acidosis. Ein Durcheinanderwerfen der diabetischen Acidosis und der diabetischen Säureausscheidung kann bei einer Schilderung der Therapie sogar zu schweren Mißverständnissen führen, sofern man Höhe der Ausscheidung und Schwere

*) Freilich nicht etwa in Form der freien Säuren.

¹) Devoto, zit. bei Waldvogel, D. Acetonkörper, S. 56

der Acidosis gleich setzt, was nicht stets der Fall ist. Denn eine Zufuhr von Alkalien erhöht zwar die Ausscheidung der Oxybuttersäure im Diabetes, vermindert aber gerade dadurch die in der Säureanhäufung für den Organismus liegenden Gefahren.

3. Acetonurie und Kohlenhydratkarenz.

a) Die Kohlenhydratkarenz als Ursache der Ausscheidung der Acetonkörper.

Es gibt nur eine Ursache des Auftretens der Acetonkörper in den Ausscheidungen: völliges Fehlen oder weitgehende Beschränkung der Kohlenhydrate in der Nahrung, oder aber ihre mangelhafte Verwertung im Organismus. Dieser Zusammenhang ist, beim Diabetes, zuerst Ebstein und Biermer-Jänicke aufgefallen: starke Fe_2Cl_6 -Reaktion trat bei ihren Kranken häufig im Anschluß an Fleischfettkost auf, und zwar manchmal sehr schnell (G. Rosenfeld), um bei gemischter Nahrung wieder zu schwinden.*) G. Rosenfeld¹⁾ hat dann im Verein mit seinen Schülern als erster das gleiche für den gesunden Menschen festgestellt: reine Eiweißdiät führte allemal zu Acetonurie und Diaceturie (A. Ephraim, G. Honigmann) außer wenn abnorm große Fleischmengen verzehrt wurden: A. Friedländer. Trotzdem in den Arbeiten der vier Autoren quantitative Bestimmungen fehlen, sind ihre Versuche stichhaltig. Ephraims Satz: „Bei allen Zuständen, in denen Acetonurie auftritt, ist eine Karenz der Kohlenhydrate vorhanden,“ stützt sich zwar nur auf Untersuchungen am Diabetiker und am gesunden Menschen, er hat aber später durch entsprechende sorgfältige Versuche von F. Hirschfeld (a) für die Acetonuria febrilis und carcinomatosa Bestätigung gefunden: „Die Annahme von dem Bestehen einer Acetonuria febrilis gastrica oder carcinomatosa ist nicht gerechtfertigt. Bei derartigen Kranken verläuft die Acetonausscheidung wie bei Gesunden.“ Wir fügen hinzu, daß das gleiche auch hier für die zahllosen anderen „Formen“ von Acetonurie**) zutrifft, die man früher unterschieden hat. Auf einige scheinbare oder wirkliche Ausnahmen soll später eingegangen werden. Hirschfeld hat als erster die Acetonausscheidung quantitativ in systematischer Weise genau verfolgt und zahlreiche Belege für den ausschließlichen Einfluß der Kohlenhydratkarenz beigebracht. Später hat Magnus-Levy die Lehre von Rosenfeld und Hirschfeld dahin erweitert, daß auch die Oxybuttersäureacidosis den gleichen Gesetzen unterliegt wie die

*) Es braucht freilich nicht immer der Fall zu sein. Im schweren menschlichen Diabetes kann trotz Aufnahme von Kohlenhydraten schwere Acidosis vorhanden sein usw., und bei vorsichtigem Übergang zu animalischer Kost kann sogar Acetonurie unter Umständen ausbleiben (vgl. S. 362 u. 404).

**) So hat man als eigene Typen beschrieben die Acetonurie bei Geisteskrankheiten, bei Darmleiden, bei Narkosen, die nach Exstirpation des Ganglion coeliacum, die Acetonurie bei Schwangeren mit abgestorbener Frucht und zahllose andere.

1) G. Rosenfeld, (a, b und c).

Acetonurie, und L. Mohr hat weitere Belege dafür in einer zusammenfassenden Arbeit beigebracht.

Wenn der Diabetiker Aceton und Oxybuttersäure trotz Genusses von Kohlenhydraten ausscheidet, im Gegensatz zum Gesunden, so kommt das daher, daß er den Zucker nicht mehr verbrennt; er lebt wie ein Gesunder, der nur Fleisch und Fett zu sich nimmt. Daß im Diabetes Acetonurie und Acidosis einen so viel höheren Grad erreichen, als im normalen Zustand oder in anderen Krankheiten, beruht darauf, daß hier auch ein Teil des im Körper neu entstehenden (Eiweiß-)Zuckers oder gar aller unverwertet ausgeschieden wird. Beim Nichtdiabetiker wird dieser verbrannt und hält die Acidosis in bescheidenen Grenzen (vgl. jedoch w. u. S. 404).

Der Satz: „Acetonurie und Acidosis kommen nur bei Kohlenhydratkarenz vor,“ darf nicht umgekehrt werden. Trotz Fehlens von Kohlenhydraten kann eine Acidosis ausbleiben, oder zum mindesten kann eine schon vorhandene wieder schwinden. Am besten sieht man das beim Diabetiker. Es gibt Diabetiker, die, bei strenger Kost zuckerfrei geworden, trotz weiteren Ausschlusses jeglicher Stärke und Zuckers keine Oxybuttersäure und nur ganz geringe Mengen Aceton ausscheiden (Naunyn, v. Noorden, L. Mohr, eigene Erfahrungen). Ich zweifle gleich L. Mohr nicht daran, daß auch der normale, d. h. der nichtzuckerkrank Mensch sich so an Fleisch und Fett gewöhnen kann, daß eine anfängliche Acidosis allmählich wieder schwindet. Doch ist der Beweis dafür nur selten gebracht worden, so z. B. für manche Fettleibige durch v. Noorden.¹⁾ Da liegen besondere Verhältnisse vor, diesen Kranken sind die Kohlenhydrate schon länger stark beschränkt und dann allmählich ganz entzogen worden. Dagegen ist fast in allen längeren Reihen am Nichtfettleibigen, z. B. denen von Hirschfeld, Borchardt und Lange, und in den Hungerreihen von Brugsch und Boeniger-Mohr eine Tendenz zur Abnahme der Acetonurie und der Säureausscheidung nicht zu erkennen.*) Wahrscheinlich tritt aber eine solche Gewöhnung doch ein bei solchen Völkern, die, heute nur noch spärlich vertreten, lange Zeiten ausschließlich auf animalische Nahrung angewiesen sind. Aber auch bei Personen, die an gemischte Kost gewöhnt sind, kann eine Acetonurie bei Übergang zu Fleischfettkost vollständig ausbleiben, nämlich dann, wenn die Zufuhr von Eiweiß genügend hoch ist. Nicht nur die Kohlenhydrate verhindern die Ausbildung einer Acidosis, sondern auch die Eiweißkörper tun es, allerdings nur dann, wenn sie in recht großen Mengen genossen werden. Das hat zuerst A. Friedländer beobachtet, Hirschfeld hat es im einzelnen nachgewiesen, und Rosenfeld (b, c) ist gleichfalls dafür eingetreten. Wahrscheinlich, oder doch möglicherweise, ist es der aus Ei-

*) Hirschfeld hat Reihen bis zu 15 Tagen, die von Borchardt-Lange dauerten 8 Tage, jene von Boeniger-Mohr 15 Tage.

¹⁾ v. Noorden, zit. bei Mohr: Autointoxationen durch Säuren, S. 37.

weiß entstehende Zucker, der die Acidosis entsprechend seiner Menge herabsetzt (s. w. u. unter antiketogene Substanzen S. 397.)

b) Höhe der Acetonkörperausscheidung bei Kohlenhydratkarenz.

Sowohl in den Versuchen mit vollem Hunger, wie in denen mit Kohlenhydratkarenz sind außerordentliche Unterschiede in der Höhe der Acidosis vorhanden. Alle Autoren, die sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt haben (Hirschfeld, Waldvogel, Mohr usw.), haben nachdrücklich darauf hingewiesen. Wir geben hier zunächst zwei Beispiele, die den Verlauf und den Anstieg der Acetonurie und der Acidosis zeigen.

Beispiel 1.

Acetonausscheidung. Gesunde bei Fleischfettkost. N-Umsatz 17—23 g (F. Hirschfeld, Versuch 14 und 15, S. 200/201 seiner Arbeit).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a)	0,06	0,10	0,14	0,19	0,29	0,35	0,38	0,40	0,38	0,40
b)	0,04	0,09	0,12	0,14	0,15	0,17	0,20	0,20	0,19	0,21

	11	12	13	14	15 Tag
a)	0,38	0,42	0,41	0,40	0,44 g Aceton
b)	0,20	0,19	0,20	0,21	0,24 g „

Beispiel 2.

Aceton und Oxybuttersäure bei Fleischfettkost (N-Umsatz 14—19 g), täglich 20,0 NaHCO₃ (Magnus-Levy, Selbstversuch).

	Aceton	Oxybuttersäure	Gesamt-Acetonkörper als Oxybuttersäure berechnet
1.	0,07	0,40	0,52
2.	0,24	0,94	1,37
3.	0,45	2,1	2,9
4.	0,75	3,4	4,75
5.	0,90	4,4	6,02

Die Tabelle auf nächster Seite gibt eine Übersicht bemerkenswerter Ergebnisse verschiedener Arbeiten.

Im allgemeinen scheint bei Entziehung aller Nahrung die Kurve der Acetonkörper schneller anzusteigen und höhere Werte zu erreichen, als bei alleinigem Fortfall der Kohlenhydrate. Zwei Ursachen halten eben bei Fleisch-Fettkost die Acidosis in etwas engeren Grenzen: der höhere Eiweißumsatz und der gegenüber vollständigem Hunger langsamere und gleichmäßigere Verbrauch der Kohlenhydratvorräte. — Für die unter Fleisch-Fettkost selbst auftretenden Größenunterschiede der Acidosis bei verschiedenen Personen kommen folgende Ursachen in Betracht:

1. Die ungleiche Höhe des Eiweißumsatzes.
2. Verschiedenheit in den Glykogenvorräten.

	Wievielter Tag der Reihe	Aceton		Oxybutter- säure	Gesamt-Aceton- körper als Oxy- buttersäure be- rechnet		Bemerkungen	Autor
		Urin	Atem- luft		exkl. inkl. Atemaceton			
I. Vollständiger Hunger.								
Gesunder 1 . . .	4	0,5						} Friedr. Müller
„ 2 . . .	5	0,78						
Hysterica . . .	?	0,3—0,4	3,66	+			} lange Zeit fast vollständig ab- stinierend	} Nebelthau
Melancholica . .	?	0,6	3,5	+				
Gesunder . . .	3	2,99?		10,85?	16,2?		} lange Zeit voll- ständ. hungernd	} L. Schwarz
Magenleid. Mäd- chen . . .	3	1,99?		>16,3	>21,3			
Berufshungerer Succi . . .	23—30	0,4 0,5		** **)			} analyt. richtig? } " " *)	} Satta v. Noorden- Mayer
							Mittelwert	} Brugsch
							Maximum	
Berufshungererin {	3	0,64	0,27	8,4	10,0			} Boeninger und Mohr
	7	1,02	1,47	12,9	17,4			
	15	2,25	1,78	17,6	24,8			
Gesunder (3) „wüster Kerl“ {	1	0,006						} Waldvogel
	2	0,006						
	3	0,062!						
Gesunder (2). {	2	0,297						}
	3	0,699						
II. Fleischfett- kost.								
Gesunder . . .	8	0,5						} Hirschfeld
„ . . .	8	0,87						
„ . . .	7—10	1,3 a) b)		7,0	9,3		} NaHCO ₃ -Ge- brauch	} Gerhardt, Schle- singer
„ a) Fleisch + 120 Butter {	1	0,056	0,348					
„ b) Fleisch + 300 Butter {	2	0,144	0,953				} Geelmuyden	
„ . . .	3	0,317	1,308					
Gesunder . . .	2	1,1		1,3				} L. Mohr
„ . . .	8	0,52	0,09				(I. Reihe)	
	7	0,75	0,42				(III. Reihe)	} Borchardt u. Lange

*) Vgl. zu der Glaubwürdigkeit der Zahlen die Anmerkung u. S. 365.

**) Die Oxybuttersäurewerte des Falles von Brugsch sind hier nicht wiedergegeben, weil sie nicht analytisch bestimmt, sondern aus der Linksdrehung des Harnes berechnet sind, was nicht zulässig ist.

3. Ungleichheit in deren Verbrauch. Kann man auch im allgemeinen darauf rechnen, daß im Hunger der Glykogenbestand in 2—3 Tagen einen sehr niedrigen Stand erreicht, so kommen doch auch schon hier manchmal auffallende Unterschiede vor. *) Wesentlich größer werden

*) Vgl. die Zusammenstellung in Pflügers Buch: Das Glykogen. Bonn 1903.

die Differenzen des noch wenig untersuchten Glykogenverbrauchs bei Kohlenhydratkarenz sein.

4. Besonders wichtig scheint die vorangegangene Ernährung zu sein: Bei brüskem Übergang von stärkereicher Kost zu Fleisch-Fettdiät wird die Acidosis viel höher sein, als bei langsamer Abgewöhnung der Kohlenhydrate: der Organismus hat Zeit, sich anzupassen. (Fettleibige! v. Noorden.¹⁾)

5. Genuß von Butter statt anderer Fette steigert die Acidosis (Beispiel bei Geelmuyden, siehe die obige Tabelle), da die Buttersäure relativ leicht und relativ große Mengen Oxybuttersäure liefert.

6. Möglicherweise sind Unterschiede in der Größe der Zuckerneubildung aus Eiweiß trotz gleichen Eiweißumsatzes bei verschiedenen Personen vorhanden.

7. Unterschiede in der Höhe der Bildung der Oxybuttersäure oder aber in deren Oxydierbarkeit. — Von diesen Ursachen wird man nur 6, 7 und allenfalls 3 als individuelle Unterschiede bezeichnen dürfen.

Die Tabelle (S. 364) gibt einen Einblick in die Verschiedenheiten der beobachteten Werte. Die absolut höchsten außerhalb des Diabetes (24,8 g Acetonkörper am 15. Hungertag) haben Mohr*) und Boeninger gefunden. Über die Höhe diabetischer Acetonkörperausscheidung siehe w. u. S. 408.

Die verschiedenen **Tierklassen** zeigen große Unterschiede in der Acetonkörperausscheidung. Näheren Aufschluß darüber geben die wichtigen Untersuchungen J. Baers: Beim Hund hatten frühere Beobachter (Mering²⁾ im Phloridzin-, Minkowski³⁾ im Pancreasdiabetes) wohl das gelegentliche Auftreten einer Acidosis festgestellt, für gewöhnlich aber hat sich der Fleischfresser als schlechtes Versuchstier für diese Zwecke erwiesen. Erst Geelmuyden⁴⁾ und J. Baer⁵⁾ stellten die experimentellen Bedingungen für die sichere Erzeugung einer stärkeren Acetonurie (G.) und Acidosis (B.) beim Hunde fest: Phloridzin und Hunger müssen dazu zusammenwirken. Unter diesen Umständen

*) Zwei von ihnen citierte Angaben, wonach Gerhardt und Schlesinger mit 40 g und v. Noorden mit 48,8 Oxybuttersäure am Tage bei nicht diabetischen Menschen noch höhere Werte beobachtet hätten, sind irrtümlich. D. Gerhardt hat nie eine solche Beobachtung gemacht (persönliche Anfrage) und die 48,8 g des Falles von Noorden-Mayer (Handb. d. Path. 1, S. 533) sind, wie S. 532 des Handbuchs angegeben ist, nicht an einem Tage, sondern an 3 Tagen zusammen entleert worden. Im übrigen stehen letztere Zahlen und ebenso die Sattas (am 3. Hungertage 16,2 g, am 4. Fleisch-Fetttag 20,0!) in so auffälligem Widerspruch zu den zahlreichen sonstigen Erfahrungen, daß aus diesen und aus anderen bestimmten Gründen ihnen gegenüber Zweifel ausgesprochen werden müssen.

¹⁾ Zitiert bei Mohr: Autointoxikationen, S. 37.

²⁾ v. Mering, Zeitschr. f. klin. Med., 16, 1889. S. 436 ff.

³⁾ Minkowski, Arch. f. exp. Path., 31, 1903, S. 181.

⁴⁾ Geelmuyden, Acetonurie bei Phloridzinvergiftung, Zeitschr. f. phys. Chem., 26, 381, 1898.

⁵⁾ J. Baer, a und namentlich c.

werden die Werte hoch: ein Hund von 5—10 kg kann 2—4 g Oxybuttersäure und selbst mehr in 24 Stunden ausscheiden. Daß Hunde, und wahrscheinlich auch andere Carnivoren, bei Fleisch und Fett keine Oxybuttersäure ausscheiden, beruht wahrscheinlich auf der „Gewöhnung“ oder vielmehr auf ihrer Einstellung auf diese Kost. — Der Affe und, weniger vollständig freilich, auch das omnivore Schwein verhalten sich dem Menschen ähnlich (Baer). Wieso die Pflanzenfresser (Kaninchen, Ziege), die doch vorwiegend von Kohlenhydraten leben, auf deren plötzliche Entziehung nicht regelmäßig mit einer Acidosis, und nur selten mit einer stärkeren antworten (J. Baer), ist zurzeit noch nicht zu übersehen.

c) Menge der Kohlenhydrate, die zur Verhütung einer Acetonurie nötig sind.

In den zahlreichen Versuchen Hirschfelds¹⁾ genügte eine Zulage von 50—70 g Kohlenhydraten, um eine Acetonurie von 0,3—0,7 g in 3—4 Tagen auf 0,05—0,02, d. h. annähernd auf die Norm herabzudrücken. Geelmuyden²⁾ schätzt die dazu nötige Quantität an Kh höher, auf 100—150 g, doch steht seine Versuchsanordnung zur Entscheidung dieser Frage an Zweckmäßigkeit durchaus hinter der Hirschfelds zurück. Freilich zeigen auch gleich angelegte Versuche deutliche Unterschiede: In zwei 10—12tägigen Reihen Hirschfelds, in denen eine Fleisch-Fettkost mit einer Zulage von 21 g Kh genossen wurde, stieg die Acetonmenge in 10—12 Tagen nie über 0,1 g (N Umsatz ca. 18—19 g); dagegen erreichte sie in einem Versuche von Rosenfeld-Reich, trotz Aufnahme von 70 g Kh, den 3—4fachen Wert, nämlich 0,36 g (N Umsatz allerdings nur 15 g N) usw. Satta³⁾ wiederum vermochte durch ausschließliche Gewährung von 110 g Reis (80 g Kh) an 3 Tagen hintereinander eine Steigerung der Acetonurie über das normale Maß vollständig hintanzuhalten.

Welche Kohlehydrate man gibt, ist, zum mindestens für die qualitative Wirkung gleich. Außer Stärke wurden zu diesem Zweck verwendet und gaben den gleichen Erfolg: Rohrzucker (Hirschfeld), Milchzucker (Hirschfeld, Meyer), Lävulose (Meyer, Satta, Mohr) usw.

Nach Waldvogel-Jorns⁴⁾ soll Rohrzucker am stärksten der Acetonurie entgegenwirken. Doch wird man wohl keinen zu großen Wert auf derartige leichte Differenzen in der Wirkung verschiedener Zuckerarten zu legen haben.

Auch der der Mannose so nahestehende Mannit hatte in Gaben von 50 g einen ungefähr gleich starken Einfluß wie Rohrzucker (Hirschfeld).

Es existieren eine ganze Reihe von Arbeiten, die eine geringere Wirksamkeit der Kohlenhydrate auf eine Acetonurie beweisen sollen,

1) Hirschfeld, Zeitschr. f. klin. Med., 28, Versuche 1—8 ff., s. S. 188.

2) Geelmuyden, a. Zeitschr. f. phys. Chem., 23, S. 470.

3) Satta, Hofm. Beitr., 6, Tab. XV, S. 15.

4) Waldvogel, Die Acetonkörper, S. 76, hier Einzelheiten.

wenn sie, statt per os per rectum oder auch subcutan gegeben werden. (J. Müller, Schumann, Leclercq, Waldvogel, Satta¹⁾ u. a.

Diese Versuche sind zum Teil mit der Absicht der Widerlegung oder Bestätigung jener Theorie unternommen, derzufolge die Acetonkörper im Darmkanal ihren Ursprung haben sollen. Irgendwelche wesentliche Aufklärungen über das Wesen der Acetonurie oder ihre Beziehungen zu den Kohlehydraten sind unseres Erachtens dabei nicht gewonnen worden, so daß wir auf eine nähere Erörterung verzichten. Liebhaber derartiger Untersuchungen seien auf die Zusammenstellung in Waldvogels Handbuch S. 61 ff. und in Sattas Arbeit verwiesen.

4. Umfang der Acetonkörperzerstörung bei Zufuhr der fertigen Stoffe.

Vorbemerkung. Für die folgenden Erörterungen sei auf die tabellarischen Zusammenstellungen verwiesen.

Die älteren Versuche über Aceton und Acetessigsäure²⁾ (Kußmaul, Frerichs usw.) haben im wesentlichen pharmakologisches und klinisches Interesse. Ihr Ergebnis ist die Verneinung einer Acetonämie als krankmachender Ursache und eines Zusammenhanges mit Coma diabeticum. Nur die neueren Versuche, die das Schicksal der eingeführten Acetonkörper und ihres genetischen Zusammenhanges quantitativ verfolgten, werden hier geschildert werden.

Die Versuche mit racemischer und mit Links-Oxybuttersäure sind durcheinander, nicht getrennt aufgeführt; die bisherigen Versuche haben keinen wesentlichen Unterschied im Verhalten beider im Körper ergeben.

a) Die Oxydation einverleibter Acetonkörper im normalen Organismus.

Der gesunde Körper vermag größere Mengen zugeführter Oxybuttersäure vollständig zu verbrennen. Für den gesunden Menschen ist die obere Grenze nicht festgestellt, sie liegt sicher weit über 20 g, der größten bisher angewandten Gabe. Beim Kaninchen erschien nach Einverleibung von 5—7 g (ca. 2—3 pro Kilo) keine unveränderte Säure im Harn (Araki), ein Hund von 3 kg verbrannte 8,0 nicht mehr ganz, von 12,0 gingen nur 2,1 g in den Harn, 9,9 oder 3,3 g pro Kilo wurden ganz oxydiert (Leo Schwarz³⁾. Tritt in solchen Versuchen Oxybuttersäure im Harn auf, so fehlen Aceton und Acetessigsäure daneben selten (Ausnahme bei Zeehuysen, bei L. Schwarz), sie entstehen eben aus ihr (Minkowski⁴⁾, später Araki usw.). In einzelnen Fällen (Araki, Zeehuysen u. a. siehe die Tabelle) ist nach Eingabe der Oxyssäure nur

¹⁾ Satta, Hofm. Beitr., 6, S. 388.

²⁾ Lit. u. a. bei von Jaksch, S. 91 ff. u. 132, bei Albertoni und in Waldvogels Buch S. 95. Die ersten Tierversuche mit Aceton rühren von Kruska und von Kußmaul her, die ersten mit Acetessigsäure von Frerichs und seinen Assistenten; die Oxybuttersäure ist zum erstenmal von Minkowski verfüttert worden.

³⁾ Schwarz, Arch. exp. Path. 40, S. 185.

⁴⁾ Minkowski, Arch. exp. Path. 31, S. 182.

I. Fütterungsversuche mit Oxybuttersäure.

a) beim Menschen.										
Racemische oder Links-Oxybuttersäure	Jahr	Autor	bei gewöhnlicher Kost	bei Fleisch-Fett- kost	beim leichten Dia- betes	beim schweren Dia- betes	Auftreten oder vermehrte Ausschei- dung von			
							Acet- ton	Acet- essig- säure	Oxy- butter- säure	
L	1903	L. Schwarz	10—15				0	0	0	
"	"	Waldvogel	5,0				0	0	0	
R	"	Sternberg	5,0				0	0	0	subcutan
"	1899	Zeehuysen	12,5				0	0	Spuren?	
"	"	"		12,5			+	+	0	
L	1903	L. Schwarz		12,0			+ 0,21	0	0	
"	1906	Baer-Blum		10,0			0	0	0	
R	1899	Magnus-Levy			20,0		0	0	0	
"	"	Zeehuysen			12,5					{ „fast vollständig ver- brannt“
L	1903	Schwarz			12,0		+ 0,34	0	0	
"	"	"				12,0	+ 2,75	+	+ 2,15	{ fast 50% in Form der 3 Acetonkörper ausge- schieden
R	1894	Weintraud				10,0	0	0	0	
"	1895	J. Meyer				10,0	+	?	?	
"	1898	Sternberg				10,0	0	0	0	
L	"	Waldvogel				5,0	+?	+?		subcutan
"	1906	Baer-Blum				10,0	+	+	+	

b) Hunde.

			normal	CO-Vergif- tung	Phloridzin	Pankreas diabetisch				Gewicht des Tieres in kg	
R	1894	Araki	4,5				0	0	0	?	} dasselbe Tier
"	"	"		5,3			+	+	+	?	
L	1898	L. Schwarz	0,5				0	0	0	3,0	} dasselbe Tier
"	"	"	8,0 Na				0	0	+	"	
"	"	"	12,0				0	0	2,1	"	} subcutan, dassel- be Tier, ca. 70% wieder ausge- schieden.
"	1908	Magnus-Levy	{ 11,5 S		11,5		+ (0,4)	+	7,2	8,5	
"	1889	Minkowski			S	10,0	+	+	0,4	7,7	

c) Kaninchen.

R	1894	Araki	{ 5—7				+	+	0		} dasselbe Tier
"	"	"		5—7			+	+	+++		
L	1898	Waldvogel	0,25-1,5				+	+	?		intravenös

d) Frösche.

R	1894	Araki	?				+	+	+		
---	------	-------	---	--	--	--	---	---	---	--	--

e) Tierart?

R	1902	MacKenzie	?								Im Urin Links- Säure gefunden!
---	------	-----------	---	--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------------

*) Die Zahlen der verfütterten Säure beziehen sich bei Schwarz auf das Natronsalz, bei Magnus-Levy auf freie Säure.

II. Fütterungsversuche mit Acetessigsäure.

	kg	Autor	g	Im Harn		
				Aceton	Acetessigsäure	
beim Menschen		Frerichs	10—20—40	+	0	} qualitative Reaktionen normale Kost Fleisch-Fettkost Hunger Hunger + Phloridzin normal } b. „ „ v. NaHCO ₃
		Geelmuyden	21	0,2	+	
		„	„	1,4	+	
	8-14	„	4—7	+	+	
beim Hunde	4,1	L. Schwarz	10,0	0	0	} 0 Symptome } 1% ausgeschieden } 7% ausgeschieden } 2,5% ausgeschieden } 5,6% ausgeschieden } 0 Symptome
	„	„	„	+++	+++	
	3,0	„	10,0	213 mg	+	
	?	Albertoni	6,0	358 „	+	
	?	„	10,0	„	0	
	?	Frerichs	10—20—25	+	+	

III. Fütterungsversuche mit Aceton.

	Jahr	Autor		Im Urin	
Kaninchen	(1874)	Kußmaul	5,0		leichter Rausch
			10,0		
„	(1883)	Frerichs	10—20	0	0 Rausch
			10—20	0	0 Symptome
Mensch	1895	Rosenfeld	3—5,0	30—50 mg	
	1898	L. Schwarz	0,045 pro kg	0	
„	Hund	„	0,2-0,8 „ „	+	} 1—1½ % im Urin } 4½ % im Urin } 10—20 % im Urin
			ca. 1,5 „ „	+	
				+	
Kaninchen	1897	Geelmuyden		+	} 20—80 %
Hunde				+	
Diabetiker	1898	L. Schwarz	4,0	2,2	in Urin und in der Atemluft zusammen

Acetessigsäure (Aceton) im Harn nachgewiesen;*) das scheint darauf hinzuweisen, daß die Acetessigsäure schwerer angreifbar ist als die Oxybuttersäure. Genau vergleichbare Versuche mit beiden Säuren an ein und demselben Versuchstier liegen freilich nicht vor. Beim Menschen traten schon nach 10—21 g Acetessigsäure kleine Mengen in den Harn

*) Doch muß auch hier wieder betont werden, daß der quantitative Nachweis kleiner Mengen Oxybuttersäure außerordentlich viel schwieriger ist als der des Acetons usw. Er ist sicherlich manchmal mißlungen, trotzdem sie vorhanden war.

über (Frerichs Geelmuyden [c]), während 10—15—20 g Oxybutter-säure meistens komplett verbrannt wurden (s. d. Tabelle). Auch hungernde Hunde von 8—14 kg gaben nach 4—7 g Acetessigsäure über 1 dg im Harn und der Atemluft (als Aceton) ab (Geelmuyden.¹) Doch verbrannten wiederum andere Hunde (Albertoni, und ein solcher bei L. Schwarz von nur 4,1 kg) 10,0 restlos.

Unvollständiger als die beiden genannten Säuren wird das Aceton verbrannt (Leo Schwarz). Es wird allerdings nur zum kleinsten Teil im Harn, zum größten mit der Atemluft ausgeschieden. L. Schwarz²) erhielt bei Hunden folgende Ergebnisse:

	erschieden im Harn	im Harn und Atemluft
Von 35 mg pro Kilo	0%	18%
„ 45 mg „ „	0%	
„ 205 mg „ „	0,4%	52—61%
„ 271—805 mg pro Kilo	1, 1—1,5%	
„ 1600—2100 mg „ „	4,7%	76,9%

Geelmuyden³) gibt für Kaninchen und Hund etwas höhere Werte in ähnlichen Versuchen an. Dieser, offenbar schwierige Übertritt in den Harn trotz Anwesenheit sehr großer Mengen im Blut unterstützt sehr wesentlich die Ansicht, daß das unter natürlichen Verhältnissen im Harn auftretende Aceton nicht als solches, sondern zum allergrößten Teil, wenn nicht ausschließlich, als Acetessigsäure vorhanden ist (vgl. oben S. 358). Die Hauptmenge des Acetons tritt in den Fütterungsversuchen durch die Lungen aus, und zwar 20—80% der verabreichten Menge (Geelmuyden, Schwarz); von kleinen Dosen wird ein größerer Anteil verbrannt (von 10,9 mg 8,9 = 80%), von großen prozentisch weniger, aber absolut mehr (von 1030 mg 400 oder 37%). Die Ausatmung des Acetons ist in den ersten Stunden am höchsten (Schwarz, J. Müller beim Menschen); sie zieht sich sehr lange hin und ist bei Gaben von 800 mg pro Kilo erst nach 24 Stunden beendet. Das spricht dafür, daß das Aceton nicht allein wegen seiner Flüchtigkeit sich der Verbrennung entzieht, sondern daß es tatsächlich schwer verbrennbar ist.*) Das ist es auch dann, wenn es nicht fertig von außen dem Organismus zugeführt wird, sondern wenn es aus einer Vorstufe, z. B. dem Acetoxim, im Körper entsteht. L. Schwarz hat nach Verfütterung von nur 0,5 dieses Körpers an

*) Höhere Ketone wurden vollständiger verbrannt (L. Schwarz, Arch. exp. Path. 40, S. 190). Bei Verfütterung von Aceton tritt keine Brenztraubensäure im Urin auf (L. Schwarz, Arch. exp. Path. 40, S. 175).

¹) Geelmuyden, (c) Skand. Arch. Phys. 11.

²) L. Schwarz, Arch. exp. Path. 40, S. 172ff.

³) Geelmuyden, (a) Zeitschr. phys. Chem. 23, S. 431 ff.

einen 2 kg schweren Hund 52% der theoretischen Menge des Acetons wiedergefunden. Sein Schluß, daß das Aceton nicht die obligate Durchgangsstufe bei dem normalen Abbau der Acetessig- und der Oxybuttersäure sei, erscheint durchaus gerechtfertigt. L. Pollak widerspricht dem zwar auf Grund der von ihm festgestellten ausgiebigen Spaltung der Acetessigsäure durch Organauszüge, indessen erscheinen uns vorderhand die Schlüsse aus den Experimenten an lebenden Tieren zuverlässiger, als die aus den Versuchen im Brutschrank.

b) Die Oxydation der Acetonkörper bei Kohlenhydratkarenz und im Diabetes.

In den Zuständen, in denen beim Tier und Menschen spontan eine stärkere Acidosis auftritt, d. h. bei Kohlenhydratkarenz, bei natürlichem oder experimentellem Diabetes usw. werden die β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure weniger gut verbrannt, als in der Norm (bez. des Acetons s. w. u.); jedoch ist das Oxydationsvermögen für diese Stoffe keineswegs ganz aufgehoben. Ein gesunder Mensch verbrannte bei Fleischfettkost noch immer 93% der gereichten 21 g Acetessigsäure gegenüber 99% bei gemischter Kost (Geelmuyden); 10—15 g Oxybuttersäure verschwanden fast vollständig (Zeehuysen, Schwarz u. a. vgl. die Tabelle). Ebenso liegen die Verhältnisse beim leichten Diabetiker ohne ausgesprochene spontane Acidosis (20,0 Oxyssäure gänzlich verbrannt: Magnus Levy u. a.). Beim schweren menschlichen Diabetes, dessen Zuckerstoffwechsel und Acidosis ja verschiedene Abstufungen zeigen, ist auch die Oxydationskraft gegenüber zugeführter Oxybuttersäure in wechselndem Grade gestört.*) In manchen Fällen steigt nach Eingabe von Oxybuttersäure die Ausscheidung der Acetonkörper stark an, in anderen weniger, in wiederum anderen gar nicht (vgl. die Tabelle). In einem Versuche von Leo Schwarz¹⁾ wurden von 10,0 g Oxyssäure die Hälfte in Form der 3 Acetonkörper ausgeschieden, in einem Experiment von Weintraud wurden sie ganz verbrannt.

In Fällen mit schwerster Acidosis, wo man aus begreiflichen Gründen den Versuch nicht angestellt hat, ist das Oxydationsvermögen gegenüber zugeführter Oxybuttersäure wahrscheinlich viel stärker erniedrigt.

Diese Herabsetzung ist in einzelnen Tierexperimenten viel deutlicher als im menschlichen Diabetes. Am überzeugendsten sind Versuche, die an ein und demselben Versuchstier angestellt sind, z. B.:

*) Die spontanen Schwankungen der Acidosis und die früher mangelhaften Oxybuttersäurebestimmungen erschweren die Möglichkeit genauer Zahlenangaben. Vgl. w. u. S. 413.

¹⁾ L. Schwarz, D. Arch. klin. Med. 76, S. 267.

		Oxybuttersäure		Acetessig- säure	Aceton	
		gegeben g	im Harn g			
Araki	Hund	4,5	0	0	0	} normal CO-Ver- giftung
	"	4,5	+	+	+	
	Kaninchen	5-7	+	+	0	} normal CO-Ver- giftung
	"	5-7	+	+	+	
Magnus Levy	Hund, 10 kg	11,7	0	0	0	} normal; ge- füttert Phloridzin- vergiftung, Hunger
	" 8,5 kg	11,5	+7,2g*)	-	+0,4	
		Acetessig- säure gegeben				
Schwarz	Hund	10,0	-	0	0	} normal nach Pankreas- entfernung Hunger
	"	10,0	-	+	0,213	
Geelmuyden	"	4-7 g	-	-	ca. 2,5 ⁰ / ₀ des Ein- gegebenen	} Hunger und Phloridzin
	"	4-7 g	-	-	ca. 5,6 ⁰ / ₀ des Ein- gegebenen	

Das Aceton, an sich schon recht schwer verbrennlich, wird beim Hunde im Hunger oder im Phloridzin- oder Pankreasdiabetes nicht schlechter verwertet als vorher (L. Schwarz). Es unterscheidet sich darin wesentlich von seinen beiden Vorstufen.

5. Die Muttersubstanzen der Acetonkörper.

Aceton ist durch Oxydation aus Eiweißkörpern, durch Gärung aus Kohlenhydraten dargestellt worden. Aber alle diese Versuche im Reagensglas sind für die Erkenntnis der Abstammung der Acetonkörper im Organismus ebensowenig richtunggebend oder gar beweisend, wie entsprechende Versuche über die Abstammung der Oxalsäure, in denen als Ergebnis oxydativer Reaktionen Oxalsäure gefunden wird. Gerade aus Substanzen, die gemäß ihrem Aufbau schon bei geringfügigen chemischen Eingriffen Aceton liefern, wie Oxyisobuttersäure und Mesityloxyd, entsteht es im Organismus nicht (L. Schwarz¹). Aceton geht

*) Dritter Phloridzinhungertag. Die angegebenen Mengen sind der Überschub der Werte des dritten über die des zweiten Tages. Die auffallend hohen Werte sind durch Doppelanalysen gesichert; die Oxybuttersäure konnte fast quantitativ in Crotonsäure übergeführt werden.

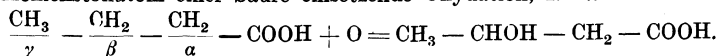
¹) L. Schwarz, Arch. exp. Path. 40, S. 183.

vielmehr im Körper anscheinend stets aus einer viergliedrigen Kohlenstoffkette hervor, aus der Acetessigsäure und mittelbar aus der Oxybuttersäure. Diese auf oxydativem Wege darzustellen, ist dem Chemiker nicht gelungen, nicht einmal aus Buttersäure vermag er sie durch eine einfache „ β -Oxydation“*) zu erzeugen, ein Mittel, dessen sich gerade der Organismus in großem Umfang bedient. Die Abstammung der β -Oxybuttersäure, nicht die des Acetons, ist für die Biologie die Kernfrage. Dabei muß jede zur Erörterung gestellte Ansicht der Tatsache gerecht werden, daß Mengen bis zu 5 g Oxy- und Ketobuttersäure pro Kilo und Tag im menschlichen Organismus entstehen können (143 g bei einem Knaben von 32 kg im Coma diabeticum.)

Die ursprüngliche Annahme der älteren Autoren, die Acetonkörper stammten von den Kohlenhydraten ab, mußte fallen, als man die Abhängigkeit ihres Auftretens von der Kohlenhydratkarenz erkannt hatte: Die größten Werte für Oxybuttersäure werden gerade im schwersten Diabetes gefunden, da, wo auch der im Körper neugebildete Zucker nicht mehr verwertet wird.***) Bis in die Mitte der 90er Jahre galt das zerfallende Körpereweiß als Muttersubstanz der Acetonkörper (v. Jaksch, Rosenfeld, Honigmann, v. Noorden¹). Hirschfeld und Weintraud zeigten, der eine beim Stoffwechselgesunden, der andere beim Diabetiker, daß starke Acetonurie usw. auch bei N-Gleichgewicht und bei N-Ansatz auftreten und bestehen kann,***) und daß sie umgekehrt trotz starker N-Verluste ausbleiben oder verschwinden kann***.) Seitdem wurde das umgesetzte Eiweiß schlechthin als Quelle des Acetons usw. angesehen, freilich ohne irgend welche, auch nur einigermaßen sicheren Beweise.

Eine Abstammung von den Fetten war nur von Friedländer und G. Rosenfeld²) erwogen, aber entschieden zurückgewiesen worden.

*) Unter β -Oxydation oder Oxydation in β -Stellung ist zu verstehen die am β -Kohlenstoffatom einer Säure einsetzende Oxydation, z. B.:



Über das Auftreten dieser β -Oxydation siehe u. a.:

Knoop, Fr., Abbau aromatischer Fettsäuren im Organismus. Hofm. Beitr. 6, 150, 1905.

Emden, Hofm. Beitr. 8, 129.

Magnus Levy, Physiologie des Stoffwechsels in Noordens Handbuch 1, 92, 1906.

**)		N-Bilanz	Aceton	
	Z. B. Versuch IV	6. Tag + 1,9	0,233	} Fleischfettkost [Hirschfeld]
		7. - + 1,3	0,227	
		8. - + 2,3	0,267	
***)		N-Bilanz	Aceton	
	Z. B. Versuch III	8. Tag - 5,2	0,128	} Fleischfettkost + 50 Rohrzucker [Hirschfeld]
		9. - - 3,8	0,020	
		10. - - 1,1	0,016	

¹) Noorden, Path. Stoffw., 1. Aufl., S. 176.

²) Rosenfeld, Ctrb. i. Med. 1895.

1898/99 signalisierte Rumpf das Auftreten von Oxybuttersäure bei einem vorher davon freien Diabetiker nach Zufuhr von Buttersäure (übrigens ohne quantitative Angaben*). Geelmuyden¹⁾ fand 1897 eine Steigerung der Acetonurie nach Buttergenuß. Er betonte „die Fähigkeit des Butterfettes, Acetonurie hervorzurufen“. Sie beruht nach ihm möglicherweise auf dem Gehalt der Butter an niederen Fettsäuren. Entscheidend für die Ableitung der Acetonkörper von den Fetten wurden die Untersuchungen und Ausführungen von Magnus-Levy. Während die Ergebnisse der eben genannten Forscher die Annahme einer Abstammung der Acetonkörper von den Fetten möglich erscheinen ließen oder sie wahrscheinlich machten, zwangen die Ergebnisse Magnus-Levys zu diesem Schluß. Er fand bei einem Knaben an 3 Tagen zusammen 342 g Oxybutter- und Acetessigsäure im Harn (dazu kamen noch größere, nicht bestimmte Mengen Aceton in der Atemluft), denen nur 271 g umgesetztes Eiweiß gegenüberstanden. Da aus diesen aber noch große Mengen Zucker stammten (mindestens 120 g), konnten sie nicht allein auch noch 342 g Oxybuttersäure geliefert haben.***) Somit mußte das Fett vorwiegend oder gar ausschließlich für seine Genese in Anspruch genommen werden, und zwar vor allem die hohen Fettsäuren, die Stearin-, Palmitinsäure usw. Die Menge der gelegentlich in der Nahrung enthaltenen niederen Säuren, wie Buttersäure usw., reicht zur Lieferung der beim Diabetes oft monatelang in Quantitäten von 30 und 40 g ausgeschiedenen Oxy- und Ketobuttersäure nicht aus.

Daß aber auch die Buttersäure tatsächlich Oxybuttersäure liefern kann, wurde durch Fütterungsversuche von Leo Schwarz und weitere von A. Loeb festgestellt (Genaueres darüber s. S. 380). Unter dem Eindruck der sicher begründeten Tatsache, daß die Fettsäuren Oxybuttersäure liefern, wurden sie vielfach als deren alleinige Quelle angesprochen. Mit Unrecht; denn auch das Eiweiß, das als Ganzes die Ausscheidung der Acetonkörper beim Gesunden deutlich vermindert, enthält einzelne Gruppen, die in Oxybuttersäure übergehen können. Das wurde erst klar, als man zur Prüfung der einzelnen Aminosäuren überging.

*) Qualitativer Nachweis von Crotonsäure und Auftreten einer Linksdrehung im vergorenen Urin.

***) In einem zweiten Comaanfall bei demselben Knaben fand ich als Summe von 2 Tagen 200 g Eiweiß und 162 g Acetessig- und Oxybuttersäure, bei einem Mädchen an 2 Tagen 234 g Eiweiß und 201 g Säuren. P. Joslin fand in 3 tägigem Coma bei einem Knaben 380 g Eiweiß und 356 g Säuren.

In allen diesen Fällen wurden noch viele Gramm Aceton täglich mit der Atemluft ausgeschieden, die nicht bestimmt werden konnten. — Den Einwand, daß möglicherweise der Eiweißumsatz höher gewesen sei, als er dem N-Gehalt des Harn entsprechend berechnet wurde, konnte ich für meine beiden Fälle widerlegen. Es fand keine Retention und keine nachträgliche N-Ausschwemmung statt.

1) Geelmuyden, Zeitschr. f. phys. Chem. 23 und 26.

a) Aminosäuren und Fettsäuren als Muttersubstanzen der Acetonkörper.

Mit den Versuchen von L. Schwarz 1900 erst begann die Prüfung der Wirkung chemisch einheitlicher Stoffe, die dann durch Embden 1906, Baer und Blum 1906, Borchardt und Lange u. a. in großem Maßstab durchgeführt wurde. Dabei hat sich herausgestellt, daß nur einzelne der im Eiweiß enthaltenen Aminosäuren in Oxybuttersäure übergehen, zahlreiche andere dagegen nicht; unter den letzteren finden sich sogar solche, die die Ausscheidung der Acetonkörper herabsetzen.

Auch aus der Klasse der Fettsäuren sind zahlreiche Stoffe auf ihre Beziehungen zur Oxybuttersäure geprüft worden, darunter viele, die weder in der Nahrung, noch auch, soweit wir wissen, im intermediären Stoffwechsel auftreten.

Ihre Prüfung war geboten, um über den Abbau der Substanzen, die tatsächlich als Mutterstoffe der Oxybuttersäure in Frage kommen, ein Urteil zu gewinnen. Auch unter den Fettsäuren hat man, ebenso wie bei den Aminosäuren, zahlreiche Stoffe angetroffen, die die Ausscheidung der Oxybuttersäure vermindern.

Diesen „antiketogenen Substanzen“ ist ein eigener Abschnitt gewidmet (Nr. 6 s. weiter unten S. 386).

Hier seien zunächst von allen geprüften Stoffen nur die übersichtlich zusammengestellt, deren Vorkommen im Stoffwechsel wahrscheinlich ist.

Nach dem heutigen Stande unseres Wissens, der freilich eines Ausbaus und einer Sicherstellung noch in manchen Punkten bedarf, kann man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit folgende Einteilung vornehmen:

Oxybuttersäurebildner	Nicht-Oxybuttersäurebildner
	Aminosäuren:
Leucin	Glykokoll
Tyrosin	Alanin
Phenylalanin	Valin
	Asparaginsäure
	Glutaminsäure
	Fettsäuren:
Buttersäure C ₄	Propionsäure
Capronsäure C ₆	Normalvaleriansäure
Caprinsäure C ₈	(Heptylsäure)
Caprylsäure C ₁₀	(Nonylsäure)
Palmitinsäure C ₁₆	Essigsäure?
Oleinsäure C ₁₈	
Stearinsäure C ₁₈	

$$\left. \begin{array}{l} \text{Buttersäure } C_4 \\ \text{Capronsäure } C_6 \\ \text{Caprinsäure } C_8 \\ \text{Caprylsäure } C_{10} \\ \text{Palmitinsäure } C_{16} \\ \text{Oleinsäure } C_{18} \\ \text{Stearinsäure } C_{18} \end{array} \right\} = \text{Säuren} \\ C_{(4+2x)}$$

$$\left. \begin{array}{l} \text{Propionsäure} \\ \text{Normalvaleriansäure} \\ \text{(Heptylsäure)} \\ \text{(Nonylsäure)} \\ \text{Essigsäure?} \end{array} \right\} C_{(3+2x)}$$

Diese Ergebnisse sind mittels zweier, prinzipiell verschiedener Methoden gefunden worden, durch das Studium des lebenden, bereits in spontaner Acidosis befindlichen Organismus (Schwarz, Satta, Baer, Borchardt u. a.) und durch Versuche an der überlebenden Leber.

Embden und Almagia haben die wichtige Entdeckung gemacht, daß die lebenswarm dem Hunde entnommene Leber bei der Durchblutung „Aceton bildet“, d. h. an das durchfließende Blut abgibt. In 1- bis 2stündigen Versuchen wurden pro Liter Blut 12—27 mg, in der Gesamtmenge des ausgeflossenen Blutes höchstens 40—50 mg Aceton gefunden (Embden und Kalberlah). Wurden dem durchströmenden Blut Amino- oder Fettsäuren zugesetzt, so konnte eine weitere Zunahme des Acetons, über die genannten Zahlen hinaus, auf eine Bildung aus diesen Stoffen bezogen werden. In den Versuchen mit Leucin und Tyrosin z. B. ergab sich in 1—1½ Stunden ein Zuwachs von 100 bis 200 mg Aceton, eine Größe, die die möglichen Fehlerquellen anscheinend hinter sich läßt. Andere Stoffe freilich ergaben weniger bedeutende Ausschläge. — Embden hat sich in einer späteren Arbeit davon überzeugt, daß das von ihm gefundene Aceton im Blut nicht als solches, sondern als Acetessigsäure enthalten war. Da diese sicher einer Oxybuttersäure-Vorstufe entstammte, so fallen seine Versuche unter dieselbe Beurteilung wie jene, in denen eine Zunahme der Oxybuttersäure beim lebenden Tier oder Menschen gefunden wurde.

Das Verfahren der anderen Forscher, Verfütterung der zu prüfenden Substanzen an den lebenden Organismus, zielt auf eine Vermehrung der Acetonkörper im Harn; die Zufuhr geschieht bei bereits vorhandener Acidosis, bei einem Zustande also, der einen Teil der etwa neugebildeten Acetonkörper der Verbrennung entgehen läßt. Baer und Blum arbeiteten an Kranken mit schwerem Diabetes (d und e), später am phloridzinvergifteten Hungerhund (f und g), Borchardt und Lange*) am kohlenhydratfrei ernährten Gesunden, L. Mohr an einer Hungerkünstlerin. Leider wurde in den meisten dieser Versuche die zu prüfende Substanz nur je einen Tage verabreicht, so daß bei den häufigen spontanen Schwankungen der Acidosis eine vorhandene Wirkung verdeckt oder eine tatsächlich nicht vorhandene vorgetäuscht worden sein konnte. Nur L. Schwarz in einigen Versuchen und A. Loeb haben diese Fehlerquelle durch Ausdehnung der Fütterung auf 3 Tage und je 2—3tägige Vor- und Nachbeobachtung zu verkleinern gewußt.

Wie in allen anderen derartigen Versuchen ist es auch hier nicht angängig, den Übergang einer zugeführten Substanz a in eine im Harn ausgeschiedene b ohne weiteres anzunehmen, wenn die Einverleibung von a eine erhöhte Ausscheidung von b im Gefolge hat.**)

*) Borchardt und Lange haben die Oxybuttersäure nicht mitbestimmt, was den Wert ihrer Versuche wesentlich schmälert.

**) Die allgemeinen, für derartige Experimente geltenden Grundsätze können an dieser Stelle nicht dargelegt werden. Für die Versuche über die Abstammung der Acetonkörper seien einige Bemerkungen gemacht: In zahlreichen Experimenten beträgt die „Grund“ausscheidung der Acetonkörper einige Zentigramme, ihre Zunahme nach Zufuhr von 100 oder gar 200 g Fett wenige Zenti- oder bestenfalls Dezigramme. Die Emphase, mit der manche Autoren auf den mehrhundert- oder sogar tausendprozentigen Zuwachs an Acetonkörpern hinweisen, ist unberechtigt. Der absolute Zuwachs steht in so krassem Mißverhältnis zu der hundertfach größeren Menge des einverleibten Stoffes, daß jeder Schluß auf

Versuchen über Oxybuttersäurevermehrung liegen aber bereits eine Reihe gesetzmäßiger Beziehungen zwischen dem chemischen Bau der verfütterten Substanzen und dem Auftreten oder Fehlen einer Säurevermehrung vor. Sie machen es wenigstens für einzelne Körper ziemlich gewiß, daß sie wirklich in Oxybuttersäure umgewandelt werden, daß der Oxybuttersäurezuwachs nicht aus anderen Quellen stammt.

In der folgenden Zusammenstellung bedeutet ein + Zeichen, daß die betreffende Aminosäure eine Zunahme der Oxybutter- oder der Acetessigsäure hervorgerufen hat, ein — Zeichen, daß das nicht der Fall war.

a) Beziehungen von Aminosäuren zu den Acetonkörpern.

	Em bden. Hundeleber.	Baer u. Blum.		Borchardt. Fleischfettkost.	Mohr. Hunger.
		Diate- tiker.	Hund.		
Glykokoll	—		—	—	+
Alanin	—		—	—	—
Valin	—				
Leucin	+	+		+	—
Tyrosin	+	+			
Phenylalanin	+	+			
Asparaginsäure	—			—	
Glutaminsäure	—		—	—	
α Amino-N-Butter- säure	—				
α Amino-N-Kapron- säure	—				

Von den geprüften Substanzen scheinen nur Leucin, Phenylalanin und Tyrosin in Oxybuttersäure überzugehen.

direkte chemische Beziehungen hinfällig wird. Ähnlich liegen ja die Verhältnisse bei den Bemühungen, die Abstammung der Oxalsäure zu ergründen.

Etwas günstiger sind die Versuche zu beurteilen, in denen die Ausscheidung der Acetonkörper nach Zufuhr eines bestimmten Stoffes um eine ganze Reihe von Grammen steigt. Hier steht wenigstens die Menge der genossenen und der ausgeschiedenen Substanz in einem richtigeren Verhältnis. Eine solche Zunahme tritt aber meistens nur dann ein, wenn die Ausscheidung der Acetonkörper schon von vornherein hoch ist, 10, 20 und 30 g beträgt. Und bei so hohem Stande der Acidosis sind spontane Schwankungen noch weit häufiger, als bei niederem Stande. Sie können 3, 5 und selbst 10 g Oxybuttersäure von einem Tage zum anderen ausmachen, also oft mehr, als der Ausschlag in den Fütterungsversuchen beträgt (vgl. die Zahlen auf S. 413). Auch bei starker absoluter Steigerung der Ausscheidung erlaubt ein einzelner Versuch für sich allein nie den Schluß auf eine Umwandlung des eingeführten Stoffes in den ausgeschiedenen. Nur wenn sich der Abbau im einzelnen durch verschiedene Stufen verfolgen und nachweisen läßt, wenn sich ferner bestimmte Gesetzmäßigkeiten zwischen dem Bau verschiedener, in gleicher Weise wirkenden Substanzen und dem Eintreten oder Ausbleiben einer Acetonkörpervermehrung ergeben, erst dann wird man mit großer Vorsicht Schlüsse auf die chemische Umwandlung ziehen dürfen. Bei den Acetonkörpern ist diese Forderung glücklicherweise zum Teil schon verwirklicht, so daß man wenigstens einige Stoffe mit ziemlicher Sicherheit als Muttersubstanzen der Oxybuttersäure bezeichnen kann. Immerhin ist auch hier die sorgfältigste Kritik jedes einzelnen Versuches geboten.

Mohrs Angaben lauten freilich entgegengesetzt. Mit Rücksicht auf einige Besonderheiten*) in seiner Reihe scheint mir die Annahme berechtigt, daß hier die Wirkung der eingenommenen Substanzen durch andere stärkere Einflüsse verdeckt, oder gar überwogen worden ist. Man wird bis auf weiteres sich wohl an die übereinstimmenden Ergebnisse der anderen Autoren zu halten haben.

Auch für die Fettsäuren wird eine tabellarische Zusammenstellung der bisher geprüften Substanzen die Übersicht erleichtern.

b) Beziehungen von Fettsäuren zu den Acetonkörpern.**)

	Name	Synonyme	Formelbild	Schwarz	Emlden	Baer u. Blum		Andere Autoren
						I	II	
	Aliphatische Monocarbonsäuren:							
C ₂	Essigsäure		$\text{c}-\text{COOH}$					-(?) + (?) Satta
	Glycolsäure		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{c}-\text{COOH} \end{array}$					—
C ₃	Propionsäure		$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	—				— Satta
	Milchsäure		$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	—				+ (?) Weintraudt.
C ₄	N-Buttersäure		$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	+	+	+		+ Loeb; + Rumpf usw.
	β Oxybuttersäure		$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{c} \end{array}$		+			
	Isobuttersäure	Dimethylessigsäure	$\begin{array}{c} \text{c} \\ \\ \text{c}-\text{c}-\text{OOH} \\ \\ \text{c} \end{array}$					
	α Oxyisobuttersäure		$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	—				
C ₅	N-Valeriansäure		$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{c} \\ \\ \text{c} \end{array}$	-†)				
	Isovaleriansäure	β Methylbuttersäure, Dimethylpropionsäure,	$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{c} \end{array}$	+†)	+	+		
	Methyläthyl-essigsäure	α Methylbuttersäure,	$\begin{array}{c} \text{c} \\ \\ \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{OOH} \end{array}$				+	
	Lävulinsäure	γ keto-n-valeriansäure	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \end{array}$					— Weintraudt

*) Eine einmalige Gabe von nur 10 g Alanin setzte bei Mohr die „Gesamt-oxybuttersäure“ für 3 Tage um 9,8 pro Tag herab, um weit mehr, als es die stärksten antiketogenen Stoffe, die Kohlenhydrate in der gleichen Menge genossen, tun.

***) Ein + Zeichen bedeutet Auftreten oder Vermehrung von Acetonkörpern.

„ — „ „ „ Fehlen einer „ „ „

†) Schwarz gibt an Valeriansäure verfüttert zu haben; Baer macht es wahrscheinlich, daß S. Isovaleriansäure in Händen gehabt hat.

	Name	Synonyme	Formelbild	Schwarz.	Embden.	Baer u. Blum.		An den Autoren:
						I	II	
C ₆	N-Caprinsäure		$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{c}- \\ \\ \text{COOH} \\ \\ \text{c} \\ \\ \text{c} \end{array}$	+	+			
	α Äthylbuttersäure	Diäthylelessigsäure	$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{c} \\ \\ \text{c} \end{array}$			+?)		
	β Äthylbuttersäure	Methyl äthylpropions. = β Methylvaleriansäure	$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{c} \\ \\ \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{c} \end{array}$			+		
	Methylpropylessigsäure	α Methylvaleriansäure	$\begin{array}{c} \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \\ \\ \text{c} \end{array}$				-	
	Isobutylelessigsäure	γ Methylvaleriansäure	$\begin{array}{c} \text{c} \\ \\ \text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \end{array}$					
C ₇	N-Heptylsäure				-			
C ₈	N-Octylsäure				+			
C ₉	N-Nonylsäure				-			
C ₁₀	N-Decylsäure				+			
	Aliphatische Di (Tri) carbon-säuren							
C ₃	Malonsäure		COOH—c—COOH				-	— Satta
C ₄	Bernsteinsäure		COOH—c—c—COOH				-	
	Weinsäure	Dioxybernsteinsäure	$\begin{array}{c} \text{OH} \text{ OH} \\ \quad \\ \text{COOH}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \end{array}$					— Satta
C ₅	Glutarsäure		COOH—c·c·c—				-	
			$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{c} \\ \\ \text{c} \end{array}$					
	Äthylmalonsäure		COOH—c—COOH				-	
			$\begin{array}{c} \text{c} \\ \\ \text{COOH}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \end{array}$				-	
	Methylbernsteinsäure	Brenzweinsäure	$\begin{array}{c} \text{OH} \text{ COOH} \\ \quad \\ \text{COOH}-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \end{array}$					
C ₆	Citronensäure		COOH—c—c—COOH					— Satta
	Aromatische Monocarbon-säuren							
	Phenyl α Milchsäure		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6-\text{c}-\text{c}-\text{COOH} \end{array}$			+		
	Phenyl β Milchsäure		$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6-\text{c} \quad \text{c}-\text{COOH} \end{array}$				-	
	Phenylpropionsäure		C ₆ —c—c—COOH				-	
	Phenylacrylsäure	Zimtsäure	C ₆ —c=c—COOH				-	
	Homogentisinsäure		C ₆ —c—COOH			+		
	Phenylelessigsäure		C ₆ —c—COOH				-	

Aus den Ergebnissen der Tabelle lassen sich im Anschluß an die von Baer und Blum sowie von Embden gegebene Darlegung folgende Sätze ableiten:

1. Säuren mit weniger als 4 Kohlenstoffatomen (Glykol-Propion-, Milch-Malonsäure) geben keinen Anlaß zu einer Vermehrung der Acetonkörper. (Ein scheinbar entgegengesetztes Resultat Sattas bez. der Essigsäure wird von dem Autor selbst als nicht beweisend angesehen.) Ein Hinweis auf die von Magnus-Levy vermutete synthetische Bildung der Oxybuttersäure findet sich in diesen Versuchen nicht. (Vgl. jedoch w. u. S. 386.)

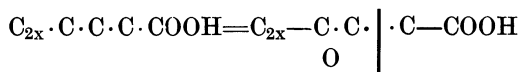
2. Säuren mit 4 C-Atomen in einer verzweigten Kette (Isobutter- und Oxyisobuttersäure) liefern keine Oxybuttersäure. Eine Streckung der verzweigten Kette findet nicht statt.

3. Eine Reduktion von Säuren der 4. Kohlenstoffreihe, die höher oxydiert sind, als die Oxybuttersäure, zu dieser findet nicht statt (Bernstein-Weinsäure, Acetessigsäure).

Voraussetzung für den Übergang eines Körpers in Oxybuttersäure ist also das Vorhandensein einer geraden Kette von wenigstens 4 C-Atomen, die aber noch nicht weitgehend oxydiert ist.

4. Von den normalen Fettsäuren mit mehr als 4 C-Atomen bilden Oxybuttersäure nur jene mit gerader Kohlenstoffatomzahl, C_4 , C_6 , C_8 , C_{10} , dagegen nicht die mit unpaarer Zahl C_5 , C_7 , C_9 (Embden und Marx). Als typischen Oxybuttersäurebildner hat man die Buttersäure anzusehen (L. Schwarz, A. Loeb und andere weniger ausschlaggebende Versuche.*) Sie ist vermutlich die Durchgangsstufe bei der Bildung der Oxybuttersäure aus den Säuren C_6 , C_8 , C_{10} , C_{16} , C_{18} .

Der Abbau der Fettsäuren erfolgt wahrscheinlich durch Oxydation in der β -Stellung und darauffolgende Abspaltung von 2 C-Atomen (Knoop, Embden):



d. h. ebenso, wie möglicherweise auch ihr Aufbau bei der Synthese aus Traubenzucker durch Zusammenfügen 2 gliederiger Kohlentoffketten erfolgt (Hoppe-Seyler, Magnus-Levy.**)

5. Schwieriger ist die Deutung des Überganges von Fettsäuren mit verzweigter Kohlenstoffkette in Oxybuttersäure. Bedingung ist jedenfalls, wie Baer und Blum betonten, das Vorhandensein einer geraden Kette von (mindestens) 4 C-Atomen. Die genannten Autoren nehmen für die α und β substituierten Methyl- und Äthylbuttersäure eine Abspaltung der Methyl- oder Äthylgruppe an. Für die Methylbuttersäuren ist allerdings nichts anderes denkbar, nachdem Baer und Blum den Weg über Äthylmalonsäure und den über Methylbernstein-

*) Die beste Reihe rührt von A. Loeb her:

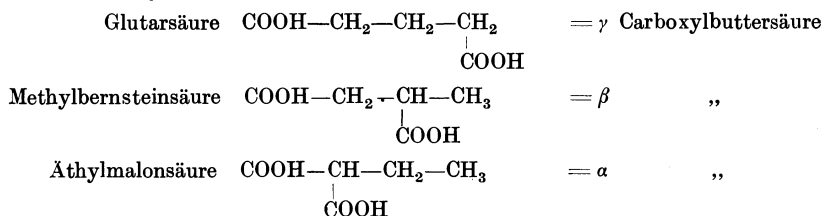
3 Tage je 20 NaHCO ₃ ;	täglich 8,5 Acetonkörper als Oxybuttersäure berechnet.
3 „ je 16—20 buttersaures Na.	„ 16,08 „ „ „ „
2 „ „ 20 NaHCO ₃ ,	„ 9,2 „ „ „ „

Eine große Reihe von Versuchen mit Butter bei Geelmuyden, L. Schwarz, Hagenberg, Waldvogel, Schumann-Leclerq, Grube; mit buttersauren Na. bei Schwarz, Geelmuyden, Strauß und Philippsohn, Baumgarten und Popper, Embden, Joslin.

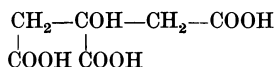
***) Magnus-Levy, Aufbau der hohen Fettsäuren aus Zucker, Berl. Phys. Ges. 1901—02. 15. März 1902; dort Literatur.

säure ausgeschlossen haben. Denn diese beiden Säuren, an deren Entstehung aus der Methylbuttersäure man hätte denken können, geben bei der Verfütterung keine Oxybuttersäure. — Ob das gleiche, d. h. eine einfache Abspaltung, auch für die Äthylgruppen substituierter Buttersäuren zutrifft, läßt sich noch nicht vollständig übersehen.*)

6. Dicarbonsäuren, die in Oxybuttersäure übergehen, sind noch nicht gefunden worden. Auch die drei Dicarbonsäuren der fünften Reihe, aus denen durch Abspaltung einer CO₂Gruppe theoretisch Buttersäure usw. entstehen könnte, erfahren offenbar diese Veränderung im Organismus nicht, da nach ihrer Verfütterung usw. keine Oxybuttersäure auftritt



Das gleiche gilt auch für die Citronensäure, die man unter diesem Gesichtspunkt ja als $\beta\gamma$ Carboxyl- β Oxybuttersäure schreiben könnte.



7. Ebenso wie für die niederen Fettsäuren hat man sich auch bemüht für die hohen Fettsäuren, die Bestandteile des Nahrungs- und des Körperfettes, den Übergang in Oxybuttersäure durch Fütterungsversuche zu beweisen. Die Gesamtheit dieser Versuche reicht unseres Erachtens für den angestrebten Beweis nicht aus. Die eigentliche Stütze der Ansicht, daß die hohen Fettsäuren Oxybuttersäure liefern, erblicken wir nach wie vor in der von uns festgestellten Tatsache, daß für die im Koma

*) Auf weitere interessante Einzelheiten, die sich aus Baer und Blums Arbeiten ergeben, kann hier nicht eingegangen werden. — Welche der vielen, von Baer und Blum untersuchten Fettsäuren etwa als intermediäre Stoffwechselprodukte in Frage kommen, läßt sich heute nicht übersehen. C. Neuberg hat einige dieser Säuren bei der Fäulnis des Eiweißes gefunden. (Z. f. Biochemie 7, 1908, S. 178 u. 199.) Auch die Buttersäure hat er als ein Produkt der fauligen Zersetzung der Glutaminsäure in größeren Mengen auftreten sehen. Auf diese in einer Arbeit über das Petroleum versteckten Angaben sei hier hingewiesen. Indes ist es zweifelhaft, ob die Bedingungen zur Reduktion, die ja bei der Entstehung der Fäulnisprodukte eine so wichtige Rolle spielen, auch im lebenden Körper dort vorhanden sind, wo die Bildung der Acetonkörper in Frage steht. Theoretisch mußte ja auch eine Entstehung von Oxybuttersäure aus Zucker zugegeben werden, da bei gewissen Gärungen Buttersäure aus Zucker in großer Menge entsteht und ähnliche Prozesse sich auch sicherlich im höheren Organismus vollziehen. Aber es scheint, daß sie gerade dort nicht in Frage kommen, wo es sich um das Auftreten der Acetonkörper handelt. (Zeitliche und örtliche Trennung der beiden Vorgänge und anderes mehr, so eine sofortige Verarbeitung der Buttersäure aus Zucker in anderer Richtung nach den hohen Fettsäuren hin usw.) Trotzdem die Entstehung von Acetonkörpern aus Kohlenhydraten, namentlich auf dem Umweg über das Fett im Prinzip zugegeben werden muß, sei nachdrücklich betont, daß wir für eine direktere derartige Bildung keinerlei Anhaltspunkte haben, und daß in dem gewöhnlichen Sprachgebrauch die Kohlenhydrate nicht als Muttersubstanzen der Acetonkörper betrachtet werden können.

ausgeschiedenen 100—150 g Acetonkörper alle anderen Quellen bei weitem nicht ausreichen. (Vgl. die Zahlen auf S. 384). — Unter den eigentlichen Fütterungsversuchen können zunächst jene kaum Anspruch auf Berücksichtigung finden, in denen, wie bei Waldvogel u. a., große Fettzulagen eine Vermehrung des Acetons, und nur dieses, um wenige Zentigramme hervorriefen. Aber auch gegen andere Versuche mit einer, diese winzigen Zunahmen übersteigenden Vermehrung aller Acetonkörper muß zunächst der theoretische Einwand erhoben werden, daß eben eine Zulage von Fett den Fettumsatz nicht oder nur in verschwindendem Maße ändert. Es wird eben einfach statt Körperfettes Nahrungsfett verbrannt, ein etwaiger Überschub aber angesetzt. Und für die von manchen Autoren gemachte Annahme, daß Nahrungsfett anders abgebaut werde, als Körperfett, läßt sich weder aus sonstigen Erfahrungen noch aus diesen Versuchen irgendwelcher sicherer Anhalt gewinnen. Nur wenn das Nahrungsfett gewisse Bestandteile in größerer Menge enthält, die im Aufbau des Körpers keine Rolle spielen, können diese einen gewissen Einfluß auf die Bildung der Oxybuttersäure ausüben. Das ist z. B. der Fall mit den niederen Fettsäuren der Butter. Sie werden gewöhnlich, auch wenn Butter in größeren Überschüssen gereicht wird und zu Fettsatz führt, nicht im Körper abgelagert, sondern zum größten Teil abgebaut. So haben große Zulagen von Butter tatsächlich beim Diabetiker hie und da beträchtlichere Vermehrung der Acetonkörper hervorgerufen. (L. Schwarz, A. Loeb u. a.)

Nach anderen Fettarten aber ist der Oxybuttersäurezuwachs im Urin so gering, daß kein zwingender Grund vorliegt, ihn aus den verfütterten Substanzen herzuleiten. Ebenso wenig können wir den von Schwarz aus geringfügigen Unterschieden abgeleiteten Schluß für richtig halten, wonach nur Stearin- und Palmitinsäure, nicht aber Oleinsäure in Acetonkörper übergehe.*) Joslins gut angelegte Versuche über Acetonvermehrung bei ausschließlicher Aufnahme verschiedener

*) L. Schwarz erhielt in seinen Fütterungsversuchen am Diabetiker folgende Vermehrung der Acetonkörper:

Nach 100—300 Schweinefett	+ 0,7	+ 0,9,	1,2,	5,0,	0,9,	0,5,	0,3 g
„ 100—200 Butter	+ 1,9	+ 1,1	+ 6,1				
„ 50—200 Oleinnöl	(-0,5)	+ 0,4	+ 1,2	+ 0,1			
„ 50 Palmitinsäure	+ 1,0						
„ 30—100 Oleinsäure	+ 0,2	+ 1,5	+ 0,08	+ 0,3			
„ 30—40 stearinsäurem Na	+ 1,5	+ 4,6	+ 0,4				
„ 40 Erucasäure	- 0,1						
„ 20—30 capronsäurem Na	+ 0,4	+ 2,4					
„ 30 propionsäurem „	- 0,2						
„ 30 buttersäurem „	+ 0,2	+ 1,6					

Dagegen nach

30—40 g (Iso ?) valeriansäurem Na + 17,5, + 8,8

Mit Ausnahme der bei der Isovaleriansäure beobachteten Ausnahme fallen alle anderen Größen innerhalb die Schwankungsbreite, die die Ausscheidung der Acetonkörper in Schwarz eigenen Versuchen spontan aufweist.

Fette sprechen eher dafür, daß die Oleinsäure leichter in Aceton übergehe, als die Palmitin- und die Stearinsäure.

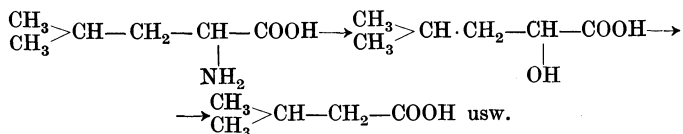
In einigen Versuchen (Geelmuyden, Baumgarten und Popper u. a.) war die Vermehrung der Oxybuttersäure verschieden groß, je nach dem Einverleibungs ort der geprüften Substanz. Buttersäure war subcutan verabreicht von geringerer Wirksamkeit, als bei Einverleibung mit der Nahrung oder bei intraperitonealer Einspritzung. Naunyn hat darauf aufmerksam gemacht, daß diese Unterschiede vielleicht davon abhängen, ob die zugeführte Substanz von vornherein den Leberkreislauf durchsetzen müsse oder nicht. Eine nähere Erörterung scheint mir zurzeit noch nicht möglich.

Vergleich zwischen den einfachen Fettsäuren und den entsprechenden Aminosäuren.

Die Aminosäuren und die ihnen entsprechenden Fettsäuren verhalten sich in bezug auf ihre Fähigkeit, Oxybuttersäure zu bilden, gerade entgegengesetzt. (Embden, Salomon und Schmidt.)

Fettsäuren.		Aminosäuren.	
Buttersäure	+	α Aminonormalbuttersäure	—
Normalcapronsäure	+	α Aminonormalcapronsäure	—
Isovaleriansäure	+	Valin	—
Isobutylelessigsäure	—	Leucin	+

Das spricht jedenfalls dafür, daß die Abspaltung der Aminogruppe nicht unter Austausch gegen Wasserstoff stattfindet, daß aus der Aminosäure nicht die einfache zugehörige Fettsäure wird. Denn dann müßte z. B. aus Valin Isovaleriansäure, aus α -Aminobuttersäure Buttersäure, und aus diesen beiden Oxybuttersäure entstehen, was aber nicht der Fall ist. Wahrscheinlich findet Ersatz des NH_2 durch OH und Bildung der α -Oxysäuren statt. Das haben z. B. Langstein und Neuberg¹⁾ im Tierexperiment für das Alanin, das sich in Milchsäure verwandelt, ziemlich wahrscheinlich gemacht. Der oxydative Abbau dieser Oxyfettsäuren findet offenbar anders statt, als der der einfachen Fettsäuren, d. h. nicht durch Oxydation in β -Stellung und darauf folgende Abtrennung einer C_2 -Gruppe. Sonst müßte aus Leucin, aus dem Oxybuttersäure hervorgeht, Isobuttersäure werden, die bekanntlich nicht Oxybuttersäure liefert. Embden, und ähnlich Baer und Blum, nehmen Übergang des Leucins in α -Oxy-isobutylelessigsäure, Abspaltung der CO_2 -Gruppe und Oxydation des Restes zu Isovaleriansäure an, aus der ja Oxybuttersäure entstehen kann.



Der gleiche Weg würde bei der von Embden geprüften, übrigens im Eiweiß nicht vorkommenden α -Aminonormalcapronsäure zur Normalvaleriansäure, beim Valin zur Isobuttersäure führen, es also verständlich machen, daß diese beiden Aminosäuren nicht in Oxybuttersäure übergehen. Es scheint, daß die eben erörterte recht plausible Annahme über den Abbau der Aminosäuren deren Beziehungen

¹⁾ Langstein-Neuberg, Verhdlgn. d. Berl. phys. Ges. 1903, S. 114.

zur Oxybuttersäure in befriedigender Weise erklärt, doch muß sie noch durch Prüfung weiterer (in der Natur keine Rolle spielender) Aminosäuren sichergestellt werden.

Für den bei dem Übergang der aromatischen Amino- und Fettsäuren (vgl. die Tabelle a und b) in Oxybuttersäure eingeschlagenen Weg lassen sich zurzeit noch keine bestimmten Vorstellungen entwickeln.*) Wir verzichten daher auf eine nähere Erörterung dieser, auch nach anderer Richtung hin interessanten Untersuchungen.

b) Eiweiß und Fett als Muttersubstanzen der Acetonkörper.

Nach unseren heutigen Kenntnissen kann es nicht zweifelhaft sein, daß sowohl Eiweiß wie Fette Oxybuttersäure liefern. Es ist somit unmöglich, für das einzelne im Harn gefundene Acetonmolekül anzugeben, aus welcher der zwei Quellen es stammt.

Hingegen kann und muß man sich aber fragen, wieviel Acetonkörper aus Eiweiß und Fettsäuren im Höchstfall entstehen können. Da nur der kleinere Teil der im Eiweiß enthaltenen Aminosäuren Oxybuttersäure liefert, und jede einzelne natürlich weniger als ihr Eigengewicht,**) so wird man die Ausbeute an Oxybuttersäure aus 100 g Eiweiß, mit aller Vorsicht, auf nicht mehr als 30—40 g schätzen dürfen.***)

Für die Fettsäuren ergibt sich unter der Voraussetzung, daß ein Molekül Fettsäure nur je ein Molekül Oxybuttersäure liefert, folgende Rechnung:

Aus 1 Mol.	Stearinsäure (284)	kann entstehen	1 Mol.	Oxybuttersäure (104)
„ 1 „	Oleinsäure (282)	„ „	1 „	„ (104)
„ 1 „	Palmitinsäure (256)	„ „	1 „	„ (104)

Aus je 1 Mol. der drei Säuren (822) können 3 Mol. Säure entstehen (312). Aus 100 g Fettsäuren (= 105 Neutralfett) also $\frac{312}{822} = \text{rd. } 38 \text{ g}$ Oxybuttersäure. Aus 100 Fett demnach 36,2 g Oxybuttersäure.

*) Die ursprüngliche von Embden gegebene Erklärung, die auf der Annahme einer primären Bildung von Aceton, statt von Acetessigsäure beruht, trifft wohl sicher nicht das Richtige.

**) Ein Molekül Leucin (Mol. Gew. 131) kann 1 Mol. Oxybuttersäure (Mol. Gew. 104) liefern, 100 Leucin also 79 g. 100 Phenylalanin oder Tyrosin aber wesentlich weniger.

***) Nach den oben geschilderten Beziehungen zwischen Konstitution chemischer Stoffe und ihrem Übergang in Oxybuttersäure kann man mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß Serin, Cystin und Glucosamin keine Oxybuttersäure liefern. Wahrscheinlich ist das gleiche für Arginin und Histidin. Die Möglichkeit, in Oxybuttersäure überzugehen, muß bis auf weiteres zugelassen werden für Isoleucin und Tryptophan und mit größeren Zweifeln auch für das Prolin, das Lysin und das Oxyprolin(?). Nach der Menge, mit der sie im Eiweißmolekül vertreten sind, machen die Aminosäuren, die Oxybuttersäure liefern, anscheinend weniger als die Hälfte des Eiweißmoleküls aus, und da die einzelne Aminosäure nur 60—80% ihres Gewichtes an Oxybuttersäure liefert, so können 100 Eiweiß kaum mehr als 30—40 Oxybuttersäure geben. Auf diesen Überlegungen ist die obige, freilich unsichere Schätzung aufgebaut.

Nun ergibt die Rechnung für den Umsatz des Kindes, das im Koma die höchsten Werte für Acetonkörper geliefert hatte, folgendes: Ich schätze den Energieumsatz des im Bett liegenden Knaben von 32 kg absichtlich hoch, auf 50—55 Kal. pro Kilo oder rd. 1600—1700 Kal. Er könnte gedeckt sein durch 90 g Eiweiß (soviel wurden im Mittel von drei Tagen tatsächlich umgesetzt) und durch 200 g Fett:

	90 g Eiweiß	= rd. 369 Kal.	} + 2278
	<u>200 g Fett</u>	= rd. 1909 „	
Abzüglich für	97,5 Oxybuttersäure	= rd. 443 „	} - 628
Abzüglich für	50 Harnzucker, der	= rd. 185 „	
nicht aus Kh der Nahrung stammt			
	Zur Verfügung	1650 „	+ 1650

Nach der obigen Schätzung könnten entstehen:

$$\begin{array}{l} \text{aus 90 Eiweiß höchstens } \frac{90 \times 40}{100} = 36 \text{ Oxybuttersäure}^*) \\ \text{„ 200 Fett „ } \frac{200 \cdot 36,3}{100} = 72,6 \text{ „} \\ \text{In Summa } \underline{108,6} \end{array}$$

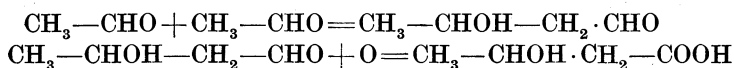
Tatsächlich wurden im Mittel dreier Tage 97,5 g **) Acetonkörper wirklich im Harn ausgeschieden. Unter Zurechnung der nicht bestimmten Acetonmengen, die mit der Atemluft verloren gingen, würde sich ergeben, daß ziemlich jedes Molekül, das nach seiner Natur fähig war, Oxybuttersäure zu liefern, es tatsächlich getan hat. Macht man aber die gleiche Rechnung für die zwei Tage des eigentlichen Komas allein, an denen im Mittel (ohne das Aceton der Atemluft) je 112 g Acetonkörper ausgeschieden wurden, so wird es fraglich, woher diese Mengen kommen können. Aus diesem Grunde habe ich seinerzeit die Frage zur Diskussion gestellt, ob nicht ein Molekül der hohen Fettsäuren, unter Zerreißung der Kohlenstoffkette mehr als 1 Mol. Oxybuttersäure liefere. Das käme, wenn überhaupt, in erster Reihe für die Oleinsäure in Betracht. Denn, wenigstens im Reagensglas, zerreißt diese ungesättigte Säure an der Stelle der doppelten Bindung leicht in zwei längere Kohlenstoffreihen, deren jede ein Molekül Oxybuttersäure liefern könnte. Indes ist es bisher nicht möglich gewesen, dieser Frage experimentell nachzugehen. Sollte freilich eine synthetische Bildung von Oxybuttersäure im Körper stattfinden, dann wäre auch die Frage, ob aus 1 Mol. der hohen Fettsäuren mehr als 1 Mol. Oxybuttersäure wird, prinzipiell mit einem Ja zu beantworten.

*) Es ist gewiß unrichtig, daß aus 90 g Eiweiß gleichzeitig 36 g Oxybuttersäure und 50 g Zucker entstehen können, indes müssen für die obige Gesamtrechnung diese maximalen Zahlen benutzt werden.

**) Im Mittel dreier Tage; die von mir hier benutzten Werte sind etwas niedriger, als die in der Originalarbeit angegebenen, da damals noch Minkowskis und nicht die neuesten Werte für die Linksdrehung der Säure benutzt wurden.

e) Synthetische Bildung von Oxybuttersäure.

Eine von Jaksch vor langer Zeit geäußerte Vermutung, daß Acetessigsäure synthetisch aus Aceton durch Anlagerung von Kohlensäure entstünde, ist von Minkowski mit Recht als außerhalb der im tierischen Körper gegebenen Möglichkeiten liegend zurückgewiesen worden. Eine andere synthetische Entstehungsweise der Oxybuttersäure haben Spiro und Magnus-Levy erwogen. Ausgehend von Nenckis Gedankengang, nach dem der Acetaldehyd (oder eine ähnliche Gruppe) eine große Rolle bei den tierischen Synthesen spiele, übertrugen sie diese Vorstellung auf eine synthetische Bildung der Oxybuttersäure. Wie aus dem Acetaldehyd über Krotonaldehyd Buttersäure werden könnte, so würde möglicherweise bei gleichzeitiger Oxydation in β -Stellung Oxybuttersäure sich bilden. E. Friedmann hat diesen Gedankengang aufgenommen und die ihm zugrunde liegenden Vorstellungen weiter dahin präzisiert, daß aus zwei Molekülen Aldehyd Aldol entstehen könnte, aus dem dann mit Leichtigkeit Oxybuttersäure hervorginge.



Friedmann bediente sich zur experimentellen Prüfung dieses Gedankens des Embdenschen Verfahrens. Er durchblutete die herausgenommene Leber mit Rinderblut unter Zusatz von Aldehyd oder in anderen Versuchen von Aldol.

In den letzteren Experimenten erhielt er eine deutliche Zunahme der Acetessigsäure. Es ist gewiß plausibel, daß das Aldol, als Aldehyd, zur entsprechenden Säure, der Oxybuttersäure oxydiert wird — die Physiologie bietet derartige Beispiele — und daß diese dann zu Acetessigsäure wird. In den Versuchen mit Acetaldehyd war die Vermehrung der Acetonmenge wesentlich geringer. Wegen methodischer, in der Analyse begründeter Schwierigkeiten, denen der Autor allerdings zu begegnen bemüht war, ist es zweifelhaft, ob die analytisch nachgewiesene Zunahme der Jodoformbildung wirklich auf Aceton zu beziehen war, wie es Friedmann tut. Weitere Versuche müssen hier Klarheit bringen. Wenn aber Friedmann einen direkten Übergang von Buttersäure in Oxybuttersäure als unmöglich ablehnt, und behauptet, „die Bildung von Oxybuttersäure aus Buttersäure könne sich nur auf Umwegen vollziehen“ (also wohl durch vorherige Spaltung und nachherige Synthese), so ist für diese strikte Behauptung weder ein Analogie- noch ein Experimentalbeweis von ihm vorgebracht worden.

6. Antiketogene Substanzen.

Unter dem Namen der antiketogenen Stoffe hat Satta alle die Substanzen zusammengefaßt, die der Bildung, oder vielmehr der Ausscheidung von Acetonkörpern entgegenwirken. Die Zahl dieser Stoffe ist groß, ihre Wirkung kann auf verschiedene Weise zustande kommen.

Die wichtigsten antiketogenen Stoffe sind die **Kohlenhydrate**. Sie sind bereits besprochen worden (s. oben S. 366).

Aber auch große Gaben **Eiweiß** setzen, wenigstens beim Nichtdiabetiker eine bestehende Acetonurie herab (Friedländer, Hirschfeld, Rosenfeld).

	N-Umsatz	Harnaceton	Nahrung
Friedländer	{ 20 —27 30,3—42,4	{ + + + 0	{ (6 Tage) (2 Tage)
Hirschfeld	{ 16—20 23—29	{ 0,06—0,52 0,02—0,23	{ (8 Tage) (8 Tage)
			110 Eiweiß + x Fett 172 Eiweiß + x Fett

Zur vollständigen Verhütung einer Acetonurie sind jedenfalls sehr große Mengen Eiweiß nötig.

Nach Hirschfeld wirken 3—4 Teile eben so stark auf die Acetonurie, wie ein Teil Zucker, sie wirken nach ihm etwa entsprechend der Menge Zucker, die aus ihnen entstehen kann. Borchardt hat als erster darauf aufmerksam gemacht, daß man auch in bezug auf das Verhalten zur Acetonurie das Eiweiß nicht als ein Ganzes betrachten dürfe, sondern daß man seine einzelnen Bestandteile gesondert auf ihre Beziehungen zu den Acetonkörpern zu untersuchen habe. Neben Aminosäuren, die eine Ausscheidung der Acetonkörpern befördern, müsse es Bestandteile geben, die sie vermindern.*) Sie müssen an Menge überwiegen, da ja das Gesamteiweiß die Acetonausscheidung herabsetzt.

Die genaue Durchsicht der Versuche über angeblich antiketogene Substanzen zeigt, daß die ihnen zugeschriebene Verminderung der Acetonkörper keineswegs überall deutlich ausgesprochen ist; in manchen Experimenten finden sich sogar Zunahmen, die, wo sie nicht zu der „Regel“ stimmen wollen, von den Autoren als bedeutungslos hingestellt werden. — Als antiketoplastisch werden von den Autoren angesprochen:

1. Glykokoll	von Borchardt, von Baer-Blum
2. Alanin	„ „ „ „
3. Glutaminsäure	„ „ „ „
4. Asparaginsäure (Asparagin)	„ „ „ „
1. Essigsäure	von Baer-Blum**)
2. Protionsäure	„ „
1. Glykolsäure	„ „
2. Milchsäure	„ „ u. von Satta.***)
1. Bernsteinsäure	„ „
2. Glutarsäure und die Dicarbonsäure C ₆ —C ₁₀	„ „

*) Borchardts Bemühungen, eine verschieden starke antiketogene Wirkung der einzelnen Eiweißarten zu erweisen, und sie auf den wechselnden Gehalt an Aminosäuren, im Gegensatz zu den Diaminokörpern zurückzuführen (Arch. f. exp. Path., 53, S. 388) sind im Gedankengang und vor allem in den Ergebnissen nicht ganz glücklich gewesen.

***) Satta gibt für die Essigsäure eine Zunahme der Oxybuttersäureausscheidung an.

****) Weintraud fand nach milchsaurem Natrium eine Zunahme.

Wir halten es für möglich, daß diese Stoffe in der Mehrzahl wirklich die Ausscheidung der Acetonkörper herabsetzen, weitere Versuche sind aber notwendig. Nur bei einer Reihe von Stoffen halten wir die vorliegenden Beweise für ausreichend, bei den von Baer und Blum sorgfältig geprüften Dicarbonsäuren (Glutarsäure und ihren höheren Homologen).

Ein Versuch am phlorizinvergifteten Hungerhund ergab:

Tag	Aceton	Oxybuttersäure	Phlor.	Glutarsäure
2	0,40	1,95	1,2	—
3	0,71	2,44	1,2	—
4	0,04	0,27	1,2	8,8
5	0,19	0,62	0	—

Hier seien zunächst die sonst noch bekannten antiketogenen Substanzen aufgezählt:

Zweifellos ist die starke Verminderung der Acetonurie durch Glycerin schon in Gaben von 50,0, wenigstens außerhalb des Diabetes. (Hirschfelds Versuche beim Gesunden und Diabetiker, J. Meyers beim Zuckerkranken; beim Gesunden hat Satta auch die Oxybuttersäure berücksichtigt.)

Hirschfeld: 8. Tag	0,532	Fleisch-Fett	
9. „	0,134	„	+ 50,0 Glycerin
10. „	0,068	„	„
11. „	0,041	„	„
12. „	0,023	„	„

Wir betonen gleich an dieser Stelle, daß, aus später zu besprechenden Gründen, eine beim Gesunden deutliche antiketogene Wirkung beim schweren Diabetiker sehr wohl ausbleiben kann (s. w. u. S. 397).

Einen deutlichen antiketogenen Einfluß zeigte ferner die Gluconsäure in Gaben von 30—100 g (L. Schwarz). Mehreren anscheinend recht beweisenden Versuchen von Schwarz fügen Mohr und Loeb zwei ähnliche, ebenfalls beim Diabetiker, mit gleichem Ergebnis hinzu. Zwei weitere Experimente dieser Autoren lassen allerdings diesen Einfluß vermissen.*) Die Zuckersäure steht in ihrer Wirkung auf die Acetonkörper nach Schwarz hinter der Gluconsäure zurück.

Xylose in einer Gabe von je 49 g an 2 Tagen nacheinander schien in einem Fall von Mohr und Loeb die Acidosis eines Diabetikers herabzusetzen, bei einem Gesunden sahen Waldvogel und Bendix-Dreger keine hemmende Wirkung, Bendix eine geringe bei einem Kranken mit undurchgängiger Speiseröhrenverengung.¹⁾

*) Mohr und Loeb's Widerspruch gegen die von Schwarz behauptete Beseitigung eines Coma diabeticum durch Gluconsäure scheint allerdings berechtigt, nicht so ihre Einwände gegen die acetonherabsetzende Wirkung der Gluconsäure.

¹⁾ Bendix zit. b. Waldvogel, S. 63, vgl. Bendix-Dreger, D. Arch. f. klin. Med., 78, 199.

Karamel entfaltete in großen Dosen keine Wirkung (Schwarz). Von kleinen Mengen Lävulinsäure (5—7 g des Kalksalzes) sah J. Meyer eine geringe Verminderung des Acetons beim Diabetiker, doch hält sie Weintraud, der die Arbeit leitete, mit Recht für bedeutungslos und nicht beweisend.

Alkohol in einer Tagesdose von 60 g änderte in Hirschfelds Versuchen am Gesunden die Acetonausscheidung nicht, in denen von Benedikt und Török nur wenig:

Hirschfeld, Versuch 14	0,381	0,421	(Alkoholtag),	0,408 g	Aceton
„ „ 15	0,199	0,187	„	0,202,,	„

Beim Diabetiker haben aber sowohl die beiden ungarischen Forscher, wie O. Neubauer, eine ausgesprochene Abnahme der Acidosis gesehen:

Neubauer:			Alkohol			
			96 g	115 g		
Aceton:	1,16	1,08	0,58	0,91	2,4	1,9
Oxybuttersäure:	8,7	6,9	2,5	3,1	8,2	8,3

Über den Unterschied in der Wirkung beim Gesunden und Zuckerkranken usw. S. 397.

Je 25 g (wasserfreien) Inosits, an zwei Tagen hintereinander genossen, setzte in einem Selbstversuch von Magnus-Levy bei Kohlenhydratkarenz die Acidosis nicht nachweisbar herunter.

Satta schreibt nach je einem — allerdings wenig beweisenden — Versuch der Weinsäure und der Citronensäure acetonvermindernde Kraft zu.

Das Glucosamin scheint nach einer — während der Drucklegung dieses Artikels erschienenen — Arbeit aus G. Rosenfelds Laboratorium antiketogen zu wirken.

7. Verschiedene Einflüsse auf die Ausscheidung der Acetonkörper.

a) Alkalien und Mineralsäuren.

Alkalien und anorganische Säuren sind im normalen Organismus bei gemischter Kost ohne ausgesprochenen Einfluß auf die Ausscheidung der Acetonkörper (F. Hirschfeld). Ist aber eine stärkere Acidosis bereits vorhanden, so wird sie, namentlich im schweren Diabetes, durch große Dosen doppeltkohlen-sauren Natrons meistens bedeutend gesteigert (Weintraud, J. Meyer, Gerhardt und Schlesinger [beim Gesunden], L. Schwarz, Mohr-Loeb u. a.).

Die ausgesprochensten Verhältnisse zeigt eine 24tägige Reihe von Magnus-Levy¹⁾ bei einem diabetischen Mädchen.

¹⁾ Magnus-Levy, Arch. f. exp. Path., 45, S. 409.

Tage	NaHCO ₃	Acetessigsäure a	Oxybuttersäure b	a + b
3	50	11,1 g	48,9 g	60,0
3	36	10,6 g	36,7 g	47,3
2	18	5,3 g	31,6 g	36,9
3	18	9,0 g	29,3 g	38,3
5	9	6,6 g	28,5 g	35,1
4	9	5,9 g	21,6 g	27,5
4	21	8,2 g	27,8 g	36,0

Eine steigernde Wirkung des Bicarbonates fehlte in einigen Versuchen von Wolpe, von J. Meyer und von Mohr und Loeb, ja, es wurde sogar manchmal eine Abnahme der Acetonkörperausfuhr gefunden, so von Mohr-Loeb. Man muß annehmen, daß in diesem Fall die dem Alkali an sich zukommende Wirkung durch eine entgegengesetzte überkompensiert worden ist, die freilich im einzelnen Fall nicht immer zu ermitteln ist.

Salzsäure und Phosphorsäure verminderte in einzelnen Reihen von Wolpe, Weintraud und J. Meyer die Ausscheidung der Acetonkörper, doch finden sich bei Wolpe auch entgegengesetzte Ergebnisse. In der Schwierigkeit der Zufuhr entsprechend großer Säuremengen liegt es, daß die Versuche hier nicht mit so großen Gaben und mit solcher Konsequenz durchgeführt werden, wie bei den Alkalien. Daher sind die Resultate nicht ganz sicher.

Die Zunahme der Oxybuttersäureausfuhr bei Darreichung großer Dosen Alkalien kann man in dreierlei Weise zu deuten versuchen: Entweder durch Erleichterung der Ausfuhr der Säuren, oder durch eine Mehrbildung, oder durch eine Zunahme der Oxydationsstörung. Wenn man im allgemeinen den Alkalien eine oxydationsbefördernde Wirkung zuschreibt — ob mit Recht, lassen wir dahingestellt sein —, so wird man die letztere Annahme wohl verwerfen müssen. Von den beiden anderen Erklärungsversuchen hat wohl der erste am meisten für sich, der die Steigerung der Ausfuhr auf einen durch die Alkalien herbeigeführten schnelleren Übertritt der Säuren aus den Zellen in das Blut zurückführt (Magnus-Levy¹). Dadurch würde die zu ihrer Oxydation zur Verfügung stehende Zeit unter die dafür nötige Dauer abgekürzt werden, und die schneller und in größeren Mengen ins Blut übergetretenen Säuren würden leichter ausgeschieden werden können.

Ist die Wirkung der Säuren auf die Acetonkörperausscheidung wirklich der der Alkalien entgegengesetzt, was wir für noch nicht genügend bewiesen halten, so müßte für sie die entgegengesetzte Deutung zutreffen. Vgl. S. 398.

b) Muskelarbeit und Acetonkörper.

F. Hirschfeld fand in seinen Versuchen beim Gesunden keine deutliche Beeinflussung der Acetonurie durch stärkere körperliche Arbeit.

¹) Magnus-Levy, Arch. f. exp. Path., 45, S. 410/411.

Seine Angaben sind wenig nachgeprüft worden. Auch wenn das Ergebnis beim Gesunden regelmäßig das gleiche sein sollte, könnte es beim schwerer Diabetiker anders sein. Denn bei manchem Zuckerkranken begünstigt Muskelarbeit die Verwertung des Zuckers und dadurch könnte eine Acidosis gemildert werden. Indessen hat Noorden,¹⁾ der einzige Forscher, der diesen Dingen seine Aufmerksamkeit zugewandt hat, keine deutliche Verminderung der Acetonausscheidung usw. gefunden. Die Besserung der Toleranz für Zucker durch Muskelarbeit ist ja meistens in Versuchen von kurzer Zeit nicht besonders groß (s. die Versuche von Külz²⁾). Eine ausgesprochene, für das Allgemeinbefinden wesentliche Steigerung der Zuckerverwertung kommt erst durch länger dauernde Übung zustande. Die besten Belege dafür haben Bouchardat³⁾ und Schmitz⁴⁾ beigebracht.

Werden andererseits beim nichtdiabetischen Organismus durch starke Muskelanstrengung die Kohlenhydratvorräte des Körpers rasch und vollständig aufgebraucht, ohne daß alsbald ein Ersatz stattfindet, so könnte die indirekte Folge der Arbeit das Auftreten einer Acetonurie usw. sein. Der Organismus würde sich ähnlich verhalten wie im Hunger oder wie bei der Kohlenhydratkarenz. So erklärt sich vielleicht, wenigstens zum Teil, die Acetonurie, die so oft im Gefolge der Eklampsie und in dem der normalen Geburt auftritt. (Vgl. S. 402.)

c) Psychische Einflüsse und Acetonkörper.

Daß zum mindestens im Diabetes schwerere psychische Affekte durch Schädigung der Zuckerverwertung, die Ausscheidung der Acetonkörper indirekt in die Höhe treiben, ist mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen. Stellt sich doch manchmal ein Koma im unmittelbaren Anschluß an eine tiefe geistige Erschütterung ein. Manche der scheinbar spontanen Schwankungen der diabetischen Acidosis mögen durch solche Dinge hervorgerufen sein. Doch sind derartige Einflüsse weder mit Zahlen zu belegen, noch experimentell zu verfolgen.

8. Sind die Acetonkörper obligate intermediäre Stoffwechselprodukte?

Die Stellung der verschiedenen Autoren zu diesem Problem *) ist bis vor kurzem mehr durch Vermutungen und allgemeine Vorstellungen als durch sichere Tatsachen und exakte Schlüsse bestimmt gewesen. Durch die 1906 erfolgte wichtige Entdeckung einer Acetessigsäure-

*) Referent hat noch vor 3 Jahren, vor dem Erscheinen von Embdens Arbeiten, einen ablehnenden Standpunkt eingenommen.

1) v. Noorden, Hdb. d. Path. d. Stoffw., 2, 66 u. 82.

2) Külz, Beiträge zur Pathologie des Diabetes. Marburg, 1874, S. 179.

3) Bouchardat, La Glycosurie. Paris 1875.

4) Schmitz, Die Zuckerkrankheit. 1893.

bildung*) in der isolierten Leber ist zum erstenmal ein Stützpunkt für eine Diskussion der obigen Frage gegeben.

Embdens Fund scheint mir — wenngleich der Autor sich meines Wissens darüber nicht ausgesprochen hat — zugunsten der Annahme eines regelmäßigen Auftretens der Oxybuttersäure, im normalen Stoffwechsel verwertet werden zu können: Die Leber eines gesunden beliebig ernährten Hundes**) — der also sicher zuvor keine Acetonkörper ausgeschieden hat — bildet schon bei der Durchströmung mit normalem Blut kleine Mengen Acetessigsäure; ganz überraschend große aber, sobald man dem Blut gewisse Substanzen zusetzt, die wie Leucin, Tyrosin, Capron-Capryl-Caprinsäure, wahrscheinlich oder sicher im normalen Stoffwechsel entstehen. Embdens Durchblutungsversuche dauerten höchstens 2 Stunden; rechnet man sie auf 24 Stunden, und die Angaben der Acetonwerte auf Acetessigsäure um, so ergibt sich:

	Aceton		Acetessigsäure	
	in 2 Std.	in 24 Std.	in 2 Std.	in 24 Std.
Aus Oxybuttersäure (Vers. 27)	0,430 g	5,16 g	0,757 g	9,08 g
„ Leucin „ 10	0,149 g	1,79 g	0,262 g	3,14 g
„ Tyrosin „ 33	0,198 g	2,38 g	0,348 g	4,18 g

Das sind, selbst wenn es sich um das Organ eines mittelgroßen Tieres***) gehandelt hat, erstaunlich große Leistungen†), die der wirklich beobachteten Ausscheidung von Acetonkörpern bei Hunden gleichkommen.

Die Bedingungen, unter denen die überlebende Leber arbeitet, sind nun von denen im Leben keineswegs so abweichend, daß man diesem Organ nicht auch im normalen Stoffwechsel qualitativ die gleiche Fähigkeit zuschreiben dürfte, wenigstens soweit es sich, wie hier, um positive Leistungen handelt, die auch beim lebenden Tier beobachtet sind. Und ist dies der Fall, — dann wird der Umfang der Acetonkörperbildung im lebenden gesunden Organismus eher noch größer angenommen werden dürfen, als in dem isolierten Organ.

*) Embden selbst hat sich davon überzeugt, daß er in seinen Versuchen Acetessigsäure, und nicht freies Aceton gefunden hat.

**) Die Acetonbildung in der Leber ist zwar bisher bloß für den Hund bewiesen, doch kann sie als physiologisches Vorkommnis auf die anderer Tiere und den Menschen, die ja so viel leichter Acetonkörper ausscheiden, mit größter Wahrscheinlichkeit übertragen werden.

***) Eine Angabe darüber habe ich bei Embden nicht finden können.

†) An Sauerstoff sind erforderlich zur Bildung von

$$9,08 \text{ g Acetessigsäure aus (9,26) Oxybuttersäure } \frac{9,08}{102} \times 16 = 1,4 \text{ g O}_2$$

$$3,14 \quad \text{„} \quad \text{„} \quad \text{(3,96) Leucin mindestens } \frac{3,14}{1,02} \cdot (4 \times 16) = 2,0 \text{ g O}_2$$

$$\text{und höchstens } \frac{3,14}{1,02} \cdot (8 \times 16) = 4,0 \text{ g O}_2$$

$$4,18 \quad \text{„} \quad \text{„} \quad \text{Tyrosin wahrscheinlich noch viel mehr.}$$

Wenn die Acetonkörperbildung aber ein physiologischer Vorgang ist, so wird man noch in anderem Sinne nach dem Umfang dieses Prozesses zu fragen haben: Ist die Oxbuttersäurebilanz ein fakultativer Prozeß, der zwar regelmäßig vor sich geht, dessen Größe aber in weitem Umfang wechselt? Oder ist es ein obligater Vorgang, der schon unter normalen Verhältnissen seine größtmögliche Ausdehnung erreicht? Diese Fragestellung sei folgendermaßen erläutert:

Gewisse Aminosäuren und alle hohen Fettsäuren können in Oxybuttersäure übergehen. Für einzelne Fälle von Koma diabeticum erscheint es sicher, daß alle Moleküle der überhaupt oxydierten hohen Fettsäuren und der in Betracht kommenden Aminosäuren, d. h. derer, die Oxybuttersäure bilden können, hier tatsächlich zu Oxybuttersäure geworden sind (s. d. Rechnung auf S. 385). Im Koma ist die weitere Oxydation anscheinend völlig aufgehoben, unter normalen Verhältnissen vollzieht sie sich so vollständig, daß wir den Umfang der hier intermediären Vorgänge nicht verfolgen können.

Ist nun hier, im normalen Stoffwechsel, der Umfang der intermediären Oxybuttersäurebildung ebenso groß wie dort, wo er ein nachweisbares Maximum erreicht, im Koma, oder ist er geringer? Geht normalerweise nur ein Teil der Stoffe, die zu Oxybuttersäure werden können, intermediär in diese über? Oder muß im Gegenteil jedes einzelne Molekül der dieses Übergangs fähigen Substanzen unbedingt die Oxybuttersäurestufe durchlaufen?

Das zu entscheiden ist vorläufig unmöglich. Wir können zurzeit nur erörtern, ob eine Bejahung der zuletzt gestellten Frage zu Konsequenzen führt, die mit unseren sonstigen Kenntnissen vom Stoffwechselablauf unvereinbar sind.

Es scheint das nicht der Fall zu sein, wie folgende rechnerische Überlegung ergibt:

Ein Mensch von 65—70 kg kann seinen Energiebedarf, der bei leichter Beschäftigung 2400—2500 Kal. beträgt, unter Ausfall von Kohlenhydraten mit 120 g Eiweiß und 210 g Fett decken. Daraus können nach unserer obigen Darlegung (s. S. 384) in maximo 120 g Oxybuttersäure entstehen:

$$\begin{array}{r} \text{Aus 120 g Eiweiß} \quad 36\text{—}48 \text{ g Oxybuttersäure} \\ \text{„ 210 g Fett} \quad \quad \quad \underline{72 \text{ g}} \quad \quad \quad \text{„} \\ \text{rund 120 g} = 1,75 \text{ g pro Körperkilo.} \end{array}$$

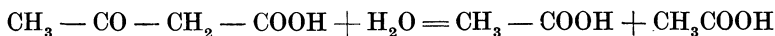
Solche Mengen von Säuren werden im Koma tatsächlich gebildet und ausgeschieden! Daß der gesunde Mensch 1,75 g Oxybuttersäure pro kg vollständig zu oxydieren vermag, erscheint uns nicht unmöglich. Zwar sind bei ihm so große Gaben nie angewandt worden, wohl aber in Tierversuchen. Arakis Kaninchen verbrannten 2—3 g Oxybuttersäure pro Kilo, ein Hund von L. Schwarz im Gewicht von 3 Kilo über 9 g. Das sind, sobald man den höheren Stoffwechsel dieser kleinen Tiere in Betracht zieht, ähnliche Verhältnisse, wie sie für den Menschen nach obiger Rechnung verlangt würden. Und die Bedingungen für

die Oxydation der Oxybuttersäure sind jedenfalls viel günstiger, wenn sie aus den Bestandteilen der Nahrung in kleinen Mengen innerhalb der Zellen entsteht, und sich ihre Bildung auf 24 Stunden gleichmäßig verteilt, als in den Tierversuchen, wo sie auf einmal per os oder subcutan in größter Quantität einverleibt wurde.

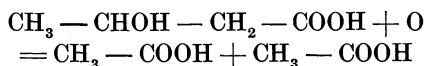
So scheint es, daß von der quantitativen Seite der Annahme eines obligatorischen intermediären Oxybuttersäurestadiums beim Abbau der hohen Fettsäuren und bestimmter Aminosäuren kein Hindernis im Weg stünde.

Unter normalen Verhältnissen, wo keine Oxydationsstörung vorliegt, würde jedes Molekül Oxybuttersäure alsbald weiter abgebaut werden. Es ist wahrscheinlich, daß sich dieser Abbau über die Acetessigsäure vollzieht. Auch sie ist ja im normalen Stoffwechsel in fast ebenso großen Beträgen verbrennbar, wie die Oxybuttersäure. (Ein Hund von 4 kg verbrannte 10 g Acetessigsäure vollkommen ([L. Schwarz].)

Dagegen ist nach den Darlegungen von Schwarz, denen wir uns anschließen, das Aceton nicht das obligate weitere Durchgangsstadium. Es braucht nur ein gelegentliches Abfallsprodukt zu sein. Vielleicht schließt sich an die Bildung der Acetessigsäure unmittelbar deren Zerfall in zwei zweigliederige C-Ketten an, wie das auch v. Noorden annimmt.



oder aber, es erfolgt Oxydation und Spaltung der Oxybuttersäure zusammen, wobei dann die Acetessigsäure als solche überhaupt nicht auftreten würde.



Doch müssen jedenfalls kleine Mengen Acetessigsäure auch im normalen Stoffwechsel entstehen und ins Blut übertreten. Denn wir finden auch bei voller Ernährung Centigramme Aceton in der Atmungsluft und (aus Acetessigsäure abgespalten) im Urin. Deren Ausscheidung hat ein Analogon in dem Übertritt der Decigramme Zucker, oder der Centigramme flüchtiger Fettsäuren, die stets im normalen Harn zu finden sind. Lungen und Nierenfilter sind ja für alle diese krystalloiden Stoffe nicht absolut dicht.

Wie man auch über den Umfang der Oxybuttersäurebildung im normalen Stoffwechsel denken mag, so bedeutet das Auftreten größerer Mengen von Acetonkörpern im normalen Stoffwechsel jedenfalls eine Störung der Oxydation (oder der oxydativen Spaltung). Diese Störung betrifft in den leichtesten Graden nur den Abbau der Acetessigsäure. Die Oxybuttersäure, ihre sicher vorhandene Vorstufe, verschwindet als solche noch vollständig. Bei höheren Graden der Störung aber entzieht auch sie sich der Oxydation in immer größeren Beträgen. Bei der schwersten Acidosis des Zuckerkranken, und vollends im Coma diabeticum überwiegt die Ausscheidung der Oxybuttersäure die der

Acetessigsäure allemal, bis ums Fünffache und mehr.*) Die Hauptstörung liegt hier schon auf der Stufe der Oxysäure.

Wir haben in der vorangegangenen Darlegung die Konsequenzen erörtert, zu denen die Annahme eines obligatorischen intermediären Auftretens der Oxybuttersäure im größtmöglichen Umfang führen würde. Die vollständige rechnerische Durchführung solcher Möglichkeiten scheint uns immer klärend zu wirken. Wir betonen aber nachdrücklich, daß diese Annahme keineswegs bewiesen und mit unseren heutigen Kenntnissen auch nicht zu beweisen ist. Die Frage muß zurzeit unentschieden gelassen werden.

Die Mehrzahl der Forscher, darunter vor allem Geelmuyden und v. Noorden huldigen der Anschauung, daß die normale intermediäre Bildung der Acetonkörper sich in engeren Grenzen halte. Erst unter pathologischen Verhältnissen würden die Fettsäuren und Aminosäuren in größerem Umfang „den Weg über die Oxybuttersäure einschlagen“. Diese Annahme steht gleichberechtigt und einer Diskussion bedürftig neben der oben entwickelten. Es sind vor allem eine Reihe von Erscheinungen aus dem Gebiet der pathologischen Acidosis, die zu ihren Gunsten angeführt werden können. Diese sollen weiter unten besprochen werden.

Nur eines sei hier bemerkt: Es wird bei der Erörterung dieser Dinge jetzt viel von einem „pathologischen Fettzerfall“ gesprochen, namentlich von einem „pathologischen Zerfall von Körperfett“. Dabei werden quantitative und qualitative Störungen durcheinander geworfen, es werden vielfach unklare Vorstellungen geäußert, wie sie auch bei der Lehre von einem pathologischen Zerfall von Körpereweiß die Begriffe verwirrt haben. Diese Dinge müssen schärfer auseinandergelassen werden, wie das zum mindesten v. Noorden, zum Unterschied von den meisten anderen Autoren, getan hat.

9. Die antiketogene Wirkung der Hemmungsstoffe. „Sekundäre Oxydation“.

a) Antiketogene Wirkung der Zuckerstoffe.

Die totale Oxydation der Acetonkörper wird durch die gleichzeitige Verbrennung von Zucker gewährleistet. Unter Umständen, wie bei langsamer Entziehung der Kohlenhydrate bei Fettleibigen (v. Noorden) und beim Diabetiker genügt dazu schon die Menge des im Organismus

*) 23,6	Acetessigsäure	119	Oxybuttersäure	1.	Coma	} Fall I } } Fall II }	Magnus-Levy.
18,6	-	70	-	2.	-		
13,9	-	79,4	-				
56,8!!	-	96,3	-				
							E. P. Joslin.

In Joslins Fall ist allerdings eine enorme Menge Acetessigsäure ausgeschieden, mehr als 30% der Gesamtsäuren, doch gibt es andere Comafälle, in denen das Aceton (Acetessigsäure) stark zurücktritt, einzelne, wo Aceton und Acetessigsäure angeblich ganz fehlten (Stadelmann).

aus Eiweiß entstehenden Zuckers. Das ist offenbar auch der Fall beim Raubtier; hier tritt eine nennenswerte Acidosis erst nach Entziehung des Eiweißzuckers, durch Vergiftung mit Phloridzin zeitweise auf. Doch kann sie beim Hund auch dann noch ausbleiben, nämlich bei Fleischfütterung, trotzdem ihm im Phloridzin- und ebenso im Pankreasdiabetes Eiweißzucker im selben Verhältnis entzogen wird, wie dem Menschen im schwersten Diabetes mit seiner enormen Säureausscheidung.

Die Begünstigung der Oxydation der Acetonkörper durch gleichzeitige Zuckerverbrennung wird von Naunyn¹⁾ im Anschluß an Nasses²⁾ Ideen als „sekundäre Oxydation“ bezeichnet. Bezeichnet, nicht erklärt. So plausibel diese Vorstellung ist, einen näheren Einblick in die Vorgänge gibt sie uns nicht; und das um so weniger, als auch Nasses Versuche selber kein zwingendes Beweismaterial für seine Anschauungen enthalten. Überdies gestattet auch die von ihm studierte Phenoloxydation zurzeit keine Analogieschlüsse auf die Vorgänge bei der Verbrennung der Acetonkörper.

Naunyn hat diese sekundäre Oxydation folgendermaßen umschrieben: „Die Verbrennung des leicht verbrennlichen Zuckers steigert die Energie der gesamten Oxydationsprozesse im Organismus, ähnlich, wie ein bereits brennendes Feuer brennbare Stoffe in seiner Umgebung entzündet.“ Dieser Satz — dessen Richtigkeit übrigens nur in bezug auf die qualitativen Vorgänge, nicht auf den Umfang der Oxydationsprozesse zugegeben werden kann —, hat durch G. Rosenfeld eine sehr markante Fassung erhalten: „Die Fette verbrennen nur im Feuer der Kohlenhydrate.“ Man sollte diesem Ausspruch wenigstens durch Zufügung des Wortes „vollständig“ einschränken! Denn die Fettsäuren verbrennen doch wenigstens bis zur Oxybuttersäure, von ihrem Energiegehalt wird selbst im Coma diabeticum noch immer der größte Teil, etwa 82,4%, ausgenutzt.*)

Die Entscheidung der Frage, ob die sekundäre Oxydation der Fettes durch die Kohlenhydrate unter Umständen ganz entbehrt werden kann, hängt von der Beantwortung einer anderen ab: von jener, ob etwa im schwersten Diabetes des Hundes, bei dem die Acidosis meistens nur einen mäßigen Umfang erreicht, noch Zucker im Organismus verbraucht wird oder nicht. Dieses Problem ist heute noch nicht gelöst.

*) Unter der Voraussetzung, daß aus je einem Molekül der hohen Fettsäuren nur je 1 Mol. Oxybuttersäure entsteht, gilt folgende Rechnung. Die Verbrennungswärme beträgt:

für 1 g Stearinsäure	9,429,	für 1 g Mol. (284)	2677,8 Kal. (Stohmann ³⁾)
- 1 - Oxy(iso)buttersäure	4,535,	- 1 - - (104)	471,7 - (Luginin ⁴⁾)
			$\frac{471,7}{2677,8} = 17,6\%$

¹⁾ Naunyn, Der Diabetes mellitus, 2. Aufl. Wien 1906, S. 221.

²⁾ Nasse, Primäre und sekundäre Oxydation. Pflügers Arch. 41, 1887, 368.

³⁾ Stohmann bei Beilstein, 3. Aufl. 1, 1893, S. 445.

⁴⁾ Luginin bei Beilstein, 3. Aufl., 1, 1893, S. 563. (Einen Wert für die Oxybutteusäure habe ich nicht gefunden.)

b) Antiketogene Wirkung von Nichtzucken.

Das Zustandekommen der antiketogenen Wirkung jener Hemmungsstoffe, die nicht Kohlenhydrate sind, kann ebenso wenig erklärt werden wie die der Zuckerarten. Wir können zurzeit nur zu ermitteln versuchen, ob und wie weit die hemmenden Eigenschaften der Nichtzucker auf Beziehungen zu den Zuckern selbst beruhen.

Man wird die Hemmungswirkung bei jenen Stoffen verständlich finden, aus denen Zucker entstehen kann. Dahin zählen, worauf schon Hirschfeld aufmerksam machte, das Eiweiß, und unter den Aminosäuren Glykokoll, Alanin und Asparagin; sie gehören ja, wie Borchardt betonte, anscheinend zu den „gluconeogenen“ Gruppen des Eiweißes. Ferner der Mannit und das Glycerin, die sicher Glykosebildner sind.

Indessen braucht die antiketogene Eigenschaft einer Substanz keineswegs an ihre Fähigkeit, in Zucker überzugehen, gebunden zu sein. Denn nicht die Gegenwart von Zucker im Organismus, sondern seine Oxydation oder die seiner Spaltlinge sichert die Verbrennung der Acetonkörper. Es würde also genügen, daß eine Substanz direkt, ohne vorherigen Übergang in Zucker, dieselben oder ähnliche Oxydations- oder Spaltungsprodukte liefere, wie die spezifisch wirkenden des Zuckers, um ihr antiketogene Eigenschaften zu verleihen. Ob und für welche Hemmungsstoffe dieser Hinweis zutrifft, läßt sich jedoch heute noch nicht angeben.*)

Wenn die hemmende Wirkung gewisser antiketogener Stoffe darauf beruht, daß sie sich in Zucker verwandeln, so wird ihre Wirkung im schweren Diabetes sehr viel geringer sein, als in der Norm, weil der neugebildete Zucker hier verloren geht. Das käme in Betracht und ließe sich direkt prüfen bei den Eiweißkörpern.**) Eine Zulage von 100 g Eiweiß hebt die Acidosis des Gesunden fast ganz auf, beim Diabetiker wird die Wirkung möglicherweise geradezu entgegengesetzt sein.

Umgekehrt wiederum kann eine Substanz, die es beim Gesunden nicht tut, beim Diabetiker die Ausscheidung der Acetonkörper vermindern, nämlich dann, wenn sie die Verbrennung des Zuckers fördert. Das käme für den Alkohol in Betracht, und Benedikt und Török wie auch Neubauer ziehen diese Deutung für ihre Versuche (s. oben S. 389) in Erwägung. Daß auch aus den gleichen Gründen die Muskelarbeit beim Diabetiker anders wirken könne als beim Gesunden, haben wir oben (S. 391) bereits angedeutet.

Ferner könnte ein Stoff dadurch antiketogen wirken, daß er die Zuckerneubildung aus Nichtkohlenhydraten, die ja sicher keine feststehende Größe ist, fördert. Voraussetzung wäre allerdings, daß der mehrgebildete Neuzucker auch normal verwertet, und nicht in ganzem Umfang ungenützt ausgeschieden wird.

*) Man hat für die Glucon- und die Zuckersäure an diese Erklärung gedacht.

**) Ebenso für das Glycerin.

Eine andere Möglichkeit wäre die, daß der Hemmungsstoff direkt die Oxydationskraft der Zellen für die Acetonkörper erhöht.

Welche der bisher genannten Möglichkeiten bei der Glutarsäure und ihren Homologen zutrifft, wird erst die Zukunft zu entscheiden haben.

Wenn es richtig ist, daß die Mineralsäuren, im Gegensatz zu den Alkalien, die Ausscheidung der Acetonkörper vermindern, so muß die Erklärung in entgegengesetzten Vorgängen gesucht werden, wie es die sind, die für die steigernde Wirkung der fixen Basen herangezogen werden. Beruht deren Wirkung darauf, daß sie die Oxybuttersäure aus den Zellen herausholen, sie „neutralisieren“ und dadurch ihren Übergang in den Harn erleichtern, so muß man daran denken, daß die Mineralsäuren durch geringfügige Verschiebung der Alkaleszenz der Säfte den Utertritt der Acetonkörper ins Blut erschweren. Durch längeres Verweilen in den Zellen könnte dann vielleicht ihre Oxydation befördert werden.

10. Acetonkörper in den Organen. Stätte der Bildung.

Schon im normalen Zustand enthalten die Organe Aceton (vermutlich ist diese auch hier als Acetessigsäure vorhanden) oder doch jodoformgebende Substanzen, die man als Aceton anspricht*) (v. Jaksch¹). Halpern und Landau geben für die Organe normaler Kaninchen 1,8—5,2 mg Aceton pro 100 g an, im Hunger und bei Phloridzinvergiftung waren die Werte bis zum Doppelten gestiegen. Ähnliche Zahlen fand Geelmuyden für den gesunden Menschen.²)

Milligramm Aceton in 100 g

	Muskeln	Blut	Leber	Nieren	Lungen	
Normale Kaninchen	1,87	1,87	3,64	3,39	5,24	} Halpern und Landau Mittel zahlreiche Versuche
Hunger-Kaninchen	1,83	2,87	4,25	4,71	7,53	
Phloridzin und Hunger	1,96	3,34	5,19	5,59	10,56	
Mensch	3,7	4,3	0,74	2,9	—	Geelmuyden nur 1 Versuch

*) Wieviel der jodoformbildenden Substanz wirklich Aceton ist, bleibt unsicher. Maignon³) gibt für den Hund 10 mal kleinere Werte an (Verluste beim Kochen am Rückflußkühler?). — Auch bei der normalen und anormalen Atmung von Pflanzen soll Aceton auftreten (vgl. Palladin und Kortytschew, Zt. phys. Ch. 48, 214, 1906.

¹) v. Jaksch, Acetonurie und Diaceturie, Berlin 1885, 38 ff., 47 ff.

²) Geelmuyden, Acetongehalt der Organe am Coma diabeticum Verstorbenen. Zt. phys. Ch. 41, 128, 1904.

³) F. Maignon, Normales Vorkommen von Alkohol und Aceton in den Geweben usw. C. R. 140, 1063, nach Maly 1905, 571.

Wesentlich stärkere Reaktionen auf Aceton geben die Organe bei ausgesprochener Acetonurie (v. Jaksch). Die höchsten Werte findet man in den Leichen von Diabetikern, die einen Coma erlegen waren (bis 30 mg Magnus-Levy,¹⁾ bis 70 (?) mg auf 100 g Organ Geelmuyden). Hier kann man auch Oxybuttersäure im Blut und in den Organen nachweisen. (Minkowski,²⁾ Magnus-Levy (2,2⁰/₀₀), Huguonnencq³⁾ (fast $\frac{1}{2}$ ⁰/₀), was übrigens auch sonst bei starker Acidosis außerhalb des Diabetes gelingt, z. B. L. Schwarz,⁴⁾ bei einer verhungerten Geisteskranken.) (Vgl. die Tabelle auf S. 411.)

Aus dem verschiedenen Gehalt der Organe an Oxybuttersäure kann ein Schluß auf deren Bildungsstätte nicht gezogen werden. Dazu sind diese Stoffe viel zu leicht diffusibel und werden viel zu leicht von den Zellen aus dem Blut angezogen. Geht doch das Aceton gelegentlich in den Magen- und Darminhalt*) über und ist Oxybuttersäure selbst aus dem Mageninhalt eines an Coma diabet. Verstorbenen isoliert worden**) (Magnus-Levy). Auch darin, daß man die Acetessigsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Coma diabeticum gefunden hat (Grünberger), vermögen wir nichts besonderes zu sehen, namentlich nicht in bezug auf die spezielle Pathogenese der nervösen Erscheinungen im Coma: ist Acetessigsäure im Blutserum vorhanden, so tritt sie eben in alle Höhlenflüssigkeiten des Körpers über.

Man hat früher vielfach die Bildungsstätte der Acetonkörper in den Magendarmkanal verlegt. Diese Annahme, wie die vielen zu ihrer Unterstützung oder Widerlegung angestellten, wenig beweisenden Experimente werden hinfällig und überflüssig durch den einfachen Hinweis auf die riesigen Mengen, die im Diabetes und namentlich im Coma (bis 150 g am Tage) gebildet werden (Magnus-Levy). Auch im Hungerzustand ist schon eine Ausscheidung von 20 g Acetonkörpern und mehr am Tage beobachtet worden! Eine oxydative Bildung von Substanzen in diesem Umfang findet nie und nimmermehr im Darmlumen statt. Daß in ihm nicht doch gelegentlich vielleicht Spuren Aceton durch Gärung entstehen können — es gibt Gärungen, bei denen Aceton als Nebenprodukt auftritt (Brédaudat⁵⁾) — soll nicht als unmöglich hingestellt werden; für das Problem des Acetonkörperstoffwechsels aber wäre eine solches nebensächliches Vorkommen ganz belanglos. Die Acetonkörper, die im Haushalt des Tieres eine Rolle

*) Lit. bei v. Jaksch und bei Waldvogel usw.

**) Wahrscheinlich postmortale Diffusion. Im ausgeheberten Mageninhalt lebender Diabetiker habe ich sie nicht gefunden.

¹⁾ Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure usw. Exp. Arch. 42, 149, 1899, vgl. S. 188 und 220.

²⁾ Minkowski: Mitteilungen aus der Königsberger Klinik 1888.

³⁾ Huguonnencq siehe bei Lépine, Revue de médecine 8, 301, 1887 Anm.

⁴⁾ L. Schwarz, Untersuchungen über Diabetes, D. Arch. f. klin. Med. 76, 233, 1903, s. S. 240.

⁵⁾ Brédaudat: Über einen neuen acetonbildenden Mikroben. Ann. Inst. Pasteur, 20, 874. nach Maly 1906. 861.

spielen, sind keine Gärungsprodukte; ihre Bildung erfolgt nicht im Darmkanal, sondern in den Zellen des Körpers.

Welche Organe an diesem Prozesse beteiligt sind, war bis vor kurzem völlig unbekannt. Erst Embdens und seiner Mitarbeiter Versuche geben einen Anhalt, sie weisen zunächst auf die Leber hin. Nur sie, nicht aber Muskel, Nieren und Lunge bildeten, wenigstens beim Hunde, dessen Organe bisher allein zu diesen Versuchen gedient haben, bei der Durchströmung mit normalem Blut Acetessigsäure. — Die Leber vermag ferner bei der Durchblutung aus zahlreichen Fett- und verschiedenen Aminosäuren — auch aus Oxybuttersäure — Acetessigsäure zu bereiten. Damit ist die Beteiligung dieses Organs an der Acetonkörperbildung auch für das lebende Tier so gut wie sicher gestellt. Keineswegs aber läßt sich eine Anteilnahme anderer Organe an diesem Vorgang ausschließen. Embden hat zwar gezeigt, daß im Gegensatz zur Leber die Muskeln, Nieren und Lungen des Hundes aus den Stoffen des Rinderblutes keine Acetessigsäure bilden, er hat ferner, allerdings nur in einem einzigen Versuch nachgewiesen, daß bei Durchströmung des ruhenden Muskels mit oxybuttersäurehaltigem Blut keine Acetessigsäure auftritt. Diese negativen Versuche erlauben aber keine weitergehenden Schlußfolgerungen. Denn es ist zweierlei möglich: Erstens, daß die genannten Organe aus den Stoffen, die in der Leber zu Acetessigsäure werden, zwar nicht diese, wohl aber Oxybuttersäure bilden; auf sie hat unseres Wissens Embden nicht gefahndet. Und zweitens, wäre es denkbar, daß, ebenso wie in der Leber, sowohl Oxybuttersäure wie Acetessigsäure entsteht, daß sie aber alsbald weiter oxydiert werden, und so dem Nachweis entgehen. Darüber, ob das der Fall ist, müssen weitere Versuche entscheiden.

Nur auf eines läßt sich hinweisen: Es ist sehr unwahrscheinlich, daß die Leber imstande sein solle, die riesigen Säuremengen, die im Coma auftreten, allein, ohne Mithilfe anderer Organe zu bilden. Selbst die Oxydation der letzten unmittelbaren Vorstufe, der Buttersäure, zur Oxybuttersäure, braucht sich wohl nicht ausschließlich in der Leber zu vollziehen.

Überhaupt muß man bei der Frage nach der Bildungsstätte einer Substanz auseinanderhalten die Stätte, an der die letzte Oxydation oder Umprägung eines intermediären zu dem endgiltigen Produkte (hier der Buttersäure zur Oxy- und Ketosäure) stattfindet, und jene, wo der vorbereitende oxydative Abbau sich vollzieht. In Embdens Versuchen war die isolierte Leber allerdings imstande, den Abbau des kohlenstoffreicher Körper, wie des Tyrosins, der Caprinsäure (C_{10}) u. a. bis zur Acetessigsäure durchzuführen. Im lebenden Körper aber wird sich dieser Prozeß sicher auf verschiedene Organe verteilen: der oxydative Abbau der hohen Fettsäuren bis herab zur Oxybuttersäure kann nicht gut nur in der Leber stattfinden: Sonst müßte beim schweren Diabetiker und beim Fleischfresser, die 80% und mehr ihrer Energie aus Fetten beziehen, dies Organ fast ausschließlich die Stätte der Wärmebildung sein. Mit welcher Kraftquelle aber würden dann die

Muskeln arbeiten? Sie und jedenfalls auch andere Organe sind sicherlich an der Nutzbarmachung der in den Fetten usw. enthaltenen Energie, d. h. an ihrer Oxydation stark beteiligt.

11. Besonderheiten der Acetonkörperausscheidung in pathologischen Zuständen.

Scheinbare und wirkliche Abweichungen von den Hauptgesetzen.

Alle Krankheiten und Zustände, in denen die Acetonkörper auftreten können, aufzuzählen, erscheint uns überflüssig. Eine erste Zusammenfassung gab Jaksch, umfangreichere, die aber heute längst nicht mehr vollständig sind, finden sich bei Lorenz, Albu¹⁾, Waldvogel u. a. Außerhalb des Diabetes wurde die Oxybuttersäure zuerst von Minkowski bei einem skorbutartigen Zustand, dann von E. Külz bei Infektionskrankheiten und bei abstinierenden Geisteskranken gefunden. Die von beiden Autoren mit Bestimmtheit ausgesprochene Vermutung, daß ihr Auftreten keine Seltenheit sei, wurde durch des Referenten systematische Untersuchungen gerechtfertigt.

Die früher geübte Unterscheidung zahlreicher selbständiger Acetonurieformen ist, wie bereits oben erwähnt, durch F. Hirschfeld als unberechtigt erwiesen worden; er hat, wenigstens für die Acetonurie bei Magenkrankheiten, beim Krebs und im Fieber die Abhängigkeit vom Kohlenhydratstoffwechsel gezeigt. Trotzdem wurde von verschiedenen Seiten an der Spezifität mancher Acetonurieformen festgehalten, das Auftreten oder Fehlen des Acetons sogar zu diagnostischen Schlüssen verwertet. So sollte unter anderem Acetonurie nach F. Blumenthal im Zweifelsfall gegen Diphtherie und für einfache Angina sprechen. Demgegenüber hat L. F. Meyer nachgewiesen, daß Aceton und Oxybuttersäure sich bei Diphtherie und bei Angina, bei Scharlach und Masern gleichmäßig finden: Nicht das Fieber, nicht die Art des Infekts, noch auch die Intensität der Erkrankung ist nach Meyer maßgebend für die Acetonurie, sondern nur die Art der Ernährung, d. h. ein Mangel an Kohlenhydraten.

Nirgends, wo man diesen Verhältnissen genauer nachgeforscht hat, hat man solche Beziehungen ganz vermißt. Nur sind sie manchmal weniger klar und durchsichtig als beim Gesunden. Die Mengen Kohlenhydrate, die bei ihm zur Verhütung einer Acetonurie vollkommen ausreichen, genügen beim Kranken oft nicht für diesen Zweck. Es scheinen somit außer der Kohlenhydratkarenz noch weitere spezifische Ursachen für die Acidosis oder wenigstens für ihre Höhe in Frage zu kommen. Diese Einflüsse könnten zweierlei Art sein: Entweder der Art daß die Krankheit einen anderen Ablauf der Fett- und Eiweißzersetzung veranlasse, so daß mehr Oxybuttersäure gebildet wird; oder aber so, daß der Umsatz der Kohlenhydrate selber zeitlich, oder örtlich, vielleicht auch qualitativ sich anders verhalte, als in der Norm. In

¹⁾ Albu, A., Die Autointoxicationen des Darmtractus, Berlin 1895, S. 129.
Ergebnisse I.

diesem letzteren Fall würden sich die spezifischen Einflüsse der Krankheit nur auf den Zuckerstoffwechsel erstrecken, und dessen Veränderung würde in nicht spezifischer Weise, die scheinbaren Abweichungen im Verhalten der Acidosis erklären. Diese scheinbaren oder wirklichen Abweichungen sollen im folgenden für einige Zustände näher beleuchtet werden.

Narkosen.

Nach 50.°/o aller Chloroformnarkosen tritt E. Becker zufolge eine meist schnell auftretende und rasch wieder abklingende Acetonurie auf. Auffallend ist ihr schnelles Erscheinen, namentlich da, wo der Operation keine stärkere Inanition vorangegangen ist. Hier hat Arnheim in Versuchen am Kaninchen gezeigt, daß durch die Narkose das Leberglykogen in kurzer Zeit fast vollständig schwindet, ohne daß Zucker ausgeschieden wird. Die Kohlenhydratverarmung ist die primäre, die spezifische Störung, sie zieht, wie zu erwarten, eine Acetonurie nach sich.

Wahrscheinlich erklären sich viele Fälle von Acetonurie bei Intoxikationen und feberhaften Krankheiten,*) in denen die Zufuhr der Kohlenhydrate nicht stärker eingeschränkt war, auf diese Weise, d. h. durch einen abnormen Verbrauch des Zuckers. Ob es sich dabei um einen quantitativ oder aber um einen qualitativ veränderten Umsatz der Kohlenhydrate handelt, läßt sich zurzeit nicht entscheiden. Es will uns scheinen, als ob der Glykogenschwund bei vielen Intoxikationen zu groß sei und sich zu schnell vollziehe, als daß man eine einfache Verbrennung des Glykogenzuckers nach Maßgabe des Energiebedürfnisses annehmen könne; es scheint fast nötig an eine qualitative Änderung des Kohlenhydratumsatzes zu denken.

Magendarmstörungen.

Unter unseren eigenen Untersuchungen finden wir zwei Fälle von Magendarmstörungen, in denen neben Aceton mehrere Gramm Oxybuttersäure ausgeschieden wurden, obgleich vor dem Beginn der Untersuchungen und während ihrer reichlich Kohlenhydrate (schätzungsweise 100—200 g) genossen wurden. Diese nicht ganz durchsichtigen Fälle sind jedenfalls seltene Ausnahmen. Bei den meisten Fällen von Magendarmstörungen gelingt es, eine Acetonurie auf die Geringfügigkeit der Kohlenhydrataufnahme zurückzuführen.

Eklampsie.

Acetonurie wurde als regelmäßiger Befund bei der Eklampsie der Gebärenden von Stumpf, bei der der Kinder von Baginski angegeben.

*) Starke Acetonausscheidung z. B. bei P. Vergiftung (s. Schwarz, D. Arch. klin. Med. 76, 1903, 239; u. bei Walko, Zt. f. Heilk. 1901, 145); ferner bei Typhus (Lorenz, Zt. klin. Med. 20; Bernert, Zt. Heilk. 1907, 113) Eine Literatursammlung über Aceton in Infecten in Waldvogels Buch, S. 163ff. Dort auch Literatur für die Acetonurie nach Narkosen, S. 148, u. nach Giften S. 140. Eine kritische Orientierung wird der Leser leider dort vermissen. Für die Narkosenacetonurie hat Waldvogel eigenes umfangreiches Material beigebracht.

Ihr Auftreten erklärt sich wohl zwanglos aus einem vollständigen Kohlenhydratverbrauch bei den heftigen Krämpfen. Strychninkrämpfe sind bekanntlich das sicherste Mittel, ein Tier glykogenfrei zu machen. Da auch intensive koordinierte Muskelarbeit die Zuckervorräte rasch aufbraucht, so trifft die für die Eklampsie gegebene Erklärung wohl auch für die Acetonurie zu, die den normalen Geburtsakt verhältnismäßig oft begleitet (Scholter,¹⁾ Stoltz), oder vielmehr ihm folgt. Scholter, der unter den Gynäkologen zuerst diese Deutung gegeben hat, ist es tatsächlich auch gelungen, diese Acetonurie durch Darreichung von 100—300 g Rohrzucker an Gebärende regelmäßig zu verhüten, sofern sie den Zucker nicht erbrachen.

Acetonurie und Fruchttod.

Von Vicarelli und Knapp wurde eine bei Schwangeren auftretende Acetonurie diagnostisch für die Annahme des Fruchttodes verwertet. Die Berechtigung dazu ist von vielen Autoren, so von Stoltz, wie von Baumgarten und Popper auf Grund sorgfältiger Prüfung verneint worden. Aceton kommt, auch wenn das Kind lebt, bei Schwangeren öfter vor.*) Tritt es aber, vornehmlich bei geplatzter Extrauterin gravidität auf, dann sei nicht das Absterben der Frucht die Veranlassung, sondern der Erguß von Blut in die Bauchhöhle. Aus diesem stamme das Aceton. Es würde ausgeschieden, obgleich es in der Nahrung nicht an Kohlenhydraten fehle. Eine Zulage von 100 g Rohrzucker blieb in Baumgartens und Poppers Versuchen ohne Einfluß auf die Höhe der Acetonausscheidung. (Leider teilen die Autoren die Zahlen des einzigen Versuches, in dem das Aceton quantitativ verfolgt wurde, nicht mit; ob nicht etwa eine vorhandene Oxybuttersäureausscheidung durch den Rohrzucker vermindert wurde, ist nicht untersucht worden.) Daß abnorme Vorgänge in der Bauchhöhle tatsächlich zu Acetonausscheidung führen können, zeigten Baumgarten und Popper durch folgenden Versuch: Während Einspritzung von 5—10 g buttersauren oder isovaleriansauren Natron unter die Haut bei vollernährten Hunden keine Acetonurie hervorrief, trat eine solche nach Injektion der gleichen Mengen in die Bauchhöhle auf. Wir vermerken diese, durch anscheinend sorgfältige Versuche gestützte Angabe, ohne zur Zeit dafür eine Erklärung zu finden. Auch Geelmuyden²⁾ meldet etwas Ähnliches: Buttersaures Natrium, in den Magen gebracht, vermehrte die Acetonausscheidung bei phlorizinvergifteten Hunden; unter die Haut gebracht, war es wirkungslos.

*) Auch für diese Vorkommnisse verweisen wir auf die Lit.-Angaben in Waldvogels Buch, S. 185 ff.

¹⁾ Scholter, Hegars Beiträge 1900 zit. nach Waldvogel, S. 188.

²⁾ Geelmuyden, Zeitschr. f. phys. Chem., 26, 1898 S. 385.

Besonderheiten in der Acetonurie und Acidosis
im menschlichen Diabetes.

Es gibt eine Reihe von Befunden bei der diabetischen Acidosis, die sich den gewöhnlichen Gesetzen nicht zu fügen scheinen. v. Noorden hat sie neuerdings scharf hervorgehoben. Von den fünf Punkten, die er nennt, verdienen jedenfalls zwei besondere Beachtung.

a) (Nr. 5 bei v. N.) Die außerordentlichen Unterschiede in der Höhe der Acetonkörperausscheidung bei Patienten, die unter gleichen Verhältnissen leben und gleiche Kohlenhydrat- und Eiweißmengen umsetzen. (L. Mohr, v. Noorden¹). Am geeignetsten zum Studium sind Patienten, die bei strenger Kost zuckerfrei sind.

	L. Mohr		v. Noorden	
	10 tägige Reihe, gleiche Kost		4 tägige Reihe, gleiche Kost	
	A.	B.	C.	D.
			(65 kg)	(67 kg)
N	16,8	13,5	—	—
Zucker	0	0	0	0
Aceton	0,08	1,1	} 1,2	25,0
Oxybuttersäure	0	15,0		
NH ₃	0,9	1,9	—	—

A und C verhalten sich wie Gesunde, B und D scheiden Säuremengen aus, die unter solchen Verhältnissen beim normalen Menschen nicht beobachtet werden. Die Unterschiede sind enorm. Indessen finden sie sich doch, wenngleich viel weniger ausgesprochen, auch bei Nichtdiabetikern. (Z. B. schied ein Student Waldvogels am dritten Hungertage nur 60 mg Aceton und keine (?) Oxybuttersäure aus, eine hungernde Frau von Böniger-Mohr dagegen nach gleicher Frist 10,0 g (!?) Gesamtacetonkörper.)

Noch auffälliger ist der folgende Punkt

b) (Nr. 1 bei v. N.), hohe Acetonkörperausscheidung beim Diabetes trotz Umsatzes von 50—100 g Zucker. v. Noorden berichtet über fünf Fälle, wo von 150 g Kohlenhydraten 58—92 assimiliert wurden, und dennoch 1,1—4,7 g Aceton neben (nur qualitativ nachgewiesener) Oxybuttersäure ausgeschieden wurden; beim Gesunden betrug bei Aufnahme von 80 g Kh. die Acetonausscheidung nur 200 mg (Rosenfeld-Reich). — Das sind zwar nicht häufige, aber doch keine ganz seltenen Vorkommnisse; man hat bisher zu wenig auf sie geachtet. Ich finde ähnliche Verhältnisse in meinen Journalen (Ausscheidung von 4,9 g Oxybuttersäure neben reichlich Aceton bei einem Patienten, der 40 g Stärke ohne Zuckerausscheidung vertrug. Bei Minkowski (Troje²)

¹) v. Noorden, Path. d. Stoffw. 2. Aufl. 2, 76f.

²) Minkowski, Mitt. a. d. Königsberger Klinik 1888. Der Fall ist identisch mit dem ersten von Troje (Arch. exp. Path., 26), in dessen Arbeit sich die Angaben über die Diät finden.

findet sich eine Ausscheidung von 16,2 g Oxybuttersäure, als Patient von 200 g Traubenzucker 170 ausschied.

Das abweichende Verhalten solcher Diabetiker kann durch zwei verschiedene Annahmen erklärt werden: 1. durch einen qualitativ abweichenden Zuckerumsatz, und 2. durch eine quantitativ oder qualitativ abweichende Oxybuttersäurebildung.

1. Es wäre daran zu denken, daß die 50—100 g noch verwerteten Kohlenhydrate beim Diabetiker etwa an anderen Stellen, oder in anderem zeitlichen Ablauf verbrannt würden, wie beim Gesunden, so daß sie also im gegebenen Augenblick nicht mit der gerade entstehenden Oxybutter- und Acetessigsäure zusammenträfen. Zu erwägen wäre ferner, ob die Verwertung der Kohlenhydrate bei jenen Diabetikern statt durch direkte Verbrennung vielleicht auf dem Umwege über das Fett zustande kommt. Aus allgemeinen Gründen erscheint uns diese Hypothese nicht sehr glaubhaft, obgleich Naunyn wie v. Noorden den Vorgang beim Diabetes im allgemeinen für wahrscheinlich halten.

2. Im Gegensatz zu der eben entwickelten Anschauung denken v. Noorden und sein Schüler Mohr eher an eine primäre qualitative Störung des Fettstoffwechsels. Auch Geelmuyden und einige andere Autoren haben eine solche ins Auge gefaßt. Das wesentliche an dieser Vorstellung ist wohl, daß beim Diabetiker Oxybuttersäure aus hohen Fettsäuren in größeren Mengen entsteht, als in der Norm. Ihr liegt die Anschauung zugrunde, daß beim Gesunden die Oxybuttersäure nicht das obligatorische Durchgangsstadium für jedes Molekül abgebauter Fettsäure sei. Wir betonen an dieser Stelle noch einmal, daß sich zwischen diese beiden entgegengesetzten Grundvorstellungen zurzeit eine Entscheidung nicht treffen läßt.

Minkowski hat im Jahre 1893¹⁾ die Vermutung ausgesprochen, die Oxybuttersäure sei möglicherweise als eine Vorstufe bei der Synthese des Zuckers (aus Eiweiß) zu betrachten. Später, 1906,²⁾ ist er mit einer geringfügigen Abänderung auf diese Idee zurückgekommen; er meinte, die Säure sei vielleicht eine Zwischenstufe zwischen dem Fett und dem Zucker. Spiro äußerte vor langen Jahren im mündlichen Gespräch zu dem Referenten, ob nicht die Oxybuttersäure eine „verunglückte Zuckersynthese“ sei. 1907 hat v. Noorden³⁾ Minkowskis Idee aufgenommen, er empfiehlt zur Prüfung, ob nicht „die Acetonkörperbildung aus Fett eng mit der Zuckerbildung aus Fett verbunden sei“. Diese Hypothese, die in v. Noordens eben angeführtem Ausspruch die vorsichtigste Fassung erhalten hat, wäre nach mancher Richtung recht plausibel, sie würde gewisse, freilich nicht alle Schwierigkeiten in befriedigender Weise erklären. Ich habe seit längerer Zeit, angeregt durch Spiros Wort, versucht, experimentelle Stützen für diese

¹⁾ Minkowski, Arch. f. exp. Path., 31. 1893, S. 189.

²⁾ Minkowski, Pflügers Arch. 111, 13, 1906.

³⁾ v. Noorden, Handb. d. Path. Stoffw., 2. Aufl., 2, 1907.

Hypothese zu finden. Die bisherigen Versuche haben nichts ergeben, was für sie zu verwerten wäre, ihre Veröffentlichung ist darum bisher unterblieben.

Wir verzichten darauf, alle Vorkommnisse aufzuzählen, in denen die Acetonurie sich nicht in einfacher Weise auf einen Mangel an Kohlenhydraten in der Nahrung und im Körper zurückführen läßt. Tatsächlich liegen hier, so besonders bei der Narkosenacetonurie und bei der diabetischen Acidosis, manchmal Verhältnisse vor, die die Annahme besonderer Bedingungen für das Auftreten und die Verbrennung der Acetonkörper unter pathologischen Verhältnissen nötig zu machen scheinen. Die Entscheidung darüber, ob solche wirklich existieren, muß der Zukunft überlassen bleiben.

12. Übersicht über die diabetische Acidosis.

Größe und Verlauf der Acetonkörperausscheidung im Diabetes.

Auf den voranstehenden Bogen glauben wir alle prinzipiellen Gesichtspunkte aus der Lehre von den Acetonkörpern berührt zu haben. Aus rein praktischen Rücksichten sei in folgendem noch eine Übersicht über die Verhältnisse der Acetonkörperausscheidung im Diabetes, namentlich im Hinblick auf deren Höhe, gegeben, und zwar ohne Zurückgreifen auf die allgemeinen Gesichtspunkte. Ein Überblick über das reichhaltige, hier gesammelte Material ist schon wegen der Höhe der Acidosis und ihrer Bedeutung für den Ablauf des Diabetes wünschenswert. Ist doch diese Krankheit, soweit unsere Kenntnisse reichen, die einzige, bei der die Acidosis zu schwerer Schädigung des Kranken führen kann, die einzige, wo die Anhäufung der Säuren im Körper sich bis zu tödlicher Höhe steigert!

Eine stärkere Ausscheidung der Acetonkörper tritt gewöhnlich erst dann auf, wenn der Kranke mehr Zucker ausscheidet, als er einnimmt (über Ausnahmen s. S. 404), d. h. häufig erst bei einem plötzlichen Übergang zu reiner Fleisch-Fettkost. Denn bei sehr reichlicher Kohlenhydratzufuhr verbrennt ein großer Teil jener Diabetiker, die bei der Prüfung mit strengster Kost noch Zucker ausscheiden, wenigstens Bruchteile des aufgenommenen Zuckers. Doch ist das keineswegs immer der Fall. Ein vorher nie diätetisch behandelter Patient eigener Beobachtung (M.a.s.) schied bei freier Kost 350 g Zucker und 25—30 g Oxybuttersäure aus. Das sind die allerrünstigsten Fälle.

Ihnen am nächsten stehen jene, bei denen sich eine stärkere Acidosis erst nach Entziehung aller Kohlenhydrate einstellt, und bei denen der Harn trotz lange durchgeführter Fleisch-Fettkost nicht wieder zuckerfrei wird. Hier hat Zulage mäßiger Brotmengen kaum noch einen mildernden Einfluß auf die Acidosis. Einer meiner Patienten schied bei einer Aufnahme von 50—70 g Stärke dauernd 120—140 g Zucker aus und lieferte in 3monatiger Kontrolle täglich 3—6 g Aceton, entsprechend 5—10 g Acetessigsäure, und 22—35 g Oxybuttersäure.

In solchen Fällen tritt nur selten eine Besserung der Kohlenhydrattoleranz und der Acidosis wieder ein (Naunyn, v. Noorden, Pavy). Nur wenige Fälle sind bekannt, vonehmlich aus Naunyns Beobachtung, wo das unentrinnbare Schicksal, das Coma dyspnoicum, länger als 1 oder gar 2 Jahre auf sich warten ließ, nachdem die Säureausscheidung sich längere Zeit auf einer Höhe von 20—30 g gehalten hatte. Meistens tritt das Ende schon viel früher ein.

In anderen Fällen gestalten sich die Verhältnisse günstiger. Die Kranken beantworten die Kohlenhydratentziehung zwar mit einer mehr oder minder starken Säureausscheidung, aber mit der Besserung der Verwertung des Eiweißzuckers nimmt die Acidosis wieder ab, unter Umständen bis zu völligem Verschwinden. Das kann eintreten, noch bevor wieder Kohlenhydrate in der Nahrung gereicht werden (Naunyn, v. Noorden, Pavy u. a.). Hier 2 Beispiele eigener, verhältnismäßig leichter Fälle. Beide Kranke hatten vorher bei Kohlenhydratkost keine Säuren ausgeschieden.

I. Man.				II. G.			
Kost ohne Kohlenhydrate				40 g Kohlenhydrate in der Kost			
	Zucker	Aceton	Oxybuttersäure		Zucker	Aceton	Acetessigsäure
28. 6. 00	0	++	> 4,6	5. 11. 99	0	++	2,5
2. 7. 00	0	+	> 1,0	6. 11. „	0	++	1,9
15. 7. 00	0	0	0	19. „ „	0	0	0
				25. „ „	0	0	0

Bei anderen Kranken, die erst nach vielen Wochen oder gar Monaten zuckerfrei werden, nimmt auch die Menge der Acetonkörper nur langsam ab, schließlich aber können sie ganz verschwinden, die bekannten Farbenreaktionen völlig negativ ausfallen. Zahlreiche Beispiele dafür in den Veröffentlichungen aus Naunyns Klinik und in dem Buche des Meisters. Eine sehr schöne Reihe, in der die Oxybuttersäure quantitativ verfolgt wurde, findet sich bei Naunyns Schüler Löning. Die Entzuckerung wurde hier unter sehr allmählicher Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr durchgeführt. Die Menge der Oxybuttersäure betrug im Anfang der Untersuchung 20—30 g, sie ging in anderthalb Monaten unter Schwankungen bis auf 2 g und dann weiter auf 0 zurück, als der Kranke fast zuckerfrei geworden war, und parallel damit sank auch das Aceton von 4—5 g bis auf Spuren.*) — Gelegentlich kann übrigens auch bei und trotz laxer Diät eine starke Acidosis sehr weit zurückgehen (v. Noorden).

*) Die Zahlen sind aus der Kurve Lönings abgelesen. Das Studium der wertvollen Arbeit wird durch die unklare Beschreibung sehr erschwert. L. gibt eine genaue Beschreibung des Verhaltens der Kranken bei deren erster Beobachtung und setzt dazu, fast ohne ein Wort der Erläuterung, die Kurve aus dem zweiten Aufenthalt in der Klinik. Auch in der Kurve finden sich irreführende Notizen: Der Zuckerkurve entspricht nicht die erste Reihe der der Abscisse beigesetzten Zahlen, sondern die zweite mit den 5mal höheren Werten.

Welche Werte kann die Acetonkörperausscheidung im Diabetes erreichen?

Außer Betracht müssen sämtliche Angaben bleiben, deren Werte aus der Linksdrehung des vergorenen Urins oder aus der Differenz zwischen polarimetrischer und titrimetrischer Zuckeranalyse gewonnen sind. Im Harn des Diabetikers sind häufig genug linksdrehende Substanzen, Zuckerarten sowohl, wie andere, nicht vergärbare Stoffe vorhanden. Külz¹⁾ Berechnung einer Tagesmenge von 226 g Oxybuttersäure ist schon von Stadelmann²⁾ mit Recht als irrig zurückgewiesen worden; im Marburger Laboratorium ist die Oxybuttersäure nie direkt bestimmt worden. Sämtliche Angaben Sandmeyers³⁾ über die Höhe der Säureausscheidung bei Külz Patienten haben keinen Anspruch auf Berücksichtigung. Auch Naunyn hat sich in der 2. Auflage seines Buches der Ansicht angeschlossen, daß für die genaue Betrachtung ausschließlich die exakte direkte Bestimmung der Säuren maßgebend sei.

Eine Ausscheidung von 20—30 g Oxybuttersäure neben 5—10 g Acetessigsäure am Tage ist bereits eine recht hohe, die bei Ausschluß von medikamentöser Alkalidarreichung nur selten überschritten wird (Magnus-Levy). Das ist durch zahlreiche sorgfältige, direkte Bestimmungen in Naunyns Klinik festgestellt und in v. Noordens Abteilung im wesentlichen bestätigt worden. Auch indirekt läßt sich das durch rechnerische Verwertung der Ammoniakausscheidung sicherstellen. Die Oxybuttersäure geht nicht als solche, sondern annähernd neutralisiert durch Basen in den Harn über. Da die anorganischen Säuren und die fixen Basen sich auch im Harn des Diabetikers ziemlich die Wage halten, so wird mit der im Harn ausgeführten Oxybuttersäure ein ungefähr äquivalentes Quantum Ammoniak abgeschieden:

14 g N(NH ₃)	entspricht	17 g NH ₃	und kann	absättigen	104 g Oxybuttersäure.
1 g N(NH ₃)	-	1,21 g NH ₃	-	-	7,43 g
1 g NH ₃	-	0,82	-	-	6,12 g
10 g Oxybuttersäure	entspricht	1,34 g N(NH ₃)	oder	1,63 g NH ₃ .	

Tageswerte von 6—8 g NH₃ sind von Naunyn,⁴⁾ Stadelmann,⁵⁾ Magnus-Levy, v. Noorden⁶⁾ und Sandmeyer-Külz⁷⁾ öfter gefunden worden, sie sind aber doch unter den zahlreichen Fällen dieser Autoren immerhin nur Ausnahmen. Darüber hinaus traf Stadelmann bei einem Patienten einmal 10,2 g, bei einem anderen 7,88 g, 10,5 g, 12,15 g, v. Noorden sah ein Maximum von 10,5 g, Sandmeyer ein solches von 9,095 g.

8 g NH₃ sind 49 g Oxybuttersäure äquivalent; in einzelnen Fällen sind auch von den fixen Basen des Harns kleinere Anteile zur Ab-

1) Külz, Arch. f. Biol., 20, S. 176.

2) Stadelmann, D. Arch. f. klin. Med., 37.

S. auch Magnus-Levy, Arch. f. exp. Path., 42, S. 169.

3) Sandmeyer in Külz, Klin. Erfahrungen 437.

4) Naunyn, Diab. mell., 2. Aufl., S. 219.

5) Stadelmann, Angaben in allen drei Arbeiten Stadelmanns.

6) Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffe, 2. Aufl., 2, S. 82.

7) Sandmeyer in Külz Buch S. 408.

sättigung der organischen Säuren verfügbar,*) (d. h. die Äquivalente der fixen Base überwiegen die der anorganischen Säuren). Ihre Menge dürfte aber nur in seltenen Ausnahmen zur Neutralisation von 10—15 g Oxybuttersäure ausreichen. Zu den oben berechneten 49 g addiert, ergäbe das bei 8 g NH_3 eine maximale Ausscheidung von 64 g Oxybuttersäure und Acetessigsäure zusammen. Meistens aber ist bei dem genannten Ammoniakgehalt die Summe der gleichzeitig im Harn vorhandenen organischen Säuren geringer, da in vielen Fällen ein Teil des Ammoniaks noch zur Absättigung der anorganischen Säuren erforderlich ist.**)

Tatsächlich findet sich unter meinen eigenen Analysen keine, wo ohne Natrondarreichung die Summe beider Säuren 40—45 g überstieg. Dagegen berichtet L. Schwarz über einen Fall, in dem die Oxybuttersäure gelegentlich bis zu 49,5 g stieg, wozu noch 5—10 g Acetessigsäure (aus Harnaceton) zuzurechnen sind (Tab. 8 und 25 bei Schwarz¹). Geelmuyden²) fand im Mittel zweier Tage je 9,9 Aceton und 67 g Oxybuttersäure. Noorden³) gibt an, in seinem Laboratorium seien „öfters in längeren Reihen Durchschnittswerte von 50—60 g (beider Säuren?) gefunden worden“. Leider ist in diesen Fällen der Ammoniakwert nicht angegeben, und hier wie bei Geelmuyden ist nicht vermerkt, ob die Patienten vielleicht größere Mengen Alkalien erhielten. Wo sich in der zweiten Auflage von Naunyns Buch derartige hohe direkt bestimmte Säurewerte finden, war stets viel Natron bicarbonicum gegeben worden.

Geschieht das, dann kann in den schweren Fällen die Säureausscheidung noch höher steigen. Ich habe sie bei einem Kinde von nur 22 kg durch 50 g Natron bicarb. bis auf 60 g im Mittel dreier Tage herauftreiben können (Maximum 67,1 g). Beim Erwachsenen wird man sicherlich noch höher kommen können.

Und noch darüber hinaus steigt die Säureausscheidung in jenen Fällen von voll entwickeltem Coma diabeticum, in denen das Leben durch große Mengen Alkalien unter enormer Diurese um einige Tage verlängert oder sogar gerettet wird. Magnus-Levy hat diese Verhältnisse in voller Schärfe klargelegt und sie quantitativ verfolgt. In folgenden Fällen sind die Analysen genauer durchgeführt worden.

*) Ich finde Beweise dafür in den Arbeiten Stadelmanns und in meinen eigenen. Andere Arbeiten, in denen alle Säuren und Basen bestimmt und zugleich die Oxybuttersäure analytisch ermittelt wurde, existieren nicht. Herter und Wakemann haben nach einem abgekürzten, nicht ganz fehlerfreien Verfahren die Säuren und Alkalien des Harnes bestimmt, die Oxybuttersäurewerte aber nur berechnet, nicht ermittelt.

**) Beispiele bei Stadelmann, Magnus-Levy (Arch. exp. Path., 42, S. 174).

**) 48,9 g Oxybuttersäure und 11,2 g Acetessigsäure.

1) L. Schwarz, D. Arch. klin. Med., 76, S. 247 u. 260, Tab. 8 u. 25.

2) Geelmuyden, Ztschr. f. phys. Chem., 41, 150.

3) v. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffw., 2. Aufl., 2, S. 75.

	a Acetessig- säure (aus Aceton)	b Oxybutir- säure —	a + b gefunden	Säuremenge berechnet aus dem Basen- überschuß	NaHCO ₃ Zufuhr	Bemerkungen	Alter und Gewicht der Kranken
Magnus-Levy I. (a)	18,3	56,6	74,2	74	60	Koma	13 J. 32 kg
1899	33,8	81,6	115,4	109,5	210*	begint abends	
Arch. f. exp. Path.	23,6	119	142,6	157,1	90*	„ auf der Höhe	
42, S. 182.	25,6	57,4	80,0	88,4	80	„ klingt ab	
„ I. (b)	18,6	70,0	88,6	112,4	200*	„ vorüber(Heilung)	
dito	16,1	57,0	73,1	90,4	90	„ auf der Höhe	13 J. 32 kg
„ II.	8,2	39,1	47,8	46,2	18	„ vorüber(Heilung)	
1901	13,9	79,4	93,3	116,5	117	kein Koma	12 J. 24 kg
Arch. f. exp. Path.	26,4	81,2	107,6	118,7	102	Koma auf der Höhe	
45, S. 400.	10,6	46,4	57,0	64,6	45	„ klingt ab	
„ III.	10,6	35,2	45,8	59,7	36	kein Koma	
1901	?	20			12	„ (Heilung)	
ebendort S. 402.	?	74,0			86	kein Koma	36 J. 45(?)kg
	?	33,0			36	Natron verweigert †	
Joslin.	30,1	55,9	86,0	108	113	Koma abends gebessert	15 J. 49 kg
1901	56,8	96,3	153,1	180,7	140	„ „	
J. med. research	48,7	69,8	116,8	148,6	92	„ Neues Koma †	
6, S. 316.	?					kein Koma	
Mohr-Loeb.	?	55,4			10+10 (Na ¹⁰) ₃	kein Koma	10 J. 22 kg
1904.	?	50,3			10+10 (Na ¹⁰) ₃	„	
Ctr. Stoffw.	?	98,6			60	„ Koma	
3, S. 197.	?	70,4			30	„ klingt ab	
	?	48,7			30	kein Koma (Heilung)	
Grube.	?	11			8		49 J. ?
1904	?	17			8		
Berl. kl. W.		52**)			120	Koma	
1904, S. 915.		56,6**)			120	„ klingt ab	
		25,3			60	„ vorüber	
		10,8			60	Heilung	

Die Zahlen der nebenstehenden Tabelle führen eine beredte Sprache. Die Oxybuttersäure erreichte in mehreren dieser Fälle den Wert von 100 g, einmal sogar von 119 g. Die Acetessigsäure, die außerhalb des Comas 10—20 g (entsprechend 6—12 g Aceton) nur selten erreicht, stieg in zwei Fällen bis auf 33,8 und 56,8 g, die Summe der beiden Säuren auf 142,6 und 153,1 g.

In weitaus den meisten Fällen von Coma dyspnoicum tritt freilich der Tod zu früh ein, oder die Diurese bleibt selbst trotz Zufuhr größter Natronmengen unzureichend. Dann findet man im Urin nur ausnahmsweise hohe, oft selbst geringere Säuremengen als vorher. (Wolpe 1 Fall mit 23 g, Minkowski 1 Fall mit 24,0 g*), 1 Fall mit 53,0 g!**), Baumann-Sakellarios 1 Fall mit 10,0 g, Magnus-Levy 9 Fälle mit einem Maximum von 31 g Oxybuttersäure und 8 g Acetessigsäure für 24 Stunden u. a.).

Trotzdem sind auch hier riesige Säuremengen vorhanden, nur werden sie nicht ausgeschieden, sie verbleiben in den Organen. Die folgende Tabelle zeigt die hier gefundenen Mengen:

	mg Oxybuttersäure in 100 g frischer Organe						
	Blut	Leber	Muskeln	Milz	Gehirn	Mageninhalt	Darminhalt
Minkowski	> 220						
Hugounnencq	500						
Magnus-Levy I	+ +						0
„ II	> 220	> 140	> 130	> 170		> 150	
„ III	+ +		> 80		+ +		
„ IV	+						
„ V	> 350	> 160					0

In meinen Fällen wurde stets auch Crotonsäure dargestellt. Alle diese Zahlen sind Minimalwerte, da die quantitative Gewinnung der Säure aus den Geweben mit Schwierigkeiten verknüpft ist, und zudem die Linksdrehung der die extrahierte Oxybuttersäure enthaltenden Lösung, durch die gleichzeitig anwesende Milchsäure vermindert ist (Minkowski, Magnus-Levy). Neben Oxybuttersäure ist Acetessigsäure in den Organen vorhanden (16—52 mg auf 100 g frisches Organ bei Magnus-Levy, bis 120 mg bei Geelmuyden).

In einer Leiche von 50 kg können somit 100—150 g Oxybuttersäure und 10—25 g Acetessigsäure aufgestapelt sein! Das sind ähnliche Mengen, wie sie in den oben angeführten Fällen innerhalb 24 Stunden ausgeschieden wurden.

„Der Diabetiker stirbt im Koma nicht an der im Harn in neutralisiertem Zustand ausgeschiedenen Säure, sondern an der im Körper

*) Minkowski, Arch. exp. Path., 18, S. 35.

**) Minkowski, Mitteil. aus d. Königsberger Klinik, S. 174. Das ist der einzige Fall, in dem ohne NaHCO₃-Zufuhr die Ausfuhr großer Säuremengen im Koma durch zuverlässige Analyse sichergestellt ist.

verbliebenen,“ die die Alkaleszenz der Säfte und Gewebe in einer mit der Fortdauer des Lebens unverträglichen Weise herabsetzt (Magnus-Levy). Das Coma diabeticum ist eine Säurevergiftung im Sinne Stadelmanns. Auf das Kilo Gewicht treffen hier 3—5 g Oxybutter- und Acetessigsäure, ihre Acidität entspricht der von 1,0—1,7 g HCl. 0,9 g Salzsäure pro Kilo aber reichen nach Walther beim Kaninchen zur tödlichen Säurevergiftung schon aus. Und auch die späteren Forscher haben die für das Kaninchen tödtliche Säuremenge nicht sehr viel höher gefunden. *)

Im schweren Diabetes fehlt die Oxybuttersäure nie. Zwar werden immer noch Angaben von Rumpf und von Münzer und Strasser angeführt, nach denen im echten dyspnoischen Koma trotz einer Ausscheidung von 5—8 g NH₃ diese Säure nicht vorhanden gewesen sein sollte. Sie stammen aus einer Zeit, in der man die analytische Technik nicht beherrschte. Man sollte aufhören sie zu zitieren. In Naunyns Klinik ist die Säure während eines zwanzigjährigen Zeitraums nie vermißt worden, ich habe sie bei 35 Diabetikern, bei denen sie zu erwarten war, ausnahmslos gefunden (darunter waren 12 Fälle von Koma). Sandmeyer in der großen Klientel von Kütz, und Herter in seiner eigenen haben überall Crotonsäure darstellen können, wo die Ammoniakwerte hoch waren. Auch aus Noordens Abteilung ist kein Fall bekanntgegeben worden, wo die Säure in den schweren Zuständen des menschlichen Diabetes gefehlt hätte.

Noorden¹⁾ gibt folgendes an: Wenn das Harnaceton auf 0,4—0,5 g ansteigt, findet sich manchmal schon Oxybuttersäure, gewöhnlich aber erst dann, wenn die Analyse 0,8—1,0 g Aceton anzeigt. „Bei Acetonmengen über 1,5 g fehle sie nur ausnahmsweise.“ Diese Grenzen sind sicher noch tiefer anzusetzen. Ich konnte Oxybuttersäure meistens schon nachweisen, wenn der Urin 0,5 g Aceton enthielt, und habe, ebenso wie Wolpe, selbst bei 0,1—0,2 g Aceton oft 1 g Oxybuttersäure und darüber gefunden. Freilich existiert kein bestimmter Grenzgehalt von Aceton, von dem an man die Oxybuttersäure antrifft. Wolpe vermißt sie in einem Fall, als der Urin 0,5 g Aceton enthielt, und sah sie wenige Tage danach auftreten, als nur noch 0,2 und 0,1 g Aceton ausgeschieden wurden.

Ebensowenig wie außerhalb des Diabetes existiert auch in dieser Krankheit eine feste Beziehung zwischen der Menge des Acetons und der Oxybuttersäure im Harn. Wer Beispiele braucht, sei u. a. auf die ausführlichen Reihen von Wolpe verwiesen.

*) Für die Einzelheiten der Lehre von der diabetischen Acidosis und der tödlichen Säurevergiftung im Koma sei verwiesen auf Naunyns Buch, 2. Aufl., S. 215 ff., 334 ff., auf Kraus Darstellung in den Ergebnissen der Pathologie I., 1895, Bd. 2, 573 u. 615 und auf die zwei monographischen Darstellungen von Magnus-Levy.

¹⁾ v. Noorden, Handb. d. Path., 2, S. 74.

Die Angaben über Fehlen von Aceton und Acetessigsäure bei Auftreten großer Oxybuttersäuremengen bedürfen einer vorsichtigen Aufnahme. Stadelmann ist unter 10 Fällen nicht weniger als vierein begegnet, wo dies angeblich der Fall war. Käme es häufiger vor, so wäre man dieser Erscheinung sicher öfter begegnet. In der Literatur sind aber nur ganz vereinzelte ähnliche Notizen zu finden, und auch diese erschienen uns beim Lesen nicht ganz sicher. *) Dreschfeld kann nicht als Zeuge zitiert werden, da seine Angaben über Fehlen von Aceton und Acetessigsäure im „Koma“ sich ausdrücklich auf Fälle von diabetischem Kollaps beziehen, die mit dem echten eigentlichen Säurekoma nichts zu tun haben. — Auffallend ist ferner eine Bemerkung von Geelmuyden. Er will bei einem Gehalt von 9,9 Aceton im Tagesharn die Gerhardt'sche Reaktion vermißt haben. Es scheint uns, daß das Gelingen dieser Probe manchmal an Zufälligkeiten gescheitert ist.

Zum Schluß sei noch auf die starken spontanen Schwankungen der diabetischen Acidosis aufmerksam gemacht. Ohne irgend einen Wechsel in den äußeren Bedingungen, ohne Änderung der Diät und ohne irgendwelche uns erkennbare Einflüsse gehen die Werte für Aceton, Oxybuttersäure und für das Ammoniak oft von einem zum anderen Tage sprunghaft in die Höhe. Für das Ammoniak haben das schon Hallervorden¹⁾ und Stadelmann nachdrücklich betont. Ich gebe aus Stadelmanns und aus meinen Beobachtungen einige fortlaufende Reihen:

Stadelmann ²⁾	7,8	3,6	3,0	2,2	2,9	12,2	3,6	3,1	...	3,8	6,1	4,0 g NH ₃
Magnus-Levy	2,3	3,4	4,0	3,4	6,1	5,3	usw.	g N(NH ₃)	} gleichmäßige Kost.			
„	4,0	2,7	4,2	4,2	4,6	g N(NH ₃)						

Den auffallenden Wechsel in der Acetonausscheidung hat vor allen Naunyn³⁾ stets hervorgehoben. Er führt ein Beispiel an, wo das Aceton von 1—1,5 auf 6,0 stieg usw.

Naunyn	6,5	10,0	7,5	6,0	5,7	6,0	9,0	7,3	...
Magnus-Levy I.	2,9	2,1	5,4	3,9	2,5	6,0	4,3	4,7	4,0
„ II.	9,2	4,1	8,9	12,4	12,5	11,3	?	2,0	(NB. Keine Komaperiode).

Für die Oxybuttersäure existieren leider nur wenige Beobachtungen, in denen unter gleichen äußeren Bedingungen die Bestim-

*) Ich bin nur zwei weiteren solchen Angaben in der Literatur begegnet; ihren Fundort kann ich nicht angeben, da die betreffenden Auszüge verloren gingen.

¹⁾ Hallervorden, Arch. f. exp. Path., 12.

²⁾ Stadelmann, Arch. f. exp. Path., 17, S. 428, Tab. XI.

³⁾ Naunyn, Diab. mel., 2. Aufl., S. 227.

mung längere Zeit hintereinander täglich durchgeführt wäre. Hier einige Beispiele:

Magnus-Levy	47,0	55,1	44,7	Oxybuttersäure					
L. Schwarz ¹⁾	23,4	16,9	19,7	21,4	15,8	18,3	21,9	16,2	} g „Acetonkörper“ per“summe
		20,6	18,3	12,5	16,1	21,2	18,0		
Baer-Blum ²⁾	19,0	23,0	14,8	10,2	21,3	g Acetonkörper.			

Diese spontanen Schwankungen der Aceton- und Säureausscheidung, die übrigens auch bei schwacher Acidosis ebenso wie bei starker auftreten, sind es, die die Beurteilung der Experimente, in denen der Übergang einer verfütterten Substanz in Oxybuttersäure erwiesen werden soll, so sehr erschweren. In den obigen Beispielen finden sich Schwankungen um 5 und 6 und 10 g von einem zum nächsten Tage, um ebensoviel und mehr, als die Zunahme der Acetonkörper nach Verfütterung der meisten Substanzen in Versuchen an den gleichen Menschen betragen hatte. Wäre in den oben wiedergegebenen Reihen zufällig auf einen Tag größter oder kleinster Säureausscheidung eine Zufuhr eines bestimmten Stoffes gefallen, so hätte man sicher von seinem Übergang in Oxybuttersäure gesprochen, oder aber ihm eine antiketogene Wirkung beigemessen.

Anhang.

Bemerkungen zu den Bestimmungsmethoden der Acetonkörper.

Die Trennung des Acetons von der Acetessigsäure, d. h. die Bestimmung des präformierten Acetons für sich erfolgt nach Embden³⁾ und Folin⁴⁾ durch Absaugen des Acetons in einem Luftstrom (und Auffangen in einer Vorlage mit alkalischer Jodlösung nach Folin; Embden verfährt etwas anders). Die dabei einzuhaltenden Vorsichtsmaßregeln hat Folin genau angegeben. Ob nicht schon bei diesem schonenden Verfahren Aceton aus Acetessigsäure abgespalten wird, vermögen wir nicht anzugeben. — Auf einige bei der titrimetrischen Acetonbestimmung notwendige Maßnahmen ist oben, S. 360, hingewiesen. Sie finden sich für den, der zu lesen versteht, in Neubauer-Hupperts⁵⁾ Buch genau angegeben. Daß sie aber nur recht selten wirklich befolgt werden, kann ich nach meinen persönlichen Erfahrungen in zahlreichen Laboratorien mit Sicherheit behaupten. Auf eine bei stark zuckerhaltigen Urinen nötige Vorsichtsmaßregel, den Urin nicht zu stark ein-

¹⁾ L. Schwarz, D. Arch. f. klin. Med., 76, S. 244 u. 247, Tab. V u. VII.

²⁾ Baer-Blum, Arch. f. exp. Path., 55, S. 114—115. 13.—17. Beobachtungstag.

³⁾ Embden, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1907, S. 252.

⁴⁾ Folin, s. das Literaturverzeichnis.

⁵⁾ Neubauer-Huppert, Analyse des Harnes, 1897.

zudampfen, hat Borchardt¹⁾ aufmerksam gemacht. Leider hat er nicht festgestellt, ob bei seinem Vorgehen das Aceton auch wirklich quantitativ gewonnen wird.

Wo man genau weiß, daß es sich bei der jodoformgebenden Substanz nur um Aceton handelt, sind die beiden auf der Überführung des Acetons in Jodoform beruhenden Methoden (Wägung des gebildeten Jodoforms, oder Zurücktitrierung des überschüssigen Jods nach Messinger) vollkommen zureichend und genügend zuverlässig. Ist es nötig, das Aceton als solches zu charakterisieren, so muß eine Verbindung von unzweifelhafter Natur dargestellt werden. Embden²⁾ hat dazu das Dibenzalacetone benutzt, Neuberg³⁾ die von Bamberger und van Eekenstein und Blanksmas⁴⁾ geübte Überführung in das Para-nitrophenylhydrazon. Diese Methode soll auch quantitativ zuverlässig sein.⁵⁾ In diesem Fall hätte sie bei der Acetonbestimmung in toten und überlebenden Organen eine sehr wichtige Rolle zu spielen.

Zur Bestimmung der Oxybuttersäure existieren zwei, im Prinzip verschiedene Methoden. Die eine beruht auf der polarimetrischen Bestimmung der aus dem Urin in ätherische und dann in wässrige Lösung übergeführten Säure, die andere auf ihrer Verwandlung in Crotonsäure. Auf dem ersten Prinzip basieren alle Verfahren — man kann sie nicht als verschiedene Methoden bezeichnen —, die zur Gewinnung oder zur quantitativen Bestimmung der Säure von Minkowski, Külz, Tollens, Wolpe, Magnus-Levy, Bergell⁶⁾ und Mohr angewandt worden sind. Mit der nötigen Umsicht zur quantitativen Gewinnung ist zuerst Wolpe vorgegangen, der offenbar recht sorgfältig gearbeitet hat. Magnus-Levy hat die Methode, die ja nichts Spezifisches an sich hat, sondern für alle ätherlöslichen Säuren in ähnlicher Weise anwendbar ist, in einigen Einzelheiten genauer ausgebildet. Das Wesentliche an seinem Verfahren — wir sprechen ausdrücklich von einem Verfahren und nicht von einer Methode — ist die Fortlassung der früher üblichen Extraktion des Urins mit Alkohol*), ferner der Zusatz von Ammonium-

*) Die Extraktion des Urins mit Alkohol hat in diesem und vielen analogen Fällen keinen einzigen Vorteil, dagegen folgende Nachteile: 1. die Möglichkeit von Verlusten bei dem wiederholten Abdampfen, 2. Die Möglichkeit von Verlusten bei dem wiederholten Aufnehmen der Rückstände mit Alkohol oder Wasser. 3. Starke Farbstoffbildung, die bei der polarimetrischen Bestimmung ungemein störend wirkt.

¹⁾ Borchardt, Hofm. Beiträge, 8, 1907, S. 62.

²⁾ Embden, Hofm. Beitr., 8, S. 122.

³⁾ C. Neuberg u. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1901, Nr. 1; und Hofm. Beitr., 2, S. 238.

⁴⁾ Eekenstein und Blanksmas, Rec. des travaux des Pays-Bas, 1903, S. 434. (Maly, 1903, S. 441).

⁵⁾ Sam Möller: Zur Acetonbestimmung im Harn. Zeitschr. f. klin. Med., 61, 1907, S. 207.

⁶⁾ Bergell, Zeitschr. f. phys. Chem., 33, S. 310.

Bezüglich der anderen Autoren s. das Literaturverzeichnis am Anfang der Arbeit.

sulfat zum Urin zwecks leichterer Überführung der Säure in den Äther, und schließlich die sorgfältige Kontrolle der Vollständigkeit der Extraktion. (Auf die von ihm geübte „physiologische“ Kontrolle, bestehend in einer gleichzeitigen Bestimmung aller Basen und Säuren des Urins, kann hier nicht eingegangen werden. Sie ist zur Sicherstellung der direkt bestimmten Werte und zur richtigen Beurteilung der physiologischen Verhältnisse von Bedeutung.)

Die zweite Methode rührt von Darmstädter¹⁾ her. Sie bezweckt die Überführung der Oxybuttersäure in Crotonsäure und deren Titration. Es ist mir bisher nicht gelungen, die Angaben des Autors, wonach die Überführung eine vollständige sein soll, trotz genauester Befolgung seiner Vorschriften zu bestätigen. Von anderer Seite scheint keine Nachprüfung und auch keine Anwendung dieser Methode erfolgt zu sein. Zum qualitativen Nachweis der Oxybuttersäure ist die Überführung in Crotonsäure schon früher vielfach benutzt worden; es empfiehlt sich, sie überall da anzuwenden, wo die Krystallisation der Oxybuttersäure und deren Charakterisierung durch ihren Schmelzpunkt nicht gelingt.

Das Verfahren von Magnus-Levy hat von einigen Seiten erläuternde Zusätze erfahren. Die Extraktion der Säure im Ätherstrom (statt im Schüttelapparat) ist in Naunyns Laboratorium von Magnus-Levy schon lange geübt und auch in seiner Arbeit angedeutet worden, bevor diese Abänderung durch A. Loeb, den damaligen Volontär der Klinik, mit nach Frankfurt übernommen und in der Arbeit von Mohr und Loeb als neu beschrieben worden ist. Seitdem wird diese Modifikation als Mohrsche „Methode“ in der Literatur angeführt.

Auch von anderer Seite, so von Geelmuyden u. a., sind „Verbesserungen“ eingeführt worden, die für den, der chemisch arbeiten kann, nichts eigentlich Neues bringen. — Ich gebe in folgendem das Verfahren an, dessen ich mich seit langem bediene. Jedes Erhitzen und Eindampfen fällt dabei weg, die Überführungen der Lösungen aus einem Gefäß in das andere sind auf ein Mindestmaß beschränkt, eine störende Farbstoffbildung findet nur in verschwindendem Maße statt.

Der frische Urin wird auf je 100 ccm mit je 30—40 g Ammoniumsulfat und je 10—15 ccm 20prozentiger Schwefelsäure versetzt und sofort in das Extraktionsgefäß übergeführt. Für größere Mengen ist der sehr praktische Apparat von Czelmannowitz zu empfehlen, dessen verschieden große Modelle Flüssigkeitsmengen von 300—1500 ccm auf einmal zu verarbeiten erlauben. Für kleinere Mengen sind Apparate brauchbar, die unter dem Namen „Perkolator“ seit 10 Jahren im Handel sind. Für die Dauer der Ausätherung ist keine bestimmte Zeit anzugeben. Man muß in jedem einzelnen Falle die Beendigung der Extraktion kontrollieren. Je nach der Stärke des Ätherstromes sind 24, 48 oder 72 Stunden notwendig. Man gießt nach je 24 Stunden

¹⁾ Darmstädter, E., Zeitschr. f. phys. Chem., **37**, S. 355.

den Äther aus dem Kölbchen*) durch ein trockenes Filter in eine jeweils neue Porzellanschale oder ein Becherglas ab und überläßt den Äther der freiwilligen Verdunstung. Ein Erhitzen auf dem Wasserbad, wie es Geelmuyden angibt, ist besser zu unterlassen. Der Ätherrückstand besteht aus einem Sirup, der meistens Krystalle von Hippursäure enthält. Man setze 8—16 ccm Wasser hinzu, wodurch eine Trübung oder eine ölige Fällung entsteht, die sich in 12—24 Stunden zum Teil krystallinisch absetzt. Davon wird in einen kleinen Maßzylinder abgegossen, mit möglichst wenig Wasser quantitativ nachgespült und auf 10, höchstens 20 ccm genau aufgefüllt. Zur Klärung wird eine kleine Messerspitze Kieselguhr zugegeben und durch ein dichtes Filter — eventuell unter Zurückgießen der ersten trüb durchlaufenden Portionen — filtriert und daran die polarimetrische Bestimmung angeschlossen. — Wenn der Äther der 2. oder 3. Extraktion nur noch einen ganz geringen Rückstand hinterläßt und keine wesentliche Linksdrehung mehr zeigt, wird die Extraktion abgebrochen. Das ist meist nach zweimal, seltener nach dreimal 24 Stunden, in den seltensten Fällen auch dann noch nicht der Fall. Unter allen Umständen muß die Vollständigkeit der Extraktion auf diese Art jedesmal kontrolliert werden.

Die auf diese schonende Weise gewonnenen wässerigen Lösungen der ätherlöslichen Säuren sind vollständig klar und infolge des Unterlassens jeder Erwärmung trotz des geringen Volumens meist so wenig gefärbt, daß sie sofort im 2-Dezimeterrohr polarisiert werden können. Man erhält verhältnismäßig bedeutende Ausschläge und kann selbst kleine Mengen mit ziemlicher Sicherheit bestimmen. Enthält z. B. ein Tagesurin von 1500 ccm nur 0,6 g Oxybuttersäure, so werden 1000 ccm Urin verarbeitet. Die darin enthaltenen 0,4 g in 10 ccm Wasser gelöst ergeben eine 4%ige Lösung (in 20 ccm eine 2%ige), die im 2-Dezimeterrohr des Traubenzuckerapparates ca. $1,8^{\circ}$ ($0,9^{\circ}$) nach links drehen. Bei Urinen von größerem Gehalt nimmt man entsprechend weniger zur Bestimmung, oder man muß den Ätherrückstand mit mehr Wasser aufnehmen und erhält dann immer genügend große Linksdrehungen.

Es ist für gewisse Zwecke angegeben worden, die zuletzt erhaltene wässerige Lösung mit basisch essigsäurem Blei zu versetzen und sie nach der Filtration zu entbleien und dann erst zu polarisieren. Soweit dabei eine Aufhellung, eine Entfärbung beabsichtigt ist, in dieser Zweck bei dem schonenden Verfahren, das ich anwende, kaum je nötig.**)

*) Sammelt sich, was namentlich bei Verarbeitung großer Urinmengen der Fall ist, in dem Ätherkölbchen eine braune Schmiere unter dem Äther an, so wird der Äther davon abgegossen. Der braune Sirup enthält Hippursäure u. a., die in dem relativ geringen Äthervolumen nicht gelöst bleibt. Da etwas Oxybuttersäure eingeschlossen bleiben kann, so löst man den Sirup in wenig Wasser und gibt dieses in das Extraktionsgefäß zum Urin zurück.

**) Wo sie doch erwünscht ist, schüttele man die wässerige Lösung mit einigen Körnchen Bleicarbonat und leite dann H_2S ein. Man bringt damit nichts Neues in die Lösung hinein und kann gut entfärben.

Soweit beabsichtigt ist, andere Säuren (namentlich etwaige linksdrehende) zu entfernen, hat dies Vorgehen den Nachteil, daß man große Mengen Essigsäure hineinbringt, die die spätere Reindarstellung der Oxybuttersäure durch Krystallisation unmöglich machen und selbst die Darstellung der Crotonsäure sehr erschweren. Folgendes Verfahren ist dann vorzuziehen: Nach erfolgter polarimetrischer Bestimmung wird die wässrige Lösung der Säuren mit kohlensaurem Kalk und etwas Kalkwasser oder aber mit Baryt genau neutralisiert, wenn nötig, wieder auf ein kleines Volum eingedampft (eventuell mit etwas Kalk- oder Barytwasser alkalisch gemacht) und mit der 3- bis 4fachen Menge Alkohol versetzt, 12—24 Stunden stehen gelassen. Dabei fallen die Kalksalze der meisten im Extrakt enthaltenen Säuren aus (auch das der Milchsäure, was zwar nicht für den Urin, wohl aber für Extrakte aus den Organen in Betracht kommt). Die abzufiltrierenden Kalksalze können dann für sich weiter untersucht werden. Der oxybuttersaure Kalk ist in Alkohol von 60—80% und von noch höherer Konzentration vollständig löslich. Das Filtrat, das ihn enthält, wird, unter Einhaltung oder Wiederherstellung der neutralen Reaktion, durch vorsichtiges Erwärmen vom Alkohol befreit, mit Schwefelsäure versetzt und dann von neuem in einem kleinen Apparat mit Äther ausgezogen. Man erhält auf diese Weise die gesuchte Säure mit sehr geringen Beimengungen anderer organischer Säuren und kann sie nach Einengung zum dicksten Sirup im Vacuum-exsiccator fast ausnahmslos mittels eines Impfkristalls zur Kristallisation bringen.*) In 90—95% der Fälle ist mir das gelungen. Ist das unmöglich, so muß die Crotonsäure dargestellt werden. Ihre Gewinnung erfolgt am besten durch Destillation der Oxybuttersäure aus einer Schwefelsäure von 50—55%, deren Konzentration während der Prozedur auf dem genannten Gehalt erhalten bleiben muß. Vor einer Verwechslung der Crotonsäure mit Benzoesäure, die bei der Destillation aus Hippursäure durch die Schwefelsäure abgespalten wird, schützt die Bestimmung des Schmelzpunktes (71° gegen 121°). Unter sehr zahlreichen derartigen Bestimmungen habe ich nur zweimal die Crotonsäure nicht darstellen können, wenn eine deutliche Linksdrehung in dem Extrakt vorhanden gewesen war. Es wäre gewiß erwünscht, die aus der Linksdrehung für die Oxybuttersäure ermittelten Werte durch eine anschließende quantitative Bestimmung der Crotonsäure zu kontrollieren. Indes ist mir das bisher auch nicht bei dem wässrigen Extrakt und auch nicht bei chemisch reinen Produkten gelungen.

Zu erwähnen ist noch das Verfahren von Bergell. Er zieht die Oxybuttersäure nicht aus der Urinflüssigkeit selbst aus, sondern aus dem mittels Kupfersulfat und Phosphorpenoxyd zur Trockne gebrachten, in ein Pulver verwandelten Urin. Gearbeitet hat mit diesem Verfahren nur L. Schwarz; andere Autoren, darunter auch wir, haben es nicht

*) Bei sorgfältigem Arbeiten gelingt die Krystallisation der Oxybuttersäure auch ohne vorherige Entfernung der anderen Säuren, sofern deren Menge im Sirup die der Oxybuttersäure nicht zu sehr übertrifft.

vermocht, ein gleichmäßiges lockeres Pulver zu erhalten, das für den Äther gut durchlässig und angreifbar wäre. Indes halten wir für möglich, daß man mit kleinen technischen Abänderungen auch mit diesem Verfahren zum Ziel kommt. — Auch hier wird zum Schluß die Oxybuttersäure polarimetrisch bestimmt.

Die spezifische Drehung der Oxybuttersäure ist nach Magnus-Levy

$$\alpha_D = -24,12^\circ,$$

die des oxybuttersauren Natrons

$$\alpha_D = -14,35^\circ$$

bei Temperaturen von $17-22^\circ$, und in Konzentrationen unterhalb 12% . Diese Zahlen sind, trotz Waldvogels Zweifeln, wohl den älteren von Külz, von denen sie übrigens nur wenig abweichen, und den wesentlich niedrigeren von Minkowski und Wolpe vorzuziehen, da Magnus-Levy, im Besitz von mehreren hundert Gramm beider Körper, ihre Reinigung sehr viel weiter hat treiben können als seine Vorgänger. Die Konstanten für die freie Oxybuttersäure sind von ihm zum erstenmal an einem krystallisierten Präparat bestimmt worden. Daß ein großer Gehalt an Bleisalzen die Drehung der Oxybuttersäure wesentlich ändert, sei hier noch einmal erwähnt. Bezüglich dieser und anderer Einzelheiten sei auf die beiden Arbeiten von Magnus-Levy verwiesen.

XI. Allergie.

Von

C. v. Pirquet-Wien.

Literatur.

1. Armand-Delille und Huet, Contribution à l'étude du poison tuberculeux. *Journal de Physiol. et de Pathol. génér.*, 8, 1906, 6 (nach Weichardt, Jahresbericht).
2. Arthus, Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *Soc. de biol.* 1903, 20, 6.
3. — Sur la séro-anaphylaxie du lapin. *Soc. biol.* 1906, 24 (nach Weichardt).
4. Babes und Proca, Untersuchungen über die Wirkung der Tuberkelbacillen und über gegenwirkende Substanzen. *Zeitschr. f. Hyg.*, 23, S. 331.
5. Bail, Überempfindlichkeit bei tuberkulösen Tieren. *Wiener klin. Wochenschr.* 1904, 30.
6. — Der akute Tod von Meerschweinchen an Tuberkulose. *Wiener klin. Wochenschr.* 1905, 15.
7. Batelli, *Soc. de biol.* 1905 (zit. Otto).
8. — und Mioni, Leucopénie et leucocytose par injection de sang hétérogène chez le chien. *Soc. de biol.* 1904, 56, S. 760.
9. Beclère, Chambon et Ménard, Etude expérimentale des accidents post-sérothérapiques. *Ann. Inst. Pasteur* 1896.
10. — und Kitashima, Über Verminderung und Steigerung der ererbten Gift-empfindlichkeit. *Berliner klin. Wochenschr.* 1901, 6, S. 157.
11. Belfanti und Carbone, Produzione di sostanze tossiche nel siero di animali inoculati con sangue eterogeneo. *Giorn. della r. Acad. di Med. Torino* 1898.
12. Besredtka, De la toxicité des sérums thérapeutiques et du moyen de la doser. *Soc. de biol.*, 22. März 1907.
13. — et Steinhardt, De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. *Ann. Inst. Pasteur*, 25. Febr. 1907.
14. de Beurmann et Gougerot, Contribution à l'étude bactériologique de la lèpre. La léproline de Rost. *Soc. méd. des hôp.*, 6. Dezbr. 1907.
15. Bienenfeld, B., Das Verhalten der Leukocyten in der Serumkrankheit. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1907.
16. Bier, Beinflussung bösartiger Geschwülste durch Einspritzung von artfremdem Blut. *Deutsche med. Wochenschr.* 1907, 29, S. 1162.
17. Blackley, Experimental researches on the causes and nature of catarrhus aestivus. London, Ballière, Tindal & Cox, 1873. *Ref. Am. journal of med. sciences*, 67. 1874, S. 181.
18. Bokay, Die Heilserumbehandlung gegen Diphtherie im Budapester Stefanie-Kinderspital. *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 44, 1897.
19. Brieger, Weitere Erfahrungen über Bakteriengifte. *Zeitschr. f. Hyg.* 1895, S. 101.
20. Brieger, *Berliner klin. Wochenschr.* 1901.

21. Buttersack, Immunität und Heilung im Lichte der Physiologie und Biologie. Virch. Archiv, 142, S. 248.
22. Cabannes, E., Recherches au sujet de la toxicité des sérums hétérogènes. Soc. de biol., 4. Mai 1907. Ref. Fol. haematologica.
23. Calmette, Sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose chez l'homme par l'ophtalmoréaction à la tuberculine. Acad. des sciences, 17. Juni 1907.
24. Chantemesse, L'ophtalmodiagnostic à la fièvre typhoïde. Acad. de méd., 23. Juli 1907; Deutsche med. Wochenschr. 1907.
25. Citron, Über Tuberkuloseantikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. Berliner klin. Wochenschr. 1907, 36.
26. Courmont, Etudes sur les substances solubles prédisposantes à l'action pathogène de leurs microbes producteurs. Revue des med. 1891, 10.
27. Currie, J. R., On the supersensitisation of persons suffering from diphtheria by repeated injections of horse serum. Journal hyg., 7, 1. Januar 1901.
28. Dallera, Considerazioni e casi clinici di trasfusione del sangue. Il Morgagni, 7, 1874.
29. Dehne und F. Hamburger, Experimentaluntersuchungen über die Folgen parenteraler Einverleibung von Pferdeserum. Wiener klin. Wochenschr. 1904, 29.
30. Detre-Deutsch, Superinfektion und Primäraffekt. Vortrag im Ung. Ärzteverein am 25. Januar 1904. Wiener klin. Wochenschr. 1904, 27.
- 30a. — Differenzielle Tuberkulinreaktionen. Wiener klin. Wochenschr. 1908, 6.
31. Dunbar, Zur Ursache und Heilung des Heufiebers. München, Oldenbourg 1903.
32. — Deutsche med. Wochenschr. 1903, S. 149.
33. von Dungern, Die Antikörper. Fischer, Jena 1903.
34. Epstein, Über die Anwendung Kochscher Injektionen im Säuglings- und ersten Kindesalter. Prager med. Wochenschr. 1891.
35. Escherich, Die Resultate der Kochschen Injektionen bei Skrofulose und Tuberkulose des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderheilk., 33, 1892.
36. — Rachitis. Drasches Bibliothek med. Wissensch., I. Abt., 2, 1895.
37. Ferrand und Lemaire, Etude clinique et histologique de la cutiréaction chez l'enfant. Presse médicale, 28. Septbr.
38. Finger und Landsteiner, Untersuchungen über Syphilis am Affen. Sitz.-Berichte der kais. Akademie der Wissenschaften in Wien, April 1906.
39. Francioni, La malattia da siero. Lo sperimentale 1904, S. 767.
40. — Perdita dell'immunità [passiva in seguito alla malattia da siero nella difterite. Riv. di clin. ped. 1907, 8.
41. Friedemann, U., Über passive Überempfindlichkeit. Münchner med. Wochenschr. 1907, 49.
42. — und Isaac, Über Eiweißimmunität und Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905, 1906.
43. — Weitere Untersuchungen über den parenteralen Eiweißstoffwechsel, Immunität und Überempfindlichkeit. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907.
44. Gay und Southard, On Serum-Anaphylaxis in guinea pig. Journal of med. research 1907, 2.
45. Geßner, Über das Verhalten des Menschen bei paragenitaler Zufuhr artgleichen Spermas. Zentralbl. f. Gynäk. 1906, 28.
46. Hamburger, F., Zur Frage der Immunisierung gegen Eiweiß. Wiener klin. Wochenschr. 1902, 45.
47. — Arteigenheit und Assimilation. Wien, Deuticke, 1904.
48. — und Moro, E., Über die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach Seruminjektion. Wiener klin. Wochenschr. 1903, 15.
49. — und von Reuß, Die Folgen parenteraler Injektion von verschiedenen genuinen Eiweißkörpern. Wiener klin. Wochenschr. 1904, 31.
50. Hamburger, F. und von Reuß, Über die Wirkung artfremden genuinen Eiweißes auf die Leukocyten. Zeitschr. f. Biologie, 47, 1905, S. 24.

51. Hartung, Die Serumexantheme bei Diphtherie. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 1896.
52. Heilner, E., Über die Wirkung großer Mengen artfremden Blutserums im Tierkörper nach Zufuhr per os und subcutan. *Zeitschr. f. Biologie*, 50, 1907.
53. — Über die Wirkung künstlich erzeugter physikalischer (osmotischer) Vorgänge im Tierkörper auf den Gesamtstoffumsatz mit Berücksichtigung der Frage von der Überempfindlichkeit. *Ebendasselbst*.
54. Helman, Diagnose des Rotzes mittels subcutaner Injektion von Rotzbacillene-extrakten. *Bote f. d. öffentl. Veterinärwesen* 1891 (zit. b. Wladimiroff).
55. Johannessen, Über Injektionen mit antidiphtheritischem Serum und reinem Pferdeserum. *Deutsche med. Wochenschr.* 1895, 51.
56. Kalning, Zur Diagnose des Rotzes. *Arch. f. Veterinär-Wissenschaft.* 1891 (zit. b. Wladimiroff).
57. Kassowitz, Metabolismus und Immunität. *Wiener med. Wochenschr.* 1906.
58. Klingmüller, Beiträge zur Tuberkulose der Haut. *Arch. f. Dermatol.* 1904; *Berliner klin. Wochenschr.* 1903.
59. Knoepfelmacher, Subcutane Vaccineinjektionen am Menschen. *Wiener med. Wochenschr.* 1906, 45; *Verhandl. der Ges. f. Kinderheilk.* Dresden 1907; *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.* 1907.
60. Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus. *Habilitationsschrift*, Marburg 1895.
61. Koch, Über bakteriologische Forschung. *Internat. Kongreß*, Berlin 1890.
- 61a. — Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Deutsche med. Wochenschr.* 1890, S. 1029.
62. — Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Deutsche med. Wochenschr.* 1891, S. 101.
63. Kraus, Lusenberger und Rieß, Ist die Ophthamoreaktion nach Chantemesse zu diagnostischen Zwecken bei Typhus verwertbar? *Wiener klin. Wochenschr.* 1907, 45.
64. Kretz, R., Über die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. *Zeitschr. f. Heilkunde*, 23, 1902.
65. Lehndorff, Serumkrankheit nach wiederholten Seruminjektionen. *Monatsschr. f. Kinderheilk.*, 4, 1906.
66. Lemaire, H., *Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents séro-Toxiques*. Thèse de Paris. Steinheil 1906.
67. Lignières, J., Sur un nouveau mode de réaction de la peau à la tuberculine et son utilisation dans le diagnostic de la tuberculose. *Acad. des sciences*, 28. Oktbr. 1907.
68. Löwenstein und Rappaport, Über den Mechanismus der Tuberkulinimmunität. *Zeitschr. f. Tuberkulose* 1904, Heft 6.
69. — und Kauffmann, Über die Dosierung des Altuberkulins zu diagnostischen Zwecken. *Zeitschr. f. Tuberkulose* 1906, Heft 1.
70. Marfan et H. Lemaire, Contribution à l'étude des accidents sérotoxiques. *L'érythème marginé aberrant*. *Rev. mens. des mal. de l'enf.*, Januar 1907.
71. — et Le Play, *Recherches sur la pathogénie des accidents sérotherapiques*. *Soc. méd. des hôp.*, 24. März und 19. Mai 1905.
- 71a. Marmorek, Antituberkuloseserum und Vaccin. *Berliner klin. Wochenschr.* 1903, 48.
72. Moro, Vergleichende Studien über die Verdauungsleukocytose beim Säugling. *Arch. f. Kinderheilk.*, 40, 1905, S. 39.
73. — Über eine diagnostisch verwertbare Reaktion der Haut nach Einreibung mit Tuberkulinsalbe. *Münchner med. Wochenschr.* 1908, 5.
74. — und Doganoff, Zur Pathogenese gewisser Integumentveränderungen bei Skrofulose. *Wiener klin. Wochenschr.* 1907, 31.
75. Moussu, Cultures de tuberculose „in vivo“. *Soc. de biol.*, 11. Novbr. und 18. Novbr. 1905.
76. Nicolle, M., Contribution à l'étude du phénomène d'Arthus. *Ann. Inst. Pasteur* 22, 1907.

77. Nourney, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Impfung. I.-D. Straßburg 1881.
78. — Über aktive Immunisierung mit besonderer Berücksichtigung des Alt-tuberkulins. Deutsche med. Zeitg. 1907, 1.
79. Otto, R., Das Theobald Smithsche Phänomen der Serumüberempfindlichkeit. v. Leuthold-Gedenkschrift, I, 1906.
80. — Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. Münchner med. Wochenschr. 1907, 34.
- 80a. Pfeiffer, H., Über die nekrotisierende Wirkung normaler Sera. Wiener klin. Wochenschr. 1905, 18.
81. von Pirquet, Zur Theorie der Infektionskrankheiten, Vorläufige Mitteilung vom 2. April 1903. (Veröffentlicht im Anzeiger der kaiserl. Akademie der Wissenschaften Wien 13. Februar 1908.)
82. — Zur Theorie der Vaccination. Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk., Kassel 1903.
83. — Die frühzeitige Reaktion bei der Schutzpockenimpfung. Wiener klin. Wochenschr. 1906, 28.
84. — Allergie. Münchner med. Wochenschr. 1906, 30.
85. — Ist die vaccinale Frühreaktion spezifisch? Wiener klin. Wochenschr. 1906, 47.
86. — Eine Theorie des Blatternexanthems. Wiener klin. Wochenschr. 1907, 9.
87. — Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Wien, Deuticke, April 1907.
88. — Tuberkulindiagnose durch cutane Impfung. Berliner klin. Wochenschr. 1907, 20, 22.
89. — Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose des Kindesalters. Wiener klin. Wochenschr. 1907, 28.
90. — Der diagnostische Wert der cutanen Tuberkulinreaktion auf Grund von 100 Sektionen. Wiener klin. Wochenschr. 1907, 38.
91. — Die cutane Tuberkulinprobe. Med. Klinik 1907, 40, und Verhandl. d. Ges. f. Kinderheilk. 1907.
92. — Cutane und conjunctivale Tuberkulinreaktion. Handbuch von Kraus und Leraditi, 1908.
93. — und Schick, Zur Theorie der Inkubationszeit. (Vorläufige Mitteilung.) Wiener klin. Wochenschr. 1903, 26.
94. — do. Wiener klin. Wochenschr. 1903, 45. (Vortrag auf dem hygienischen Kongresse in Brüssel, September 1903.)

„Der mit artfremdem Serum vorbehandelte Organismus unterscheidet sich also wesentlich von dem noch unbehandelten. Dieses Verhalten versuchen wir durch folgende Theorie zu erklären. Das fremde Serum wirkt nicht unmittelbar auf den Organismus. Die Krankheit zeigt sich erst dann, wenn eine durch antikörperartige Reaktionsprodukte des betroffenen Organismus bewirkte Veränderung der pathogenen Substanz, d. i. hier des artfremden Serums, einen gewissen Grad erreicht hat. Im vorbehandelten Organismus sind diese Reaktionsprodukte bereits einmal gebildet worden. Injiziere ich einem solchen die pathogene Substanz zum zweiten Male, so erfolgt die Reaktion entweder sofort, wenn die Reaktionsprodukte noch in genügender Menge vorhanden sind, oder aber es ist wenigstens im Organismus die Fähigkeit zurückgeblieben, rascher solche Reaktionsprodukte nachzubilden, und deswegen treten die Krankheits-symptome schneller in Erscheinung als das erstmal. Diese Eigenschaft bezeichnen wir mit dem Namen: beschleunigte Reaktionsfähigkeit. Wir haben nun versucht, diese neue Auffassung der Inkubationszeit auch auf andere Krankheiten, die eine längere Inkubationszeit zeigen, zu übertragen, und fanden eine große Anzahl von Analogien, von denen ich hier nur Vaccination und Tuberkulin genauer anführen will. . . .“

„Nun die Analogie mit der Tuberkulinreaktion. Ich habe erwähnt, aber nicht betont, daß bei der Reinjektion mit Serum neben der Verkürzung der Inkubationszeit eine starke Überempfindlichkeit zutage tritt. . . .“

„Durch viele Beobachtungen haben wir uns überzeugt, daß eine verfrühte und verstärkte Reaktion ebenso sicher anzeigt, daß der Organismus schon mit Pferdeserum injiziert worden ist, als der positive Ausfall der Tuberkulinreaktion eine vorhergehende Infektion mit Tuberkulose beweist.

Die Empfindlichkeit der Tuberkulins auf die Injektion von Tuberkulin hat dieselbe prinzipielle Grundlage wie die Überempfindlichkeit des mit artfremdem Serum injizierten auf Reinjektion dieses Serums und wie die beschleunigte Reaktion der einmal Vaccinierten bei Wiederholung dieses Ereignisses: die pathogene Substanz bewirkt dann Krankheitssymptome, wenn im Organismus entsprechende spezifische Reaktionsprodukte gebildet sind.“

95. von Pirquet und Schick, Zur Frage der Aggressins der Wiener klinischen Wochenschr. 1905, 17.
96. — Die Serumkrankheit. Wien, Deuticke, 1905.
97. — Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münch. med. Wochenschr. 1906, 2.
98. Portier et Richet, De l'action anaphylactique de certains venins. Soc. de Biol. 1902, 170.
99. Preisich, K., und Heim, P. Über das Wesen der Tuberkulinreaktion. Zentralbl. f. Bakt. 1902, Bd. 31.
101. Putzeys u. Stiennon, La cutiréaction et l'ophtalmoréaction à la malléine. Soc. de Biol., 27. Juli 1907.
102. Reiter, M., Beiträge zur richtigen Beurteilung der erfolgreichen Impfung. München, Cotta 1846.
103. Remlinger, M. P., Contribution à l'étude du phénomène d'anaphylaxie. Soc. de Biol. 1907, 1.
104. Richet, Arbeiten über die Anaphylaxie beim Aktiniengift, Soc. de Biol. 1902, 170; 1903, 246; 1904, 302; 1905, 112; 1907, 358. 643.
105. — Ann. Inst. Pasteur, 25. Juli 1907.
106. — Apomorphin, Soc. de Biol. 1905, 955.
107. Rist, Sur la toxicité des corps de bacilles diphthériques. Soc. de Biol. 1093, 25.
108. Rosenau und Anderson, A study on the cause of sudden death following the injection of horse serum. Hyg. Labor., Washington Bull., 29, 1906.
109. — Studies upon hypersusceptibility and immunity. Washington Bull. 36, 1907.
110. — The specific nature of anaphylaxis. Journ. of infect. diseases. Nov. 1907.
111. Rosenhaupt, Klinischer Beitrag zur Serumkrankheit. Münch. med. Wochenschrift 1905, 42.
112. Rovere, Sur la présence de précipitines dans le sang de sujets atteints d'accidents consécutifs à des injections de sérum antidiphthérique. Arch. gén. de méd. 6, (1906?).
113. Saëli, Sulle fine alterazioni di struttura degli organi per iniezioni di siero di sangue eterogene. Rif. med. 1905. 1, 2.
114. Salge, Einige Bemerkungen zu dem Thema „Arteigenes und artfremdes Eiweiß“ in bezug auf die Säuglingsernährung. Monatschr. f. Kinderheilk. August 1906.
115. Schick, B., Zu von Pirquets Vortrag. Verh. d. Ges. f. Kinderheilk., Cassel 1903.
116. — Die diagnostische Tuberkulinreaktion im Kindesalter, Jahrb. f. Kinderheilkunde 1905.
117. — Die Nachkrankheiten des Scharlachs. Jahrb. für Kinderheilk. 65, 1907.
118. — Kutan-Reaktion bei Impfung mit Diphtherietoxin. Münch. med. Wochenschr. 1908, 10.
119. Schloßmann, Vergiftung und Entgiftung. Monatschr. f. Kinderheilk. Juni 1905.
120. — und Moro, Zur Kenntnis der Arteigenheit der verschiedenen Eiweißkörper der Milch. Münch. med. Wochenschr. 1903, 14.
121. Schnürer, Mündliche Mitteilung. Sept. 1907.

122. Stadelmann und Wolff-Eisner, Über Typhus und Kolisepsis und über Typhus als Endotoxinkrankheit. Münch. med. Wochenschr. 1907, 24, 25.
123. Strauß und Gamaleia, Recherches expérimentales sur la tuberculose. Arch. de méd. expériment. Juli 1899.
124. Uhlenhuth, Zur Kenntnis der giftigen Eigenschaften des Blutserums. Zeitschr. f. Hyg., 26, 1897, S. 384.
125. Vallée, Sur un nouveau procédé de diagnostic expérimental de la tuberculose et de la morve. Acad. des sciences. 3. Juni 1907.
126. Waele, H. de, La réaction à la tuberculine. Ann. de la Soc. de méd. de Gand, 84 (1906?).
127. — Etude sur l'immunité conférée par la méthode des sacs de cellulose et sur les produits microbiens dialysants. Zentralbl. f. Bakteriologie, 42, 7, 1906.
128. Wassermann, Wesen der Infektion. Handb. d. path. Mikroorg. 1903.
129. — und Citron, Die lokale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. Deutsche med. Wochenschr. 1905, 15.
- 129a — und Bruck, Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbacillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. D. med. Wochenschr. 1906, 12.
130. Weichardt, W., Über spezifisches Heufieberserum. Physik.-med. Soc., Erlangen 1905.
131. — Fol. Haematologica 4, 1907, S. 1. (Paradoxe Reaktion bei Kenotoxin.)
132. Weill-Hallée et H. Lemaire, Quelques conditions de l'anaphylaxie sérique passive chez le lapin et le cobaye. Soc. de biol. 21. Dezember 1907.
133. Wladimiroff, Immunität bei Rotz. Kolle und Wassermann, 4, 2. Teil, 1907.
134. Wolff-Eisner, Über Grundgesetze der Immunität. Zeitschr. f. Bakt. 1904. Berl. klin. Wochenschr. 1904, 42—44.
135. — Die Entotoxinlehre. Münch. med. Wochenschr. 1906, 5.
136. — Das Heufieber, sein Wesen und seine Bedeutung. München, J. F. Lehmann, 1906.
137. — Über die Urticaria vom Standpunkte der neuen Erfahrungen etc. Dermat. Zentralbl. 10, 6 (1906?).
138. — Über Eiweißimmunität und ihre Beziehungen zur Serumkrankheit. Zentralblatt f. Bakt. 40, 1906.
139. — Typhustoxin, Typhusantitoxin und Typhusendotoxin. Die Beziehungen zwischen Überempfindlichkeit und Immunität. Berl. klin. Wochenschr. 1907, 38.
140. — Diskussionsbemerkung. Berl. klin. Wochenschr. 1907, 22.
141. — Die Ophthalmo- und Cutandiagnose der Tuberkulose. Würzburg, Stuber, 1908.
142. Zupnik, Ophthalmoreaktion bei Typhus. Wiss. Ges. Deutscher Ärzte in Böhmen, 4. Dezember 1907. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908, 3.

Ein Mensch, der einmal Masern, Blattern, Keuchhusten durchgemacht hat, erkrankt in der Regel nicht nochmals an derselben Infektion: wir nennen das Immunität. Und andererseits hinterlassen andere Infektionskrankheiten, wie Pneumonie, Erysipel, eine verstärkte Empfänglichkeit, eine Disposition.

Seit einem halben Jahrhundert beschäftigt der Mechanismus dieser Erscheinungen die medizinische Wissenschaft; die großen Entdeckungen, welche diesbezüglich in der Erkenntnis der pathogenen Bakterien, sowie der Formelemente und der löslichen Stoffe des Blutes gemacht worden sind, haben aber die Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die mikros-

kopische und tierexperimentelle Beobachtungsweise gelenkt, während die klinische verhältnismäßig vernachlässigt wurde.

Die klinische Beobachtung des Mechanismus der Immunität: was geschieht dann, wenn ich einen „immunen“ Menschen nochmals infiziere? Keine mikroskopische Vorstellung: lassen wir es gleichgültig sein, ob die Bacillen intra- oder extrazellulär gelöst, ob sie von den Leukocyten aufgenommen werden. Denken wir einmal nicht an die Riesenzellen, nicht an die Seitenketten, sondern sehen wir einfach mit bloßem Auge zu, was die Haut des „Immunen“ macht, wenn man ihr den Infektionskeim einimpft, mit dem der Organismus schon einmal gekämpft hat.

Dazu haben wir bei der Kuhpockenimpfung die beste Gelegenheit: Die Vaccine, mit der wir jederzeit eine Infektion ausführen können, ist gerade so gut eine Infektionskrankheit, wie die Variola, deren abgeschwächte Form sie darstellt. Also impfen wir einen Menschen, der vor zwei Jahren vacciniert ist, der nach der gebräuchlichen Ansicht immun ist, mit einem Tropfen Lymphe. Impfen wir daneben einen, der den Prozeß noch nicht durchgemacht hat, und sehen wir genau zu. Nun, der Immune wird einfach gar nichts zeigen? Gerade im Gegenteile: wenn wir nach 24 Stunden wiederkommen, so finden wir beim Erstimpfling einen reaktionslosen kleinen Schorf, beim „Immunen“ eine infizierte Schramme: eine kleine, erhabene, entzündliche, juckende Rötung.

Der Vorgeimpfte ist also gar überempfindlich? Warten wir nun ein paar Tage, so ändert sich das Bild: die Papel beim Vorgeimpften wird bräunlich, wird kleiner, beim Erstimpfling dagegen entsteht unter dem Schorfe ein Bläschen, das immer mehr und mehr wächst, sich dann mit einem großen Hofe umgibt und zur Eiterpustel wird. Jetzt müssen wir im Erstimpfling den Empfindlicheren erkennen, denn er hat Schmerzen, Fieber, eine starke lokale Entzündung, während der Vorgeimpfte längst nichts mehr von der Infektion merkt.

Das, worauf es mir hier ankommt, ist, daß alle beide reagieren: der eine früher, der andere später; der eine mit einer Papel, der andere mit einer Pustel, der eine fast unmerklich, der andere stark; durch die Vorimpfung ist keine Immunität im Sinne einer Unempfindlichkeit eingetreten, sondern es ist nur die Reaktionsfähigkeit zeitlich, qualitativ und quantitativ verändert worden.

Damit ist die Berechtigung des Wortes Allergie⁸⁴⁾ gegeben: *ἄλλη ἔργεια*, die veränderte Reaktionsfähigkeit als klinischer Begriff ohne jedes bakteriologische, pathologische oder biologische Vorurteil.

Geschichte der Allergie.

Als die älteste Beobachtung auf dem Gebiete der Allergie — wenn auch nicht unter diesem Namen und nicht unter den heutigen Vorstellungen — kann man die Erkenntnis der Modifikation des Blatternprozesses durch eine vorausgegangene Impfung bezeichnen. In den großen Blatternepidemien von 1813 bis 1830 erkrankten — entgegen der ursprüng-

lichen Ansicht Jenners — sehr viele, welche in ihrer Jugend geimpft waren, an einem abgeschwächten, sparsamen, rascher vorübergehenden blatternartigen Ausschlag, den Thomson 1820 mit Variolois bezeichnete. Wolfert, Dornblüth und Harder zeigten dann, daß auch gegen den vaccinalen Prozeß selbst der Impfschutz nicht fürs ganze Leben dauert, daß eine Revaccination notwendig sei und daß sich das klinische Bild dieser Revaccination durch ihren abgeschwächten und „überstürzten“ Verlauf von der Erstvaccination in ähnlicher Weise unterscheidet wie die Variolois von der Variola.

In der Mitte des 19. Jahrhunderts konnte ich keine auf das Thema bezügliche Beobachtungsreihe finden; erst die Theorie von Arloing (1888) fällt wieder in das Gebiet der Allergie. Er sprach die Meinung aus, daß pathogene Mikroorganismen lösliche Stoffe ausscheiden, welche den Organismus in der Weise beeinflussen, daß er bei einer späteren Infektion mit demselben Krankheitserreger rascher zugrunde geht. Der Organismus werde durch die Vorbehandlung seiner natürlichen Schutzstoffe beraubt. Das ist anscheinend das Gegenteil von der Beeinflussung des Blatternprozesses durch eine gleichartige Vorerkrankung, aber es ist eine veränderte Reaktionsfähigkeit. Courmont²⁶⁾ studierte 1891 diese Frage an dem Tuberkelbacillus. Die Lyoner Schule erweiterte die Beobachtungen auf Staphylo- und Streptococcus, Bacillus pyocyaneus und andere Bakterien.

Das Studium der bakteriellen Toxine lieferte neue Belege in dieser Richtung, die hier als „Überempfindlichkeit“, als „paradoxe Reaktion“ bezeichnet wird. Brieger berichtete 1895 von einer gegen Tetanus hochimmunisierten Ziege, deren Blut und Milch große Mengen von Antitoxin enthielt, die aber trotzdem an Tetanus einging. Knorr⁶⁰⁾ (1895) studierte diesen unerwarteten Effekt genauer, welcher hauptsächlich als praktische Schwierigkeit bei der Immunisierung gegen Tetanustoxin fühlbar wurde. v. Behring und Kitashima¹⁰⁾ fanden einen ähnlichen Fall bei einem gegen Diphtherie immunisierten Pferde (1901). Sie stellten an Meerschweinchen quantitative Bestimmungen der Überempfindlichkeit an, wobei sich zeigte, daß die Tiere an typischer Diphtherievergiftung starben, nachdem sie Gifteinspritzungen erhalten hatten, die nur $\frac{1}{300}$ der tödlichen Minimaldosis betrug. Daß es sich hierbei um keine kumulative Giftwirkung im Sinne einer bloßen Addition der einzelnen Giftdosen handeln konnte, ergab sich daraus, daß man bei der Addition sämtlicher Giftdosen nur $\frac{1}{400}$ der tödlichen Minimaldosis erhielt (zit. nach Otto⁷⁹⁾. v. Behring faßte die Überempfindlichkeit rein histogen auf; dieser Auffassung stehen die Erklärungen von Kretz⁶⁴⁾ im Sinne Ehrlichs, welcher die an den Zellen noch verankerten Seitenketten als die Ursache des „paradoxen Phänomens“ ansieht, sehr nahe.

Der französische Physiologe Richet^{98, 104-106)} fand (1902), daß das Gift des Seeigels bei zweiter Injektion nach einem Intervalle von mehreren Tagen viel schneller und schärfer in Aktion tritt als das erstemal; wenn das Tier aber überlebt, so überwindet es die Krankheit in kürzerer Zeit als nach einer erstmaligen Injektion. Er gab an, daß er in dem Gift selbst

ein immunisierendes (prophylaktisches) und ein überempfindlich machendes (anaphylaktisches) Partialgift sondern konnte. Die Trennung der beiden hypothetischen Substanzen ist bisher nicht erwiesen worden, der Begriff der „Anaphylaxie“, die hier zum erstenmale von der Immunität scharf abgetrennt wurde, hat sich erhalten. Auf Anregung Richets unternahm Arthus²⁾ ähnliche Versuche mit Pferdeserum bei Tieren (1903), und hier zeigte sich, daß auch ein bei erster Injektion anscheinend völlig harmloser Körper bei wiederholter Anwendung zum Gifte werden konnte.

Unabhängig von diesen Autoren wurde ich durch eine Beobachtung am Krankenbette zur Verfolgung ähnlicher Vorgänge angeregt. Ich hatte (Ende 1902) gesehen, daß auf die zweite Injektion von Pferdeserum bei einem Kinde die krankhaften Serumerscheinungen nicht wie das erstmal, am 10. Tage, sondern im Verlaufe desselben Tages auftraten und hatte daraus den allgemeinen Schluß gezogen, daß die herrschende Lehre von der Incubationszeit falsch sei. Ich stellte die Theorie auf, daß das krankmachende Agens erst dann im Organismus krankhafte Symptome hervorrufe, wenn es durch Antikörper verändert sei; die Incubationszeit sei der Termin, der zur Bildung dieser Antikörper verstreicht.⁸¹⁾

In dieser Auffassung wurde ich durch die Befunde von Dungeners³³⁾ bestärkt, welcher nachwies, daß ein Kaninchen bei zweiter Injektion von Majaplasma die Präcipitine rascher bildet. — Da ich alle Krankheiten unter dieses Schema bringen wollte, suchte ich nach Analogien und fand dieselben im frühen Erscheinen der revaccinalen Symptome. Ich verband mich mit B. Schick zur Bearbeitung aller einschlägigen Krankheitsbilder, als welche wir Vaccination, Variola, Masern, Recurrens, Injektion von Serum, Streptokokken, Tuberkulin, Mallein, anführten.⁸³⁾ — Bei eingehender Beobachtung der Serumkrankheit (1903—1905^{84, 86)} erkannten wir den Unterschied zwischen beschleunigter und sofortiger Reaktionsfähigkeit und wiesen schon auf die diagnostische Bedeutung der letzteren zum Zwecke der Erkenntnis früher durchgemachter Erkrankungen hin. Unsere Vorstellung war, daß antikörperartige, hauptsächlich im Blute gelöste Substanzen die körperfremde Substanz gewissermaßen verdauen und daß die Verdauungsprodukte giftige Wirkungen entfalten.

Diese Ansichten blieben in den ersten Jahren völlig unbeachtet. Und auch bis heute ist der Kern der Theorie, die zeitliche Verschiebung, und insbesondere der Unterschied von sofortiger und beschleunigter Reaktionsfähigkeit, nur wenig verstanden worden.

Detre-Deutsch³⁰⁾ wollte (1904) die Frage klären, warum ein Luetischer nicht nochmals einen Primäraffekt acquirieren kann, obwohl er noch Symptome der Krankheit zeigt, also gegen Syphilis nicht unempfindlich ist. Er führte zu diesem Zwecke bei Meerschweinchen Reinfektionen mit Tuberkulose aus und betonte den prinzipiell verschiedenen Ablauf bei erster und zweiter Infektion („Superinfektion“). Seine Erklärung der akuten Wirkung der letzteren deckt sich mit Kochs Additionstheorie der Tuberkulinwirkung.

Ende 1904 machte Wolff-Eisner die reine Überempfindlichkeit im Sinne der Pfeifferschen Endotoxinlehre zum Ausgangspunkte einer allgemeinen Abhandlung: „Über Grundgesetze der Immunität.“¹³⁴⁾ Er hatte die Lyse von Taubenblutkörperchen und von menschlichen Spermatozoen bei erster und zweiter Injektion im Meerschweinchenperitoneum mikroskopisch verfolgt und gleichzeitig beobachtet, daß die Versuchstiere bei weiteren Injektionen regelmäßig zugrunde gingen. Er erklärte diese Erscheinung dadurch, daß Giftstoffe, Endotoxine, die sich im Innern der Zellen oder Molekularkomplexe befinden, durch Lösung der Hüllen befreit werden. Diese Lösung wird durch Lysine bewirkt, welche sich durch die Vorbehandlung bilden.¹³⁵⁻¹⁴¹⁾

Seither hat noch eine Reihe von Autoren mehr oder weniger unabhängig von den Voruntersuchungen die Überempfindlichkeit als ein wichtiges Phänomen erkannt und studiert (Löwenstein⁶⁸⁾, Friedemann und Isaac⁴²⁾, Saeli¹¹³⁾, Batelli^{7,8)}, De Waele¹²⁰⁾. Theobald Smith machte die Wahrnehmung, daß Meerschweinchen, welche zur Auswertung von Diphtherietoxin verwendet waren, bei nochmaliger Seruminjektion häufig eingehen. Otto⁷⁹⁾ studierte dieses Phänomen genauer und ist seither ein eifriger Mitarbeiter auf diesem Gebiete geworden. Rosenau und Anderson¹⁰⁸⁾ wieder gingen von der Erforschung der plötzlichen Todesfälle aus, welche dem Diphtherieheilserum zur Last gelegt worden waren und beleuchteten in sehr zahlreichen Versuchen die Wirkung des Pferdeserums und anderer Substanzen beim Meerschweinchen^{109, 110)}.

Den Ausdruck „Allergie“⁸⁴⁾ schlug ich 1906 vor, weil mir alle bisherigen Termini eine einseitige Beziehung zu haben schienen, und weil ich es für das wichtigste hielt, einmal zuerst ohne vorgefaßte Meinung die klinische Änderung der Reaktionsfähigkeit zu studieren. Ich führte dies sehr eingehend an der Vakzination durch (1903—1907⁸⁵⁻⁸⁷⁾).

Mein Plan ist nun der, zuerst die Krankheitsbilder, in welchen Erscheinungen der Allergie nachweisbar sind, eines nach dem andern zu besprechen, um hierauf an der Hand der einzelnen Symptome das Gemeinsame zusammenzufassen.

Ich beginne mit den am genauesten studierten pathologischen Gruppen und schließe jene an; in welchen bisher nur eine oder die andere Beobachtung eine Analogie zu allergischen Vorgängen erlaubt.

Spezieller Teil.

Serumkrankheit.

Pferdeserum beim Menschen.

Die erste Injektion von Pferdeserum, das wir als Antitoxin bei Diphtherie, Tetanus, Scharlach verwenden, bewirkt neben dem antitoxischen Einflusse auf den Krankheitsprozeß häufig Krankheitserscheinungen, die in Urticaria, Fieber, Odemen, Gelenkschmerzen bestehen.

Sie kommen dem Pferdeserum zu, denn sie zeigen sich auch nach Injektion von Serum gesunder Pferde beim gesunden Menschen (Bokay¹⁸), Johannesen⁵⁵).

Diese Erscheinungen, welche Schick und ich mit dem Namen Serumkrankheit bezeichnet haben⁹⁴), treten nur ausnahmsweise in unmittelbarem Anschlusse an die Injektion auf, meist vergeht eine Incubationszeit von 8 bis 12 Tagen bis zum Ausbruch der Symptome. Anders bei der Wiederholung der Injektion.

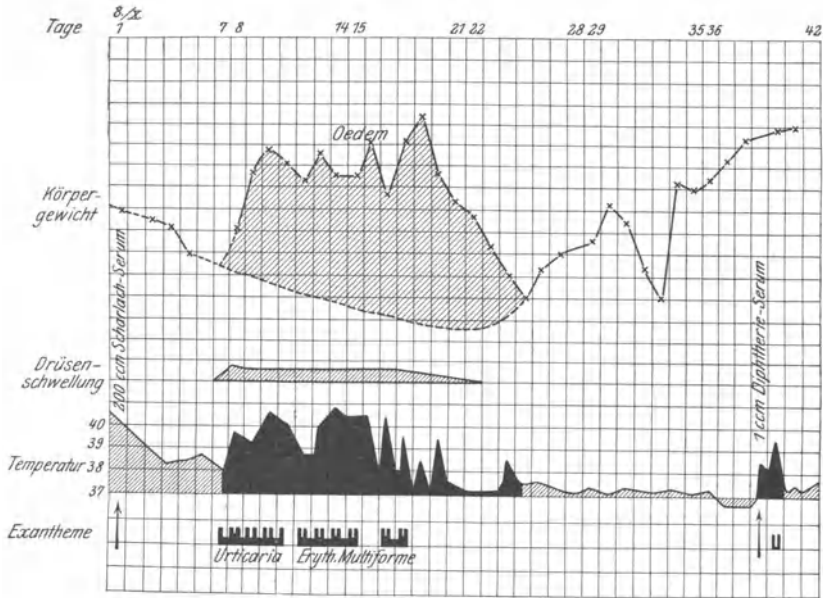


Abb. 1.

Egon, E. (Serumkrankheit⁹⁶), S. 37, 82) 8. Oktober 1903. Injektion von 200 ccm Moserschen Scharlachserums. Am Abend des 7. Tages tritt eine schwere Serumkrankheit ein, welche in Schwellung der regionären Lymphdrüsen, Fieber bis 40,5, Ödemen und Exanthenen besteht. Die letzteren zeigen sich anfangs als Urticaria, später tragen sie den Charakter der Erythema multiforme (Marfans⁷⁰) erythème marginé aberrant).

Am 15. November 1903 vormittags werden 15 Kinder, darunter auch Egon E., mit je einem Kubikzentimeter Diphtherieserum immunisiert. Bei Egon schwillt nach 8 Stunden unter Temperaturanstieg die Haut des Unterarmes, an dem die Injektion vollzogen war, an. Am Vormittag findet sich eine diffus rote, pralle, schmerzhaftige Schwellung bis zur Mitte des Oberarmes. Nachmittags allgemeines Exanthem urticariellen Charakters. Nach 36 Stunden ist das Fieber beendet, die Geschwulst nimmt dann allmählich ab. Am 6. Tage nochmals eine ganz flüchtige allgemeine Urticaria.

Wir wollen an diesem Schulfalle die verschiedenen Eigenschaften der Allergie gegen Pferdeserum studieren:

1. Zeitliche Allergie. Die Krankheitserscheinungen nach erster Injektion treten am 7. Tage ein; nach der Reinjektion schon nach

8 Stunden. Während das erste Mal die Erscheinungen durch drei Wochen andauern, ist nach der Reinjektion das Fieber in 36 Stunden beendet.

2. **Quantitative Allergie.** Von den Kindern, welche am 15. November injiziert wurden, waren 10 noch nicht vorbehandelt. 9 von ihnen zeigten zur Zeit der maximalen Reaktion Egons gar keine Reaktion, eines eine leichte Schwellung; dafür traten bei 4 unter ihnen zwischen dem 6. und 8. Tage leichte Allgemeinerscheinungen auf.

Die schwere Reaktion, welche Egon hier aufwies, lag somit nicht an der Art des zur zweiten Injektion verwendeten Serums, sondern an seiner subjektiven Disposition. Er war hochgradig überempfindlich. Und zwar war seine Überempfindlichkeit eine erworbene, denn er hatte auf die erste Injektion nicht so reagiert.

3. **Qualitative Allergie.** Nach der ersten Injektion finden sich als Folgeerscheinungen keine Symptome an der Injektionsstelle, sondern Allgemeinerscheinungen: Fieber, Urticaria, allgemeiner Hydrops. Die zweite Injektion dagegen bewirkt ein ganz charakteristisches pralles Ödem an der Stelle der Einspritzung selbst.

Daneben kommt es bei Reinjektion zu kurzdauernden Allgemeinerscheinungen (Exantheme, Fieber), die manchmal von bedrohlichen Collapsen begleitet sind, wie man sie bei normalzeitiger Serumkrankheit niemals sieht^{96, 79}).

Das hervorstechendste Merkmal der Allergie ist hier jedenfalls die sofortige Reaktionsfähigkeit, welche an Stelle der normalzeitigen Reaktionsfähigkeit eintritt.

Weitaus der größte Teil der Reinjizierten reagiert innerhalb 24 Stunden.

Eine Addition der von uns⁹⁶) und von Lehndorff⁶⁵) angeführten Fälle ergibt folgende Zahlen für die Eintrittstage der Serumkrankheit:

	1. 2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10. 11.	12. 13.	14—17.
	Tag nach der Injektion (der Injektionstag selbst ist mitgezählt).										
Erstinjektion	2	—	3	—	7	7	16	16	15	13	8
Reinjektion	58	2	8	8	17	9	3	—	—	—	—

Daraus läßt sich weiter ersehen, daß die Frequenz der Reinjektionserscheinungen neben dem 1. Tage auch am 6. Tage ein Maximum aufweist; eine Analyse der Fälle ergab, daß diese Form, welche wir die beschleunigte Reaktion nannten, hauptsächlich dann auftritt, wenn zwischen erster und zweiter Injektion ein längeres zeitliches Intervall liegt.

Die „beschleunigte Reaktion“ ist klinisch der normalzeitigen ähnlich: sie besteht auch aus Fieber, Urticaria usw. ohne spezielle Beteiligung der Injektionsstelle, sie läuft aber, so wie sie früher eintritt, auch rascher ab. Mit der „sofortigen Reaktion“ hat sie die quantitative Allergie gemeinsam: sie tritt bei derselben Serummenge häufiger ein als die normalzeitige Reaktion.

Man muß sich nicht vorstellen, daß man nach jeder Injektion oder Reinjektion von Serum alle diese Erscheinungen sieht: nur in einem Teil der Fälle sind sie vorhanden und folgen dann den angegebenen Ge-

setzen. Sehr häufig z. B. ist die Erstinjektion ohne jede nachweisliche Serumerscheinung, bei der Reinjektion tritt sofortige oder beschleunigte Reaktion auf.

Es können auch beide Formen hintereinander folgen, wie in dem früher angeführten Beispiele. Das Auftreten dieser Doppelreaktion ist auch wieder hauptsächlich vom Intervalle abhängig, das seit der ersten Seruminjektion verstrichen ist.

Wenn man die Fälle von Pirquet und Schick⁹⁶⁾ und von Lehndorff⁶⁵⁾ nach dem Intervalle gruppiert, so ergibt sich

Intervall zwischen erster und zweiter Injektion	Reaktionen			
	nur sofortige	sofortige und beschleunigte	nur beschleunigte	Zusammen
10 Tage bis zu einem Monat	21	3	—	24
unter 6 Monaten	21	7	5	33
über 6 Monate	2	2	30	34

Die Allergie in Form der Beschleunigung der Reaktion hält jahrelang an, und geht wahrscheinlich allmählich wieder in normale Reaktionsfähigkeit über.

Wann beginnt aber die Fähigkeit zur beschleunigten Reaktion? Sie ist nicht sofort nach der ersten Injektion vorhanden. Wenn die zweite Injektion innerhalb der ersten 10 Tage auf die Erstinjektion folgt, so bewirkt sie noch kein lokales Ödem, keine sofortigen Erscheinungen, sondern ihre Wirkung summiert sich mit der des erstinjizierten Serums.

Nur wenn seit der Erstinjektion ein Intervall von 10—12 Tagen verflissen ist, kann die Reinjektion eine sofortige Wirkung auslösen.

v. Pirquet und Schick fanden als kürzestes Intervall einer sicheren allergischen Reaktion 12 Tage, Lehndorff 10 Tage. Ebenso führen Marfan und Le Play⁷¹⁾ einen, Lemaire⁶⁶⁾ zwei Fälle mit zehntägigem Intervalle an.

Reaktion des Menschen auf andere Sera.

Auf die prinzipielle Bedeutung der schädlichen Wirkung artfremden Eiweißes bei parenteraler, im Gegensatze zur enteralen Einverleibung, ist hauptsächlich von F. Hamburger⁴⁶⁻⁵⁰⁾ in einer Reihe wichtiger Arbeiten hingewiesen worden.

Zufällig ist nur die Wirkung des Pferdeserums auf den Menschen genau erforscht, weil fast nur dieses zu therapeutischen Zwecken verwendet wird. Es scheint, daß sich bei Injektion anderer Tiersera verschiedenartige Gesetze der Allergie zeigen werden.

Bier¹⁶⁾ fand bei seinen Versuchen der Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch artfremdes Blut nach Injektion von 10 bis 20 ccm defibriertem Schweineblut regelmäßig nach einigen Stunden eine Entzündung an der Injektionsstelle, die nach 1 bis 3 Tagen ihren Höhepunkt erreicht. „Ferner pflegt ein flüchtiges Fieber einzutreten.

Bei der Wiederholung der Einspritzung erhöhen sich in der Regel entzündliche und fieberhafte Reaktionen und sie lassen sich mit kleinem Mengen Blut hervorrufen.“

Dallera²⁸⁾ führt einen Fall an, in welchem 10 Tage nach der Transfusion von Lammblood allgemeine Urticaria auftrat; auch nach Injektion von Kaninchenserum wurden ähnliche Symptome gefunden.

Schloßmann¹¹⁹⁾ und Salge¹¹⁴⁾ fanden nach Injektion von 0,1 Rinderserum in 1,0 Kochsalzlösung bei Säuglingen starke Wirkungen, welche sich in Fieber, Dyspnoe, undeutlichen Erythemen, Kollapsen dokumentierten, aber innerhalb der ersten 24 Stunden abliefen. Bei mehrmaliger Wiederholung der Injektion soll die Reaktion immer geringer werden. Soweit stimmen die beiden Autoren überein, nicht aber in der Beziehung dieser Erscheinungen zur enteralen Einverleibung von Kuhmilch. F. Hamburger⁴⁷⁾, Moro⁷²⁾, Schloßmann¹²⁰⁾ haben die Krankheitssymptome, welche man manchmal bei Säuglingen nach dem ersten Genuß von Kuhmilch sieht, als eine Folge der Artfremdheit des Eiweißes aufgefaßt. Schloßmann¹¹⁹⁾ glaubt nun, daß durch Injektion von Rinderserum Immunität (Unempfindlichkeit) gegen Kuhmilch hervorgerufen werden könne und umgekehrt durch das Trinken von Kuhmilch Immunität gegen die parenterale Einverleibung des Rinderserums.

Salge¹¹⁸⁾ dagegen fand hohe Temperatursteigerungen nach Injektion bei Kindern, die schon mit Kuhmilch genährt waren, und schließt daraus, daß die beiden Vorgänge nichts miteinander zu tun hätten.

Genaue Studien über diesen Gegenstand sind noch nicht veröffentlicht.

Serumkrankheit bei Tieren.

Unzählige Kombinationen wären dadurch möglich, daß man das Serum verschiedener Tiere bei anderen einspritzt würde, um in jedem einzelnen Falle die charakteristischen Phänomene der Allergie zu studieren, ähnlich wie Nuttall dies zum Studium der Präcipitation ausgeführt hat.

Tatsächlich sind bisher nur wenige dieser Kombinationen intensiver untersucht worden. Sie lassen sich in drei Gruppen teilen:

1. unmittelbar giftige Wirkung des artfremden Serums bei erster Injektion. Uhlenhuth¹²⁴⁾ fand, daß Rinder-, Schaf- und Schweineserum in der Dosis von 6,0, 11,0 und 12,0 ccm pro kg Meerschweinchen töten; beim Aalserum genügt nach Mosso schon 0,02 ccm zu dieser Wirkung.

H. Pfeiffer^{80a)} wies nach, daß bei subcutaner Injektion von Meerschweinchen mit Rinder-, Tauben-, Schweine- und Menschenserum lokale Nekrosen entstehen, während Pferde- und Kaninchenserum diese Wirkung nicht haben. Nur jene Sera wirken auf das subcutane Gewebe nekrotisierend, denen auch gleichzeitig eine lytische Eigenschaft auf die Erythrocyten zukommt.

Die nekrotisierende Substanz ist nach H. Pfeiffer in Alkohol unlöslich, sie wird durch mehrstündiges Erwärmen aus 56° und durch verschiedene chemische

Agentien zerstört. Durch wiederholte Injektionen läßt sich ein Serum gewinnen, das artgleiche Tiere gegen das nekrotisierende Serum schützt. Durch Bindung der hämolytischen Amboceptoren fällt auch die nekrotisierende Wirkung fort.

2. Wirkung nach Art des Pferdeserums beim Menschen: Serumkrankheit nach längerer Incubationszeit. Hierher gehört die Wirkung des Pferdeserums beim Rinde.

Beclère, Chambon und Ménard⁹⁾ injizierten 7 Kälber mit 10 ccm Pferdeserum pro kg. 4 unter ihnen zeigten typische Serumkrankheit (Exantheme von urticariellem oder morbillösem Charakter, einmal Gelenkschmerzen), die nach 4 Tagen eintrat und 2—3 Tage dauerte.

3. Keine sicheren Erscheinungen nach erster Injektion, sofortige sehr heftige Reaktion bei Reinjektion nach einem Intervalle von mindestens 10 Tagen.

Hierher gehören die am genauesten studierten Krankheitsbilder nach Injektion des Pferdeserum bei Kaninchen und Meerschweinchen.

Pferdeserum bei Kaninchen.

Die erste Injektion von Pferdeserum verläuft bei grober Betrachtung reaktionslos, doch sind auch hier Anzeichen einer normalzeitigen Serumkrankheit vorhanden.

H. Lemaire⁶⁶⁾ gibt an, daß fast alle Kaninchen während der Zeit, in welcher ihr Serum präcipitierende Eigenschaften gewinnt, also gewöhnlich 7—12 Tage nach der Erstinjektion, 100—200 g an Gewicht verlieren.

Ganz anders verhält sich das Kaninchen bei der Reinjektion.

Die ersten diesbezüglichen Befunde wurden von Arthus²⁾ veröffentlicht. Die Erscheinungen bei der Reinjektion tragen, daher den Namen „Arthussches Phänomen“. Bei subcutaner Reinjektion entsteht ein lokales Ödem, welches innerhalb 24 Stunden zum Maximum ansteigt, innerhalb einiger Tage verschwindet. Bei weiteren Injektionen kann es zu schwereren Hautveränderungen, ja zu Gangrän der Injektionsstelle kommen.

Bei intravenöser Reinjektion tritt manchmal akuter Tod ein. Arthus bringt folgendes Beispiel: „Ein Kaninchen, vorbehandelt mit 8 Injektionen, erhält in die Ohrvene 2 ccm Serum. Nach ungefähr einer Minute macht das Tier Niesbewegungen, wird ängstlich und unruhig, legt sich auf den Bauch, die Atmung wird frequent. Es erfolgen reichlich Stuhlentleerungen, dann legt sich das Kaninchen auf die Seite, dreht den Kopf zurück, macht mit den Pfoten Laufbewegungen und bleibt dann unbeweglich, die Atmung sistiert. Nach einer kurzen Pause, in welcher bei erloschenem Kornealreflex Exophthalmus auftritt, macht das Kaninchen 4—5 Atemzüge und stirbt, etwa 4 Minuten nach der Injektion.“

Arthus hatte — ähnlich wie Wolff Eisner¹³⁴⁾ — weniger Wert auf das Intervall, als auf die Wiederholung der Injektionen gelegt; v. Pirquet und Schick⁹⁶⁾ zeigten, daß die Vorbehandlung mit einer Injektion genügt, und daß das zeitliche Moment für die Entstehung der Allergie ausschlaggebend sei. Bei zweiter Injektion nach 5 Tagen entstand noch kein Infiltrat, bei einem Intervalle von 10 Tagen ein sehr starkes.

Bei weiteren Injektionen (Arthus²), Wolff-Eisner¹³⁴), Lemaire⁶⁶) verstärken sich die Reaktionen gewöhnlich; die Kaninchen gehen manchmal in der Reaktion selbst, häufiger an Kachexie zugrunde. Wenn aber genügende Abstände eingehalten werden, so erholen sich die Tiere jedesmal und überleben die Eingriffe (Lemaire)⁶⁶).

Pferdeserum bei Meerschweinchen.

Noch schärfer als bei Kaninchen tritt der Unterschied zwischen dem normalen und dem vorbehandelten Tiere bei Meerschweinchen zutage, weil hier nicht bloß bei intravenöser, sondern auch bei subcutaner Reinjektion schwerste Erscheinungen auftreten.

Theobald Smith beobachtete, daß Meerschweinchen, welche früher einmal zum Zwecke der Wertbemessung von Diphtherieheils serum mit Giftserumgemischen vorbehandelt waren, akut eingingen oder wenigstens schwer erkrankten, wenn ihnen später normales Pferdeserum injiziert wurde. Ehrlich gab darum diesem Zweige der Überempfindlichkeitserscheinungen den Namen „Theobald Smithsches Phänomen“ und ließ durch Otto genauere Untersuchungen darüber ausführen.^{79, 80})

„Alle 22 Tiere, erzählt Otto⁷⁹), welche ich zu verschiedenen Zeiten (4 $\frac{1}{2}$ bis 12 Wochen) nach ihrer Verwendung als Prüfungstiere in der Weise nachbehandelte, daß ich ihnen 6 ccm normales Pferdeserum subcutan injizierte, erkrankten kurze Zeit nach der Injektion unter folgenden Erscheinungen: schon wenige Minuten nach der Einspritzung begannen die Tiere unruhig zu werden und empfanden scheinbar Schmerzen an der Injektionsstelle. Bald darauf fielen sie unter den Anzeichen einer schweren Dyspnoe um und waren nicht mehr imstande, sich wieder zu erheben. Die Respiration wurde äußerst beschleunigt und angestrengt, die Herztätigkeit häufig sehr schwach und kaum fühlbar. Dabei wurden die Tiere allmählich kalt und gingen zu 50% in etwa $\frac{1}{2}$ —1 Stunde z. T. unter Krampferscheinungen ein. Die andere Hälfte erholte sich allmählich und machte dann wieder den Eindruck völlig gesunder Tiere.“

Gegenüber Kaninchen-, Ziegen- und Ochsen serum waren diese Tiere nicht im mindesten überempfindlich. Es ergab sich ferner, daß die Vorbehandlung mit Diphtheriegift allein keine Überempfindlichkeit bewirkte, und daß Tiere, welche mit großen Dosen normalen Serums vorbehandelt waren, weniger empfindlich waren als mit minimalen Dosen präparierte. Otto glaubt jedoch, daß die gleichzeitige Vorbehandlung mit Diphtheriegift die Empfindlichkeit erhöhe.

Die Serumengen, welche hier giftig wirken können, sind ganz minimale. Während bei erster Injektion 10 ccm Pferdeserum (also ca. 40 ccm pro kg) vom Meerschweinchen symptomlos vertragen wurde, genügt zur Tötung der empfindlichen Tiere 0,1 ccm.

Zur Allergisierung sind noch viel kleinere Dosen ausreichend. Nach Rosenau und Anderson^{108, 109}), welche unabhängig von Otto das Phänomen sehr ausführlich studierten, genügte einmal schon ein Millionstel ccm hierzu, während Mengen von $\frac{1}{250}$ bis $\frac{1}{1000}$ regelmäßig Überempfindlichkeit verursachen.

Die toxische Substanz.

Dies führt uns zu der Frage, welche Substanzen an der giftigen Wirkung beteiligt sind. Hier ist zu unterscheiden: a) die präparierende, allergisierende Substanz, für die ich in Analogie zum Detreschen Ausdrucke „Antigen“ den Namen „Allergen“ vorgeschlagen habe, b) die Substanz, welche bei der zweiten Injektion als Gift wirkt, c) die Substanz, welche im überempfindlichen Organismus die Trägerin der Allergie ist.

Daß a und b identisch sind, ist a priori wahrscheinlich, wenn man nicht bloß die Erscheinungen am Meerschweinchen, sondern auch die Serumkrankheit des Menschen ins Auge faßt. Beim Menschen haben wir nämlich den großen Vorteil, auch die der ersten Injektion folgenden Symptome zu kennen. Wenn sie auch gewisse Unterschiede von der zweiten Krankheit zeigen (kein Ödem an der Injektionsstelle, kein Kollaps), so sind sie doch in bezug auf Urticaria und Fieber gleichartiger Natur.

Rosenau und Anderson^{108,109}) haben sich die Mühe genommen, am Meerschweinchen die Identität zwischen a und b zu beweisen, indem sie deren physikalische und chemische Eigenschaften getrennt prüften.

Die toxische Substanz, das Allergen des Pferdeserums, wird durch sechsstündiges Erhitzen auf 60° nicht zerstört, wohl aber durch viertelstündiges Erhitzen auf 100°. Es passiert Tonfilter, ist aber nicht dialysierbar. Es wird durch Austrocknen, durch mehrjähriges Stehenlassen, durch Zusatz verschiedener chemischer Agentien (Buttersäure, Kaliumpermanganat, Formaldehyd, Natriumcitrat, Chlorcalcium, Alkohol, Wasserstoffsperoxyd, Ammonsulfat), durch Diastase, Pankreatin, Invertin, Emulsin, Pepsin, durch Atropin, Strychnin, Morphin, Coffein nicht zerstört, ebensowenig durch Chloroform, Trikresol, oder durch die Beleuchtung mit Röntgenstrahlen.

Durch die Vorbehandlung mit dem Allergen wird gegen dasselbe eine spezifische Allergie erzeugt; wenn zur zweiten Injektion ein anderer Körper verwendet wird, so tritt die Reaktion nicht ein.

Schon Arthus²) hatte festgestellt, daß Pferdeserum für Pferdeserum, Kuhmilch für Kuhmilch Empfindlichkeit hervorruft; v. Pirquet und Schick trennten Pferdeserum und Schweineserum⁹⁶). Die ausgedehntesten Untersuchungen auch über diesen Punkt verdanken wir Rosenau und Anderson¹⁰⁸⁻¹¹⁰):

Mit Pferdeserum präparierte Meerschweinchen reagieren nicht auf andere Eiweißkörper, wie pflanzliches oder Eiereiweiß, Milch; und umgekehrt reagieren Meerschweinchen, welche gegen diese Substanzen überempfindlich gemacht sind, nicht auf Pferdeserum.

Gegenüber dem Blutserum anderer Tiergattungen ist die Spezifität eine quantitative, ähnlich wie bei der Präcipitinreaktion. Nach Injektion von Pferde-, Schaf-, Katzen-, Hunde-, Rinder- und Schweineserum ergibt sich eine Überempfindlichkeit, welche am schärfsten gegen das identische, in geringerem Grade auch gegen die verwandten Sera gerichtet ist.

Nicht alle Eiweißsubstanzen sind aber fähig, als Allergen zu wirken¹⁰⁹): Pepton wirkt nur sehr schwach, weitere Abbauprodukte, wie Leucin und Tyrosin gar nicht. Rosenau und Anderson schlagen vor, die allergisierende Wirkung als Unterscheidungsmerkmal zwischen höheren und niederen Eiweißkörpern zu verwenden.

Die Substanz, welche im Organismus Trägerin der
Allergie ist, das Ergin.

Dieser Punkt ist noch sehr wenig klar, um ihn drehen sich eine ganze Reihe von Theorien, welche ich schon in der Einleitung streifte, und im Schlußkapitel nochmals zusammenfassen werde. Hier sei nur jener gedacht, welche sich auf die Serum-Allergie beziehen.

v. Pirquet und Schick⁹⁴) unterscheiden zwischen beschleunigter und sofortiger Reaktion; die erstere beruht auf einer Eigenschaft der Zellen, „antikörperartige Reaktionsprodukte“ rascher zu bilden als das erstmal; die sofortige Reaktion beruht auf der Anwesenheit dieser Antikörper, welche mit den Präcipitinen nicht identisch sind, aber in ähnlicher Weise gebildet werden. Diese Antikörper geben durch chemische Wechselwirkung unbekannter Art mit dem Pferdeserum zusammen eine toxische Substanz.

Ich bezeichne weiterhin diese „antikörperartigen Reaktionsprodukte“ mit dem Namen Ergine; ich verstehe darunter Körper, welche bei der klinischen Reaktionsfähigkeit des Organismus intervenieren, ohne daß ich vor der Hand einen bestimmten chemischen oder biologischen Charakter an den Namen knüpfe.

Wir stellten Versuche an, das Ergin mit dem Serum des Allergischen zu übertragen⁹⁶): nur in einer Richtung ergab sich hier ein deutliches Resultat. Bei Injektion von Serum eines allergischen Kaninchens in die Ohren von Kaninchen, welche einen Tag vorher Pferdeserum erhalten hatten, entstand Ödem.

Rosenau und Anderson¹⁰⁹) glauben, daß die fragliche Substanz streng an die Zellen gebunden sei und nicht im Serum vorkomme, weil ihnen eine Übertragung der Empfindlichkeit niemals gelang.

Otto⁸⁰) hingegen, ähnlich wie vor ihm Nicolle⁷⁶), Gay und Southard⁴⁴), nach ihm Friedemann⁴¹), konnte „passive Überempfindlichkeit“ unter bestimmten Umständen erzeugen, indem er den normalen Tieren zuerst das Serum allergischer Meerschweinchen, dann nach 24 Stunden oder später Pferdeserum injizierte.

Otto ist der Ansicht, daß es sich bei den Erginen um echte Antikörper handelt, die im Meerschweinchenkörper entstehen.

„Mit den Präcipitinen sind sie sicher nicht identisch, da sie sowohl in hochwertigen präcipitierenden Seris vorkommen, als auch in solchen, die keine Spur von Präcipitin enthalten; aus dem gleichen Grunde sind sie ebensowenig identisch mit den komplementbindenden Eiweißantikörpern. Sie vertragen die einstündige Erhitzung auf 55° ohne wesentliche Abschwächung. Ihre Wirkung in vitro wird durch vorherigen Zusatz von Komplementen weder gesteigert noch abgeschwächt.“

Sie treten zuerst ins Blut ein, und um diese Zeit sind sie übertragbar; dann aber werden sie an die Körperzellen gebunden und

machen diese selbst überempfindlich. Diese Erklärung, welche allen bisherigen Beobachtungen entsprechen würde, stützt er vor allem darauf, daß die Übertragbarkeit in einem früheren Termine deutlich wird, als die aktive Überempfindlichkeit entsteht.

Die passive Überempfindlichkeit dauerte über den 13. (Otto⁸⁰) und 15. Tag (Gay und Southard⁴⁴) hinaus, bei Jungen überempfindlicher Mütter durch etwa 2 Monate (Otto).

Letztere Art der Übertragung war schon durch Rosenau und Anderson¹⁰⁹) nachgewiesen worden, welche dies Symptom aber nur in den ersten 10 Lebenstagen prüften.

Zusammenhang der Serumkrankheit und Serumallergie mit nachweisbaren Veränderungen des Blutes.

Hamburger und Moro⁴⁸) hatten als erste gefunden (1903), daß kurz nach dem Auftreten des Serumexanthems beim Menschen Präcipitin im Blute nachweisbar war. Sie sprachen deshalb die Vermutung aus, daß ein Zusammenhang zwischen Serumexanthem und Präcipitinbildung bestehe, ohne die Präcipitation selbst als die Ursache des Serumexanthems anzusehen.

Francioni^{39, 40}), Marfan und Le Play⁷¹), Rovere¹¹²) dagegen verfochten diese mechanistische Vorstellung, während Rosenau und Anderson¹⁰⁹), Otto⁸⁰), Arthus³) derselben widersprachen.

v. Pirquet und Schick⁹⁶) fanden sowohl beim Menschen eine Inkongruenz zwischen dem Auftreten von Präcipitin und Serumkrankheit, als auch beim Kaninchen zwischen Präcipitin und sofortiger Reaktionsfähigkeit. Sie stellten wegen der Analogie des zeitlichen Auftretens die Substanz, welche die klinischen Erscheinungen verursacht, als einen gleichgeordneten „Antikörper der vitalen Reaktion“ den Präcipitinen gegenüber.

H. Lemaire⁶⁶), welcher die eingehendsten Studien über diesen Punkt ausführte, fand bei der Serumkrankheit des Menschen nur in etwa der Hälfte der Fälle Präcipitine; diese traten meistens 1—5 Tage nach dem Beginne der Serumerscheinungen im Blute auf.

Die wichtigste Analogie zwischen Allergie und Präcipitin liegt darin, daß beide beschleunigten Eintritt bei Reinjektion zeigen. Für das Präcipitin wurde dies zuerst durch Dungere³³) beobachtet, durch Hamburger und v. Pirquet⁹⁴), und zuletzt ausführlich durch H. Lemaire⁶⁶) bestätigt.

Kaninchen bilden bei subcutaner Erstinjektion von Pferdeserum stets Präcipitin, es erscheint zwischen dem 8. und 13. Tage, durchschnittlich am 10. Tage. Bei Reinjektion erschien es zwischen 3. und 10. Tage, durchschnittlich am 5. Tage.

Ich verweise ferner auf die zahlreichen Arbeiten F. Hamburgers und seiner Schüler^{49, 50, 29}), welche sich mit dem Verschwinden des artfremden Eiweißes befassen; ihre Befunde von rascherem Verschwinden desselben nach Reinjektion bilden eine weitere Analogie zur beschleunigten vitalen Reaktion.

Eine fernere Verbindung ergibt sich zwischen Serumkrankheit und Leukocytenzahl. Wir haben hier abzusehen von den in der ersten Stunde nach der Injektion auftretenden akuten Schwankungen (Hamburger und v. Reuß^{49, 50}), sondern es kommen jene Bewegungen in Betracht, die mit den normalzeitigen Krankheitserscheinungen synchron sind, durch v. Pirquet und Schick⁹⁶) angegeben und durch Bienenfeld näher studiert wurden.

Bienenfeld¹⁵) kommt zu folgenden Zusammenfassungen: Nach einem Leukocytenanstieg in der Incubationszeit setzt meist am 7.—9. Tage eine Leukopenie ein, erreicht zwischen 10. und 19. Tage ein Minimum (bis 2500) und verschwindet dann allmählich.

„Die Leukopenie ist charakterisiert durch die plötzlich eintretende und längere Zeit anhaltende Zahlenverminderung der neutrophil granulierten polymorphkernigen Leukocyten. Das reichliche Vorkommen von Übergangsformen und großen mononucleären gegen Ende der Leukopenie läßt mit Wahrscheinlichkeit einen Rückschluß auf einen Zerfall der Leukocyten während der Serumkrankheit mit nachfolgender Regeneration zu.“

Auch bei Kaninchen fand Lazar⁹⁶) eine ähnliche Leukopenie nach mehrtägiger Incubationszeit; Untersuchungen nach Reinjektion sind noch nicht in größerem Maßstabe unternommen worden.

Erscheinungen der Unterempfindlichkeit.

Während Arthus²) und Wolff-Eisner¹³⁴) die Auffassung hatten, daß die Überempfindlichkeit mit jeder Injektion an Intensität zunehme, zeigten v. Pirquet und Schick⁹⁶) an einer Anzahl von Krankengeschichten, daß später Abnahme der Empfindlichkeit eintreten kann, daß also auch beim Serum Überempfindlichkeit und „Immunität“ nicht prinzipiell zu trennen sind.

Rosenau und Anderson¹⁰⁹) geben an, daß bei täglicher Injektion von Pferdeserum bei Meerschweinchen Unempfindlichkeit eintritt.

Otto⁸⁰) fand bei weiterer Injektion solcher Tiere, welche die erste Reinjektion überlebt hatten, nur geringe Krankheitserscheinungen. Während Besredtka und Steinhardt¹³) diesen Zustand als Anti-Anaphylaxie und als definitive Immunität auffaßten, geben Otto, sowie Gay und Southard⁴⁴) an, daß er nur ein vorübergehender ist und um so länger andauert, je größere Dosen bei der Reinjektion verwendet werden. Die Verschiedenartigkeit des Ausfalles, je nachdem die Reinjektion intraperitoneal, subcutan oder intrakraniell erfolgt (Besredtka), läßt auf komplizierte Verhältnisse schließen.

Krankheitserscheinungen nach Injektion anderer Eiweißkörper.

Prinzipiell verwandt mit dem Blutserum ist das Gift der Actinien, mit welchem Richet die ersten systematischen Untersuchungen über Überempfindlichkeit (1902) anstellte¹⁰⁴).

Das Gift ist für Hunde in der Menge von 0,2 bis 0,5 g pro kg unbedingnt, bis zu 0,08 herab unsicher tödlich. Der Tod erfolgte meistens nach 4—9 Tagen, nur einmal schon nach 10 Stunden.

Bei der Reinjektion starben die Tiere schon bei 0,15 g pro kg innerhalb kürzester Zeit, durchschnittlich $2\frac{3}{4}$ Stunden nach der Injektion.

Ein Hund erhält das erstemal 0,1 g pro kg, er wird dadurch kaum krank. Reinjektion nach 12 Tagen mit derselben Dosis: einige Sekunden nach der Injektion in die Vena saphena wird die Atmung keuchend, der Hund kann sich kaum noch schleppen, legt sich auf die Seite, zeigt Abführen und blutiges Erbrechen, stirbt nach 25 Minuten.

Richet stellte fest, daß die Überempfindlichkeit nach 3—4 Tagen nicht, nach 14 Tagen noch vorhanden ist.

Er extrahierte aus dem Actiniengift zwei Körper, das krystallinische Thalassin, welches wenig toxisch wirkt, aber schon in minimalen Dosen Pruritus hervorruft, und das Albumin Congestin, von welchem 0,008 unter der charakteristischen Dyspnoe den Tod verursacht. Er nimmt an, daß die erstere Komponente prophylaktisch, schützend, die zweite anaphylaktisch, disponierend wirke. Ein exakter Beweis für diese Annahme gelang ihm nicht, da erhitztes Congestin auch anaphylaktisch wirkte, und weder pro- noch anaphylaktische Wirkung sich mit dem Serum übertragen ließ.

In seiner letzten Arbeit betont Richet¹⁰⁴⁾ diese Trennung nicht mehr so scharf, sondern faßt die Anaphylaxie als Vorstadium der Immunität auf. Bei der ersten Injektion bildet sich ein Toxalbumin, das Toxogenin, welches weder ein Toxin noch ein Antitoxin ist; es kreist entweder im Blute oder ist an das Nervensystem gebunden. Dieses Toxogenin ist nach 5—6 Tagen noch nicht vorhanden, wohl aber nach 10 Tagen und verschwindet nach 40 Tagen; danach werden die Tiere dadurch resistent, daß der Organismus langsam auch Antitoxine produziert hat.

Versuche mit verschiedenen Eiweißsubstanzen teilte Wolff-Eisner¹³⁴⁾ mit: Bei subcutaner oder peritonealer Injektion von Kaninchen mit 3—5 ccm Milz-Lymphdrüsen und Knochenmarkzerreibungen vom jungen Kalbe wurde die erste Injektion stets anstandslos getragen, die zweite meist, bei der dritten bis fünften gingen die Tiere ausnahmslos zugrunde.

Er verfolgte dabei mittels der Pfeiffer-Issaeffschen Capillarmethode die Lyse von Taubenblutkörperchen im Meerschweinchenperitoneum:

Nach der ersten Injektion blieben die Erythrocyten durch 3—4 Stunden völlig unverändert, nach 12—15 Stunden wird ein polynucleäres Exsudat beobachtet, es finden sich einzelne Makrophagen und eine geringe Phagocytose. Dieselbe nimmt allmählich zu, nach 64 Stunden sind alle Makrophagen mit Taubenbluterythrocyten dick vollgestopft. Eine extracelluläre Auflösung ist nur ganz vereinzelt zu beobachten.

Wird die Injektion nach 5 Tagen wiederholt, so ist schon nach $1\frac{1}{2}$ Stunden die Phagocytose lebhaft im Gange. Daneben besteht auch eine extracelluläre Auflösung der Blutkörperchen. Nach weiteren 10 Tagen, nach der dritten Injektion in das Peritoneum desselben Meerschweinchens, beginnt schon nach $\frac{1}{4}$ Stunde die extracelluläre Hämolyse, die innerhalb $2\frac{3}{4}$ Stunden völlig beendet ist, bevor Phagocyten in nennenswerter Zahl auf dem Schauplatze des Lösungsvorganges erschienen sind.

Wolff-Eisner fand in ähnlicher Weise menschliche Spermatozoen 24 Stunden nach der Injektion im Meerschweinchenperitoneum noch zum großen Teile bewegungsfähig, „ein Beweis dafür, daß das Meerschweinchenserum gegenüber menschlichen Spermatozoen ursprünglich keine spermatoziden Eigenschaften besitzt. Bei der zweiten Injektion tritt wieder die Phagocytose, bei der dritten die extracelluläre Lyse in den Vordergrund der Erscheinungen.“

Ich habe schon früher erwähnt, daß Rosenau und Anderson^{108, 109)} zahlreiche Eiweißkörper auf ihre allergisierende Fähigkeit untersuchten und fanden, daß Hämoglobin, Eiereiweiß, Milch, Erbsenextrakt analog wirken wie Serum, während Pepton schwach, Leucin und Tyrosin gar nicht wirksam sind.

Hierher sind die Experimente von Arloing und Courmont²⁶⁾ und ihrer Schüler zu zählen, welche schon in den Jahren 1887 bis 1889 die deletäre Wirkung der mehrmaligen Injektion von Tuberkelbacillen, Staphylo-, Streptokokken, Diphtheriebacillen (Rist¹⁰⁷⁾ bearbeiteten. Auch Bacterieneiweiß wirkt in exquisitem Maße als Allergen.

Rosenau und Anderson¹⁰⁹⁾ untersuchten die Wirkungen der Extrakte von Bacterium coli, Hefe, Anthrax-, Typhus- und Tuberkelbacillen. Die Empfindlichkeit erscheint nach 10—14 Tagen und hat insofern eine enge Beziehung zur Immunität, als sie bei weiteren Injektionen abnimmt.

Die Erfahrungen über das „paradoxe Phänomen“ bei Injektion von Diphtherie und Tetanusgift habe ich schon in der Einleitung besprochen; hier tritt der innige Konnex von Allergie und Geschützttheit noch deutlicher zutage.

De Waele¹²⁷⁾ konnte auch durch Einnähen von mit Bakteriensubstanzen verschiedener Art gefüllte Kollodiumsäckchen Überempfindlichkeit erzeugen, wie schon früher Preisich und Heim⁹⁹⁾ durch solche Säckchen mit Tuberkelbazillen Empfindlichkeit auf Tuberkulin hervorriefen, andererseits wirkt nach Moussu⁷⁵⁾ die Einführung eines mit Tuberkulin gefüllten Säckchens beim Tuberkulösen fiebererzeugend. Dagegen fanden Rosenau und Anderson das Allergen des Pferdeserums nicht dialysabel.

Insektengift. Schon lange sind den Bienenzüchtern Erscheinungen von Immunität einerseits, von Überempfindlichkeit andererseits nach dem Stiche von Bienen und Wespen bekannt. Auch in bezug auf Flöhe und Stechmücken sind ähnliche Vorgänge mit Sicherheit anzunehmen. Genauere Untersuchungen, welche insbesondere den zeitlichen Eintritt der Entzündungserscheinung nach der ersten Giftdarreichung zu berücksichtigen hätten, sind noch nicht bekannt.

Dasselbe gilt für die eiweißartigen Gifte, welche stomachale oder anderweitige Urticaria verursachen. Die Auffassung dieser Zustände der Eiweißüberempfindlichkeit, welche unlängst Wolff-Eisner¹³⁷⁾ ausgesprochen hat, ist sehr wahrscheinlich, erfordert aber doch noch ein genaues Studium.

Heufieber.¹³⁶⁾

Alle bisher abgehandelten Beispiele der Allergie stellen mehr oder weniger artifizielle Erkrankungen vor; wenn wir uns jetzt den Infektionskrankheiten zuwenden, bei denen Allergie nachweisbar ist, so bildet ein spontanes Krankheitsbild den Übergang, das nicht durch Infektionskeime, sondern durch leblose Eiweißkörper ausgelöst wird, das Heufieber.

Bei dem zum Heufieber Disponierten stellen sich jährlich um dieselbe Zeit, meist im Frühsommer, zuerst geringe unangenehme Erscheinungen von Rötung, Schwellung der Augen, Tränenträufeln, Fremdkörpergefühl ein. Nach 8 bis 10 Tagen gesellt sich eine Reizung der Nase hinzu (Nieskrämpfe), später ein Reizzustand des Rachens und der Luftröhre (asthmatische Beschwerden). Diese Lokalsymptome sind von allgemeiner Mattigkeit, nur ausnahmsweise von Temperatursteigerung begleitet.

Der Punkt, der uns hier hauptsächlich interessiert, ist die Möglichkeit, die Erkrankung jederzeit, auch im Winter, wo sie niemals spontan auftritt, durch Einverleibung von kleinen Mengen Gramineepollen hervorzurufen, auf welche der normale Mensch keine Reaktion zeigt.

Diese Ätiologie wurde von Elliotson 1831 zuerst angegeben, von Blackley 1856 bis 1877 begründet, von Dunbar (seit 1901) sichergestellt.

Wolff-Eisner gebührt das Verdienst, die Pollenreakion vom Standpunkte der Überempfindlichkeit aufgefaßt und dargestellt zu haben. Ich folge hauptsächlich seiner Monographie¹³⁶⁾ über diesen Gegenstand.

1. Gewöhnlich wird die Pollenprobe auf der Conjunctiva ausgeführt:

0,01 Gramineepollen werden in 5 cm physiologischer Kochsalzlösung verrieben und davon 2 Tropfen in die Conjunctiva getropfelt. Während nun der Normale nur höchstens etwas Juckreiz verspürt, treten bei dem zum Heufieber Disponierten typische Erscheinungen auf:

Schon wenige Sekunden später wird Jucken und Stechen besonders in der Plica semilunaris empfunden. Nach $\frac{1}{2}$ bis 4 Minuten beginnen die objektiven Erscheinungen, welche sich je nach dem Grade der Pollenempfindlichkeit und der Konzentration der angewandten Giftlösung auf die Conjunctiva beschränken oder auch auf Nase und Bronchien übergehen.

Die Conjunctiva wird stark injiziert, succulent, chemotisch, die Nase schwillt an, wird zuerst auf der Seite unwegsam, an der die Einträufelung vorgenommen wurde, dann auch auf der Gegenseite; es erfolgen Nieskrämpfe, endlich asthmatische Beschwerden.¹³⁶⁾

In bezug auf die Analogie zur Serumkrankheit und zum Tuberkulin ist es wichtig, daß auch bei anderweitiger Applikation der Pollenlösung entzündliche Erscheinungen erreicht werden.

2. Wirkung bei subcutaner Injektion (Dunbar³²⁾):

„Eine Minute nach der Injektion: Schwindelgefühl, nach 15 Minuten heftiges Niesen, nach 17 Minuten keuchhustenartiger, lange andauernder Husten, gleichzeitig Ausfluß aus der Nase und Anschwellen der Nasenhöhlen. Conjunctiva injiziert, chemotisch, cyanotische Anschwellung des Gesichtes; Schleimhaut des Kehlkopfes ebenfalls angeschwollen und gerötet. Inspiratorischer Stridor. 15 Minuten nach der Impfung lebhaftes Jucken, flache Urticaria mit Quaddelbildung. Die Erscheinungen hielten, wenn auch nicht in gleicher Stärke, 24 Stunden an.“
Beim Nichtempfindlichen bewirkt die (einmalige) Injektion keine Erscheinungen.

Die conjunctivale Reaktion tritt nach Wolff-Eisner bei mittlerer Empfindlichkeit auf eine einprozentige Pollenlösung ein; bei hoher Empfindlichkeit kann aber ein Vierzigtausendstel Milligramm noch Erscheinungen hervorrufen (Lübbert⁸²).

Das Gift ist nach Dunbar an die Stärkestäbchen, die in den Pollen enthalten sind, geknüpft, hat aber eiweißartigen Charakter.

Vaccine und Variola.⁸⁷⁾

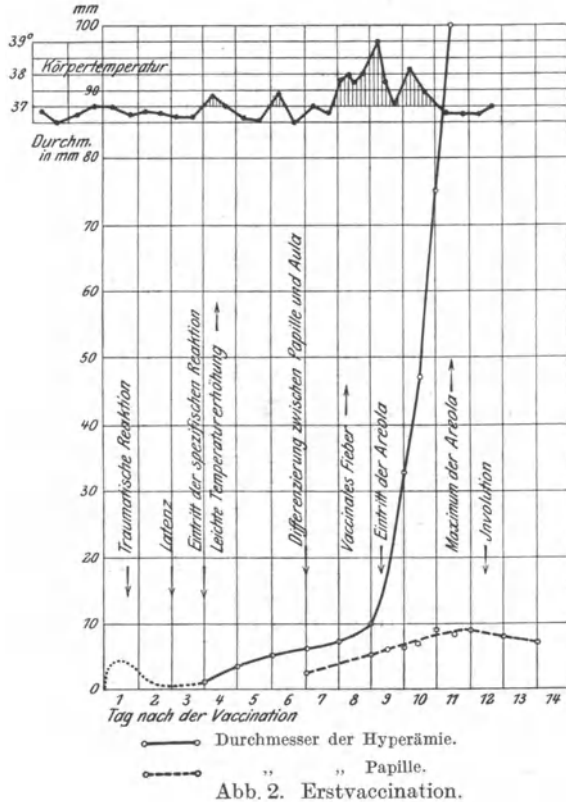
Von den Infektionskrankheiten ist keine zu exakten klinisch-experimentellen Studien so geeignet, wie die Kuhpocken. Die Erstvaccination verläuft bei gesunden Kindern in außerordentlich gleichmäßiger Weise.

Kurze Zeit nach der Impfung zeigt sich eine leichte Rötung der Impfstelle, die traumatische Reaktion, welche nach 1–2 Tagen abgeklungen ist und einen kleinen braunen, von normaler Haut umgebenen Schorf hinterläßt, Erst am 3. bis 4. Tage erscheint eine kleine rote Erhebung, welche den Beginn der spezifischen

Reaktion| darstellt. Am 4. bis 6. Tage tritt eine Differenzierung⁸⁷⁾ ein: der mittlere Teil der Papel erhebt sich schärfer zur Papille, der äußere Teil wird zu einem roten Saume. Während nun die Papille gleichmäßig weiterwächst, täglich ungefähr 1 mm im Durchmesser zunimmt und dabei bläschenartig wird, bleibt der rote Saum anfangs gleich breit und wird nur von der sich ausbreitenden Papille vorgeschoben.

Am 8. bis 11. Tage dehnt sich der Saum rasch zur Area aus, einem großen roten, leicht erhabenen Entzündungshofe; die Papille hört zu wachsen auf und wird gelb; der Entzündungshof erreicht seine größte Ausdehnung am 11. bis 15. Tage, verschwindet dann allmählich, während die Papille eintrocknet, verschorft und später vernarbt.

Außer diesen Lokalerscheinungen finden sich, aber nicht so konstant, Allgemeinerscheinungen, hauptsächlich in Form von Fieber und Leukopenie zur Zeit der Entwicklung der Area.



Die Revaccination ergibt nun charakteristische Veränderungen der Reaktionsfähigkeit. Am schönsten tritt die Allergie zutage, wenn man einen Erstimpfling jeden Tag neuerlich nachimpft.

Das Papillenwachstum der Nachimpfungsstellen ist nicht wesentlich beeinflußt: die Papillen erscheinen wohl entsprechend ihrem Insertions-tage verspätet (Abb. 3); wenn man ihr Wachstum aber so aufzeichnet, als wenn sie am Tage der Erstimpfung inseriert wären, so ergibt sich keine prinzipielle Verschiedenheit (Abb. 4).

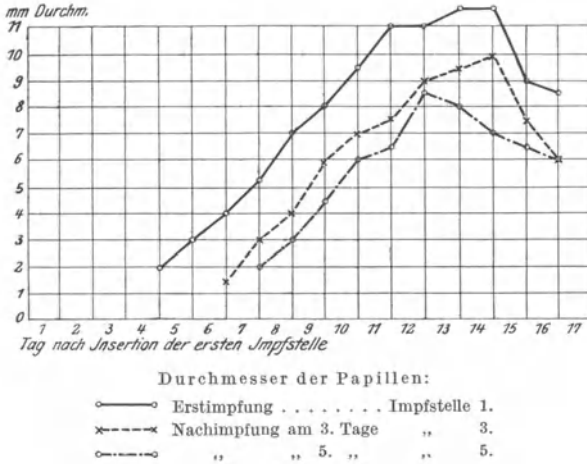


Abb. 3.

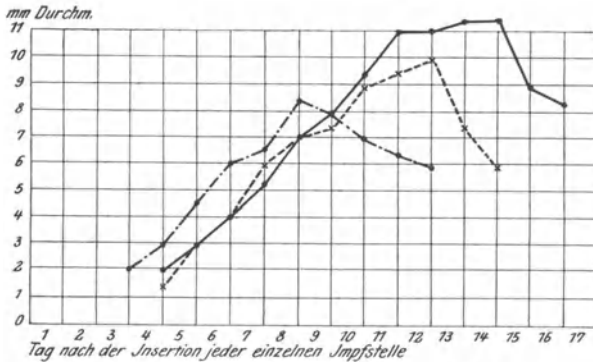


Abb. 4. Paralleles Wachstum der Papillen.

Ganz anders verhält sich das Wachstum der Area: das Markanteste daran ist, daß an allen Impfstellen der entzündliche Hof gleichzeitig erscheint; zur selben Zeit, wo sich die Erstimpfungsstelle mit der Area umgibt, erfolgt dieses Phänomen an allen bis dahin gesetzten Insertionen (Abb. 5).

Bezieht man den Areawachstum aller Impfstellen auf denselben Impftag als Ausgangspunkt, so ergibt sich eine zunehmende Beschleuni-

gung des Impfeffektes: die Erstimpfung erreicht ihr entzündliches Maximum im vorliegenden Beispiele nach 11 Tagen, die Nachimpfungen nach 10, 8, 4 Tagen (Abb. 6).

Alle weiteren Nachimpfungen nach dem Eintritt der ersten Area bringen es nicht bis zur Differenzierung, sondern bleiben Papeln; sie erreichen ihr Maximum nach 24 Stunden. Diese sofortige Reaktionsfähigkeit (vaccinale Frühreaktion^{83, 85}) läßt sich nunmehr auch nach dem Aufhören des vaccinalen Erstprozesses immer wieder erzielen. Es tritt keine vollständige Unempfindlichkeit ein; nur ausnahmsweise läßt sich keine Reaktion nachweisen, und wahrscheinlich ist hierfür die Erklärung zu geben, daß die Frühreaktion hier nicht prinzipiell fehlt, sondern nur so klein ist, daß sie unter der traumatischen Reaktion verschwindet.

Bei Wiederimpfung von Individuen, bei denen ein längeres Intervall seit der Erstimpfung verstrichen ist, kann entweder die typische Frühreaktion eintreten, die ihr Maximum nach 24 Stunden hat, oder sie kann etwas verzögert sein („torpide Frühreaktion“); sie tritt dann innerhalb des 2. Tages ein und erreicht ihr Maximum am 3. bis 4. Tage.

Mit zunehmendem Intervalle treten aber immer häufiger stärkere Reaktionen auf, bei denen wieder die Ausbildung von Papille und Area zustande kommt; sie unterscheiden sich aber dadurch von der Erstvaccination, daß der Eintrittstag der Area verfrüht ist und daß dadurch auch das Wachstum der Papille verfrüht abgeschnitten wird (beschleunigte Reaktion). Die Area erreicht meistens nicht die Größe einer Erstimpfungsarea, manchmal aber wieder viel bedeutendere Dimensionen (hyperergische beschleunigte Reaktion).

Wir können hier wieder, wie beim Serum, quantitative, qualitative und zeitliche Allergie unterscheiden:

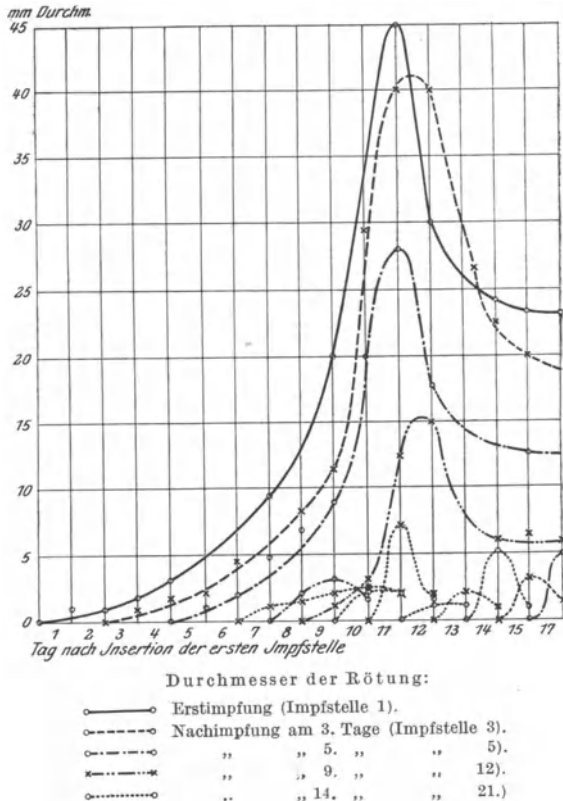


Abb. 5.

Zeitlich: die sofortige und beschleunigte Reaktion gegenüber der normalzeitigen Erstreaktion.

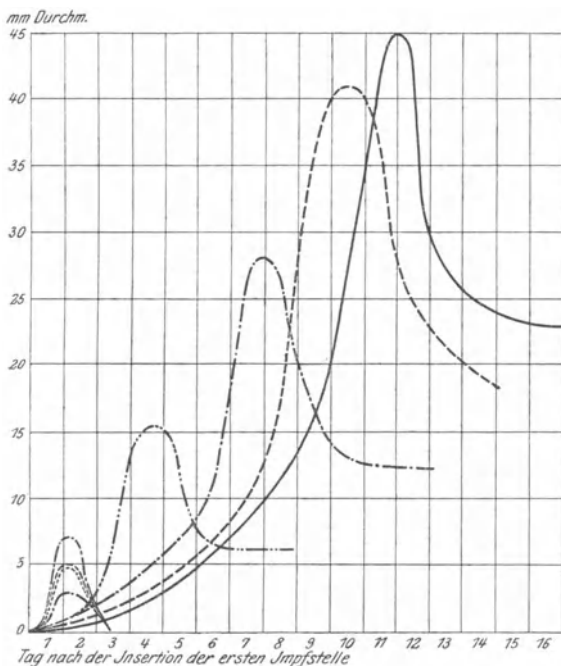
Qualitativ: bei der Erstvaccination Differenzierung zu Papille und Area; bei der Frühreaktion nur Papelbildung.

Quantitativ: wenn man den ganzen Prozeß im Auge hat, ist der Erstvaccinierte viel empfindlicher als der Revaccinierte; es produziert einen großen lokalen Entzündungsherd,

Fieber, Allgemeiner-scheinungen. Der Revaccinierte macht mit der Frühreaktion den ganzen Prozeß in einem Tage und mit einer rein lokalen Entzündungs-erscheinung von wenigen Millimetern Durchmesser ab.

Betrachten wir aber den Prozeß nur am 2. Tage, so erscheint der Revaccinierte überempfindlich; bei ihm erzeugt die Vaccine in kurzer Zeit eine Entzündungs-erscheinung, während sie den Erstvaccinierten noch nicht reizt.

Am schärfsten tritt diese Überempfindlichkeit zutage, wenn sie konsequent gesteigert wird. Ich konnte die Haut meines Unterarmes durch vielfach wiederholte Vaccinationen zu einer Überempfindlich-



Durchmesser der Rötung
(alle Impfungen sind auf denselben Tag bezogen):

—	Erstimpfung.	
- - - -	Nachimpfung am 3. Tage	} beschleunigte Reaktion.
- · - · -	" " 5. "	
- · - · -	" " 9. "	} frühzeitige Reaktion.
- · - · -	" " 11. "	
- · - · -	" " 14. "	
- · - · -	" " 15. "	
· · · · ·	" " 16. "	

Abb. 6.

keit bringen, in welcher sie schon innerhalb 12 Stunden auf die Impfung mit einer Papelbildung von durchschnittlich 9 mm Durchmesser reagierte, eine Ausdehnung der Reaktion, die der Erstvaccinierte ungefähr am 7. Tage erreicht (hyperergische Frühreaktion).

Die Frühreaktionen sind vollkommen lokal verlaufende Vorgänge, die sich keineswegs gegenseitig so beeinflussen, wie die Nachimpfungen bei Erstvaccination: jede einzelne Insertion verläuft selbständig, sie ist nur abhängig von der Zeit ihrer eigenen Insertion.

Sie hinterläßt aber eine Erhöhung der Allergie; und zwar hauptsächlich der lokalen: an meinem rechten Arme, der nur selten geimpft

worden war, verlaufen die Reaktionen deutlich verspätet gegenüber dem linken Arme.

Die Frühreaktion ist quantitativ von der Menge des in-sertierten Impfstoffes abhängig⁸⁵⁾.

Bei Anwendung frischer unverdünnter menschlicher Lymphe erreichte ich Frühreaktionen von 30 mm Durchmesser mit Blasenbildung; mit sukzessiver Verdünnung des Impfstoffes werden die Frühreaktionen immer kleiner und kommen bei Verdünnung über das 500fache an die Grenze der Nachweisbarkeit⁷⁸⁾ (S. 110).

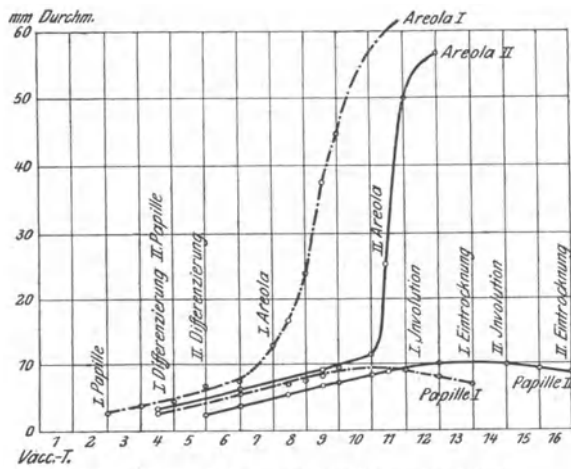
Anders verhält sich die Erstvaccination: hier wird durch die Menge des Impfstoffes nicht die Ausdehnung, sondern die Reaktionszeit beeinflusst⁸⁷⁾ (S. 35).

Bei Anwendung von viel Impfstoff und vielfachen Insertionen tritt die Areola früher ein, eine Erscheinung, die Nourney⁷⁷⁾ gefunden hat und die ich durch genaue Experimente gestützt habe.

Durch Verdünnung der Lymphe konnte der Eintritt der Area um 3, der Beginn der Involution um 4 Tage hinausgeschoben werden, während die Durchmesser der Lokalerscheinung nicht beeinflusst wurden (Abb. 7⁸⁷⁾).

Sehr eigentümlich ist hierbei, daß Impfstellen mit verdünnter Lymphe, wenn sie am selben Individuum neben unverdünnter Lymphe angelegt werden, nicht zeitlich zurückbleiben, sondern sich durchaus mit den unverdünnten Lymphstellen gleichartig verhalten. Die letzteren haben mithin einen stimulierenden Einfluß auf die ersteren.

Bei Variola sind die Allergieverhältnisse mit Vaccine völlig analog. Auch hier gibt es bei häufiger Revariolation eine typische Frühreaktion (Versuch von John Mudge⁸⁷⁾, S. 180); neben der beschleunigten Reaktion, die in Form einer „Lokalpustel“ verläuft, schaltet sich hier noch die „Variolois“ als eine allergische Modifikation des Blatternprozesses ein. Als Analogon der hyperergischen beschleunigten Reaktion sehe ich die Variola haemorrhagica an, welche durchwegs kräftige Erwachsene betrifft, die in der Jugend vacciniert worden waren.



Impfungen mit Lymphverdünnung, 1:250.

- I. Gleichzeitig mit unverdünnter Lymphe.
Leopoldine Z., 6 J. (10 Impfstellen).
- - -○- - II. Verdünnte Lymphe allein.
Josef L., 7 J. (2 Impfstellen).

Abb. 7.

Subcutane Vaccineinjektionen.⁵⁹⁾

Die Erscheinungen nach subcutaner Injektion von Vaccine wurden von Knöpfelmacher⁵⁹⁾ im Sinne meiner Befunde bei cutaner Impfung analysiert.

Zwischen dem 10. und 14. Tage bildet sich nach erstmaliger Injektion von Lymph e an der Injektionsstelle ein circumscriptes Infiltrat und ein Erythem; das letztere verschwindet in wenigen Tagen, das Infiltrat wird langsam resorbiert.

Nach täglicher Injektion von Lymph e bei einem Erstimpfling treten alle Reaktionen gleichzeitig mit der Reaktion der ersten Injektionsstelle auf; spätere Nachimpfungen reagieren innerhalb 24 Stunden.

Diese Frühreaktion tritt bei Injektion viel schärfer in Erscheinung als bei cutaner Impfung und ist wieder von der angewandten Lymphmenge abhängig. Bei Injektion von 0,1 g entsteht eine mächtige Schwellung und Rötung, bei kleineren Dosen eine entsprechend geringere Reaktion. Spurweise läßt sie sich bei minimalen Mengen (0,01 mg) nachweisen. Diese Reaktion tritt auch mit avirulenter Lymph e ein, ob sie nun durch Erhitzen auf 70⁰ oder durch Zusatz von Blutserum vaccinierter ihrer Virulenz beraubt ist.

Dagegen bewirkt erhitzte Lymph e keine nachweisliche lokale Erstreaktion; trotzdem erzeugt sie Allergie, wenn auch in viel geringerem Grade als Hautimpfung oder Injektion von virulenter Lymph e: spätere cutane Impfungen auf der Haut verlaufen unter dem Bilde der beschleunigten Reaktion, manchmal mit sehr starker Areaentwicklung. Nur ausnahmsweise kommt es zu „Immunität“, die sich durch Fehlschlagen von cutanen Impfungen und Frühreaktion bei subcutaner Injektion dokumentiert.

Tuberkulose.

Das Gebiet der Veränderung der Reaktionsfähigkeit gegenüber dem Tuberkelbacillus durch die Infektion mit demselben ist ein so ausgedehntes, die Literatur darüber so groß und eben jetzt so schnell im Wachsen begriffen, daß ich nur die prägnantesten Theorien und klinischen Tatsachen in Kürze zusammenfasse.

Arloing und Courmont hatten 1888—1891 auf Grund ihrer Versuche mit Injektion von Tuberkelbacillen die Meinung ausgesprochen, daß diese Mikroorganismen lösliche Stoffe ausscheiden, welche den Körper seiner natürlichen Schutzstoffe berauben, so daß er einer späteren Infektion schutzlos gegenübersteht. Dieser „Ausschaltungstheorie“ sehr nahe steht die Bailsche Aggressivtheorie^{4, 5)} (1905). Für das Tuberkulin war von Koch und von Babes⁶⁾ die „Additionstheorie“ verfochten worden, welche die meisten Anhänger fand, daß das im Tuberkulin injizierte Gift sich zu den im Körper vorhandenen Giftstoffen addiere. Köhler und Westphal (1891) wieder nahmen an, daß durch Vereinigung des Tuberkulins mit Produkten von Tuberkelbazillen in den tuberkulösen Herden ein dritter, neuer, fiebererregender Körper entstände. Die Theorie von Marmorek^{7a)} (1904) steht der letzteren sehr nahe; er glaubt, daß die Tuberkelbacillen unter dem Einflusse des Tuberkulins einen pyrogenen Stoff sezernieren.

Von einer neuen Seite gingen von Pirquet und Schick^{93, 94)} (1903) an die Erklärung der Kochschen Tuberkulinreaktion, indem sie dieselbe mit den Vor-

gängen bei Serum und Vaccine analogisieren und als vitale Antikörperreaktion deuteten. Damit war nicht mehr der Herd die Ursache der Reaktion, sondern antikörperartige Reaktionsprodukte, welche im ganzen Körper vorkommen und, wie beim Serum, auch an Ort und Stelle der Injektion mit dem Tuberkulin zusammen die toxische Substanz erzeugen, daher lokale toxische Wirkungen entfalten können. Schick¹¹⁵⁾ studierte in diesem Sinne die Tuberkulinreaktionen der Grazer Kinderklinik und bestätigte, entsprechend unseren theoretischen Voraussetzungen, den spezifischen Charakter der „Stichreaktion“. Diese subcutane Schwellung und Rötung war schon von Epstein³⁴⁾ im Jahre 1891 als spezifisch angesprochen worden, Escherich³⁵⁾ hatte ihr 1892 den Namen gegeben, aber beide hatten keine theoretischen Konsequenzen aus dieser Erkenntnis gezogen. Ebenso wenig tat dies Klingmüller⁵⁸⁾, welcher diese Reaktion histologisch studierte. Mein Befund der cutanen Tuberkulinreaktion^{87—92)} bedeutete im Rahmen unserer Theorie nichts prinzipiell Neues, sondern stellte die Analogisierung der Tuberkulinreaktion zur Vaccination auch in der Methodik dar.

Behring führte auf der Naturforscherversammlung in Kassel (Septbr. 1903) die Tuberkulinreaktion auf Gerinnungsvorgänge zurück, welche das Tuberkulin mit einem Antikörper des tuberkulösen Organismus eingeht. Diese grob mechanische Vorstellung ließ sich nicht aufrecht erhalten, aber das Prinzip, daß Antikörper die Ursache der Reaktion seien, läßt v. Behring auch in seinen letzten Veröffentlichungen durchblicken.

Löwenstein⁶⁰⁾ (1904), sowie De Waele¹²⁶⁾ (1906) griffen zur Erklärung ihrer praktischen Erfahrungen auf die alten Befunde der Tetanus-Überempfindlichkeit zurück, ebenso Wassermann und Bruck (1906), welche als erste den Versuch machten, den in Frage kommenden Antikörper exakt biologisch nachzuweisen.

Sie fanden mittels der Komplementablenkungsmethode Amboceptoren im tuberkulösen Herde und konnten solche durch Tuberkulinisierung im Serum erzeugen. Sie faßten die Antikörper aber nach Art der Antitoxine auf und mußten daher wieder die Reaktionsfähigkeit vom tuberkulösen Herde ableiten. „Die spezifische Reaktion des tuberkulösen Gewebes tritt ein, weil das Tuberkelbazillenpräparat durch seinen Antikörper in das Gewebe hineingezogen wird und bei diesem Vorgange die gewebeinschmelzenden Kräfte des Organismus an dieser Stelle konzentriert werden. Die Abstumpfung tritt ein, weil durch die Vorbehandlung mit Tuberkelbacillenpräparaten Antistoffe gegen diese im freien Blute auftreten, welche durch vorheriges Abfangen jene Präparate hindern, in das tuberkulöse Gewebe zu gelangen.“

Von ganz ähnlichen Vorstellungen ging auch Citron²⁵⁾ aus, machte aber den Fortschritt, daß er zur Erklärung der cutanen Reaktion annimmt, daß die Rezeptoren auch von anderen Körperzellen aufgenommen werden und dort eine spezifische, histogene Empfindlichkeit vermitteln, ähnlich, wie dies Otto⁸⁰⁾ für die Serumüberempfindlichkeit annimmt.

Analysieren wir zunächst den Kochschen Tuberkulin-Grundversuch (1891) im Sinne der Allergie:

„Wenn man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Reinkultur von Tuberkelbacillen impft, dann verklebt in der Regel die Impfwunde und scheint in den ersten Tagen zu verheilen. Erst im Laufe von 10—14 Tagen entsteht ein hartes Knötchen, welches bald aufbricht und bis zum Tode des Tieres eine ulcerierende Stelle bietet. Ganz anders, wenn ein bereits tuberkulös erkranktes Meerschweinchen geimpft wird. Am besten eignen sich hierzu Tiere, welche 4 bis 6 Wochen vorher erfolgreich geimpft wurden. Bei einem solchen Tiere verklebt die kleine Impfwunde auch anfangs, aber es bildet sich kein Knötchen, sondern schon am nächsten oder zweiten Tage tritt eine eigentümliche Veränderung an der Impfstelle auf; die-

selbe wird hart, nimmt eine dunklere Färbung an, und zwar beschränkt sich dies nicht allein auf die Impfstelle selbst, sondern breitet sich auf die Umgebung bis zu einem Durchmesser von $\frac{1}{2}$ bis 1 cm aus. In den nächsten Tagen stellt sich dann immer deutlicher heraus, daß die so veränderte Haut nekrotisiert ist; sie wird schließlich abgestoßen und es bleibt eine flache Ulceration zurück, welche gewöhnlich schnell und dauernd heilt, ohne daß die benachbarten Lymphdrüsen infiziert werden.“

1. Zeitliche Allergie: Nach der ersten Infektion verlaufen bis zum Beginne der klinischen Erscheinungen 10—14 Tage, nach der zweiten tritt die Nekrose innerhalb der ersten zwei Tage ein.

2. Qualitative Allergie: Die erste Impfung führt zu einem harten Knötchen, einem chronischen Ulcus, und gleichzeitig zur Allgemeininfektion. Die zweite Impfung bewirkt einen rein lokalen Prozeß, eine oberflächliche Nekrose, die rasch abheilt.

3. Quantitative Allergie. Von weitem betrachtet, ist das Meerschweinchen für die erste Impfung viel empfindlicher als für die zweite, weil es durch jene die allgemeine Tuberkulose acquiriert. Impfen wir aber ein vorbehandeltes und ein neues Tier gleichzeitig, und sehen wir uns am zweiten Tage den Effekt an, so werden wir das vorbehandelte für überempfindlich erklären, weil es eine Nekrose zeigt, während beim neuen Tier die Impfstelle reaktionslos verklebt ist.

Der Tuberkulose zeigt aber seine Allergie nicht nur gegenüber einer neuerlichen Infektion mit lebenden Tuberkelbacillen, sondern noch deutlicher gegenüber der Injektion von lebenden und toten Bazillen, sowie der Injektion, cutaner Impfung, conjunctivaler und dermalen Applikation von Extrakten der Bazillen.

1. Injektion lebender Bacillen (Courmont²⁶), Detre³⁰), Bail^{5, 6}). Bei größeren Mengen gehen tuberkulöse Tiere innerhalb 24 Stunden zugrunde.

2. Injektion toter Bacillen (Strauß und Gamaleia¹²³) ebenfalls akuter Tod.

3. Injektion von Tuberkulin. Kochs Alttuberkulin tötet tuberkulöse Meerschweinchen in der Dosis von 0,5 g, welche von einem unvorbehandelten Tiere symptomlos ertragen werden.

Bei Reaktion auf Injektion kleiner Mengen beim tuberkulösen Menschen unterscheidet man folgende Symptome:

a) die Herdreaktion. Sie war die Reaktionsform, welche die Aufmerksamkeit Kochs auf sich zog, und welche bis vor kurzem den Ausgangspunkt aller theoretischen Erörterungen bildete. Sie besteht in entzündlichen Erscheinungen in der nächsten Umgebung tuberkulöser Gewebe.

b) die Fieberreaktion. Temperatursteigung und sonstige Allgemeinerscheinungen.

c) die Stichreaktion. (Epstein³⁴), Escherich³⁵), Schick¹¹⁵), Subcutan, an der Stelle des Einstichs entsteht Rötung und Schwellung, welche nach 24—48 Stunden ihr Maximum erreicht; sie verschwindet

gewöhnlich sehr langsam. Ausnahmsweise kann es auch zu einer Nekrose kommen.

4. Impfung mit Alttuberkulin (v. Pirquets cutane Probe⁸⁸⁻⁹²), Cutireaktion). Beim Tuberkulösen entsteht innerhalb 24 Stunden, selten später („torpide Reaktion“), ein cutaner Entzündungsherd in Form einer 5—20 mm durchmessenden Papel.

5. Einträufung von verdünntem Alttuberkulin in die Conjunctiva (Wolff-Eisners^{140, 141} Conjunctivale, Calmettes²³ Ophthalmoreaktion). Die Conjunctiva reagiert durch Rötung, Schwellung, Sekretion.

6. Einreibung der Haut mit Alttuberkulin (Moro^{73, 74}, Lignières und Berger⁶⁷). Bei großer Empfindlichkeit entsteht an der Stelle der Einreibung eine lichen- oder ekzemartige Hautveränderung.

Skrofulose.

Die skrofulösen Formen der Tuberkulose: Lichen scrofulosorum, Conjunctivitis eczematosa, skrofulöser Schnupfen bei Kindern, sowie die Haut- und Knochentuberkulosen reagieren besonders intensiv auf Tuberkulin.

Pfaundler, Moro und Doganoff⁷⁴) haben nun anschließend an die Beobachtung, daß bei Skrofulösen nach cutaner Tuberkulinimpfung Phlyktaenen eintraten, die Theorie aufgestellt, daß die Skrofulose durch eine acquirierte Überempfindlichkeit gegen das Tuberkulosegift zu erklären sei. Moro und Doganoff gehen weiter von dem Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit aus, daß nach Mainini bei internen Tuberkulosen die cutane Reaktion durch eine kurz vorausgehende Tuberkulininjektion gehindert werde, während sie bei Skrofulösen trotz vorhergehender Injektion noch Reaktionsfähigkeit der Haut fanden. Sie erklären dies im Sinne der Grundgedanken von Pirquet und Schick dadurch, „daß außer der allgemeinen Allergie der Organismus überdies noch eine gesteigerte Lokalallergie des Integumentes“ vorhanden sei.

Trotzdem ich den Ausgangspunkt der Hypothese, das Auftreten allgemeiner skrofulöser Erscheinungen nach der cutanen Tuberkulinimpfung, nicht für richtig halte, bin ich mit den Autoren darin vollkommen einer Meinung, daß die Skrofulose auf Allergie begründet ist, daß sie einen eigentümlichen allergischen Zustand, eine Anomalie der Antikörperbildung darstellt. Ob diese Form der tuberkulösen Allergie auf einer angeborenen Disposition beruht, oder ob sie durch Acquisition der Tuberkulose in einem bestimmten Lebensalter oder unter bestimmten anderweitigen Verhältnissen (Eingangspforte, Reinfektion) erworben wird, lasse ich dahingestellt. Ich erinnere an die von Escherich³⁶) verfochtene Meinung, daß die Disposition zu Rachitis, Status lymphaticus und Skrofulose einander sehr nahestehen.

Rotz.¹³³)

Bei rotzkranken Tieren erzeugt die Injektion von Extrakten von Rotzbakterien charakteristische lokale und allgemeine Erscheinungen.

Helman⁵⁴⁾ und Kalning⁵⁶⁾ waren die ersten, welche die diagnostische Bedeutung dieser Reaktion erkannten. Das von ihnen verwendete Mallein wurde durch Filtration von filtrierten Glycerinextrakten gewonnen; seither sind noch verschiedene andere Darstellungsweisen des Malleins angegeben worden (Roux und Nocard, de Schweizer und Kilborne, Kresling, Babes). Das Mallein wirkt auch beim nicht Rotzkranken in hohen Dosen giftig, beim Rotzkranken jedoch in ungleich kleineren (beim Pferde 0,02—0,3 je nach der Art der Darstellung).

1. Temperaturreaktion. 6—8, selten 10—12 Stunden nach der Injektion beginnt ein steiler Anstieg, der nach 12—24 Stunden ein Maximum erreicht, und dann lytisch oder pseudokritisch abfällt. Daneben bestehen Allgemeinerscheinungen (Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit) ungefähr entsprechend der Fieberhöhe.

2. Subcutane Reaktion. „Nach 6—10 Stunden entsteht im Unterhautzellgewebe eine anfangs scharf umschriebene, derbe, heiße, späterhin mehr diffuse, teigige Geschwulst, welche nicht weniger als 15 cm im Durchmesser hält. Die Hitze und Schmerzhaftigkeit der Geschwulst läßt schon am 2. Tage bedeutend nach, während ihre Dimensionen zuzunehmen fortfahren, bis sie nach 3—8 Tagen vollkommen verschwommen und resorbiert ist. Die Geschwulst abscediert niemals, wenn die Einspritzung *lege artis* ausgeführt war.“ (Wladimiroff.¹³³⁾

Wladimiroff hält die Geschwulstbildung für spezifisch und für einen integrierenden Anteil der Malleinreaktion; sie findet sich bei rotzkranken Pferden auch dann, wenn die Temperatursteigerung mangelhaft war oder ganz ausblieb, sei es, weil eine zu geringe Malleindosis zur Anwendung kam, sei es, weil die Pferde sich bereits an Mallein gewöhnt hatten oder aber schon vor der Injektion fieberten. „Offenbar müssen wir die enorme Flüssigkeitsansammlung um das eingeführte Toxin herum als eine spezifische Abwehrbewegung auffassen, zu der nur der infizierte Organismus befähigt ist; hierfür spricht das Resultat einiger unserer Versuche, welche darauf schließen lassen, daß die ins Feld geführte Flüssigkeit befähigt ist, die toxische Wirkung des Malleins zu paralysieren.“

3. Cutane Reaktion. Vallée¹²⁵⁾ hat bei Nachprüfung meiner Tuberkulinversuche an Tieren auch Versuche mit Mallein bei rotzkranken Pferden gemacht; er beschreibt eine 8 Stunden nach der Impfung auftretende, scharf begrenzte, intensive Papelbildung, die rascher verschwindet als eine Tuberkulinreaktion.

4. Conjunctivale Reaktion. Schnürer¹²¹⁾ sah bei rotzkranken Pferden ungemein heftige Conjunctivitis nach Einträufelung von Mallein.

Die entgegenstehenden Angaben von Putzeys und Stiennon¹⁰¹⁾ dürften in unvollkommener Technik ihre Ursache haben, denn bei der so besonders stark ausgesprochen subcutanen Reaktionsfähigkeit des rotzkranken Organismus ist die cutane und conjunctivale Allergie a priori anzunehmen.

Syphilis.

Der nach langer Incubationszeit eintretende Primäraffekt, die mannigfachen Wellen periodischer Allgemeinerscheinungen, die qualitative Verschiedenheit primärer, sekundärer und tertiärer Bildungen lassen

darauf schließen, daß die Syphilis ein dankbares Objekt zum Studium der Allergie und zur Allergie-Diagnostik abgeben wird.

Bisher liegen außer den Analogieschlüssen Detres³⁰⁾ an exakten Daten in dieser Richtung nur die Befunde von Finger und Landsteiner³⁸⁾ vor, daß bei zweiter Infektion von Affen mit Syphilis die Incubationszeit verkürzt ist und ferner, daß entgegen der geläufigen These Syphilitiker aller Stadien auf Syphilisvirus mit örtlichen spezifischen Erscheinungen reagieren. Bei tertiär Syphilitischen kann sich die Giftwirkung nach Injektion syphilitischen Materiales durch ein sofort eintretendes, örtlich umschriebenes, toxisches Erythem äußern, dessen Zusammenhang mit dem Syphilisvirus sich sicher erweisen läßt.

Scharlach.

In ganz anderer Weise als bei Rotz und Syphilis findet sich bei Scharlach ein Zeichen von Allergie. Schon seit langer Zeit ist es bekannt, daß die Nephritis nach Scharlach gewöhnlich in der 3. Woche eintritt, und keine der bisherigen Hypothesen konnte für diesen Termin eine einigermaßen befriedigende Erklärung geben.

B. Schick¹¹⁶⁾ hat nun zwei Tatsachen gefunden, welche auf die Genese der Scharlachnephritis ein neues Licht werfen.

1. Die Nephritis ist nur eine der typischen Nachkrankheiten. Mit ihr äquivalent und häufig innig verbunden sind Lymphadenitiden in den regionären Drüsen des Scharlach-Primäraffektes, charakteristische Fieberzacken ohne klinischen Befund, und endlich, das wichtigste, echte Scharlachrezidive.

2. Alle diese Erkrankungen haben das gemeinsame, daß sie nur in einer gewissen Zeit nach dem Beginne des Scharlachs eintreten, in einer „Dispositionsperiode“, welche am Ende der 2. Woche beginnt, in der 3. Woche ihr Maximum erreicht und mit der 6. Woche endet.

Die von Schick beobachteten Fälle verteilten sich folgendermaßen auf die einzelnen Wochen nach Scharlachbeginn:

	Woche						
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
Lymphadenitis	—	2	37	22	6	1	—
Nephritis	—	2	18	7	3	3	—
Postscarlatinöses Fieber . . .	—	1	20	9	2	1	—
Scharlach-Rezidive	—	1	3	6	2	1	—
		6	78	44	13	6	

Wenn typische Rezidiven dieselben zeitlichen Gesetze befolgen wie die anderen Nachkrankheiten, so ist es wahrscheinlich, daß diese als analoge Vorgänge, als lokale Rezidive, als Wiederholung des Krankheitsmomentes aufzufassen sind; Schick spricht die Vermutung aus, daß Erreger des Scharlachs im Organismus zurückbleiben und in der Dispositionsperiode, die mit einer Überempfindlichkeit des Organismus erklärt werden kann, neuerlich infektiöse bzw. toxische Wirkungen entfalten.

Typhus.

Wolff-Eisner^{122, 134, 138}) verfiert seit langer Zeit auf Grund des Pfeifferschen Phänomens den Satz, daß die Typhussymptome als Wirkung von Endotoxinen aufzufassen und mit der Überempfindlichkeit gegen Organ- wie Serumeiweiß sowie gegen Pollen auf eine Stufe zu stellen sind.

Klinische Tatsachen der Allergie sind also wohl bei diesem Krankheitsbilde unbedingt zu erwarten, aber noch wenig bekannt. Wassermann¹²⁸) bringt gelegentlich der Besprechung der lokalen Entzündung die Bemerkung, daß „beim Menschen in der Rekonvaleszenz nach Typhus; wenn in seinem Blute die spezifisch bactericiden Stoffe gegen Typhusbacillen kreisen, unter dem Einflusse der Typhusbacillen lokal bisweilen eitrige Prozesse entstehen.“

Schick¹¹⁶) glaubt auch beim Typhus eine dem Scharlach analoge Dispositionsperiode für Rezidive zu erkennen, die durch Überempfindlichkeit zu erklären sei.

Chantemesse²⁴) fand in Analogie zur conjunctivalen Tuberkulinreaktion auch bei Typhus charakteristische Entzündungserscheinungen an der Conjunctiva, welche noch früher eintreten sollen als die Agglutinationskraft des Serums.

Kraus⁶³), welcher die Chantemesse'schen Versuche nachprüfte, glaubt an keine brauchbare Spezifität dieser Reaktion, da auch Gesunde sie in geringem Grade geben, und da auch andere Bakterienextrakte beim Typhösen ähnliche Erscheinungen hervorrufen.

Während er gar keine deutliche Cutanreaktion auftreten sah, gibt Zupnik¹⁴¹) an, daß die cutane Reaktion wohl, die conjunctivale aber nicht verwendbar sei.

Meine eigenen Versuche ergaben, daß Typhustoxin auch auf der Haut gesunder Personen und speziell auf der Haut von Säuglingen, bei denen eine aktive Allergie ausgeschlossen ist, Frühreaktion in Form unscharf begrenzter, wenig erhabener Papeln hervorbringt. Typhusrekonvaleszenten reagieren im allgemeinen stärker, aber es besteht höchstens ein quantitativer Unterschied. Eine diagnostische Verwertung der qualitativen Reaktion wie bei der Tuberkulose ist also bei Typhus nicht durchführbar.

Diphtherie.

Zu den ersten Befunden der Überempfindlichkeit gehörten die Erfahrungen Behrings¹⁰) an den Pferden, welche trotz hoher antitoxischer Immunität einer Injektion von Toxin erlagen. Hier ist jedenfalls Überempfindlichkeit und Immunität in exquisiter Weise verbunden. Es wird sich bei genauerem Studium sicher für den klinischen Begriff der Allergie auch hier ein reiches Fundfeld ergeben, da z. B. die Beobachtung, welche Wassermann¹²⁸) bei Besprechung des Wesens der Entzündung bringt, das Bestehen von Allergie beweist.

„So sehen wir bei Meerschweinchen, denen wir nur einen gewissen Grad von Immunität, nicht einen vollständigen Schutz gegen Diphtherie mittels Antitoxin

gegeben haben, nunmehr unter dem Einflusse des Diphtheriegiftes an der Injektionsstelle eine mächtige lokale Entzündung entstehen, die sich alsdann demarkiert und zur Nekrose der betreffenden Gewebepartie mit Überleben des Tieres führt, während ein normales Meerschweinchen bei der gleichen Dose Diphtheriegift fast keine lokale Reaktion am Orte der Injektion zeigt, sondern rasch unter den allgemeinen Wirkungen des Giftes zugrunde geht.“

Zeitliche Allergie ist hier nicht nachweisbar, da die Wirkung bei vorbehandelten und unvorbehandelten Tieren rasch eintritt, wohl aber die qualitative und quantitative; qualitativ: das unvorbehandelte Tier zeigt allgemeine Vergiftung; das vorbehandelte lokale Entzündungserscheinung. Quantitativ: lokale Überempfindlichkeit bei allgemeiner Unterempfindlichkeit.

In diesem Falle handelt es sich um passive, durch das antitoxische Serum vermittelte Allergie; es gibt aber bei der Diphtherie auch aktive Allergie: Bei Injektion von Diphtheriebazillenleibern entsteht regelmäßig Überempfindlichkeit (Rist¹⁰⁷).

Auf Grundlage der cutanen Tuberkulinreaktion hat nun Schick die cutanen Reaktionen auf Diphtherietoxin untersucht. Er arbeitet mit einem 10fach eingeeengten Toxin und kommt zu dem Schlusse, daß sich die diphtherische Reaktionsfähigkeit wesentlich von der tuberkulösen unterscheidet. Von größter Bedeutung ist, daß sich die Reaktion durch Zusatz von Antitoxin zum Toxin sowie durch vorhergehende Injektion des Antitoxins unterdrücken läßt, was Schick zu einer Auswertungsmethode des Diphtherieserums am Menschen selbst verwendet.

Lepra.

Nach den Mitteilungen von de Beurmann und Gougerot¹⁴) hat das Rostsche Leprolin, ein dem Tuberkulin analoger Extrakt aus Lepra-bacillen, auch dem Tuberkulin analoge Wirkungen bei Leprösen, nämlich Fieber- und Herdreaktion. Cutane und conjunctivale Reaktion konnten die Autoren nicht erzielen, wahrscheinlich wegen der Schwäche des Extraktes.

Leprolin und Tuberkulin sind verwandt, ihre Wirkung ist nicht streng spezifisch. So bewirkt das Leprolin auch bei Tuberkulösen Fieber und umgekehrt. Bekannt ist seit langem (Josef, Kaposi usw.), daß auch Herdreaktionen bei Leprösen durch Tuberkulin hervorgerufen werden, wenn auch nach Klingmüller⁵⁹) der histologische Befund dieser Herdreaktionen mit denjenigen an tuberkulösen Herden nicht identisch ist.

Auch die cutane Reaktion mit Tuberkulin ist deutlich vorhanden, wenn sie auf den Lepromen ausgeübt wird (de Beurmann und Gougerot).

Mechanismus der Allergie.

Ich habe schon mehrmals die Frage streifen müssen, welches der eigentliche Mechanismus der Allergie sei, und ich habe getrachtet, an dem zeitlichen Eintritte der Krankheitserscheinungen nach erster und

zweiter Injektion oder Infektion den engen Zusammenhang von Krankheitserscheinungen, Allergie und Antikörperbildung hervorzuheben.

Die Theorie, welche ich an der Serumkrankheit gefunden und mit Schick ausgearbeitet habe, ist im Laufe der weiteren Erfahrungen gefestigt worden, und es hat sich immer deutlicher gezeigt, daß am besten durch das Ausgehen von den zeitlichen Verhältnissen der ersten Krankheit ein Verständnis aller allergischen Phänomene abgeleitet werden kann.

Der Grundgedanke ist dieser: Bei den Krankheiten, welche nach einer längeren Incubationszeit eintreten, ist der Krankheitseintritt nicht darum verspätet, weil der Krankheitserreger erst eine gewisse Reizschwelle des Wachstums erreichen muß, um auf den Organismus zu wirken, sondern darum, weil der Erreger nicht unmittelbar auf den Organismus wirkt und erst verändert werden muß, um wirksam zu sein.

Zum besseren Verständnis dieser Theorie möchte ich einen Vergleich bringen, der dem Praktiker näher liegt als die Serumkrankheit:

Nehmen wir an, daß ein Mensch ein unlösliches Quecksilbersalz schluckt, das im Magendarmkanal nicht zersetzt wird; es wird den Körper allmählich wieder verlassen, ohne irgend eine giftige Wirkung auszuüben. Nun hätte aber der Organismus die Eigenschaft, durch den Kontakt mit diesem Salze im Verlaufe von 8 Tagen eine Änderung des Magensaftes in dem Sinne zu erfahren, daß jetzt mit dem Magensaft ein chemischer Körper sezerniert wird, der das Quecksilbersalz löst. Wenn nun nach 8 Tagen noch ein Teil des Salzes irgendwo im Verdauungskanal zurückgeblieben ist, so wird es jetzt gelöst und resorbiert. Jetzt kann es giftig wirken, entweder dadurch, daß das gelöste Salz als solches ein Gift darstellt oder dadurch, daß die Verbindung zwischen dem Quecksilbersalz und dem Magensekrete giftig ist. Die Vergiftungserscheinungen, die hier nach 8 Tagen einsetzen, wären ein Analogon der Serumkrankheit nach erster Injektion von Pferdeserum.

Eine Woche später enthält der Magensaft noch solche Lösungskörper; wenn ich jetzt wieder Quecksilbersalz eingebe, so wird es sofort gelöst, resorbiert, und wirkt viel schneller und viel giftiger als die erste Dosis, weil die ganze Menge zur Resorption kommt. Dies ist das Analogon zur sofortigen Reaktion und zur Überempfindlichkeit nach der zweiten Injektion.

Nehmen wir nun nochmals den Verdauungskanal zur Erklärung der Vorstellung für die Infektionskrankheiten. Wir geben einem Menschen Milch zu trinken, welche eine kleine Menge sehr widerstandsfähiger Bakterien enthält, die durch keinen der Verdauungssäfte angegriffen werden. Diese Bakterien siedeln sich in den Falten und Krypten des Darmkanales an und bilden überall Kolonien, die immer größer werden. Nun hat aber der Organismus wieder die Fähigkeit, auf den Reiz der Bakterien ein Ferment abzusondern, welche diesen Eindringlingen angepaßt ist. Sobald nach 8 Tagen die Fermentwirkung eintritt, erfolgt wieder Verdauung, Resorption, Krankheitserscheinung. Wenn die Fermente imstande sind, die Bakterienhüllen aufzuschließen, so werden

dabei gleichzeitig die ganzen Kolonien zugrunde gehen und die Krankheit ist in kürzester Zeit beendet. Wenn aber die Fermente dies nicht vermögen, sondern nur die Stoffwechselprodukte oder abgestorbene Bakterien angreifen, so wird Resorption und Krankheit nicht so heftig einsetzen, aber dafür andauern.

Das erste Beispiel entspricht den akuten Infektionskrankheiten, insbesondere der Vaccine, das zweite der chronischen Infektion und speziell der Tuberkulose. In beiden Fällen ist wieder die Frage offen gelassen, ob das Toxin oder Endotoxin, wie früher das Quecksilbersalz, als solches giftig wirkt, oder ob die Verbindung dieser Giftstoffe mit dem Fermente für den Organismus schädlich ist,

Für Diphtherie, Typhus, Actiniengift sind die Beispiele etwas anders zu geben: hier müssen wir annehmen, daß Verdauungssubstanzen schon von vornherein bestehen, und durch die Vorhandlung vermehrt werden.

Kehren wir nun von dem Vergleiche, der nicht wörtlich genommen werden darf, zu den gegebenen Tatsachen zurück: Die Veränderung des Allergens (in dem Vergleiche die Verdauung des Quecksilbersalzes oder der bakteriellen Produkte) erfolgt durch spezifische, antikörperartige Reaktionsprodukte, die der Organismus auf den Reiz des Allergens hin bildet.

Wir ließen es dahingestellt, wie man sich diese Veränderung vorstellen sollte, und betonten hauptsächlich, daß der Zeitpunkt, wo Antikörper und Antigen zusammentritt, auch der Zeitpunkt der klinischen Krankheitserscheinungen ist.

Bei der Serumkrankheit schwebte uns die Auffassung vor, daß eine Verbindung des Pferdeserums mit dem Antikörper giftig wirke, während ich zur Erklärung der Vaccinationseffekte mich der Ansicht hingeneigt habe, daß der Antikörper ein vorgebildetes Endotoxin (im Sinne Pfeiffers) frei mache.

Daß die Erscheinungen durch antikörperartige Reaktionsprodukte bedingt seien, haben wir hauptsächlich aus den zeitlichen Analogien zwischen Antikörperbildung und der Ausbildung der Allergie geschlossen; unsere Beweise aus der Übertragbarkeit waren sehr spärlich, wurden aber im letzten Jahre durch mehrere Autoren unterstützt und ausgedehnt.

Welcher Art sind die Antikörper, welche die Allergie bewirken? Schick und ich unterschieden sie als die „Antikörper der vitalen Reaktion“; ich nenne sie jetzt Ergine. Ich verstehe unter Ergin diejenige hypothetische Substanz, welche die klinische Wirkung des Allergens auf den Organismus vermittelt. Ich bemerke ausdrücklich, daß ich sie damit nicht auf gleiche Stufe mit Antitoxinen, Lysinen usw. stellen will, da ihre Existenz in den Körperflüssigkeiten noch wenig geklärt ist, und da es ferner fraglich ist, ob die verschiedenen Anzeichen der Allergie auf einheitliche Körper zurückzuführen sind. Ich glaube nämlich, daß die genaue Erforschung der Allergie bei den verschiedenen Prozessen sehr komplizierte und ungleichartige Verhältnisse aufdecken wird, und daß die Ergine jedenfalls mit keinem der bisher bekannten Antikörper völlig zu identifizieren sind.

Daß das Ergin gegen Pferdeserum mit dem Präzipitin nicht identisch ist, haben Schick und ich bewiesen; eine viel schwierigere Frage ist das Verhältnis von Ergin und Antitoxin.

Die Erklärung der Überempfindlichkeit bei Tetanus und Diphtherie, die Kretz im Sinne Ehrlichs gibt, beruht auf der Annahme, daß diese Substanzen Ergin und Antitoxin identisch seien: die Receptoren außerhalb der Zelle wirken als Antitoxin, dieselben in der Zelle als Vermittler der Giftwirkung, als Ergin. Diese Erklärung, welche von Otto für das Serum, von Wassermann und Citron für das Tuberkulin wieder aufgenommen und weiter erläutert wurde, befriedigt für die Vaccination nicht völlig, ebensowenig wie die Auffassung von Kassowitz, daß verdaute Giftreste nach ihrer Aufnahme in den Zellen die Träger der Überempfindlichkeit sind.

Sie gibt nämlich wohl ein gutes Verständnis für die gewissermaßen subjektive Überempfindlichkeit der Zellen, aber nicht für die Tatsache, daß mit dieser Überempfindlichkeit bei der Vaccination eine objektive Vernichtung der Infektionserreger verbunden ist. In diesem Falle müssen wir den Erginen bakteriolytische Eigenschaften zuerkennen.

Die Ergine aber wieder mit Bakteriolytinen völlig zu identifizieren, wie dies Wolff-Eisner tut, führt in die Sackgasse, daß man dann eine zunehmende Empfindlichkeit annehmen muß, während tatsächlich Immunität und Überempfindlichkeit aufs innigste verknüpft ist.

Die genauere Vorstellung, die wir uns von den Erginen zu machen haben, ist somit noch nicht geklärt; ich hoffe aber, daß sie durch den Fortschritt der Arbeiten über Tuberkulose und Diphtherie eine wesentliche Präzisierung erfahren wird.

Ich möchte mich deshalb heute noch nicht über diese Frage verbreiten und lieber auf praktische Konsequenzen der Allergielehre übergehen.

Für den Organismus ist die Allergie eine teleologische Einrichtung. „Je früher die Reaktion des Organismus (nach der Kuhpockenimpfung) erfolgt, desto weniger Zeit hat der fremde Eindringling gehabt, sich zu vermehren, desto rascher wird er in seiner Entwicklung gehemmt, desto geringer ist der dem Gesamtorganismus zugefügte Schaden.

Bei der Serumkrankheit dagegen hat man den Eindruck, daß es für den Organismus ungünstig ist, bei Reinjektion rascher zu reagieren, denn je rascher die Antikörper das Antigen aufschließen, desto intensiver tritt die Krankheit ein. Dieser Widerspruch läßt sich vielleicht damit erklären, daß die subcutane Einverleibung eines nicht vermehrungsfähigen Agens in der Natur verhältnismäßig selten vorkommt (Insektenstich, Schlangenbiß), daß sie gewissermaßen eine künstliche Erkrankungsform darstellt. Der natürliche Weg zur Krankheit ist in der großen Überzahl das Eindringen einer geringen Menge von vermehrungsfähigen Erregern. Dementsprechend sind die Abwehrvorrichtungen des Organismus phylogenetisch auf diesen Modus der Erkrankung eingestellt.“ (Die Serumkrankheit⁹⁶), S. 134.)

Praktische Verwendung der Allergie.

Alle beschriebenen Formen der allergischen Reaktion können zu diagnostischen Zwecken verwendet werden, und zwar einmal, um zu erkennen, ob ein Organismus mit einem bestimmten Allergen vorbehandelt ist und zweitens, um Allergene voneinander zu differenzieren.

Verwendung der Allergie zur Diagnose der Vorbehandlung. Die Vorbehandlung mit Infektionserregern geschieht normalerweise auf dem Wege einer spontanen Infektion. Es ist für die Erwerbung der Allergie gleichgültig, ob die Infektionskeime durch den Organismus überwunden sind (Vaccina, Variola, überhaupt akute Infektionskrankheiten) oder ob sie im Organismus sich dauernd angesiedelt haben (Tuberkulose, Syphilis). Nur wird der Allergiezustand durch eine chronische Infektion durch längere Zeit und intensiver erhalten. Die allergische Reaktion bedeutet aber an sich nur, daß der Organismus Antikörper, Ergine gebildet hat, nicht, daß ein Herd des Infektionserregers noch vorhanden ist.

Der Beweis dafür ist am deutlichsten in den toxischen Erkrankungen nach Einverleibung nicht vermehrungsfähiger Substanzen (Serum) zu sehen, wo eine anatomische Lokalisation überhaupt nicht stattfindet; es ist aber auch bei Tuberkulose nachgewiesen, daß die Einverleibung von abgetöteten Bacillen auch durch Collodiumsäckchen hindurch^{99, 126, 75)} Tuberkulinempfindlichkeit hervorrufen kann.

Die Allergie ist als Diagnosticum von dem Augenblicke an verwertbar, wo die klinische Krankheit ausbricht; aus den Nachimpfungen im Verlaufe des Vaccineprozesses ist zu ersehen, daß von dem Auftreten der Area an Frühreaktion bei weiterer Impfung sich zeigt. Sie läßt sich mithin schon zur Diagnose der ersten Krankheitserscheinungen verwenden.^{87, 59)} In den ersten Monaten nach der Krankheit werden wir regelmäßig die typische Frühreaktion innerhalb von 24 Stunden finden, dann werden die Reaktionen langsamer, sie gehen in die „torpide“ und in die „beschleunigte“ Reaktion über und nähern sich allmählich wieder der normalzeitigen Reaktion (Serum, Vaccine).

Welche Art der Applikation des Allergens zum Nachweis der Allergie gewählt wird, hängt von den Verhältnissen jedes einzelnen Krankheitsbildes ab; wo konzentrierte Extrakte der Infektionserreger zur Verfügung stehen (Tuberkulin, Mallein), wird die cutane Applikation am empfehlenswertesten sein.

Verwendung der Allergie zur Differenzierung von Allergenen.

Geradeso, wie man die Agglutination nach Typhus zur Differenzierung der Typhusstämme oder zur Abtrennung von Typhus und Coli verwenden kann, muß sich auch durch die Allergie die Frage entscheiden lassen, welcher Infektionserreger ein Krankheitsbild ausgelöst hat.

In einem ähnlichen Sinne haben Rosenau und Anderson die Allergie zur Trennung von echten und stark veränderten Eiweißkörpern verwendet, indem sie nachwiesen, daß das Meerschweinchen gegen Abbauprodukte, wie Leucin und Tyrosin, keine Allergie erwirbt.¹⁰⁹⁾

Verwendung der Allergie zum Studium der Antikörperbildung.

Wenn die Antikörper der vitalen Reaktion — die Ergine — auch bisher nicht in der Eprouvette geprüft werden können, so lassen sie sich doch ebenso wie die biologisch nachweisbaren Antikörper qualitativ und quantitativ studieren. Hierbei dient uns der lebende Organismus als Reagens. In wie detaillierte Fragen man mittels der subcutanen Injektion am überempfindlichen Meerschweinchen eindringen kann, beweisen die Arbeiten von Rosenau und Anderson.

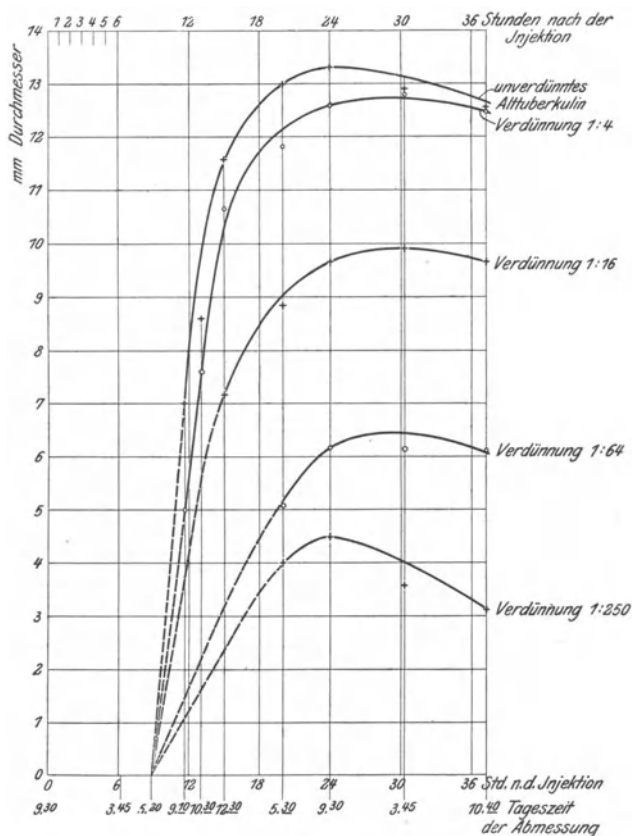


Abb. 8.

Am meisten ist wohl die cutane Allergie geeignet, das Studium der Antikörper zu vereinfachen, da sich die ganzen Vorgänge auf der Haut abspielen und durch millimetrische Messung quantitative Resultate gewonnen werden können, welche jetzt aus dem Überleben von Versuchstieren in sehr komplizierter und kostspieliger Weise erschlossen wurden. Durch die kurvenmäßige Darstellung der cutanen Reaktionen ist eine exakte zeitliche Analyse verschiedener Vorgänge möglich.

Einfluß der Verdünnung des Tuberkulins auf den zeitlichen Eintritt und die Ausdehnung der cutanen Reaktion (s. Abb. 8).

Versuch vom 28. November 1907 an mir selbst. 30 Impfstellen an der Vorderseite des Oberschenkels. Höchster Alttuberkulin unverdünnt, und mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt 1:4, 16, 64, 250, 1000. Die Kurven sind aus den Durchmessern in Millimetern aus den Durchschnittszahlen von je fünf Impfstellen derselben Ordnung gewonnen. — Verdünnung 1:1000 zeigte keine nachweisliche Reaktion, ist daher nicht verzeichnet.

Zur Auswertung der Kuhpockenlymphe machte ich den Vorschlag (87 p. 114), Kälber überempfindlich zu machen, und mit die zu prüfenden Lymphsorten in verschiedene Verdünnungen neben frischer menschlicher Lymphe zu impfen. In ähnlicher Weise könnte man bei tuberkulösen Kühen das Alttuberkulin auswerten. Von den zu prüfenden Sorten werden Verdünnungen in den Progression 10, 100, 1000 angelegt; auf der Haut des Tieres, dessen Reaktionsfähigkeit vorher erprobt ist, wird mit jeder dieser Verdünnungen eine Impfung ausgeführt. Die Abmessungen, die man nach 24 und 48 Stunden erhält, ergeben die Wertigkeit der zu prüfenden Sorte, gegenüber dem als Standard verwendeten Höchster Alttuberkulin.

Sehr wichtig wird auch die cutane Auswertung des Diphtherieheilserums, welche Schick bearbeitet, werden, die unserer Serumtherapie eine praktische, am Menschen gewonnene Grundlage der Dosierung geben wird.

Den Hauptwert der Allergielehre sehe ich endlich in dem Verständnis für die Krankheitssymptome, in der Möglichkeit, viel weiter in den Mechanismus der pathologischen Geschehnisse einzudringen. Einen Versuch in dieser Richtung habe ich in der Aufstellung einer Theorie des Blatternexanthems^{86, 87}) gemacht, das mir als Paradigma für eine Reihe akuter Exantheme gilt.

Einteilung der Allergie:

I. Zeitlich veränderte Reaktionsfähigkeit.

1. Frühreaktion (sofortige Reaktion) innerhalb 24 Stunden. Sie kann erhalten werden durch:

	Serum-Krankheit	Heu-fieber	Vak-zine	Tuber-kulose	Sy-philis	Rotz	Lepa
a) Intravenöse Injektion: Allgemeine Erscheinungen (Tod)							
b) Subcutane Injektion: α)Allgem. Ersch. (Fieber, Exanth.)							
β) Lokale Erscheinungen (Stichreaktion)							
γ) Mitreaktion anderer Herde							
c) Cutane Impfung							
d) Konjunktivale Einträufung							
e) Percutane Einreibung							

2. „Torpide Frühreaktion“ am 2.—4. Tage.
 3. „Beschleunigte Reaktion“ am 4.—6. Tage.
- II. Quantitativ veränderte Reaktionsfähigkeit.
1. Verstärkte Reaktionsfähigkeit (Überempfindlichkeit, paradoxe Reaktion, Anaphylaxie).
 2. Abgeschwächte Reaktionsfähigkeit (Unterempfindlichkeit).
 3. Aufgehobene Reaktionsfähigkeit (Unempfindlichkeit, Immunität).
- III. Qualitativ veränderte Reaktionsfähigkeit.

Zusammenfassung.

Wir haben gesehen, daß bei einigen der aufgeführten Prozesse die Allergie am schärfsten in den zeitlichen Verhältnissen ausgeprägt ist, dadurch, daß nach der ersten Einwirkung des Krankheitserregers die Krankheit nach einer längeren Inkubationszeit auftritt, während bei weiteren Attacken der Krankheitseintritt wesentlich beschleunigt ist.

Von den akuten Infektionskrankheiten kennen wir eine ganze Reihe, welche mit einer 8—14 tägigen Inkubationszeit verlaufen: Masern, Blattern, Varizellen, Keuchhusten. Unter diesen diente ein Paradigma, die abgeschwächten Blattern, die Vaccine, zur experimentellen Klärung der Verhältnisse.

Bei der Vaccine konnte ich zeigen, daß der zeitliche Eintritt der Allergie mit dem Auftreten von bestimmten Allgemeinerscheinungen zusammenfällt: bei täglicher Nachimpfung reagieren alle Impfstellen, welche vor dem Eintritte der area gesetzt werden, gleichzeitig mit dieser und daher gleichzeitig mit dem Beginne der eigentlichen vaccinalen Krankheit; alle späteren geben Frühreaktion, sie reagieren innerhalb 24 Stunden nach ihrer Insertion.

Nach Injektion von Pferdeserum ist der Eintritt der Allergie und die erste Erkrankung beim Menschen ganz analog der Vaccination zeitlich verbunden.

Bei zweiter Einführung des Serums erscheinen auch die Symptome rascher, hier fanden Schick und ich den Unterschied zwischen „sofortiger und beschleunigter Reaktion.“⁹⁴⁾

Unter „beschleunigter Reaktion“, die bisher nur bei Serumkrankheit und Vaccine nachgewiesen ist, verstehen wir das Auftreten der Krankheitserscheinungen am 4.—6. Tage; sie zeigt sich regelmäßig dann, wenn zwischen 1. und 2. Einverleibung der krankmachenden Substanz ein längeres Intervall (Monate bis Jahre) verflossen ist.

Sie findet ihr Analogon in der beschleunigten Nachbildung von Präcipitinen bei Tieren, welche schon einmal mit dem betreffenden artfremden Serum vorbehandelt wurden (von Dungern³³⁾).

Die beschleunigte Reaktion gleicht in ihren Symptomen der normalzeitigen Krankheit, sie ist aber in ihrem Verlaufe „überstürzt“, die Symptome wickeln sich rascher ab.

In den ersten Monaten nach der ersten Erkrankung reagiert der Vorbehandelte innerhalb von 24 Stunden nach der Neueinführung des Allergens (sofortige oder **Frühreaktion**).

In manchen Fällen kann die Wirkung sich innerhalb weniger Minuten einstellen (Serum), gewöhnlich vergehen einige Stunden bis zum Beginne der Reaktion (Vaccine, Tuberkulin).

Seltener beträgt die Inkubationszeit länger als einen Tag („torpide Frühreaktion“ bei Tuberkulin⁸⁹) und Vaccine⁸⁷); sie geht dann unscharf in die beschleunigte über, von der sie sonst gut abzutrennen ist (Doppelreaktion bei Serumkrankheit⁹⁶).

Die zeitliche Allergie ist unter den bisher untersuchten Prozessen am schärfsten bei der Vaccine markiert, wo ein Erstimpfung niemals Frühreaktion gibt. Beim Pferdeserum kommt dies ausnahmsweise vor. In anderen Prozessen ist die zeitliche Allergie nur angedeutet; so wirkt das Actiniengift schon nach erster Darreichung innerhalb einiger Stunden, bei zweiter allerdings innerhalb einiger Minuten¹⁰⁴); bei Diphtherie und Tetanus, sowie bei Typhus läßt sich von einer zeitlichen Allergie nicht sprechen.

Wir beschränken uns bei diesen Prozessen auf die Feststellung der quantitativen Allergie. Sie ist am schärfsten dort zu sehen wo die erste Injektion selbst großer Mengen des Allergens symptomlos verläuft, bei der zweiten Injektion aber auf minimale Dosen sofortiger Tod eintritt. (Pferdeserum bei Meerschweinchen.^{79, 108}) Der Tod ist hier gewissermaßen etwas Zufälliges: nicht das unabwendbare Endziel wie bei einer fortschreitenden chronischen Infektion, sondern das Überschreiten einer Reizschwelle⁹⁵). Wenn die Krankheit nur um einige Grade niedriger ausfällt, so geht sie schnell vorüber (Actiniengift).

Tod kommt im allgemeinen nur bei intravenöser Injektion, seltener bei intraperitonealer oder subcutaner Injektion des Allergens vor.

Die intrakranielle Reinjektion, wie sie Besredtka¹²) und Steinhardt¹³) ausgeübt haben, ist in ihrer Beziehung zur Allergie noch nicht recht geklärt.

Bei **subcutaner Injektion** tritt die qualitative Allergie am deutlichsten zutage. So bewirkt z. B. die erste Injektion von Pferdeserum keine örtliche Reizung, sondern nur Allgemeinerscheinungen; nur durch regionäre Lymphdrüenschwellung und durch gelegentlichen Beginn des Exanthems an der Injektionsstelle ist die lokale Wirkung angedeutet. Bei Reinjektion hingegen finden wir das „spezifische Ödem“, das ganz bedeutende Dimensionen erreichen kann. In anderen Fällen kommt es zu lokalen Nekrosen (diverse Eiweißkörper bei Kaninchen).

Die häufigste Allergieerscheinung des subcutanen Gewebes ist ein entzündliches Infiltrat, das von diffus geröteter oder urticariell gezeichneter Haut überdeckt ist. (Subcutane Vaccineinjektion, Typhus, Heufieber, Syphilis, **Stichreaktion** bei Tuberkulin.)

Neben den Erscheinungen an der Injektionsstelle finden wir häufig **Allgemeinerscheinungen**: urticarielle Exantheme (Serum, Heufieber), asthmatische Beschwerden, die sich bis zum Kollaps steigern können, und

Fieber. Dieses ist bei der Tuberkulininjektion durch lange Zeit als das wichtigste Kriterium betrachtet worden.

Am interessantesten sind die **Mitreaktionen** von Geweben, welche Allergen enthalten: Hierher gehört vor allem die Reaktion des tuberkulösen Herdes, Rötung, Schwellung, sogar Einschmelzungserscheinungen in der nächsten Umgebung. Herde, welche bis dahin nur mikroskopisch erkennbar waren, werden nun durch die Hyperämie deutlich gemacht; die Reaktion kann größere Körperflächen in dieser Weise betreffen (Tuberkulinexanthem von Klingmüller⁵⁸).

Ähnliche Herdreaktionen beschreibt Rost¹⁴) für die Lepra. Zu den Herdreaktionen zählt ferner das Wiederaufflackern der cutanen und conjunctivalen Tuberkulinreaktion; hier sind es nicht bacilläre Reste, sondern Reste von Tuberkulin, welche die Reaktionsprodukte (Ergine) bilden. Analog zu erklären ist die Conjunctivitis, Coryza, Bronchitis bei Injektion von Heufieber-Pollen, ebenso die Beteiligung von Kehlkopf- und Bronchialschleimhaut bei conjunctivaler Einträufung der Pollen. Solche Mitreaktionen sieht man auch bei der Serumkrankheit, wo gelegentlich eine ältere Injektionsstelle frische Rötung zeigt, endlich auch bei Vaccine, wo sich bei der Revaccination alte Narben röten können.

Bei **cutaner Impfung** sind die allgemeinen und Herdreaktionen auf ein Minimum herabgesetzt, sie gehören zu den Ausnahmen; wahrscheinlich, weil nicht genügend Allergen in den Allgemeinkreislauf gelangt, um sie auszulösen. Die Reaktion beschränkt sich hier auf die nächste Umgebung der Impfstelle und ist meistens eine scharf umschriebene Papel mit vorwiegender Schwellung der Korium-Papillen. (Tuberkulin, Mallein.)

Manchmal sind auch in weiterem Umkreise die Papillen allein angegriffen und stellen lichenartige, gerötete Effloreszenzen dar. (Skrofulöse Reaktion bei Tuberkulin.) Ähnliche Formen sieht man bei **Einreibung** von Tuberkulin auf die unverletzte Haut neben diffus flächenhaften Rötungen (Moro^{73, 74, 67}).

Die **conjunctivale Einträufung** endlich bewirkt gleichfalls nur lokale, keine Herd- und Allgemeinreaktion. Die Erscheinungen bestehen in vasculärer Injektion, Schwellung und katarrhalischer Sekretion der Bindehaut. Diese Reaktion findet sich bei Heufieber (Blackley¹⁷), Tuberkulin (Wolff-Eisner¹³⁹), Calmette²³), Rotz (Schnürer¹²¹).

XII. Ältere und neuere Fermentforschungen.

Von

Peter Bergell-Berlin.

Literatur.

1. Armstrong, Proc. Royal Soc., **73**, S. 500—542.
2. Bayliss und Starling, Journal of Physiol., **30**, 1903, S. 61.
3. Bergell und Lewin, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., **3**, S. 425.
4. — und Liepmann, Münchner med. Wochenschr. 1905, Nr. 46.
5. Buchner und Meisenheimer, Ber., **36**, S. 635 und Liebigs Ann., **349**, S. 125.
6. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chem., **33**, S. 451.
7. Connstein und seine Mitarbeiter, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., **35**, S. 3988.
8. Connstein, W., Hoyer, E. und Wartenberg., H. Ber. d. Deutsch. chem. Ges., **35**, S. 3988.
9. Dakin, H. D., Chem. Zentralbl. 1903, II, S. 199 und 1905, I, S. 1638.
10. Döbereiner, Schweiggers Journal, **12**, S. 234.
11. Duclaux, Annales de l'Institute Nationale Agron., **10**, 1866.
12. Fischer, E., u. Bergell, P., Chem. Ber., **36**, 1903, S. 2592 u. **37**, 1904, S. 3103.
13. — und Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem., **46**, 1905, S. 52.
14. — und Fourneau, Chem. Ber., **34**, S. 2868.
15. Fokin, Chem. Zentralbl. 1906, II, S. 463 und 1907, I, S. 312.
16. Hafner, B., Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, S. 1.
17. Henriot, C. r. 123.
18. Hoyer, Zeitschr. f. physiol. Chem., **50**, S. 414.
19. Jastrowitz, Biochem. Zeitschr., **2**, S. 15.
20. Kastle, J. H., Chem. Zentralbl. 1906, I, S. 1536.
21. Kiliani, Ber., **13**, S. 1702.
22. Knoop und Windaus, Ber., **38**, S. 1167.
23. Kossel und Dakin, Zeitschr. f. physiol. Chem., **41**, S. 321, und **42**, S. 181.
24. Kremann, Monatshefte f. Chem., **27**, 1906, S. 607.
25. Lewkowitsch, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., **39**, S. 4095.
26. Lukommik, Hofm. Beitr., **9**, S. 205.
27. Marcusson, J., Ber. d. Deutsch. chem. Ges., **39**, S. 3466 und **40**, S. 2905.
28. Mayer, P., Biochem. Zentralbl., **5**, Nr. 1497.
29. Palladin und Kostytschew, Zeitschr. f. physiol. Chem., **48**, S. 214.
30. Pawlow und Parastschuk, Zeitschr. f. physiol. Chem., **42**, S. 415.
31. Payen und Peroz, Annales de Chim. et de Phys., **53**, 1837, S. 73.
32. Pekelharing, Zeitschr. f. physiol. Chem., **35**, S. 8.
33. Pinkus, Ber., **31**, S. 31.
34. Preti, Zeitschr. f. physiol. Chem., **52**, S. 485.
35. Reimer, C. L., und R. Will, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., **19**, S. 3320.
36. Rosenfeld, Hofm. Beitr., **9**, S. 215.
37. Rosenthaler, Pharm. Zentralhalle, **46**, 1907, S. 949.
38. Salkowski, E., Zeitschr. f. physiol. Chemie, **31**, S. 306.
39. Schmidt-Nielsen, Zeitschr. f. physiol. Chem., **48**, S. 92.
40. Schumoff-Simanowski u. Frau Sieber, Zeitschr. f. physiol. Chem., **49**, S. 50.

41. Stocklasa, Adolf Ernest und Karl Chozcusky, Zeitschr. f. physiol. Chem., 50, S. 303.
 42. Warburg, O., Zeitschr. f. physiol. Chem., 48, S. 205.
 43. Weinland, E., Zeitschr. f. Biol., 38, 1899, S. 607.
 44. Wohl, Biochem. Zeitschr., 5, S. 45.

Auch die moderne Fermentchemie ist bisher eine „Chemie der Substrate“ geblieben. Die großen Fortschritte und Aufklärungen in der Fermentforschung beruhen hauptsächlich in der Feststellung, welche chemischen Gruppen durch die Enzymwirkung getrennt werden.

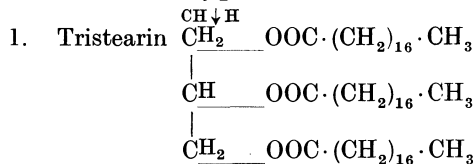
Die Fermente interessieren den Arzt vor allem deshalb, weil ihre Wirkungen die Kräfte darstellen, welche die Nahrungsstoffe, das Eiweiß, die Kohlehydrate und die Fette abbauen. Diese Trias hydrolytischer Fermentkräfte ist heute in vielen wesentlichen Teilen des Mechanismus der Spaltung aufgeklärt.

Während im Jahre 1890 eigentlich nur erst der Mechanismus der Fettspaltung durch die älteren Experimente der großen französischen Forscher klar lag, wissen wir heute auch, welche chemischen Gruppen durch die Fermente der Kohlehydrate und Eiweißarten gespalten werden. Seit wir durch die Forschungen Emil Fischers die Analogien zwischen Glukosiden und Disacchariden kennen und wissen, daß die Peptidbindung die wichtigste Bindung im Eiweiß ist, sind wir imstande, die drei Hauptkapitel der Fermentforschung für die Physiologie der Verdauung chemisch zu präzisieren.

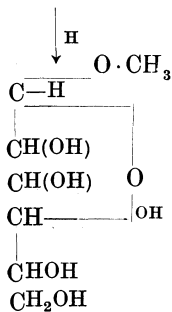
Wir unterscheiden:

1. Die Spaltung der Esterbindung,
2. Die Spaltung der Acetalbindung,
3. Die Spaltung der säureamidartigen Anhydridbindung der Aminosäuren (Peptidbindung).

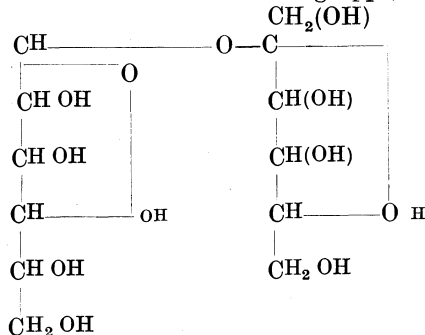
Typen:

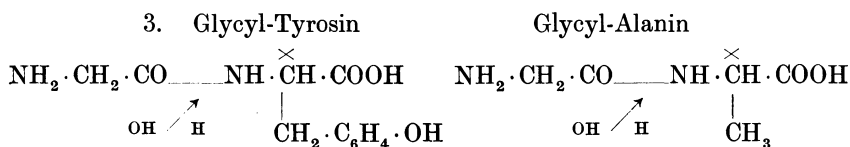


2. Methylglucosid



Rohrzucker (hypothetische Formel Aldehyd- u. Ketongruppe).





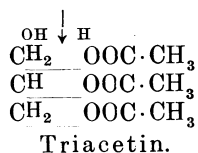
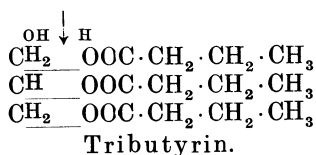
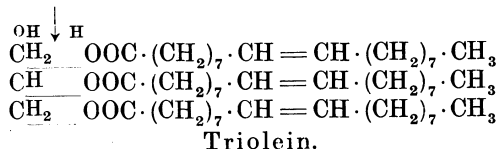
Die Esterspaltung.

Durch Chevreuls Aufklärung der Konstitution der Fette war hier der Weg für die biochemische Forschung frühzeitig freigegeben. Trotzdem finden wir bei den klassischen Beobachtungen Claude Bernards über fermentative Veränderungen der Fette nicht die Aufklärung des chemischen Vorganges im Vordergrund stehend. Als das wesentliche und interessante Moment erschien die Emulgierung, und nur als Nebenbeobachtung wurde die auftretende saure Reaktion erwähnt.

Das große Verdienst, das Problem der hydrolytischen Ferment-spaltung zuerst im Sinne moderner Forschung angegriffen zu haben, gebührt unstrittig Berthelot, wenn dies auch in der gesamten physiologischen Literatur unzureichend betont ist. Berthelot war überhaupt der erste, der einen synthetischen Stoff durch Ferment hydrolytisch zerlegte, das Monobutyryn: „La monobutyryne, un éther peu soluble dans l'eau, mais facilement émulsionnable, découvert par M. Berthelot, qui a signalé sa facile saponification par le suc pancréatique“ citiert Henriot.¹⁷⁾

So wenig diese Entdeckung anfangs gewürdigt ist, so wichtig erscheint sie uns heute. Sie verdient den größten Entdeckungen Pasteurs an die Seite gestellt zu werden. Bei diesen ersten Erforschungen der fermentativen Esterspaltung drängt sich bereits die Frage auf nach dem verschiedenen „Adäquatsein“ der homologen Substrate. Exakte Versuche von Connstein und seinen Mitarbeitern⁷⁾ mögen die richtigen Relationen zeigen.

In einer Zeit, in der 50,6% reinen Trioleins gespalten werden, werden nur 9,5% von Tributyrin, nur 0,4% von Triacetin gespalten.



Mit steigendem Molekulargewicht der in Betracht kommenden Fettsäuren wuchs also bei gleichem Alkohol die Spaltbarkeit der Ester.

Mag nun die Länge der Kohlenstoffkette der höheren Fettsäuren günstig sein, mag ferner die Fermenthinderung durch entstehende Spaltprodukte ausbleiben, — Tatsache ist, daß das „Natursubstrat“ das adäquateste ist.

Derartige Hinweise zeigen also, daß für den tatsächlichen Effekt die alte physiologische Vorstellung des Natursubstrates zu Recht besteht: Die esterspaltenden Enzyme spalten im wesentlichen die esterartigen Verbindungen der hohen Fettsäuren mit dem dreiwertigen Alkohol Glycerin, die natürlichen Fette. Nur hat sich der früher für qualitativ angesehene Unterschied in vielen Fällen nur als ein quantitativer gezeigt. Summiert man alle die Beobachtungen, nach denen an synthetischen Esterverbindungen eine Fermentwirkung beobachtet wurde, so kommt man unter Nichtbeachtung der quantitativen Verhältnisse zu dem allgemeinen Schluß: Diese Gruppe von Enzymen spaltet esterartige Verbindungen organischer Säuren mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen. So sehr diese Verallgemeinerung aus didaktischen Gründen zu verwerfen ist, so wenig dürfen für die Forschung die „weniger adäquaten“ Substrate vernachlässigt werden. Wird doch zweifellos das mehr oder weniger Adäquatsein zum Teil bedingt durch die Hinderung des Fermentvorganges durch die entstehenden Spaltstücke des Substrates. Das eine Spaltungsprodukt hindert mehr, das andere weniger.

Überblicken wir kurz die diversen Substrate esterspaltender Enzyme:

Was zunächst die Säurekomponente anbetrifft, so sind bereits Esterspaltungen bekannt geworden, bei denen die Ester der Fettsäuren von der Ameisensäure an bis hinauf zur Erucasäure des Rüböls mit einer Kette von 22 Kohlenstoffatomen eine Substratrolle spielten. Aber die Säurekomponente ist nicht einmal auf das Gebiet der Fettsäuren beschränkt geblieben. Wurden doch auch die Ester aromatischer Säuren erfolgreich fermentativ zu spalten versucht. Zu erwähnen ist neben Benzoesäure und Salicylsäure auch die aromatische Oxysäure, die überhaupt in der Geschichte der Fermentchemie eine so gewichtige Rolle gespielt hat, die Mandelsäure $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot COOH$. Die racemischen Ester dieser, ein asymmetrisches Kohlenstoff-Atom enthaltenden Säure, werden durch die Lipase in aktive Komponenten zerlegt. Da das Ferment nämlich nur die l-Form des Esters angreift, bleibt die d-Form ungespalten, und es können leicht Ester und freie Säure voneinander getrennt werden.⁹⁾ Die Aufspaltung von racemischen Leucinester in l-Leucin- und d-Leucinester, die O. Warburg⁴²⁾ beobachtete, ist vielleicht auch auf die Wirkung eines lipatischen Fermentes zurückzuführen. Schwerer als die Ester der Fettsäuren werden die Ester der Mineralsäuren gespalten, sehr schwer Ester der Essigsäure mit einwertigem Alkohol.²⁰⁾

Die Grenzen, welche für die Alkoholkomponente bestehen, sind ebenfalls weit gezogen. Ester des Methylalkohols und in homologer

Reihe aufwärts bis zum Amylalkohol zeigten sich spaltbar. Auch die ungesättigte Bindung, wie sie der Allylalkohol besitzt, hindert den Fermentangriff nicht definitiv. Glycerin ist nicht der einzige mehrwertige Alkohol, dessen Ester spaltbar sind, denn auch Glykol und der vierwertige Erythrit bilden der enzymatischen Hydrolyse zugängliche Fettsäureester.

Hiermit seien zunächst einmal die weitesten Grenzen skizziert, natürlich immer unter der anfangs gegebenen Beschränkung der quantitativen Rückständigkeit dieser Substrate gegenüber den natürlichen Fetten. In vielen Fällen ist diese Inferiorität der erwähnten abnormen Substrate gegenüber den üblichen Natursubstraten schlechthin durch die schädigende Wirkung des einen Spaltproduktes auf die lipatische Kraft bedingt. Nach Connstein und seinen Mitarbeitern wird ein Ölsäuremethylester anfangs ganz gut gespalten. Bald aber schädigt der entstehende Methylalkohol, von dem, ebenso wie vom Äthylalkohol, nachgewiesen werden kann, daß er die Kraft des Fermentes wesentlich verringert. So bleibt denn der Prozeß, dessen Reaktionswelle anfangs eine kräftig ansteigende Kurve darstellt, stehen, wenn unter den gegebenen Bedingungen erst 20% des Esters aufgespalten sind.

Verlassen wir hiermit die den natürlichen Fetten fremdartigen Substrate und gehen näher auf die Intimitäten der lipatischen Substratchemie selbst ein.

Der alte Begriff der Neutralfette als Triglyceride besteht auch heute noch zu Recht. Ein vereinzelter, aber interessanter Fund war die Auffindung eines Diglycerids in der Natur, nämlich des Dieruceins.³⁶⁾ Später führten auch die Befunde von Hansen zur Annahme der Existenz von Diglyceriden im Pflanzenreich. Diese theoretisch wie praktisch wichtige Frage des Vorkommens natürlicher Mono- und Diglyceride steht in engem, genetischem Zusammenhang mit der Frage des Mechanismus der esterspaltenden, lipatischen Enzyme. Gerade in neuester Zeit ist das System der stufenweisen Hydrolyse der Fette lebhaft diskutiert und auch an dem Vergleich mit der enzymatischen Verseifung abgehandelt worden. Seit den Untersuchungen von Kremann²⁴⁾ erscheint es theoretisch erwiesen, daß die Verseifung der Fette durch Alkali stufenweise, d. h. unter Bildung von Mono- und Diglyceriden erfolgt. Dagegen besteht eine lebhaft diskutierte Diskussion darüber, ob diese stufenweise Hydrolyse analytisch, z. B. durch die Bestimmung der Acetylzahlen, nachweisbar ist, oder ob die Verseifungsgeschwindigkeit der einzelnen Acylgruppen nur so wenig untereinander verschieden ist, daß dies nicht möglich ist.^{25, 27)} Obgleich die enzymatische Hydrolyse ungleich langsamer verläuft als die Alkaliverseifung, ist es auch hier bisher nicht mit Sicherheit gelungen, ein Diglycerid als Zwischenprodukt zu fassen. Es ist gar kein Zweifel, daß derartige Untersuchungen für die Chemie der hydrolytischen Fermentprozesse wichtig sein müssen, um so mehr als die Fragen der natürlichen Diglyceride und des Vorkommens gemischter Triglyceride in engem Zusammenhang mit diesen Erörterungen stehen. Es ist anzunehmen, daß bei der enzymatischen

Spaltung die Verseifungsgeschwindigkeiten der differenten Acylgruppen beträchtlich genug voneinander abweichen, um analytisch einwandfrei nachgewiesen zu werden.

Eine wesentliche Förderung erfuhr unsere Kenntnis des esterspaltenden Fermentes durch die genauere Erforschung der pflanzlichen Lipasen, speziell der Lipase des Rizinussamens. Wie so häufig in der physiologischen Chemie ist der Fortschritt hier von der Bearbeitung eines technischen Problems ausgegangen. Wohl keine Industrie steht, ohne selbst Nahrungsmittel zu bereiten, in so engem Zusammenhang mit der Produktion der Nahrungsmittel, wie die Seifen- und Fettsäuregewinnung. Es scheint diesem inneren Zusammenhange zu entsprechen, daß gerade hier der erste Versuch gemacht worden ist, die Ergebnisse der Fermentchemie, die sich ja in erster Linie auf die physiologische Chemie der Ernährung gründet, fabrikatorisch zu verwerten. An dieser Stelle interessieren die Beobachtungen, welche für unsere Ausführungen über esterspaltende Enzyme wichtig sind.

W. Connstein, E. Hoyer und H. Wartenberg⁸⁾ veröffentlichten eine zusammenfassende Arbeit über Ricinuslipase (aus dem Laboratorium der Vereinigten Werke, Charlottenburg).

Der durch Extraktion mit Äther oder Schwefelkohlenstoff vom Fett befreite, fein zerriebene Ricinussamen spaltet bei 20—35° unter bestimmten Verhältnissen die natürlichen Fette reichlich. Es ist Zusatz von einer dreifach so großen Menge Wassers, wie berechnet, erforderlich, desgleichen gute Emulsion des Gemisches und das Vorhandensein einer gewissen Säuremenge. Diese Säure bildet sich nach Hoyer¹⁸⁾ infolge einer Milchsäuregärung des Samens. Erst wenn diese Säuerung einen gewissen Betrag erreicht hat, setzt sprunghaft die Fettspaltung ein. Die Angaben Greens und Sigmunds über Säureempfindlichkeit der Ricinuslipase beruhen auf falscher Beobachtung. Zwar wirken Mineralsäuren in einer Konzentration, die größer als $\frac{1}{10}$ n ist, schädigend, dagegen Essigsäure erst bei einer Konzentration von $\frac{12}{100}$. Die bei der Fettspaltung auftretenden Säuren sind zum großen Teil wasserunlöslich, weswegen der Betrag an freien in Lösung befindlichen Säuren bei natürlichen Fetten kaum diese Höhe erreicht. Die Verfasser benutzen 1 prozentige Chloralhydratlösung als Desinfiziens. In alkoholischer Lösung mit $\frac{1}{1}$ n NaOH gegen Phenolphthalein wurde die abgespaltene Säuremenge titrimetrisch bestimmt. Die zugesetzte Säure — angewandt wurde meist eine 2 prozentige Essigsäure oder $\frac{1}{20}$ n Schwefelsäure — vermag allein fast gar nicht zu spalten.

Ein Teil entölten Ricinussamens vermag nach einem Versuche die 16 fache Menge von Cottonöl zu zerlegen. Sublimat, Alkali, Natriumfluorid, Formaldehyd schädigen beträchtlich. Bei 50° wird das Ferment bereits geschwächt. Die Säurewirkung ist noch unaufgeklärt, sie besteht nicht etwa in einer Aktivierung eines im Samen enthaltenen Profermentes.¹⁵⁾

Zwischen dem pflanzlichen und dem tierischen fettspaltenden Enzym macht sich ein auffälliger Unterschied geltend. Durchweg und mit

Sicherheit wirken die pflanzlichen Lipasen in schwach saurer Reaktion am besten. Dagegen wirkt die Pankreas- und Dünndarm lipase sicherlich am stärksten bei alkalischer Reaktion und ist säureempfindlich, wenn auch über letzteren Punkt vielleicht übertriebene Anschauungen herrschen. Diese Differenz muß natürlich zur Überlegung anregen, ob es sich hier um verschiedene Fermente handelt. Vergleichen wir die esterspaltenden Enzyme mit denjenigen, welche Glukoside oder Disaccharide spalten, so sehen wir gerade bei den letzteren die strenge Spezifität schon in der Natur ungleich schöner hervortreten. Wir wissen, daß das Ferment, welches das Disaccharid und Fructosid Rohrzucker spaltet, das β -Galaktosid Milchzucker und α -Glukosid Malzucker nicht spaltet und umgekehrt. Derartig eklatante Lehren bietet die Natur bezüglich der esterspaltenden Enzyme kaum. Schon an der Hand dieser Übersicht wird man sich des Eindruckes nicht erwehren können, daß die Spezifität des Substrates in der Gruppe der esterspaltenden Fermente nicht in der Weise streng ist, wie in den Gruppen der disaccharid-, glukosid- und peptidspaltenden Enzyme.

Von besonderem Interesse ist für die Abgrenzung der esterspaltenden Enzyme und den Mechanismus ihrer Wirkung der Fermentvorgang an dem vielgestaltigeren Natursubstrate des Lecithins. Die alte Lehre der leichten Spaltbarkeit des Lecithins gilt nach vorübergehender Negierung als zu Recht bestehend. Pankreassteapsin (sogar Glycerinauszug von Hundemagen), sowie ein Auszug aus Ricinussamen mit physiologischer Kochsalzlösung spaltet nach Untersuchungen von Frau Schumoff-Simanowski und Frau Sieber⁴⁰⁾ Lecithin gut. Ganz unwirksam dagegen ist die Serum lipase von Hund, Kaninchen, Aal usw.

Lecithin wird nach P. Mayer²⁸⁾ durch Steapsin-Grübler in schwach saurer Lösung unter Abspaltung der Fettsäurereste und auch des Cholins zu d-Glycerinphosphorsäure umgewandelt; bei fermentativer Zerlegung eines Lecithins, das durch Kochen mit Alkohol inaktiviert war, blieb l-Lecithin zurück. Für das Studium der Fermentspaltung des Lecithins wirkt erschwerend, daß die Frage der Reindarstellung der Lecithine leider in letzter Zeit keine Fortschritte mehr gemacht hat.

Wenn auch die Neutralfette historisch das erste Substrat eines Fermentes waren, welches die chemische Forschung aufgeklärt hat, der Vorgang, selbst der erste durch Definition der Spaltprodukte erkannte Mechanismus, so dürfte doch diese kurze Zusammenstellung zeigen, daß sowohl die älteren, wie die neueren Forschungen noch manche Fragen unbeantwortet gelassen und weitere wichtige Probleme gestellt haben.

Die Acetalspaltung.

Der anfangs gegebenen Anordnung entsprechend sind jetzt die acetalspaltenden Fermente in einer kurzen Übersicht zu betrachten.

Eine ganze Reihe von Enzymen ist imstande, Verbindungen von Aldehyd mit Hydroxylgruppen alkoholischer, phenolartiger oder oxy-

säurenartiger Natur aufzuspalten. Es sind dies die Fermente der Kohlehydrat-Hydrolyse und der Pflanzen-Glucosidspaltung. Allerdings ist die Struktur der höheren Polysaccharide völlig unbekannt und somit auch der Mechanismus des auf diesem Gebiete bekanntesten Fermentvorganges der Stärkeverzuckerung nur nach Analogie der Disaccharidzerlegung als Acetalspaltung anzusehen.

Zuerst wurde die stärkeverzuckernde Kraft von Malzauszügen beobachtet (1785 von Irvine, 1815 von Kirchhoff) und schließlich 1837 von Payen und Persoz) das Ferment, Diastase genannt, isoliert³¹⁾. Die Diastase löst Stärke und Glykogen (nicht Inulin und Lichenin) unter Bildung von zunächst dextrinartigen, schwer diffundierenden Produkten, die nur unvollkommen beschrieben und nicht in nötiger Reinheit dargestellt sind und schließlichem Übergang in Maltose. Stärke und Glykogen bestehen bekanntlich ganz aus Glucose-Molekülen. Im tierischen Organismus finden sich amylytische Fermente im Speichel, im Darmsaft (schwach) und vor allem im Pankreassaft, dann auch in der Leber, wie der Glykogenschwund post mortem zeigt.

Ist der Abbau bis zur Maltose vollzogen, so setzt die Maltase mit ihrer Wirkung ein. Sie findet sich in geringen Mengen im Speichel, hauptsächlich in Darmsaft. E. Fischer konnte zeigen, daß sich aus Glucose und Methylalkohol unter Wasserabspaltung zwei stereoisomere Methylglucoside durch Kondensationsmittel gewinnen lassen. Das durch Maltase zerlegbare Glucosid bezeichnete er als α -Methylglucosid, die andere, von Maltase nicht anzugreifende, von Emulsin aber leicht zu spaltende Form als β -Glucosid. Gleiches gilt, wenn statt der Glucose Galaktose verwandt wird, nur ist die Wirkung der Maltase, weniger des Emulsins, hier eine quantitativ schwächere. Wie sich die alkoholische Gruppe des Methylalkohols mit der Aldehydgruppe der Glucose verkuppelt, so tritt nach der heute herrschenden Anschauung auch in den Disacchariden eine Bindung zwischen den Aldehyd- und alkoholischen Hydroxylgruppen der beiden Hexosemoleküle ein. Man wird z. B. die durch Maltase aufspaltbare Verbindung aus 2 Mol. Glucose als α -Glucose-Glucosid ansehen dürfen.

Die Fructoside, wie Rohrzucker, spalten das Invertin (entdeckt von Döbereiner¹⁰⁾, das in vielen Pflanzen und in Darmsaft enthalten ist.

Emulsin, dessen Vorkommen im Tierkörper zweifelhaft ist, zerlegt, wie erwähnt, die β -Glucoside, z. B. Isomaltose, sowie die β -Galaktoside, z. B. Milchzucker, während die Laktase des Säuglingsdarmes und der Kefirhefen nur β -Galaktoside zu spalten imstande ist. Daß diese disaccharidspaltenden Fermente auch eine Synthese hervorrufen können, ist jetzt als einwandfrei erwiesen zu betrachten. Es entstehen fast immer die Produkte, die das Ferment selbst nicht aufzuspalten vermag, z. B. aus Glucose durch Maltase Isomaltose, durch Emulsin Maltose, wie dies hauptsächlich Armstrong, Craft, Hill und Emmerling bewiesen haben.

Bei Hefen — wie es nach Weinlands Untersuchungen über Lactasebildung im Säugetierorganismus scheint⁴³⁾, auch bei Tieren — kann

man durch Fütterung mit bestimmten Sacchariden Bildung des darauf abgestimmten Fermentes hervorrufen.

Die reinsten Fermentpräparate, z. B. Invertin^{16, 38}), geben keine Eiweißreaktion mehr. Invertin enthält organisch gebundenen Phosphor und ist sehr schwer von dem durch Alkohol gleichfalls fällbaren Pflanzengummi zu trennen. Reine Diastase, frei von vergärbaren Kohlehydraten, hat S. Fränkel hergestellt, indem er die verunreinigenden Kohlehydrate durch Vergärung mit geeigneten Hefen entfernte. Über die Empfindlichkeit der Fermente gegen Pepsin und Trypsin widersprechen sich die Angaben. Trypsin scheint so gut wie wirkungslos zu sein. Säuren schädigen schon in geringer Konzentration.

Die Reaktionsgeschwindigkeit dieser Fermente ist abhängig von der Anwesenheit der Spaltprodukte. Sie ist größer bei gleichzeitiger Entfernung derselben durch Dialyse. Wie Armstrong¹) gefunden hat, wird Invertin durch Fructose, Emulsin und Maltase durch Glucose, Lactase durch Galaktose am stärksten gehemmt.

Bei den disaccharidspaltenden Fermenten ist die Spezifität am klarsten und am weitgehendsten studiert, die Gesetzmäßigkeit des „Adäquateins“ in vollem Umfange zu erkennen. Daß aber auch dieses Gebiet der Substratchemie nicht völlig befriedigt, liegt daran, daß die Konstitutionsformeln noch nicht als ganz gesichert zu bezeichnen sind.

Diese Lücke wird teilweise ausgefüllt durch die wertvollen Analogieschlüsse, welche wir, wie erwähnt, aus der Chemie der künstlichen Glucoside auf die Kohlehydratreihe zu übertragen berechtigt sind.

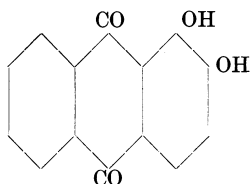
Die Erforschungen von Fermentspaltungen der natürlichen Glucoside haben zwar für die physiologischen Probleme der Verdauung nicht das Interesse wie die vorerwähnten Vorgänge, sie haben aber historisch wie genetisch die heutigen Vorstellungen über fermentative Prozesse auf das wesentlichste fixieren und begründen helfen.

Die alte Definition nennt Glucoside alle Stoffe des Pflanzenreiches, welche enzymatisch in Zuckerarten und andere Verbindungen gespalten wurden. Chemisch präziser bemerkt van Rijn, daß in den Glucosiden Verbindungen esterartiger (acetal-) und ätherartiger Natur vorliegen. Zweifellos zu weit geht L. Rosenthaler³⁷), wenn er vorschlägt, alle Kohlehydratverbindungen mit organischen Nichtkohlehydraten, aus denen der Zucker wieder durch chemische Eingriffe regenerierbar ist, als Glucoside zu bezeichnen. Der physiologische Chemiker wird die Grenzen enger ziehen und Glucoside alle die acetalartigen Verbindungen nennen, die durch Enzyme unter Wasseraufnahme in einen Zucker und eine zweite Hydroxyl- (oder Sulfhydroxyl-) Gruppen enthaltende Komponente zerlegbar sind. Die Hydroxylgruppen können an chemisch voneinander verschiedene Reste geknüpft sein.

So spaltet Emulsin alkoholische Gruppen (β -Glucoside, Lactose), Phenolgruppen (aus Salicin Glucose plus Saligenin) und Oxy Säuren (aus Amygdalin Phenyl-oxyessigsäure [Mandelsäure]) ab. Es ist aber eine gewisse Spezifität zu bemerken; Emulsin spaltet zwar das syn-

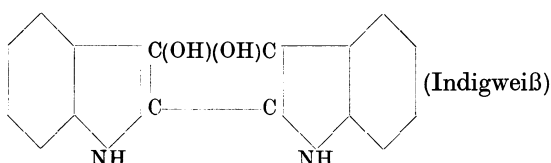
thetische Phenol-Glucosid, auch, wie oben erwähnt, das Salicin, nicht aber das Gaultherin, das Glucosid des Salicylsäure-Methyl-Esters.

Die Ruberythrinsäure aus Krapp wird durch das in der Pflanze enthaltene Erythrozym genannte Ferment in Alizarin

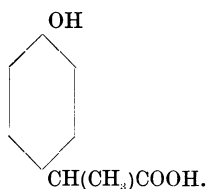


und 2 Glucose-Moleküle gespalten.

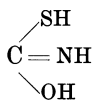
Indikan wird zu Indigblau und 6 Mol. Glucose vergoren. Intermediär entsteht jedenfalls Indigweiß und daraus erst durch Oxydation Indigblau, Indigweiß aber enthält zwei Hydroxylgruppen.



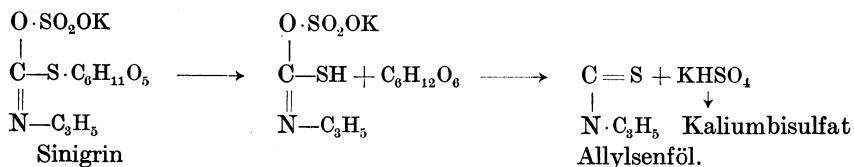
Ebenso ist Acetalbindung verständlich beim Phloridzin. Bei der Fermentspaltung entsteht daraus Phloretin plus Glucose; Phloretin plus H_2O gibt aber bei der Hydrolyse mit Säure Phloroglucin plus Phloretinsäure:



Ein besonderes Ferment, das die Bindung zwischen SH und Glucose löst, enthalten die Cruciferen. Das Kaliumsalz der Myronsäure aus schwarzem Senf (Sinigrin) hat als Muttersubstanz eine Imidokohlensäure mit einer Sulhydroxygruppe:



Der Vorgang spielt sich formelmäßig folgendermaßen, jedenfalls in zwei Etappen, ab:



Allerdings geben auch einige Glykoside Hydrazone und Oxime, was auf eine freie Aldehydgruppe und somit neben der Acetal- auf einfache Ätherbindung schließen läßt. Im allgemeinen kann man aber sagen, daß in den Glucosiden die Hydroxylgruppen von Alkoholen, Phenolen und Oxysäuren (SH-Gruppen von Sulfhydroxysäuren) mit der Aldehydgruppe der Zucker acetalartig verkuppelt sind.

Da nun, wie oben erwähnt, die Disaccharide, mutmaßlich auch die Polysaccharide, den Glucosiden beizuzählen sind, so scheint es gerechtfertigt, die Fermente dieser ganzen großen Gruppe als acetal-spaltende zusammenzufassen, um damit auszudrücken, daß trotz der Mannigfaltigkeit der Substrate doch der chemische Vorgang im wesentlichen der gleiche ist.

Peptidspaltung.

Die erste Synthese eines säureamidartigen Anhydrids aus zwei Aminosäure-Molekülen gelang E. Fischer und Fourneau¹⁴⁾ im Jahre 1901 durch die Darstellung des Glycylglycins $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} - \text{NHCH}_2\text{COOH}$. Es gelang jedoch zunächst nicht, diesen Stoff als ein Substrat der eiweiß-spaltenden Fermente zu kennzeichnen. Später beobachteten E. Fischer und Bergell, daß die wässrige Lösung eines durch die Einwirkung von Salzsäure auf Seidenfibroin entstehenden Peptons nach Zusatz von Pancreatin im Brutschrank schnell eine Abspaltung von Tyrosin gibt, während die übrigen in diesem Pepton enthaltenen Aminosäuren, Glykokoll und Alanin, auch nach tagelanger Verdauung nicht als solche nachweisbar waren.

Im Anschluß hieran wurde die Beobachtung gemacht, daß im Gegensatz zu den Abkömmlingen des Glycylglycins, die gegen Pancreasenzyme sehr resistent sind, die Verbindungen des Glycyl-Tyrosins relativ leicht unter Abspaltung von l-Tyrosin zerlegt werden. Ebenso gelang die fermentative Aufspaltung eines Derivates des Glycyl. d. l-Leucins. Bei diesem Stoff wurde zuerst nachgewiesen, daß auch die Wirkung des Pancreasenzym asymmetrisch vor sich geht, da nur die eine Hälfte des Racemkörpers unter Abspaltung von l-Leucin zerlegt wurde. Die Pancreatinhydrolyse ist also abhängig von der Natur der Aminosäure, von ihrem sterischen Bau und schließlich von der Zusammensetzung des ganzen Moleküls. In der Fortführung dieser Versuche gelang es E. Fischer¹²⁾ und Bergell auch, das Verhalten freier Polypeptide — bis dahin waren nur Derivate untersucht — gegen das Enzym festzustellen. So wurde 1904 die Spaltung des Glycyl-l-Tyrosins und des inaktiven Leucyl-Alanins durch Pancreatin durchgeführt und auch bei dem inaktiven Alanyl-Leucin und Leucyl-Leucin die Anzeichen einer asymmetrischen Hydrolyse beobachtet.

Mit der Verbesserung der isolierenden und synthetischen Methoden wuchs schnell die Zahl der auf Fermentspaltung untersuchten Polypeptide. E. Fischer und Abderhalden¹⁴⁾ haben in einer umfassenden Arbeit über eine Reihe von Polypeptiden berichtet, welche durch Pan-

kreasferment, und zwar durch Pankreasfistelsaft vom Hunde, gespalten werden, resp. nicht gespalten werden. Die Zahl der untersuchten Substrate hat sich seitdem noch vermehrt. Folgende Tabelle gibt im wesentlichen die bisherigen Ergebnisse. Es handelt sich stets um die optisch aktiven in der Natur vorkommenden Aminosäuren.

Durch Pankreassaft gespalten:	Durch Pankreassaft nicht gespalten:
Glycyltyrosin	Glycylglycin
Leucyltyrosin	Diglycylglycin
Leucylisoserin	Triglycylglycin
Dileucylcystin	Leucylglycin
Dialanylcystin	Leucylalanin
Leucylglycylglycin	Leucylphenylalanin
Leucylleucin	Leucylprolin
Leucyl-Glutaminsäure	Dileucylglycylglycin
Leucyltryptophan	Glycylalanin
Glycylleucylalanin	Glycylphenylalanin
Tetraglycylglycin	Aminobutyrylglycin
Triglycylglycinester (Biuretbase)	Aminobutyryl- Aminobuttersäure
Alanyltryptophan	Valyglycin
Alanylleucylglycin	
Alanylglycin	
Alanylglycylglycin	
Alanylalanin	
Alanylleucin	

Pankreassaft, aus Fisteln gewonnen und mit Enterokinase aktiviert, spaltet demnach leicht Dipeptide, an deren Ende Tyrosin und Tryptophan stehen, sowie solche, an deren Anfang Alanin steht; desgl. die Tripeptide, an deren Ende Cystin sich befindet. Von den Polyglycinen findet erst Spaltung vom Triglycylglycinester an statt. Längere Ketten, wie Leucylglycylglycin, werden gespalten, Leucylglycin nicht; ebenso wird Glycylleucylalanin gespalten, Glycylalanin nicht. Dipeptide mit Phenylalanin, Prolin, Aminobuttersäure und Aminovaleriansäure scheinen nicht zerlegt zu werden. Daß Dileucylglycylglycin nicht gespalten wird, scheint speziell auf den Dileucylkomplex zurückzuführen zu sein. Vom Leucylalanin wurde nachgewiesen, daß es zwar durch Pankreatin, nicht aber durch den Pankreassaft gespalten wird.

Während zunächst zur enzymatischen Aufspaltung von Peptiden ausschließlich Pankreatin, resp. Pankreassaft diente, wurden in den letzten Jahren auch die analogen Fermente anderer Organe untersucht. Bergell und Liepmann⁴⁾ fanden 1905 in der Placenta ein nach der Art des Pankreatins leicht aus Tyrosinpeptonen und -peptiden Tyrosin abspaltendes Ferment. Dann beschrieben Bergell und Lewin³⁾ 1906, daß gegen Pankreatin resistente Peptone, wie das durch Pankreatin vom

Trypsin befreite Seidenpepton, durch Leberpreßsaft schnell zu Aminosäuren abgebaut werden.

Auch das Glycylalanin, dessen Anwesenheit durch die Untersuchungen von Fischer und Bergell und neuerdings Fischer und Abderhalden in diesem Peptone nachgewiesen war, wurde in gleicher Weise von dem Leberferment zerlegt. Wie der Pankreassaft spalten auch Organpreßsäfte nur die in der Natur vorkommenden Aminosäuren, deshalb racemische Peptide asymmetrisch. Dagegen zerlegen, wie schon angeführt, die Organpreßsäfte auch solche Kombinationen, die Pankreassaft nicht spaltet. So wird, wie Abderhalden und seine Mitarbeiter nachwiesen, durch Preßsaft von Niere, Leber und Muskel des Kaninchens Glycylglycin, Glycylalanin und Leucylglycin zerlegt. Preßsaft aus Rindslieber spaltet neben Leucylleucin auch Leucylphenylalanin. Auch in pflanzlichen Säften finden sich polypeptidspaltende Fermente. Im Hefepreßsaft ein solches, das z. B. Glycyltyrosin, im Saft aus Weizenkeimlingen ein solches, das Leucylglycin und Glycylglycin zerlegt. Andere pflanzliche Fermentsäfte, z. B. der Saft aus Nepenthes, gehören zur Gruppe der Pepsine, spalten Glycyltyrosin nicht; Papajotin wirkt schwach peptidspaltend.

Das Erepsin der Darmwand unterscheidet sich bekanntlich in seiner Wirkungsweise vom Trypsin. So konnte festgestellt werden, daß der Dünndarmsaft des Hundes aus einer Fistel Dipeptide zerlegt, welche Pankreassaft nicht angreift, z. B. Glycylglycin.

Der Nachweis solcher Fermente gelang nicht nur in entbluteten Organen, in Darm- und Drüsensekreten, sondern auch im Blut. Blutkörperchen und Blutplättchen aus Pferdeblut zerlegen Glycyltyrosin, Glycylleucin und Alanylglycin. Das Serum übt diese Wirkung auf Glycyltyrosin nicht aus, zerlegt aber Alanylglycin, sowie die Tri- und Tetrapeptide aus Glycocoll. Aktive Aminosäuren, wie sie in der Natur vorkommen, hemmen die Reaktionsgeschwindigkeit; setzt man sie z. B. von vornherein zu einer Glycyltyrosin- oder Alanylalaninlösung, so erfolgt die Aufspaltung dieser Verbindung, wie man an der Menge des ausgeschiedenen Tyrosins, resp. an der Drehungsänderung im Polarisationsrohr beobachten kann, weit langsamer als ohne sie (Abderhalden und Mitarbeiter).

Während diese kurze Übersicht eine Reihe wesentlicher Erfolge der reinen Substratchemie zusammenstellt, möchte ich anschließend auch von Studien über Eiweißfermente berichten, welche sich nur auf biologische Erscheinungen beziehen. Es seien kurz einige Gesetze über Fermentbildung und Wirkung dargelegt.

Das Pepsin spaltet, am besten bei 40°, in salzsaurer, gut auch in milchsaurer und oxalsaurer Lösung (0,5—0,6% HCl) natives und denaturiertes Eiweiß, Nucleo-Protein und einige Albuminoide (Leim, Chondrin und Elastin) hydrolytisch. Dabei bilden sich mit Ammoniumsulfat in saurer Lösung aussalzbare Produkte (Albumosen) und die hiermit nicht mehr zu fällenden, durch Phosphorwolframsäure in schwefelsaurer Lösung niederschlagenden Peptone. Aus dem Nucleo-Protein wird die Nucleinsäure abgespalten.

Das Latferment ist vielleicht mit dem Pepsin identisch. Die Ausfällbarkeit der angenommenen ersten Abbauprodukte des Caseins in Gegenwart von Kalksalzen müßte dann als spezielle Eigentümlichkeit dieses Eiweißkörpers angesehen werden.

Für die Umkehrbarkeit der Reaktion sind noch keine bindenden Beweise erbracht. Die Plasteine²⁶⁾ können nicht unbedingt als höhermolekulare Körper, Kondensationsprodukte der Albumosen angesehen werden; sie enthalten weniger Amid-N als Eiweiß.³⁶⁾

Von den historischen Daten sei einiges rekapituliert:

Von van Helmolt wurde bereits vermutet, daß im Magen ein Ferment wirkt, Réaumur stellte chemische Umwandlung durch den Magensaft fest, Spallanzani experimentierte 1785 als erster mit Magensaft *in vitro*. Die Salzsäure des Magensaftes wurde gleichzeitig von Prout, Gmellin und Tiedemann beobachtet. Schwann gab 1836 dem Fermente den Namen Pepsin. Über seine Reinigung und Darstellung in möglichst konzentrierter Form haben viele Autoren gearbeitet (Brücke, Frau Schumoff-Simanowski, v. Wittig, C. Schmidt, Pekelharing).

Im Fundusteile des Magens, wahrscheinlich im den sogen. Hauptdrüsen, wird das Pepsin in Form eines Profermentes (Pepsinogen) gebildet, in geringerer Menge wohl auch im Pylorusteil. Das Pepsinogen, löslich in Wasser, verdünnten Salz- und Säurelösungen, wird im Gegensatz zum Pepsin von wasserfreiem Glycerin kaum gelöst. Durch verdünnte Säuren wird es in Pepsin übergeführt, Reinstes Pepsin diffundiert nicht durch Pergamentpapier, verliert durch die Erwärmung auf 57° seine Wirksamkeit, ist durch Alkohol ausfällbar und zeigt Biuretreaktion. Die Angaben über die Wirkung des Pepsins auf Toxine, lebende Bakterien, sowie auf andere Fermente sind widersprechend. Alkali zerstört das Pepsin (schon durch 0,5 Natriumcarbonat). Die Säure, ohne die Pepsin nicht wirkt, scheint in gewisser Weise durch Aufschwemmen des zu lösenden Eiweißes dem Pepsin vorzuarbeiten. Die Spaltprodukte hemmen in erster Linie wohl wegen ihres Säurebindungsvermögens. Es wurde mit Günzburgs Reagens das Verschwinden der freien Salzsäure im Verlauf der Verdauung *in vitro* konstatiert. Neue Salzsäurezugabe konnte die sistierte Verdauung [wieder beleben. Ein Selbstverbrauch des Pepsins ist nicht nachgewiesen.

Über sonstige Hemmungen¹⁾ der Pepsinwirkung bestehen viele differierende Anschauungen. CH₂O hemmt nicht, konzentrierte Salzlösungen ziemlich stark. Eiweißstoffe, auch andere Körper, wie Calciumphosphat, reißen beim Ausfallen das Pepsin mit nieder. Nach Pekelharings Anschauung ist Pepsin ein Fe- und Cl-haltiges Proteid. Er hat es durch Dialyse von Hundemagensaft erhalten.²⁾ Die Bestimmung der Pepsinmenge erfolgt nach Metts Methode in der Modifikation von Jastrovitz¹⁹⁾ oder nach Volhard.

Lab findet sich im Magen als Prolab, außerdem im Pankreas, Blut, sowie im Saft der Frucht des Melonenbaumes und in vielen Pflanzensäften, die gleichzeitig proteolytisch wirken. Die Reindar-

stellung geschieht nach Hammarsten aus dem Labmagen des Kalbes. Paracasein fällt nur in Gegenwart von Kalksalzen aus. Für Identität des Labs mit Pepsin vgl. Pawlow und Parastschuk³⁰⁾, für die Verschiedenheit Schmidt-Nielsen.³⁹⁾

Das Trypsin, 1836 entdeckt, wird von der Bauchspeicheldrüse zum größten Teil als Proferment abgespalten und durch die Enterokinase des Darmsaftes, die Pawlow entdeckt hat, aktiviert. Auch das Steapsin des Pankreas wird bekanntlich als Proferment ausgeschieden, von der Diastase ist es noch nicht sicher bewiesen. Die Enterokinase zeigt alle Eigenschaften eines Fermentes und aktiviert noch in geringen Mengen große Mengen von Trypsin. Die Trypsinausscheidung wird nicht nur durch die mit dem Chymus aus dem Magen tretende Salzsäure angeregt, sondern auch, wie Bayliss und Starling²⁾ entdeckt haben, durch ein von ihnen Sekretin genanntes, hitzebeständiges Produkt der Darmwand. Es kann der Darmschleimhaut mit 4⁰/₁₀iger Salzsäure entzogen werden; vermutlich wird es erst aus einer Vorstufe durch die Säure in den wirksamen Körper übergeführt.

Das Trypsin wirkt bei alkalischer wie auch bei neutraler Lösung, ganz schwache Säuerung hemmt seine Wirkung nicht, stärkere zerstört es. Es würde auch von Pepsin zerstört werden, wenn dasselbe nicht vorher durch Galle ausgefällt oder den alkalischen Darmsaft unwirksam geworden wäre. Während Trypsin gewisse hochmolekulare Komplexe, wie hauptsächlich die Bindegewebe-Substanz, nur schwer angreift, baut es die leichter löslichen Eiweißkörper, wie auch die Albumosen und Peptone zu Aminosäuren ab. Eiweißkörper, wie Casein, liefern bei Trypsinverdauung zu einem geringen Bruchteil eines schon abiuretes, aber noch mehrere Aminosäuren verbunden enthaltendes Polypeptid. Ein solches, wie E. Fischer und E. Abderhalden fanden, wird nun, wie Cohnheim nachweisen konnte, durch kombinierte Wirkung von Pepsin und dem in der Darmwand enthaltenen Erepsin, das Cohnheim⁶⁾ entdeckte, ganz aufgespalten, wodurch nach Cohnheim die Möglichkeit gegeben ist, daß alle Eiweißstoffe vollkommen hydrolysiert in der Darmwand zur Weiterverarbeitung kommen. Im Harn finden sich Fermente, die sowohl bei saurer Lösung wie bei alkalischem Eiweiß spalten, also wohl beiden Gruppen, der peptischen wie der tryptischen, angehören. Die autolytischen Fermente wirken im Gegensatz zum Trypsin am besten in saurer Lösung. Man hat behauptet, daß sie wegen der Alkaleszenz des Blutes *intra vitam* überhaupt nicht zur Wirkung kommen können, Preti³⁴⁾ konnte aber nachweisen, daß die Alkalität des Blutes nur ihre Wirkung hemmt, nicht aufhebt. Die Autolyse führt im allgemeinen zu den gleichen Produkten wie das Trypsin, nur beobachtet man stärkere Ammoniakabspaltung.

Durch die in der Leber enthaltenen, von Kossel und Dakin³³⁾ entdeckte Arginase wird Arginin in Ornithin und Harnstoff übergeführt.

Das Erepsin greift außer Albumosen und Peptonen nur Casein, sowie die Protamine und Histone an. Auf Nucleinsäure hat es keine Wirkung; der Glycerinextrakt der Darmschleimhaut enthält neben dem

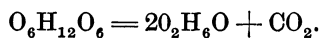
Erepsin jedenfalls noch ein besonderes Ferment, das Nuclein spaltet, die Nuclease.

Überblicken wir die moderne Forschung auf dem Gebiete der wichtigen hydrolytischen Fermente, so sind sowohl die Fortschritte wie die Aufgaben scharf präzisiert. Es sind nicht die Erfolge schlechthin, auch nicht die physiologische Bedeutung, welche diese drei Kapitel der Aufspaltung der Nahrungsstoffe zum eigentlichen Kern der Fermentchemie machen, sondern die ganze, rein chemische Auffassung, welche wir durch diese bisherigen Ergebnisse von der Materie gewinnen. Die großen Lücken in unserem Wissen von jenen hydrolytischen Enzymen wird niemand verkennen. Unsere Formeln bereits von den Disacchariden sind nicht stringent, von den höheren Anhydriden der Kohlehydratgruppe wissen wir bezüglich des chemischen Baues gar nichts. In der Eiweißgruppe harrt die offene Frage nach dem Mechanismus der Pepsinspaltung der Lösung, die allein die synthetische Chemie zu erbringen vermag, u. a. m. Durchweg aber sehen wir die Aufgaben chemisch scharf definiert. Es stehen chemische Fragen im Mittelpunkt des Interesses, nicht mehr biologische oder energetische Theorien im Sinne Pasteurs oder Liebig's. Wir sehen chemisch reine, kristallisierte Stoffe isoliert und synthetisiert werden, wir haben chemisch reine Spaltprodukte direkt oder als Derivat zu identifizieren. So ist auch voraussehen: Falls jemals die Fermentforschung von einer Chemie der Substrate zu einer Chemie der Fermente übergehen wird, werden die grundlegenden Fragen an den einfachsten hydrolytischen Fermenten entschieden werden.

Aus diesen Gründen ist auch trotz aller Erfolge die Bedeutung der Erforschung der Gärung für die gesamte Auffassung der Fermentvorgänge gegenüber der früheren Zeit zurückgetreten. „Die ältere Geschichte der Umwandlung der gärfähigen Zucker durch die Hefe fällt durchaus mit der Geschichte der Fermentprozesse im allgemeinen zusammen“ bemerkt Oppenheimer in seinem Lehrbuche. Auf dieselbe soll hier nicht eingegangen werden, dagegen sollen, entsprechend dem Plane dieser Abhandlung, besonders die chemischen Vorstellungen besprochen werden, die die neueren Forschungen nahegelegt haben.

Durch E. Buchners bekannte Entdeckung der Zymase ist es sichergestellt, daß die Umwandlung des Traubenzuckers in Alkohol und Kohlensäure als fermentativer Vorgang zu betrachten ist.

Pasteur hatte durch seine Untersuchungen nachgewiesen, daß aus einem Molekül Traubenzucker ziemlich quantitativ je 2 Mol. Alkohol und Kohlensäure entstehen.



Bei der zellfreien Gärung bilden sich Alkohol und Kohlensäure in denselben Gewichtsverhältnissen, nur in nicht so guter Ausbeute. Es entstanden nämlich, vermutlich durch Wirkung der im Preßsaft enthaltenen disaccharidspaltenden Fermente, höhere, nicht mehr reduzierende und vergärbare Kohlehydratkomplexe. Außerdem wurde von Buchner

und seinen Mitarbeitern bei der zellfreien Gärung zum erstenmal einwandfrei das Auftreten von Milchsäure beobachtet und damit die alte Hypothese v. Baeyers, die Milchsäure als Zwischenprodukt annahm, gestützt.

Buchner und Meisenheimer gelang es nun⁵⁾, aus *Bacillus Delbrücki* eine Milchsäure-Bakterien-Enzymase zu gewinnen, die aus Glucose inaktive Milchsäure erzeugt und jedenfalls mit der Hefezymase identisch ist, aber keinen Alkohol bildet. Dadurch wird die Annahme nahegelegt, daß im Hefepreßsaft ein zweites Ferment enthalten ist, das seinerseits die Milchsäure in Alkohol und Kohlensäure spaltet und nach dem Substrate, auf das es wirkt, den Namen Lactacidase erhalten muß. Nicht nur aus ober- und untergärigen Hefen, auch aus Milchzuckerhefe und Schimmelpilzen (*Aspergillus niger*) ließen sich gärwirksame Preßsäfte erhalten.

Die Bedeutung dieser Verhältnisse wird noch erhöht, wenn sich Stoklasas Untersuchungen über die Bildung von Milchsäure, Alkohol und Kohlensäure aus tierischen Organen, sowie aus pflanzlichen bei der anäroben Atmung bestätigen.

Es sei hier wegen der Tragweite dieser Beobachtungen etwas näher auf eine Arbeit Stoklasas⁴¹⁾ unter Mitwirkung von Adolf Ernest und Karl Chozcuský über glykolytische Pflanzenenzyme eingegangen.

Verfasser arbeiten unter Anwendung von Salicylsäure oder Toluol als Desinfizientien, wie sie ausdrücklich hervorheben gegenüber den Einwänden von Batelli, Mazé und Portier, absolut steril. Versuche, die bei Aussaat Wachstum von Bakterien oder Pilzen ergaben, wurden verworfen. Rohenzyme, gewonnen durch Auspressen zerstückelten Pflanzenmaterials bei 300—400 Atmosphären, Niederschlagen mit Alkohol und Äther und schnelles Abfiltrieren, zeigten verstärkte glykolytische Wirkung. Bei Verimpfung auf Zuckergelatine oder Zuckeragar wurde kein Mikrobenwachstum beobachtet. In der Wasserstoffatmosphäre bildet dies Enzym mehr Milchsäure als in Sauerstoffatmosphäre und keine Essigsäure.

25 g Enzym, 250 ccm 15prozentige Glucoselösung und 2,5 g Salicylsäure liefern in 52 Stunden

	in H-Atmosphäre	in O-Atmosphäre
Milchsäure	0,528 g	0,132 g
Alkohol	1,263 „	1,682 „
Kohlensäure	1,392 „	1,453 „
Essigsäure	— „	0,321 „

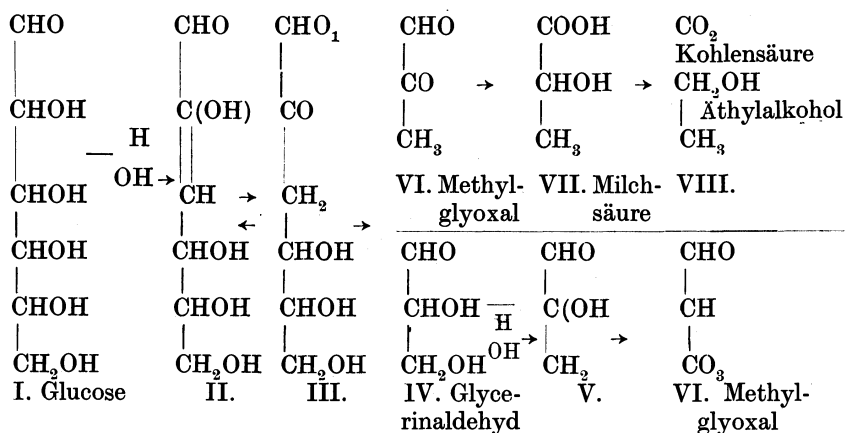
Es bildet sich also auch bei Sauerstoffanwesenheit Alkohol. Direkt untersucht wurden frische Gerstenkeimlinge, Lupinenkeimlinge, Zuckerrübenwurzeln, Gurkenmasse, Erbsenmasse, Kartoffeln, Äpfel, Bohnen, Blattwerk von Zuckerrüben; alle diese Organe, steril unter Wasser aufbewahrt, liefern z. T. recht beträchtliche Mengen von Milchsäure, Alkohol und Kohlensäure, so 1 kg Erbsenmasse 2,39 g Milchsäure, 15,68 g Alkohol, 13,06 g Kohlensäure. Palladin und Kostytschew²⁹⁾ konstatieren bei anärober Atmung gleichfalls Alkoholbildung.

In erfrorenem Pflanzensamen finden Verfasser Zymase, deren Isolierung jedoch nicht gelang. Aus 159 g erfrorenem Blattwerk von *Beta vulgaris* entwickelten sich in 48 Stunden in Wasserstoffatmosphäre 0,142 g CO_2 , 0,13 g Alkohol. Vorher waren nur Spuren von Alkohol vorhanden.

Es ist somit auch hier das gleichzeitige Vorkommen von Zymase und Lactacidase aus den auftretenden Spaltprodukten zu folgern.

An den Befund der Milchsäure bei der alkoholischen Gärung knüpfen die neueren chemischen Theorien über die intermediären Vorgänge bei der Vergärung des Traubenzuckers an, die vordem nur für die Zersetzung des Traubenzuckers durch Alkalien Geltung beanspruchen durften. Es läßt sich nämlich aus Glucose auch durch Einwirkung von Alkali Milchsäure bis zu 50% gewinnen. Als Zwischenprodukte bei dieser Umwandlung konnten Methyl-Glyoxal $\text{CH}_3\text{—CO—COH}$ und Glycerinaldehyd nachgewiesen werden. Das Auftreten des Methyl-Glyoxals folgt aus der Bildung seines Doppelhydrazins bei Behandlung der Glucose mit Alkali und Phenylhydrazin³³), sowie aus Bildung einer Methyl-Imidazolverbindung aus Traubenzucker in Gegenwart von Ammoniak und Formaldehyd²²). Die Saccharinbildung aus Glucose nach Kilians²¹) würde sich am leichtesten durch Aldol-Kondensation aus Milchsäure und Glycerinaldehyd erklären, wodurch das Auftreten dieses Körpers *intra reactionem* nahegelegt ist.

Auf Grund dieser Tatsache, sowie aus der Kenntnis bekannter chemischer Reaktionen heraus, nämlich der Wasserabspaltung der β -Oxyaldehyde (I—II und IV—V), Umlagerung der Enol- in die Ketoform (II—III und V—VI), sowie von Ketoaldehyden in Oxyssäure (VI—VII), hat A. Wohl für die Umwandlung der Glucose durch Alkalien folgendes Reaktionsschema aufgestellt:



Auch der Übergang von III \rightarrow IV hat in der Aufspaltung von Aldol-Kondensationsprodukten Analoga, den Übergang von Milchsäure in Alkohol und Kohlensäure oder doch jedenfalls das Auftreten von Alkohol und Kohlensäure aus Glucose im direkten Sonnenlicht bei Gegenwart von Kali hat Duclaux¹¹) bewiesen.

Ob die enzymatische Zerlegung der Glucose analog verläuft, ist noch eine offene Frage. Buchner und Meisenheimer konnten bei der zellfreien Gärung das Verschwinden zugesetzter Milchsäure konstatieren. Dagegen werden Glycerinaldehyd und Methyl-Glyoxal nicht vergoren. Bindende Schlüsse können aus dem negativen Ausfall dieser Gärungsversuche nach Wohls Ausführungen⁴⁴⁾ jedenfalls nicht gezogen werden, doch müßte, wie er hervorhebt, das positive Material auch umfangreicher sein, bevor man diese Theorie in den Einzelheiten für den Verlauf der Enzymgärung als sichergestellt ansehen könnte.

Es gilt also auch heute noch das Wort: Die Chemie des Substrates differenziert die Enzyme. Daher habe ich auch mit Recht anfangs erwähnt: Die Fermentchemie ist eine Chemie der Substrate geblieben. Jeder Nachweis der chemischen Konstitution der Fermente, jeder Nachweis des Anheftungsvorganges an das Substrat im chemischen Sinne, jede exakte Vorstellung einer Zwischenreaktion unter Beteiligung auch nur bestimmter Gruppen des Fermentes fehlt nach wie vor. Aber die Chemie der Substrate ist wesentlich fortgeschritten. Für die großen und wichtigen Enzymspaltungen großer Massen, die uns als gewaltige Naturkräfte erscheinen, ist eine zwar nicht abgeschlossene, aber bereits systematisierte Wissenschaft entstanden. Gehen wir in der Darlegung des Mechanismus der Fermentvorgänge bis auf die Elemente zurück, so können wir die beschriebenen Reaktionen in drei große Gruppen einreihen:

Die fermentative Trennung einer Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung drückt sich aus in der Spaltung der Esterbindung, deren erste Kenntnis wir Claude Bernard und Berthelot verdanken, und zweitens in der Spaltung der Acetalbindung, wie es die Arbeiten Emil Fischers gelehrt haben.

Die fermentative Trennung einer Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung an einem chemisch definierten Substrat erwies zuerst die Enzymspaltung der ersten synthetischen Peptide und ihrer Derivate durch Fischer und Bergell.

Die fermentative Trennung von Kohlenstoff und Kohlenstoff müssen wir nach Forschungen E. Buchners in der alkoholischen Gärung annehmen, wobei wir dem oben nach A. Wohl gegebenen Formelbilde folgen.

XIII. Die biologische Forschung in den Fragen der natürlichen und künstlichen Säuglingsernährung.

Von

B. Salge-Göttingen.

Literatur.

1. Ascoli, Münchner med. Wochenschr. 1902, Nr. 10.
2. — ebenda 1902, Nr. 34.
3. — ebenda 1903, Nr. 5.
4. — und Bofanti, ebenda 1903, Nr. 41.
5. Bauer, Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 22.
6. Behring, von, Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte 1903.
7. Ehrlich, P., Wochenschr. f. Hygiene, 12, 1892.
8. Escherich, Wiener klin. Wochenschr. 1897, Nr. 36.
9. Ganghofer und Langer, Münchner med. Wochenschr. 1904, Nr. 34.
10. — Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 47.
11. Geupon, Ann. de l'Inst. Pasteur 1902.
12. Hamburger, F., Wiener klin. Wochenschr. 1901, Nr. 49.
13. — Arteigenheit und Assimilation. F. Deuticke, Wien 1903.
14. — Wiener med. Wochenschr. 1904, Nr. 5.
15. — und Dehne, Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 29.
16. — Gesellschaft f. Kinderheilk., Breslau 1904, und Jahrb. f. Kinderheilk., 62.
17. — und Celler, Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 11.
18. — Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1905.
19. — Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 6.
20. — und Moro, Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 15.
21. — und v. Reuß, ebenda 1904, Nr. 31.
22. — und Sluka, ebenda 1905, Nr. 50.
23. — und Sperk, ebenda 1904, Nr. 23.
24. — Jahrb. f. Kinderheilk., 65, Ergänzungsheft.
25. Langstein, Gesellschaft f. Kinderheilk., Breslau 1904, Meran 1905, Stuttgart 1906 (Diskussion).
26. — Jahrb. f. Kinderheilk., 64, S. 139 und 154.
27. — und Bahrtdt, ebenda, 67, S. 1.
28. — und Soldin, ebenda, 67, S. 9.
29. Magnus-Stoy in v. Noordens Handbuch der Stoffwechselfathologie.
30. Michaelis, L., und Oppenheimer, Engelmanns Archiv 1902, Suppl. II.
31. Moreschi, Berliner klin. Wochenschr. 1905, Nr. 37.
32. — ebenda 1906, Nr. 4.
33. Moro, Wiener klin. Wochenschr. 1901, Nr. 49.
34. — Münchner med. Wochenschr. 1906, Nr. 5.
35. — ebenda, 1906, Nr. 49.
36. Obermayer und Pick, Wiener klin. Rundschau 1902.

37. Obermayer und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 10.
38. — — ebenda 1906, Nr. 12.
39. Pfandler und seine Mitarbeiter in der Gesellschaft f. Kinderheilk., Dresden 1907.
40. Römer, P., Pörliner klin. Wochenschr. 1901, Nr. 46.
41. — Beiträge zur experiment. Therapie, Heft 9.
42. — und Muck, Jahrb. f. Kinderheilk., 63.
43. Salge, ebenda, 60.
44. — ebenda, 61.
45. Uffenheimer, Experimentelle Studien über die Durchlässigkeit des Magen-Darmkanals neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweißstoffe. München 1906.

Je mehr sich die künstliche Ernährung des Säuglings ausbreitete, desto mehr wurden Verdauungs- und Stoffwechselstörungen beobachtet, desto mehr drängte sich die Erkenntnis auf, daß diese künstliche Ernährung nicht nur an Sicherheit des Ernährungsergebnisses hinter der natürlichen zurücksteht, daß auch Gefahren mit ihr verbunden sind, die bei der natürlichen Ernährung gar nicht oder doch nur in sehr geringem Grade zu fürchten sind. Es war sehr natürlich, daß man sich nach der Ursache dieser Minderwertigkeit der künstlichen Säuglingsernährung erkundigte, und es war auch verständlich, daß man sein Augenmerk zunächst auf die groben Unterschiede zwischen Frauen- und Tiermilch — praktisch kommt nur Kuhmilch in Betracht — richtete.

Man beobachtete, daß die Caseingerinnung der Kuhmilch im Reagensglas eine grobflockige, die der Frauenmilch eine feinflockige war, und man lernte durch die Milchanalyse kennen, daß die Verteilung der Nährstoffe in Frauen- und Kuhmilch eine verschiedene sei, daß namentlich diese etwa dreimal soviel Eiweiß enthielt als jene. Zusammen mit der Erkenntnis des groben Caseingerinnens der Kuhmilch war es leicht, den Gedanken zu fassen, daß die aufgedeckten Unterschiede in Quantität und Qualität (die qualitativen Unterschiede wurden aus dem Verhalten bei der Gerinnung gefolgert) des Eiweißes in der Frauen- und Kuhmilch im wesentlichen die Erklärung für die Nachteile der künstlichen Ernährung geben könnten.

Man nahm an, daß die Verdauungsorgane des Säuglings mit der großen Menge des grob gerinnenden Caseins nicht fertig werden könne, daß leicht ein Rest zurückbliebe, der zur Ansiedelung von Bakterien, zu abnormen Zersetzungen und zur Entstehung giftiger Produkte Veranlassung geben könnte und den man als den schädlichen Nahrungsrest bezeichnete. Man nahm ferner an, daß es durch die groben Gerinnung direkt zu einer Reizung und Schädigung der Schleimhäute des Verdauungstraktes kommen könne. Die weiter vordringende Forschung hat diese Anschauung, die durch exakte Experimente nicht gestützt war, unhaltbar gemacht, sie hat neben vielem anderen gezeigt, daß die weißen Bröckel, die man in den Entleerungen von kranken Flaschenkindern fand, nicht aus unverdaulichem Casein bestanden usw.

Das sehr geringe Interesse, das lange Zeit die medizinische Wissenschaft diesen Dingen entgegenbrachte, und die uns heute ganz un-

begreifliche Vernachlässigung der wichtigen und so interessanten Fragen der Säuglingsdarm- und Stoffwechselkrankheiten durch die innere Medizin, die bis vor kurzem für die wissenschaftliche Weiterentwicklung dieser Fragen verantwortlich war, haben es möglich gemacht, daß die Lehre vom schädlichen Nahrungsrest, von der Schädigung des Darmes durch das „schwerverdauliche“ Kuhmilcheiweiß jahrelang wie eine völlig gesicherte Tatsache angesehen wurde, daß sie oft beinahe die einzige Vorstellung ist, die auch heute noch der Arzt von den pathologischen Vorgängen der Darm- und Ernährungsstörungen des Säuglings hat, und daß sie eine ganze Industrie ins Leben gerufen hat, die eine große Menge von „Ersatzpräparaten“ der Frauenmilch in den Handel bringt.

Als die wissenschaftliche Forschung begann, sich auch mit den Fragen der Säuglingsdarmkrankheiten usw. zu beschäftigen, da zeigte sich bald, daß die oben auseinandergesetzten Vorstellungen einer ernsten Kritik nicht standhalten und aufgegeben werden müssen.

Je weiter die Forschung vordrang, desto mehr sah man ein, daß es nicht möglich ist, alle Krankheitserscheinungen, die beim Säugling auf die Ernährung zurückzuführen sind, aus Vorgängen im Darm zu erklären, daß hierzu auch die Betrachtung des intermediären Stoffwechsels nötig sei.

Auch die Darmerkrankungen selbst ließen sich nicht alle aus einer Ursache erklären, und man sah bald, daß jeder Versuch, einzelne Nahrungsstoffe für die Entstehung von Störungen verantwortlich zu machen, verfehlt sei, daß man vielmehr die Gesamtheit der Nahrung einerseits und die Beschaffenheit des damit ernährten Individuums andererseits in Erwägung ziehen und so erst zu einer richtigen Erkenntnis kommen könne.

Damit wurden die Fragen erheblich schwieriger und verloren mehr und mehr die Durchsichtigkeit und Einfachheit, der sich beinahe jedes Problem bei dilettantenhafter Betrachtung erfreut.

Man gelangte sehr bald zu der Erkenntnis, daß auf dem Wege der chemischen Forschung allein die Unterschiede der natürlichen und der künstlichen Ernährung des Säuglings sich nicht erklären ließen, und es war durchaus verständlich, daß man auf einem anderen Wege versuchte, das Wesentliche des Unterschiedes zu ergründen und zu erklären. Hier bot die biologische Forschungsmethode einen bequemen Weg, der um so leichter beschritten werden konnte, als die von Ehrlich in der Hauptsache inaugurierte Denkweise die Fragestellung außerordentlich erleichtert und die Methodik nicht besonders schwierig genannt werden kann.

Durch die Forschungen von Bordet und von Wassermann wurde man mit den spezifischen Arteigenschaften des Milcheiweißes bekannt. Man lernte, daß es möglich sei, präzipitierende Sera gegen ein bestimmtes Milcheiweiß zu erhalten, durch das immer nur das Milcheiweiß derselben oder einer nahe verwandten Art gefällt wurde, nicht aber das Milcheiweiß einer fernerstehenden oder fremden Art.

Hieraus mußte auf biologische Unterschiede zwischen den einzelnen

Milcheiweißarten geschlossen werden, und es lag der Gedanke nicht mehr fern, daß diese biologischen Unterschiede von größter Wichtigkeit sein könnten bei den Fragen der natürlichen und der künstlichen Ernährung.

Wassermann und Schulze unternahmen folgende Versuche:*)

Einem Meerschweinchen wurde Serum einer anderen Tierart, z. B. Ziegen Serum, intraperitoneal beigebracht und einige Zeit darauf Typhusbacillen.

Einem anderen Meerschweinchen wurde die gleiche Menge Meerschweinchenserum in derselben Art beigebracht und dann ebenso Typhusbazillen.

Das erstere, mit heterologem Serum bzw. Eiweiß vorbehandelte Tier ertrug die nachfolgende Infektion, das mit homologem Serum injizierte erlag ihr.

Die Erklärung finden die Autoren darin, daß durch das heterologe Eiweiß, das als fremdartige Substanz einen Reiz auf den Organismus des Tieres ausgeübt habe, eine Ansammlung von Fermenten, von Komplementen im Sinne Ehrlichs stattgefunden habe, die dann die Abtötung der später injizierten Typhusbacillen begünstigte.

Bei dem mit homologem Serum bzw. Eiweiß vorbehandelten Tiere blieb diese Ansammlung von Verdauungsfermenten, von Komplementen an der Stelle der Injektion aus, damit auch die Ansammlung von baktericiden Kräften und das Tier ging an der intraperitonealen Typhusbacillen-Infektion zugrunde.

So weit konnte man den Autoren ohne weiteres folgen.

Wassermann schloß aus seinen Beobachtungen aber weiter, daß sie die Mehrarbeit des Säuglings bei der künstlichen gegenüber der natürlichen Ernährung erklären könnten. Der künstlich genährte Säugling müsse eine Menge von Fermenten bzw. Komplementen zur Verarbeitung des heterologen Eiweißes verwenden, die der natürlich genährte erspart. Aus diesem unökonomischen Verbrauch von Komplementen usw. erklärt sich W. auch die erheblich geringere baktericide Kraft des Serums des Flaschenkindes gegenüber dem Brustkinde, wie sie namentlich von Moro überzeugend dargetan wurde. Ersteres verbraucht zu viel von diesen Schutzstoffen für die Bewältigung des heterologen Eiweißes und ist deswegen gegenüber bakteriellen Schädigungen sehr schlecht gerüstet, ersteres spart diese Stoffe und wird leichter mit solchen Schädigungen fertig.

So interessant diese Folgerungen Wassermanns sein mögen, so schwer ist es doch, ihnen zu folgen, denn sie setzen einen Vergleich zwischen enteraler und parenteraler Einverleibung von Eiweiß voraus, der nicht ohne weiteres erlaubt ist. Will man die Vorgänge, die bei der parenteralen Einverleibung von heterologem und homologem Eiweiß sich abspielen, mit denen bei der Darmverdauung des Eiweißes vergleichen, so ist ein solcher Vergleich nur unter zwei Voraussetzungen

*) Verhandlungen des Vereins für innere Medizin, Berlin 1903.

erlaubt. Man muß sich vorstellen, daß Eiweiß, sowohl heterologes wie homologes, in genuiner Form, in der es noch biologische Reaktionen auslösen kann, resorbiert werde, was im äußersten Maß unwahrscheinlich ist und auch aus den vorliegenden Versuchen, von denen noch die Rede sein wird, bestenfalls nur unter ganz besonderen Bedingungen und nur in bescheidenster Menge anzunehmen ist; oder man muß annehmen, daß die Vorgänge bei der Eiweißverdauung im Darm sich ebenso oder ähnlich verhalten wie bei der parenteralen Erledigung dieses Nährstoffes. Versucht man letztere Vorstellung durchzuführen, so muß man notgedrungen folgern, daß es einen prinzipiellen Unterschied im Chemismus der Verdauung des homologen und des heterologen Eiweißes gibt. Ja, man muß in folgerichtiger Ausgestaltung dieses Vergleichs dahin kommen, daß für das homologe Eiweiß eine Verdauung, die ja bei der parenteralen Einverleibung nur auf heterologen Reiz eintritt, nicht stattfindet, sondern, daß das homologe Eiweiß direkt resorbiert und zum Aufbau von Organeiweiß usw. benutzt werden kann, während für das heterologe Eiweiß der Umweg über die Verdauung, die Zerstückelung und der Wiederaufbau zu homologem Eiweiß notwendig wurde.

Wassermann selbst hat an ähnliches zweifellos gedacht, als er in demselben Vortrage die Benutzung von heterologem Eiweiß zum Aufbau von Organsubstanz mit dem Bau einer Maschine aus Eisen, das erst in Stahl umgewandelt werden muß, verglich im Gegensatz zum Bau einer Maschine, zu der von vornherein Stahl, also ein für den Zweck ohne qualitative Änderung passendes Material, geliefert würde.

Die Frage nach der Berechtigung dieser Vorstellung ist es denn auch gewesen, die der folgenden, oft äußerst erregten Diskussion den Grundton gab.

Diese Diskussion hat sich im wesentlichen an die Arbeiten des Schülers Escherichs, Hamburger, angeschlossen und es ist deswegen notwendig, auf die Anschauungen dieses Forschers etwas genauer einzugehen.

In seiner Monographie „Arteigenheit und Assimilation“ führt Hamburger neben anderem folgendes aus, was für die Beurteilung der Frage, wie weit die Natur des Eiweißes bei der Säuglingsernährung eine Rolle spielt, von Wichtigkeit ist. Die lebende Zelle bedarf zu ihrer Ernährung die Fähigkeit, Nährstoffe aus ihrer Umgebung zu assimilieren und so umzuarbeiten, daß sie Bestandteile des Zellorganismus selbst werden können.

Diese Fähigkeit, ebenso wie alle anderen, die zum Ablauf der Lebensvorgänge dienen, sind bei den primitiven Organismen in einer Zelle vereinigt. Bei den hochorganisierten Lebewesen ist zwischen den differenzierten Zellen eine Arbeitsteilung in der Weise eingetreten, daß gewisse Zellgruppen für die Leistung einer bestimmten Funktion ganz besonders geeignet wurden, während sie dafür Fähigkeiten ganz oder teilweise verloren, die andere Zellgruppen wieder in höherer Vollendung besitzen. Die besondere Aufgabe der Zellen des Verdauungsapparates

ist es, die Assimilierung der Nahrung zu besorgen, sie so vorzubereiten, daß sie dem Organismus zum Aufbau weiterer lebendiger Substanz dienen kann. Die anderen Zellen des Körpers haben diese Fähigkeit der Assimilation fremdartiger Substanz beinahe ganz verloren, auf sie wirkt die Berührung mit einer solchen wie ein giftiger Reiz, auf den sie mit der Bildung von Abwehrstoffen antworten.

Für die Eiweißverdauung ist nach Hamburger demnach die Aufgabe des Darmes usw. hauptsächlich darin zu suchen, daß sie das heterologe Eiweiß oder wie Hamburger mit trefflicher Verdeutschung es nennt, das artfremde Eiweiß daran verhindern, in das Innere des Organismus zu dringen und dort eine Giftwirkung zu entfalten, sondern es seiner Arteigentümlichkeit entkleiden, es zerstören und aus seinen Bruchstücken homologes oder arteigenes Eiweiß aufbauen. Hierin sieht Hamburger die eigentliche biologische Bedeutung der Eiweißverdauung.

Für den Organismus des Erwachsenen, der sich nur mit artfremdem Eiweiß nährt, ist die Erfüllung dieser Aufgabe eine physiologische Funktion des Darmes, aber nicht für den Säugling, der naturgemäß mit arteigenem Eiweiß, mit dem der Muttermilch, genährt werden soll. Seinen Zellen des Verdauungsapparates wird ein Reiz zugemutet, für den sie nicht reif sind, der für sie pathologisch ist und auf den zu antworten eine Mehrleistung des künstlich genährten Säuglings gegenüber dem natürlich genährten darstellt.

Hamburger verlegt also den prinzipiellen Unterschied der Verarbeitung von arteigenem und artfremdem Eiweiß, den Wassermann für die parenterale Einverleibung dieser Stoffe nachwies, in den Darm, nicht in den Stoffwechsel jenseits des Darmes. Wie weit auch Annahmen letzterer Art bei der Betrachtung dieser Probleme eine Rolle gespielt haben, davon wird später die Rede sein müssen.

Die Anschauungen Hamburgers lassen sich ungezwungen nur so interpretieren, daß er einen fundamentalen Unterschied zwischen dem Vorgang der Verdauung des artfremden und des arteigenen Eiweißes angenommen hat, eine Annahme, die in letzter Konsequenz notgedrungen dahin führt, daß für das arteigene Eiweiß im wesentlichen eine Resorption in genuiner unveränderter Form stattfindet, während das artfremde Eiweiß den Apparat der Eiweißverdauung, den Abbau und Wiederaufbau zu arteigenem Eiweiß eben deshalb notwendig macht, weil es artfremd ist.

Daß man beim Studium von Hamburgers Arbeiten zu dieser Interpretation volle Berechtigung hat, dafür sprechen folgende Zeilen, die von Hamburger selbst auf S. 1204 in Nr. 49 der Wiener klin. Wochenschr. vom Jahre 1901 zu finden sind: „Die Zunahme des Neugeborenen besteht, kurz gesagt, in der Vermehrung von Körpersubstanz, also auch von Eiweißkörpern, die selbstredend Menscheneiweiß sein, d. h. die spezifischen Eigenschaften besitzen müssen, die dem Menscheneiweiß im allgemeinen als charakteristisch zukommen. Bei der natürlichen Ernährung nun wird dem Kind Frauenmilch, also Menscheneiweiß,

geboten, das dieselben spezifischen Eigenschaften besitzt, wie das Körpereiweiß des Neugeborenen. Bei der künstlichen Ernährung bekommt das Kind Kuhmilch, also Rindereiweiß, das als spezifisch verschieden die Magen- und Darmschleimhaut, in all' deren Anteilen wieder Menscheneiweiß vorliegt, reizt.

Das Rindereiweiß muß also nicht nur unschädlich gemacht, sondern auch noch in Menscheneiweiß umgesetzt, kurz, assimiliert werden. Daß auch bei der natürlichen Ernährung assimiliert werden muß, ist nicht zu bezweifeln, aber jedenfalls ist die Umsetzung von Rindereiweiß in Menscheneiweiß eine schwierigere Arbeit als die Umsetzung von Eiweiß des Menschen A. in das des Menschen B.

Bei der vollkommen natürlichen Ernährung durch die eigene Mutter liegen die Verhältnisse für den Säugling noch günstiger insofern, als hier dem Kind das Sekret desselben Individuums zugeführt wird, von dem es intrauterin ernährt wurde, mit dem es sozusagen noch individuelle Eigenschaften gemein hat. Hier wird anfangs überhaupt keine Assimilation, sondern nur Resorption notwendig sein, natürlich nach Zerlegung bestimmter, von vornherein nicht resorbierbarer Eiweißformen, die als solche nicht ohne weiteres angesetzt werden können. (Casein.)

Es handelt sich eben bei der Säuglingsernährung nicht nur um Einführung verbrennbarer Eiweißkörper, wie sie im täglichen Stoffwechsel nötig werden, sondern vor allem auch um Wachstum, also um Ansatz von Eiweiß.“

Hamburger selbst sagt am Schluß seiner Arbeit, daß seine Ausführungen im besten Falle nur ein theoretisches Interesse haben.

Gegen diese Auffassung wurden namentlich von Langstein gewichtige Einwendungen gemacht, Hamburger selbst aber behauptet in seinen neueren Arbeiten, niemals gesagt zu haben, daß das arteigene Eiweiß nicht ebenfalls dem Abbau, dem Einfluß der Verdauungsfermente unterliege.

Es ist ganz selbstverständlich, daß jeder Autor selbst bestimmen kann, in welcher Art der Text seiner Arbeiten zu interpretieren ist, indessen erscheint es ganz unverständlich, was Hamburger in seiner Monographie „Arteigenheit und Assimilation“ eigentlich als prinzipiellen Unterschied zwischen den Verdauungsvorgängen bei der Ernährung des Säuglings mit arteigenem oder artfremdem Eiweiß angesehen wissen will, wenn er selbst annimmt, daß beide Male das Eiweiß in Bruchstücke zerlegt wird, die keine Arteigentümlichkeit mehr erkennen lassen.

Wenn Hamburger den eigentlichen biologischen Zweck der Eiweißverdauung darin sieht, daß das Nahrungseiweiß — artfremdes Eiweiß — seiner Arteigentümlichkeit entkleidet und dadurch erstens entgiftet und zweitens vorbereitet wird zum Aufbau von arteigenem Eiweiß, so ist nicht recht einzusehen zu welchem Zweck denn eine Verdauung des arteigenen Eiweißes stattfinden soll. Nimmt aber Hamburger an, daß sowohl das arteigene wie das artfremde Eiweiß in gleicher Weise verdaut werde, und er hat selbst angegeben, daß das arteigene Eiweiß schon im Magen seiner Arteigenheit entkleidet wird, dann ist wohl die

Frage erlaubt, was von den geistreichen Deduktionen Hamburgers in bezug auf die natürliche und die künstliche Säuglingsernährung eigentlich übrig bleibt.

Sollen an die Stelle qualitativer Unterschiede quantitative treten? Soll die Arbeit, die im Darm zur Bewältigung des artfremden Eiweißes geleistet werden muß, größer sein als bei der Verdauung des arteigenen Eiweißes? Das ist möglich, aber nicht bewiesen und kommt dann schließlich auf die alte Lehre von der Schwerverdaulichkeit des Kuhmilcheiweißes, auf die Reizung des Darmepithels durch den schädlichen Nahrungsrest usw. heraus. Wir kommen dann in ein Gebiet der Spekulationen, das endlich zu verlassen der Pädiatrie jetzt gelungen ist, nach Aufwendung vieler mühevoller experimenteller Arbeit.

Langsteins Untersuchungen, am Kalbe ausgeführt, bewiesen, daß auch das arteigene Eiweiß in seine Bruchstücke zerlegt, also auf jeden Fall auch seiner Arteigenschaften entkleidet wird, daß es also genau so behandelt wird wie wir es von dem artfremden Eiweiß kennen. Demselben Autor ist es außerdem gelungen die Existenz von Erepsin im Darm des Neugeborenen nachzuweisen, dessen Existenz geradezu widersinnig wäre, wenn nicht schon bei der natürlichen Ernährung mit einer Zertrümmerung des Eiweißes bis in die einfachsten Gruppen gerechnet würde. Diese Arbeiten waren nach den Veröffentlichungen Hamburgers durchaus notwendig, sie bedeuten durchaus nicht ein Einrennen offener Türen, sondern eine exakte Prüfung von Behauptungen, die ohne den Schatten eines Beweises vorgetragen, nichts weiter für sich haben, als geistreiche Spekulationen zu sein. Für die Frage der Eiweißverdauung, soweit sie für die Ernährung des Körpers in Betracht kommt, hat uns die biologische Forschung keine nachgewiesenen Unterschiede zwischen der Behandlung des artfremden und des arteigenen Eiweißes gelehrt. Es soll nicht bestritten werden, das es vielleicht einmal gelingt auch in dieser Beziehung weiter zu kommen, bis jetzt haben wir aber noch kein Recht auf Grund biologischer Kenntnisse oder Erwägungen die Ergebnisse der chemischen, experimentellen Forschung abzuändern und müssen also annehmen, daß die Vorgänge bei der Eiweißverdauung wesentlich dieselben sind bei arteigenem und artfremdem Eiweiß.

Anders steht die Sache, wenn wir nicht die Frage nach den Verdauungsvorgängen, wie sie der Ernährung dienen, in den Vordergrund stellen, sondern wenn wir uns die Frage vorlegen, ob gewisse kleine Anteile des Eiweißes unverändert resorbiert werden können.

Die Beantwortung dieser Frage hat ein allgemeines biologisches Interesse, sie hat aber auch eine spezielle Bedeutung für die Frage des Eindringens von Mikroorganismen und des Übergangs von Immunkörpern auf stomachalem Wege. Hier können diese Dinge nur kurz gestreift werden, vielleicht ist später Gelegenheit, auf sie ausführlicher einzugehen.

Den Ausgang dieser Untersuchungen hat zum Teil die Behauptung von Behrings gegeben, daß beim Neugeborenen ein unvollkommener Epithelschutz dadurch zustande komme, daß der Schleimüberzug des

Mageneithels unvollständig sei, und so der Übertritt größerer Moleküle und kleiner korpuskulärer Elemente wie Bakterien begünstigt.

Nachuntersuchungen (erwähnt seien die von Benda und von Reyher) haben diese Angabe Disses, auf den sich v. Behring beruft, nicht bestätigen können, und weitere Untersuchungen lehrten, daß es unter normalen Bedingungen ganz unmöglich ist, mit artfremder Milch Schutzstoffe durch den Verdauungskanal in das Innere des Körpers übertreten zu lassen (Salge). Bei den letztgenannten Versuchen zeigte sich aber, daß der Übergang derartiger Stoffe beim Säugling durch Fütterung möglich ist, wenn artgleiche, also Frauenmilch verwandt wird. Damit waren die allbekannten Immunisierungsversuche durch Säugung, die zuerst Ehrlich vorgenommen hatte, für den Menschen bestätigt.

Nach der weitverbreiteten Ansicht, daß Antitoxin, es handelt sich hier um Diphtherie- oder Tetanusantitoxin, stets auch das Vorhandensein genuinen Eiweißes bedeute, mußte man annehmen, daß in der Tat ein wesentlicher Unterschied in dem Verhalten des arteigenen und des artfremden Milcheiweißes bei der Verdauung existiere, daß dieses vollständig gespalten werde, von jenem aber wenigstens der Teil in genuiner Form zur Resorption komme, der der Träger der Antitoxine war. Gegen diese Folgerung ist so lange nichts einzuwenden, als man eben für das Antitoxin die Eiweißnatur voraussetzt,

Das Resultat einiger Versuche ließ aber an dieser Annahme Zweifel aufkommen.

Es zeigte sich nämlich, daß Antitoxin, das mit artfremdem Serum parenteral der Mutter einverleibt wurde, nun durch Säugung in das Kind übergang, während dasselbe Serum bei einfacher Mischung mit der Milch außerhalb des Körpers der Mutter in den Kinderkörper nicht übergang. Dieses Resultat, das an sich ganz sichersteht, ist schwer zu erklären. Einmal konnte man annehmen, daß die Eigenschaft, antitoxisch zu wirken von dem artfremden auf das arteigene Eiweiß der Mutter überspränge, woran Römer gedacht hat, oder man muß sich vorstellen, daß das Antitoxin auch noch in der Milch als artfremdes Eiweiß auftritt und auch als solches durch die Darmwand des Kindes hindurchtritt.

Hamburger verteidigt letzteres und glaubt durch die Präcipitationsmethode das artfremde antitoxische Eiweiß sowohl in der Milch als im Organismus des Kindes nachweisen zu können. Es soll hier nicht darauf eingegangen werden, wie weit die Beweisführung Hamburgers zwingend ist, eine Erklärung für die höchst auffallende Tatsache gibt sie jedenfalls nicht, denn es ist völlig unverständlich, warum artfremdes Eiweiß (Antitoxin) resorbiert wird, wenn es unverändert den Körper der Mutter passiert hat und nicht resorbiert wird, wenn es der artgleichen Milch nach ihrer Sekretion zugemischt wird. Diese Frage muß vorläufig offen bleiben.

Über die Resorption artfremden Eiweißes, das direkt in den Magen gebracht wurde, liegen außer den genannten noch folgende Beobachtungen beim Menschen vor, die sich auf die ersten Lebenstage beziehen.

Hamburger fütterte einen 6 Tage alten Säugling (mit *Spina bifida*, aber sonst anscheinend normal) mit 25 ccm Tetanusserum, 10 ccm Milch und 20 ccm Tee.

Im Blutserum ließ sich Tetanusantitoxin nachweisen.

An einem 3 Tage alten Kinde mit derselben Mißbildung machte Uffenheimer Versuche mit Diphtherieantitoxin, er gab dem Säugling mit Magensonde auf einmal 15000 I. E. (hochwertiges 500faches Serum vorausgesetzt also 30 ccm). Die Feststellung der unteren Grenze der in dem Serum des Kindes vor der Fütterung enthaltenen Antitoxinmenge mißlang aus Mangel an Material, nach der Fütterung schützte das Serum bei entsprechenden Werten. Der Versuch ist also nicht zu verwerten. Er wird hier nur mitgeteilt, weil er später bei einer kurzen Kritik derartiger Versuche herangezogen werden soll.

Ganghofer und Langer machten ihrer Versuche am jungen Säugling, dem sie 20 g Eiereiweiß verfütterten. Sie konnten durch die Präcipitationsmethode den Übergang dieses Eiweißes in das Blut nachweisen.

Ferner liegen zwei Beobachtungen von Moro vor, der bei zwei atrophischen Kindern durch die Präcipitationsmethode den Übertritt von Kuhmilcheiweiß nachgewiesen hat.

Diese Beispiele mögen genügen.

Was geht nun eigentlich aus diesen Versuchen für die Frage der Ernährung hervor? Die Versuche, in denen Neugeborenen größere Mengen tierischen Eiweißes durch Fütterung oder gar durch Magensonde beigebracht wurden, scheiden völlig aus. Was unter solchen, unter aphysiologischen Bedingungen unmöglichen Umständen passiert, das mag ja für die Prüfung der Behauptungen Behrings, mag für die Befriedigung einer gewissen wissenschaftlichen Neugier von Interesse sein, eine Bedeutung aber für die noch offenen Fragen der Säuglingsernährung hat es nicht.

Es ist hier der Ort, darauf hinzuweisen, daß für alle diese Experimente die Fragestellung nach klinischen Gesichtspunkten eingerichtet werden muß, wenn mit dem Resultat solcher Versuche irgend etwas erreicht werden soll. Uffenheimer sagt in seiner erwähnten Arbeit bei einer Kritik meiner Versuchsanordnung, es sei mir mehr auf die Entscheidung der Frage angekommen, ob praktisch eine stomachale Immunisierung des Säuglings möglich sei und unter welchen Bedingungen, als auf die wissenschaftliche Frage der Durchgängigkeit der Darm-schleimhaut des Neugeborenen.

Ich möchte hierzu bemerken, daß eine klinische Fragestellung, die die Entscheidung einer praktisch wichtigen Frage bringen soll, immer wissenschaftlich ist, wenn sie nur gut gestellt ist, und daß Experimente, die nur ein rein theoretisches Interesse bieten, meist nicht geeignet sind, um aus ihnen direkte klinisch verwertbare Schlüsse zu ziehen. Das zeigt z. B. der eingangs erwähnte Versuch Wassermanns, wo ein in seinem theoretischen Fach ganz ausgezeichneter Forscher aus einem Experiment, das sich durchaus nicht physiologischen Bedingungen anpaßte, Schlüsse ziehen wollte auf den Ablauf physiologischer Vorgänge und auf die Erklärung klinischer Tatsachen. Die Mannigfaltigkeit und

Biogamkeit der biologischen Fragestellung und der biologischen Methoden geben gar zu leicht zu Hypothesen und Phantasien Veranlassung und bringen es dahin, daß Experimente mehr um ihrer selbst willen ausgeführt werden, als zur Entscheidung klinischer Fragen. Mit solchen Untersuchungen kann man nichts anfangen, und ich stehe nicht an zu erklären, daß nach meiner Ansicht für die Frage nach den Vorgängen der natürlichen und der künstlichen Ernährung des Säuglings bei der bisherigen biologischen Forschung und besonders bei den Versuchen an Neugeborenen nichts herausgekommen ist.

Es hat aber auch nicht an Versuchen gefehlt, den Übertritt von artfremdem Eiweiß in die Blutbahn als Noxe für die Entstehung von pathologischen Zuständen, auch solchen der Ernährung, beim Säugling anzuschuldigen. Schlossmann wollte so die Idiosynkrasie gegen Kuhmilch erklären, er setzte sogar parenterale und enterale Einverleibung von artfremdem Eiweiß einander gleich, wollte eine durch die andere beeinflussen usw. Das hat sich als falsch herausgestellt.

Die Beobachtungen Moros, Übergang von artfremdem (Kuhmilch) Eiweiß bei zwei Atrophikern bedürfen noch der Vermehrung, und dann wird es sich erst darum handeln, festzustellen, was Ursache und was Wirkung ist.

Für die Frage der Immunisierung durch Säugung usw. hat sich feststellen lassen, daß mit der Frauenmilch dem Säugling Antikörper sicher zugeführt werden können, daß die baktericide Kraft des Blutserums durch die Ernährung des Säuglings mit Frauenmilch schnell gesteigert wird, und daß die künstliche Ernährung hier ganz erheblich ungünstigere Bedingungen schafft (Moro).

Nicht unerwähnt mag bleiben, daß die neueste Zeit auch Versuche gebracht hat, den Vorgängen des inneren Stoffwechsels mit Anwendung der biologischen Methoden näher zu kommen. Daß es möglich ist, unter vorsichtiger Fragestellung und noch vorsichtigerer Folgerung in dieser Weise vorzugehen, soll gar nicht bezweifelt werden und es mag ganz gewiß auch berechtigt sein, aus der heuristisch so fruchtbaren Seitenkettentheorie Ehrlichs die Arbeitshypothesen zu schöpfen. Dann muß aber Schritt vor Schnitt vorgegangen und jeder Schluß vermieden werden, der nicht durch exakte Experimente gestützt wird. Vor allem ist ein theoretischer Ausbau des Gedankenganges streng zu vermeiden, wenn man nicht zu phantasievollen Schwärmereien kommen will. Nach meiner Ansicht ist auch Pfaundler in dieser Beziehung in seinem Dresdner Vortrag viel zu weit gegangen.

Derartige Ausführungen wirken durch ihre gefällige, das Denken geradezu suggestionierende Form verwirrend auf unkritische Köpfe ein, deren es gerade gegenüber dem Verständnis biologischer Fragen noch recht viele gibt. Die Leser oder Zuhörer ahnen dabei gar nicht, wie simpel im Grunde die Requisiten für das geistige Ausstattungstück sind, und daß derartige Hypothesengebäude seit Ehrlichs Denkarbeit sich leider gar zu leicht konstruieren lassen.

XIV. Über die Verdauung der Milch im Magen.

Von

Ludwig Tobler-Heidelberg.

Literatur.

1. Abderhalden, Lehrbuch der physiolog. Chemie 1906.
 2. Ballin, Über die Magentätigkeit bei dyspeptischen Säuglingen. Diss. Berlin 1899.
 3. Bickel, Deutsche med. Wochenschr. 1906, S. 1323.
 4. Bunge, Lehrbuch der Physiologie, 2, S. 190. Leipzig 1905.
 5. Cannon, Americ. Journal of Physiol. 1, S. 359. 1898.
 6. Cohnheim, Nagels Handbuch der Physiologie, 2, 2. Hälfte, 1906/07.
 7. Cohnheim, Münchner med. Wochenschr. 1907, S. 2581.
 8. Escherich, Jahrb. f. Kinderheilk., 27, 1888, S. 100.
 9. Heubner, Lehrbuch der Kinderheilk. Leipzig 1903, S. 41.
 10. Langstein, Jahrb. f. Kinderheilkunde. 64, S. 139. 1906.
 11. London und Poloczowa, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 49, 1906, S. 328.
 12. Matthes und Marquardsen, 16. Kongreß für innere Medizin. Wiesbaden 1898. S. 358.
 13. Moritz, Zeitschr. f. Biologie, 42, 1901, S. 565.
 14. Pawlow, Die äußere Arbeit der Verdauungsdrüsen und ihr Mechanismus, in Nagels Handbuch der Physiologie des Menschen, 2, 2. Hälfte, 1906/07.
 15. — und Parastschuk, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 42, 1904, S. 415.
 16. Prym, Die Entleerung des Magens usw. Münchner med. Wochenschr. 1908, S. 57.
 17. Raudnitz, Archiv f. Anatomie u. Physiologie 1899, S. 53.
 18. Salaskin, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 51, S. 167.
 19. Scheunert, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 51, 1907, S. 519.
 20. — und Grimmer, Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 47, 1906, S. 88.
 21. Scydowski, Beitrag zur Kenntnis des Labenzym. Jahrb. f. Kinderheilk., 34, 1892, S. 411.
 22. Sick, K., Untersuchungen über die Saftabscheidung und die Bewegungsvorgänge im Fundus- und Pylorusteil des Magens. Habilitationsschrift. Tübingen 1906.
 23. Smeliansky, Über den Einfluß verschiedener Zusätze auf die Labgerinnung der Kuhmilch. Diss. Zürich 1906.
 24. Tobler. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 45, 1905, S. 185.
 25. Tobler, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Stuttgart 1906, S. 144.
 26. Tobler, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Dresden 1907, S. 411.
 27. Tobler und Bogen, Über die Dauer der Magenverdauung der Milch und ihre Beeinflussung durch verschiedene Faktoren. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1908, März.
 28. Toch, Archiv f. Kinderheilkunde. 16, S. 1. 1894.
 29. Wohlmann, Jahrbuch f. Kinderheilkunde. 32, S. 297. 1891.
-

Die zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre, die sich mit Hilfe neuerer Methoden das Studium der Magenarbeit zur Aufgabe machten, haben die Milch als Versuchsnahrung nur selten verwendet. Für die Lösung der zunächst offenen Grundfragen bedurfte man einfacherer Versuchsbedingungen, als sie ein chemisch so komplizierter Nährkörper abgab, dessen flüssiger Aggregatzustand noch überdies die Rolle des Magens bei seiner Verdauung beeinflussen konnte; denn manches sprach dafür, daß Flüssigkeiten im allgemeinen den Magen rasch passieren. Endlich brachte der der Milch eigene, nach wie vor in Wesen und Bedeutung rätselhafte Labprozeß eine weitere Unbekannte in die Fragestellung. Und doch mußte andererseits dieser selbe Vorgang, der eine gänzlich eigenartige und konstante Wechselbeziehung zwischen einem bestimmten Organ und einem bestimmten Nahrungsbestandteil darstellt, das größte Interesse wecken und auf eine wesentliche Funktion des Magens beim Verdauungsprozeß der Milch hinweisen. Ob man in dem Gerinnungsprozeß der Milch die Wirkung eines spezifischen Labfermentes oder — wie Pawlow und Parastschuk¹⁵⁾ einleuchtend dartun — den Beginn der Pepsinwirkung sehen mochte, konnte daran nur wenig ändern.

Die Klinik, und speziell die des Kindesalters, hat ein selbstverständliches Interesse an dem Verhalten eines so hauptsächlichen Nahrungsmittels beim physiologischen Verdauungsprozeß. Darstellungen der über die Milchverdauung geltenden Anschauungen finden sich denn auch vorwiegend in der pädiatrischen Literatur. Die Lehrbücher der Physiologie erwähnen meist nur die den Prozeß der Labgerinnung betreffenden Tatsachen und Theorien, ohne die naturgemäß daran anknüpfenden, mehr praktischen Fragen weiter zu erörtern. Über die „normale Milchverdauung des Säuglings“ hat Escherich⁸⁾ im Jahre 1888 zusammenfassend referiert. Seither haben unsere Kenntnisse über den Gegenstand so wenig Bereicherung erfahren, daß sich die neuesten zusammenfassenden Darstellungen weitgehend damit decken. Heubner⁹⁾ sagt: „Im Magen angelangt, wird die Milch rasch verändert. Binnen wenigen Minuten tritt die Labgerinnung des Milchcaseins ein. Das Casein und besonders die Salze der Milch nehmen die freie HCl in Beschlag, die erst 1 bis 1½ Stunden nach der Mahlzeit wieder nachweisbar wird. Gleichzeitig beginnt aber die Milchsäuregärung und Peptonisierung des Eiweißes und wohl auch schon eine geringe Zuckerresorption. . . . 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme ist der Magen wieder leer. . . . Im Duodenum beginnt und hier und im Dünndarm vollzieht sich die Hauptverdauungsarbeit. Das Casein wird peptonisiert, gelöst und resorbiert, ebenso das Albumin und der Zucker, sowie die gelösten Salze aufgesaugt usw.“ Diese Darstellung wird dem bis vor kurzem geltenden Stand der Ansichten sehr wohl gerecht. Im Hinblick auf die Wandlungen der Ansichten über die Magenfunktion, die die Untersuchungen der letzten Jahre herbeigeführt haben, mußten jedoch die bisherigen Anschauungen an vielen Punkten Zweifel erregen, und es erschien erwünscht, die neueren Methoden, die für die Erforschung

der Magenarbeit im allgemeinen so fruchtbar gewesen sind, auf die Frage der Milchverdauung anzuwenden.

Anschließend an Untersuchungen über die Eiweißverdauung im Magen war ich auf Eigentümlichkeiten der Milchverdauung aufmerksam geworden. Die wesentlichsten Untersuchungsergebnisse habe ich schon vor 2 Jahren kurz mitgeteilt.²⁵⁾ Im folgenden soll über einige seither gesammelte Beobachtungen im Zusammenhange mit den früheren etwas eingehender berichtet werden.

Nur relativ wenige Verdauungsvorgänge sind der direkten Beobachtung am gesunden Menschen zugänglich. Will man aus Tierversuchen auf das Verhalten beim Menschen rückschließen, so ist dies, wenn auch stets mit Reserve, so doch in um so weiteren Grenzen gerechtfertigt, je mehr sich einzelne Vorgänge als auf generellen Eigenschaften der Milch als solcher beruhend erweisen, mit anderen Worten: je konstanter sie bei der Verdauung verschiedener Milcharten in den Organen verschiedener Tierspezies angetroffen werden. Da gewisse Verschiedenheiten im Verhalten von Menschen- und Tiermilch bei der Verdauung im menschlichen Magen bekannt sind, sind Vorbehalte in dieser Hinsicht am Platze. Es wurde deshalb Wert darauf gelegt, soweit technische Schwierigkeiten es erlaubten, mit verschiedenen Milcharten an verschiedenen Versuchstieren zu experimentieren (s. unten):

I. Speichel.

Über die Menge des bei verschiedener Nahrung abgesonderten Speichels sind zuverlässige Zahlen für den Menschen nicht bekannt. Aus Tierversuchen geht hervor, daß sehr beträchtliche Mengen erreicht werden können.

Im Magen von Katzen und Hunden findet man nach Milchfütterung schaumig-schleimige, farblose Inseln, die aus Speichel bestehen. Ein Teil derselben scheint sich auch bei längerer Verweildauer der Milch im Magen mit der Milch nicht zu vermischen. Man findet sie auf Gefrierschnitten durch den verdauenden Magen, meist im Fundusteil an der Oberfläche schwimmend; hier handelt es sich vielleicht teilweise um nach der Mahlzeit verschluckten Speichel. An der Duodenalfistel sieht man eine Milchverdauungsperiode stets mit der Entleerung von einigen Schüben schaumig zäher alkalischer Massen abschließen, die aus Speichel bestehen müssen.

Die bei Milchnahrung abgesonderten Speichelmengen konnten an einem vierjährigen Knaben mit operativer Magenfistel bestimmt werden. Nachdem die Fistel bis zur Durchlässigkeit für eine Glaskanüle von 7 mm Lumen allmählich dilatiert worden war, wurde vor jedem Versuch auf einer Schwebevorrichtung in Bauchlage der im nüchternen Magen befindliche Magensaft und Schleim entleert und hierauf zu trinken gegeben. 100 ccm Wasser wurden in mehreren Vorversuchen meist quantitativ, selten mit kleinem Defizit wieder erhalten. An verschiedenen Versuchstagen trank der Knabe je 100 ccm rohe oder ge-

kochte Milch, womit er stets in weniger als $1\frac{1}{2}$ Minuten fertig wurde. Die sofort aus der Magenfistel entleerten Mengen betragen 103 bis 105 ccm. Die Milch war ungeronnen und ihre Reaktion gegen Lackmus unverändert. Magensaft dürfte in der kurzen Zeit nicht abgesondert worden sein. Verluste durch Entweichen aus dem Pylorus können aus demselben Grunde kaum in Betracht kommen. Die Speichelmenge beträgt demnach höchstens 5 ccm auf 100 ccm Milch.

Um festzustellen, ob etwa die Beimischung stark schleimigen Speichels das physikalische Verhalten der Milch bei der Gerinnung beeinflusst, erhielt der Knabe je 100 Gramm Milch einmal per os, ein anderes Mal durch die Fistel direkt in den Magen. Nach 5 Minuten wurde der Mageninhalt in ein Becherglas entleert, 1 Stunde im Brutschrank belassen und darauf verglichen. Beide Portionen reagierten schwach sauer. Die getrunkene Portion hatte sich so sedimentiert, daß eine weiße, flockige Schicht das obere Drittel der Masse einnahm. In der speichelfreien Portion war wohl eine ziemlich feinflockige Gerinnung, aber keine Schichtung wie oben eingetreten. (Leider konnten die Versuche nicht wiederholt werden.)

II. Verhalten der Milch im Magen.

1. Beobachtungen an der Duodenalfistel.

Die Labgerinnung der Milch tritt in den ersten Minuten des Magenaufenthaltes ein. Schon 2 bis 3 Minuten nach dem Trinken fand ich bei dem Fistelknaben im Entleerten Flockenbildung; nach 5 Minuten war die Labung hochgradig, nach 10 Minuten so, daß sie sich im Glas nicht mehr sichtlich verstärkte.

Beobachtet man beim Hunde den Verlauf der Magenentleerung an der offenstehenden Duodenalfistel (nach Pawlow-Dastre), so sieht man folgendes:

(Milchmenge 300 ccm.) Die Entleerung beginnt schon während der Nahrungsaufnahme. Vor Ablauf der ersten 2 Minuten, bisweilen schon nach den ersten Schlucken, entleeren sich kleine Mengen fast unveränderter Milch. Dieselbe hat nur schwachsaure Reaktion angenommen und wird nicht in Schüssen unter aktivem Druck ausgespritzt, sondern fließt scheinbar durch den zu Beginn offenstehenden Pylorus aus. Es folgen einige Tropfen alkalischen klaren Saftes (aus dem Pankreas) und Spuren von Galle. Gleich darauf sieht man die ersten, zunächst kleinen schubweisen Entleerungen, die während der ersten 20 bis 30 Minuten in regelmäßigen kurzen Pausen 4 bis 6 mal pro Minute folgen. Zunächst sind es nur kleine Mengen weißlicher Flüssigkeit, der feine geronnene Flöckchen beigemischt sind. Sehr bald werden die Entleerungen zugleich größer und klarer; 2 bis 5 ccm nur leicht weißlich getrübt, dünner Flüssigkeit von amphotherer oder schwach saurer Reaktion werden unter Druck ausgespritzt und entleeren sich plätschernd, wie nach Wasseraufnahme in das untergestellte Gefäß. So entleeren

sich in kurzer Zeit große Mengen Flüssigkeit. Einzelne gröbere Gerinnsel werden fast stets mit ausgeschwemmt; gegen Ende der ersten halben Stunde nehmen die geformten Bestandteile an Zahl und Masse zu; die Reaktion wird deutlich sauer. Nach 30 bis 40 Minuten ändert sich das Bild stark. Die Entleerungen werden seltener und kleiner und befördern kaum mehr tropfbare Flüssigkeit, sondern dicke, breiige Massen von stark saurer Reaktion langsam nach außen. Nach 45 bis 50 Minuten ist die Magenentleerung beendet. Die Menge des Entleerten beträgt 370 bis 440 g.

Schon in diesem Versuch, der in schärfer ausgeprägter Form eine Beobachtung von Moritz³⁾ bestätigt, zeigt sich, daß die Bestandteile der Milch nicht in gleichmäßiger Mischung aus dem Magen entleert werden, sondern daß durch den Labprozeß und die offenbar daran anschließende Sedimentierung, Flüssiges und Festes getrennt und nacheinander entleert werden. Durch getrennte Untersuchung der entleerten Massen läßt sich dies exakter nachweisen:

Ein Fistelhund erhält 250 g Milch von 2,7% Fettgehalt (6,75 g Fett). Aus der offenstehenden Fistel wird das Verdauungsprodukt aufgefangen; nach 25 Minuten, wo sich die Beschaffenheit des Entleerten stärker ändert, wird die Vorlage gewechselt, der Rest in einem zweiten Gefäß aufgefangen. Die Untersuchung ergibt:

Tabelle 1.

Entleert wurden:	Menge g	Fett g
1. Periode	212	1,6
2. Periode	131	5,1
Summe:	343	6,7
Gefüttert:	250	6,75

Die erste Periode wird von der Wasserentleerung beherrscht, die zweite bringt in viel geringerem Gesamtvolumen die Hauptmenge des Fettes. Da der Übergang der ersten in die zweite Periode ein allmählicher ist, fallen die Werte immer noch weniger kontrastierend aus, als es der Fall wäre, wenn typische Proben der ersten Zeit mit solchen der zweiten verglichen würden.

Es ist jedoch klar, daß die so angestellten Versuche sich ziemlich stark von physiologischen Verhältnissen entfernen. In besonders auffallender Weise geht dies aus der Dauer der Magenverdauungszeit hervor (s. unten). Die physiologische Milchverdauung verläuft beim Hunde ganz auffallend langsam, so daß Zeiten unter 4 Stunden für 300 ccm Milch niemals beobachtet werden konnten. Die Verlängerung ist durch den bei vorstehenden Versuchen in Wegfall kommenden reflektorischen Pylorusschluß verursacht. Es leuchtet ein, daß durch denselben nicht nur die Zeit, sondern auch andere Faktoren beeinflusst werden, wie ich für die Fleischverdauung zahlenmäßig zeigen konnte.

Will man sich physiologischen Versuchsbedingungen möglichst annähern, so muß man anders, z. B. nach der früher für die Fleischverdauung angegebenen Methodik verfahren.²⁴⁾ Man verschafft sich in einem Vorversuch Magenverdauungsprodukt der Versuchsnahrung und spritzt dasselbe beim Hauptversuch nach Maßgabe der aus dem Magen austretenden Mengen in den abführenden Schenkel des Duodenums ein. (Näheres a. a. O.) Vorversuche überzeugten, daß das bei offener Fistel erhaltene Milchverdauungsprodukt imstande ist, auf diesem Wege prompte, je nach der Menge länger oder kürzer dauernde Pylorusschlüsse zu erzeugen. Das einzuspritzende Material wurde im Vorversuche in verschiedenen Perioden aufgefangen und in gleicher Reihenfolge zur Einspritzung verwendet.

Der Versuch verläuft bei dieser Methodik wesentlich anders: beim ersten Erscheinen von Mageninhalt an der Fistel wird durch Injektion einer ähnlichen Portion angedauter Milch vom Vorversuch ein wirksamer Pylorusschluß ausgelöst. Die Einspritzungen werden von jetzt an regelmäßig nach je drei kurz aufeinander folgenden Entleerungen ausgeführt. Es erfolgen dann meist noch zwei kleine Entleerungsschübe, worauf mit einer Latenzzeit von ca. 30 Sekunden der Pylorusschluß eintritt. Die Dauer desselben nimmt mit dem Stadium der Magenverdauung etwas zu; im Anfang sistieren die Entleerungen für 3 bis 5 Minuten, später betragen die Pausen 5 bis 8 Minuten. Individuelle Verschiedenheiten mögen vorkommen; ob die Beschaffenheit des Injektionsmaterials von Einfluß ist, ließ sich nicht sicher feststellen. Fettreiche und stark saure Portionen schienen länger anhaltenden Schluß zu erzeugen. Durch die zeitliche und quantitative Dosierung der Injektion hat man es in der Hand, die Verdauungszeit auf die auf andere Weise ermittelte physiologisch richtige auszudehnen.

Dieses Verfahren ist nun nicht nur auf die Dauer des Verdauungsaktes von Einfluß, sondern auch auf die Menge und die physikalische und chemische Beschaffenheit des Produktes: während der ersten Verdauungsstunde sieht man fast ausschließlich große Mengen heller, fast klarer Flüssigkeit austreten, der nur ausnahmsweise kleine Gerinnsel beigemischt sind. Durch die verzögerte Entleerung hat der Magen Zeit gefunden, die Milch vollständiger auszulaben. Es tritt dann wohl eine mehr oder weniger vollständige Trennung des Flüssigen und Festen durch Sedimentierung ein und die Austreibung der Milchmolke geschieht, von den übrigen Bestandteilen getrennt, in einer ersten kürzeren Entleerungsperiode. Aber auch weiterhin bleibt der Verlauf ein anderer. Wie früher für die Fleischverdauung gezeigt wurde, so ist auch der Abbaugrad der Milcheiweißkörper bei längerer Dauer der Magenverdauung ein vollkommener. Solange der Pylorusmechanismus spielt, verlassen überhaupt fast nur verflüssigte Produkte den Magen und die stark sauren, dünnflüssigen, leicht trüben Schüsse bringen nur kleinste Flöckchen unverdauten Caseins mit nach außen. Die Magenverdauung findet Zeit, ausreichende Saftmengen zu produzieren und von dem im Magenfundus ruhenden Gerinnsel fortwährend kleine Mengen abzuschmelzen

und zur Entleerung vorzubereiten. Sowie die Injektionen sistieren, beschleunigt sich der Entleerungsrhythmus auf das in den ersterwähnten Versuchen beschriebene Tempo. Schon die nächsten Entleerungsschüsse führen dann weiße Gerinnsel mit, und bald darauf entleert sich in kurzer Dauer der im Magen vorhandene Milchrest als dicker weißer Brei durch den offenstehenden Pylorus träge nach außen.

(Aus äußeren Gründen ist es nicht wohl möglich, eine Milchverdauungsperiode bis zu Ende in dieser Weise durchzuführen. Die stundenlange Dauer des Versuches ermüdet die Versuchstiere so sehr, daß Störungen eintreten.)

In zwei Versuchen wurde die Dauer der Magenentleerung und die Quantität der Produkte folgendermassen beeinflusst:

Tabelle 2.

	Milch- menge	Einspritzungen während:	Dauer i. G. Std.	Produkt. g.	Fett %
I.	300 ccm	3 Std. (seltener Einspritzungen)	3 1/2	579	3,5
II.	250 ccm	3 Std. (zahlreichere E.). . . .	4	612	4,1

Im Versuch II wurde das Entleerte portionenweise getrennt je 45 Minuten lang in derselben Vorlage aufgefangen. Während vier solcher Perioden wurden die Darminjektionen fortgesetzt. In der fünften entleerte sich ohne Pylorusmechanismus der Rest. Aus Tabelle 3 erhält man einen Überblick über den zeitlichen Verlauf der Magenverdauung:

Tabelle 3.

		Menge	Fett		N	
Eingeführt:	Milch (‰) im ganzen	100 250	4,1 10,2		0,605 1,512	
	im ganzen	612,3	9,59	% des Eingef.	1,53	% des Eingef.
Wieder- erhalten:	I. Periode	121,5	0,20	1,9	0,29	19,2
	II. „	192,6	0,94	9,2	0,47	31,1
	III. „	95,3	0,54	5,3	0,21	13,9
	IV. „	70,3	0,66	6,5	0,12	7,9
	Mittel II-IV.	119,4	0,71	6,9	0,27	17,9
	Magenrest:	132,6	7,25	71,0	0,44	29,1

Die Anschaulichkeit der Zahlen ist dadurch etwas beeinträchtigt, daß die Entleerung der Molke zum Teil noch in die zweite Periode fällt, in der zugleich die Magensaftsekretion und Eiweißverdauung kräftig einsetzt. Wären stündliche Perioden gewählt worden, so wäre die Flüssigkeitsmenge der zweiten Periode kleiner als die der ersten ausgefallen; trotzdem ergibt sich deutlich, daß in der ersten Periode allein schon annähernd die Hälfte der eingeführten Flüssigkeit den Magen verläßt. Von der zweiten Periode an bis zur vierten bilden

die entleerten Quanta eine absteigende Reihe. Die Gesamtmenge ist durch die hinzugekommenen Verdauungssekrete auf 612 g, weit mehr als das Doppelte der eingeführten Milchmenge angewachsen.

Ganz anders verhalten sich die Werte für Fett. In der ersten Periode entleeren sich mit 48 % der eingeführten Flüssigkeitsmenge bloß 1,9 % des eingeführten Fettes, oder mit anderen Worten: an Stelle der 4,1 %igen Milch entleert sich eine Flüssigkeit im Fettgehalt von 0,16 %. Diese kleine Fettmenge dürfte nahezu durch die vor dem ersten Pylorusschluß ausgetretenen kleinen Schüsse unveränderter Milch repräsentiert werden, so daß im übrigen die ersten 45 Minuten ein sehr fettarmes Produkt lieferten. In der zweiten Periode steigt mit allen anderen Zahlen auch die für das Fett auf 0,94 g. Das Produkt dieser Periode enthält 0,49 % Fett; mit 0,57 und 0,95 % bilden die Fettwerte eine ansteigende Reihe. Noch nach 3 Stunden befanden sich nicht weniger als 7,25 g Fett im Magen, d. h. volle 74 % der eingeführten Menge. Diese Menge entleerte sich in 133 g Verdauungsprodukt, das also mit 5,5 % Fett fettreicher als das Ausgangsmaterial war. Schätzt man (nach später folgenden Versuchen) die physiologische Verdauungszeit für 250 g 4,1 %ige Milch auf etwa 6 bis 7 Stunden, so erscheint zur Entleerung der im Magen befindlichen Fettmengen ein weiteres Ansteigen der Fettquoten in der Zeiteinheit bis zu einem Maximum notwendig und wahrscheinlich.

Die N-Werte werden durch die hinzukommenden Verdauungssekrete einerseits, durch ev. Resorption andererseits beeinflußt und sind deshalb schwerer zu beurteilen. Sie gehen mit den entleerten Volumina annähernd parallel und erreichen wie diese in der zweiten Periode ein Maximum, um dann abzusinken. Der Magenrest enthält noch an 30 % (29,1) des eingeführten N. Da ein beträchtlicher Teil des N der Molke angehört, so dürfte der noch im Magen verbliebene Caseinrest einen entsprechend hohen Prozentsatz des eingeführten Casein-N betragen.

Aus alledem ergibt sich die Tatsache, daß bei der Milchverdauung zuerst die Molke, später und langsamer die Hauptmenge des Caseins und noch langsamer das Fett entleert werden.

2. Beobachtungen am Magenrückstand.

Wenn die bisherigen Zahlen und Schlüsse richtig sind, so müssen sie sich durch die Gegenprobe erhärten lassen, d. h. wenn eine gewisse Zeit nach einer Milchmahlzeit der Mageninhalt untersucht wird, so müßte sich finden, daß das Volumen der eingeführten Milch sich erheblich vermindert hat und die charakteristischen Bestandteile der Molke, z. B. der Milchzucker stark abgenommen haben, während größere Mengen stickstoffhaltiger Substanz und die Hauptmasse des Fettes noch im Magen vorgefunden werden.

Versuch: Ein kleiner Hund von 3 bis 4 kg. trinkt nach 24stündigem Fasten 185 ccm Milch und wird nach $\frac{5}{4}$ Stunden getötet.

Der Magen wird sofort abgebunden und herausgenommen, der Inhalt untersucht. Er besteht aus einer dicken Käsemasse, die in etwas stark saurer und leicht trüber Flüssigkeit schwimmt. Der Vergleich mit der aufgenommenen Nahrung ergibt:

Tabelle 4.

		Menge g	N	Fett	Milch- zucker
Eingeführte Milch	% Gehalt . . .	100	0,616	3,8	5,02
	im ganzen . . .	185	1,14	7,03	9,3
Wiedergefunden .	im ganzen . . .	52	0,95	6,6	1,84
	% des Ein- geführten . . .	28,6	83,6	93,9	19,8

Die Menge des Mageninhaltes, der überdies zum Teil durch Verdauungssekret gebildet wird, beträgt 28 % der eingeführten Milchmenge. Von dem eingeführten Milchzucker enthält der Magen noch 1,84 g oder 9,8 %, während noch 83,3 % des Stickstoffs und 93,9 % des Fettes im Magen wiedergefunden werden. Der Befund stimmt mit dem an der Fistel gewonnenen gut überein; entsprechend den kleinsten Ausfuhrwerten für Fett ist der Magenrückstand daran am reichsten. Der größeren N-Ausfuhr geht eine etwas kleinere Magenrestmenge parallel.

Ein prinzipiell gleiches Resultat ergab ein Versuch an dem oben erwähnten Magenfistelknaben. Das Prinzip kommt in den Zahlen allerdings weniger prägnant zum Ausdruck; jedoch ist zu berücksichtigen, daß der in weiter Ausdehnung der vorderen Bauchwand adhärente Magen des Knaben kaum über normale Motilität verfügte. Ferner entspricht die Entleerung des Restes nach 1 Stunde bei einer voraussichtlichen Gesamtdauer von 2 Stunden einem späteren Verdauungsstadium als im obigen Versuch.

Tabelle 5.

	Volumen	Zucker	Fett
Getrunken	250,0	11,72	6,75
Wiedergefunden	51,6	1,88	3,65
% des Eingeführten im Wiedergefundenen	20,6	16,0	53,9

Die Beobachtung, daß nicht zu allen Zeiten gleiche Volumina den Magen verlassen, hat schon Ballin²⁾ gemacht. Durch Ausheberungen beim verdauenden Säugling fand er, daß die ausgetriebenen Mengen von der ersten Stunde an dauernd abnehmen. Er vermutete auch einen rascheren Übergang des Milchserums bei gleichzeitiger Anreicherung des Rückstands an ungelösten Bestandteilen. Nachweisen konnte er eine solche jedoch nur bei Milchverdünnungen, während er bei Vollmilch

vielmehr eine Verdünnung fand. Es ist wohl hauptsächlich durch die Fehlerquellen der Methodik zu erklären, daß Ballin zu den meinigen entgegengesetzten Ergebnissen kam. Er kam zu dem Schluß, daß nicht etwa in der ersten Verdauungsphase bloß Wasser und gelöste Stoffe den Magen verlassen, da er die für diesen Fall vorausgesetzte starke N-Zunahme nicht fand. Daß dieselbe fehlte, ist nur zum Teil dadurch erklärlich, daß Ballin die das ausgeheberte Volumen stark beeinflussende außerordentlich große Magensaftmenge nicht berücksichtigte; vielmehr unterliegt es für mich keinem Zweifel, daß es ihm, wie jedem anderen häufig nicht gelang, den Magen quantitativ leer zu hebern. Raudnitz¹⁷⁾ hat die diskutierte Frage ebenfalls in interessanten Versuchen gestreift, deren Ziel war, die Entleerungsgeschwindigkeit des Magens bei verschiedener Nahrung zu vergleichen. Er fand im Magenrückstand von mit Fettmilch gefütterten Katzen, wie aus seiner Tabelle hervorgeht (S. 57), regelmäßig einen höheren Prozentsatz Fett als N in sehr kleinen Rückständen wieder. Doch spricht sich Raudnitz über die Deutung dieses Nebenbefundes seiner Untersuchungen nicht aus.

Die Frage des „Sortierungsvermögens“ des Magens für die einzelnen Bestandteile seines Inhaltes ist zurzeit Gegenstand lebhafter Kontroversen. London und Poloczowa¹¹⁾ haben seine Existenz behauptet, Scheunert¹⁹⁾ sie bestritten. Man mag im Ergebnis unserer Untersuchungen eine Art Sortierungsvorgang sehen. Streng genommen ist der Ausdruck, unter dem wir eine rein physikalisch-mechanische Tätigkeit begreifen, nicht richtig. Ein mechanisches Sortierungsvermögen scheint der Magen nur insofern zu besitzen, als er grobe Inhaltsteile unter Umständen zurückzuhalten vermag, um sie, wenn überhaupt möglich, vor der Weiterbeförderung zu lösen, während flüssiger oder verflüssigter Mageninhalt stets rasch und zuerst ausgetrieben wird (s. z. B. Moritz, Cohnheim⁷⁾). So wird sich der Magen auch des löslichen oder hier löslich gewordenen Kohlehydrates relativ rasch entledigen. Ein aktives mechanisches Ausrangieren und Abschieben magen-unverdaulicher Inhaltsbestandteile ist dagegen nach allem, was wir zurzeit über die Magenbewegung wissen, vollständig ausgeschlossen, da eine Durchmischung (London spricht sogar immer noch von „kneten“) des Mageninhalts nicht vorkommt. Übereinstimmend mit den zuverlässigsten vorangehenden Untersuchungen beweisen dies aufs neue die einwandfreien Resultate Scheunerts über das Verhalten der Rohfaser in Nahrungsgemengen. Ein rascheres Abgehen der magen-löslichen Nahrungsbestandteile ist dagegen in gegebenen Grenzen sehr wohl möglich und für die Bestandteile des Milchcoagulums in obigen Versuchen nachgewiesen. Durchaus zwingende Beweise für die hochgradige Möglichkeit eines solchen Prozesses lassen sich an gewissen Fällen aus der menschlichen Pathologie führen. Im ausgeheberten Mageninhalt eines Säuglings mit kongenitaler Pylorusstenose fand ich²⁶⁾ 4 Stunden nach einer Kuhmilch- oder Brustmahlzeit, wo derselbe bei Gesunden unter allen Umständen leer gefunden wird, folgendes:

Tabelle 6.

Versuch Nr.	Getrunken		Wiedergefunden		
	Milchmenge	Fett %	Menge ccm	Fett g	N g
1	160 Fr. M.	—	91	15,6	—
2	150 „ „	—	94	29,7	0,086
3	130 „ „	—	115	29,3	0,122
4	100 K. M.	3,3	81	14,1	0,182
5	100 „ „	2,9	104	27,5	0,148

Hier war der Magen, der sich der N-haltigen Nahrungsbestandteile leidlich gut entledigte, imstande, nicht nur die gesamte Fettmenge der gereichten Mahlzeit zurückzuhalten, sondern Fettmengen dem Betrag von mehr als einer ganzen Tagesration Milch entsprechend, aufzuspeichern.

Es besteht auch durchaus kein zwingender Grund zu der Annahme, daß das raschere Verschwinden der leicht löslichen Bestandteile lediglich auf Rechnung der Resorption fällt. Vielmehr beweisen die Zahlen der Tabelle 3, daß der Übertritt in den Darm nicht, wie Scheunert will, mit allen Bestandteilen gleichmäßig stattfindet.

Die chemisch gelösten Substanzen finden durch einfache physikalische Vorgänge vor den anderen Abfluß. Im Fall der Pylorusstenose sind sie es eben, die den capillaren Pyloruskanal noch zu passieren vermögen.

Durch den Trennungsvorgang im Magen verliert die Milch rasch den Charakter als flüssiges Nahrungsmittel. Nach Austreibung der Molke bleibt das Gerinnsel allein zurück und bestimmt für den zeitlich größeren Teil des Verdauungsaktes die Qualität des Mageninhaltes. Die relative Wasserarmut desselben schon kürzere Zeit nach Beginn der Verdauung darf demnach nicht befremden. Wann immer man nach Ablauf der ersten Verdauungsstunde den Magen eines mit Milch gefütterten Tieres eröffnet, man findet bis gegen das letzte Ende zu stets einen vorwiegend breiigen Inhalt. Hebt man den sorgsam abgebundenen Magen heraus und betrachtet ihn vor dem Auge im durchfallenden Licht, so sieht man den flüssig breiigen Inhalt meist mit horizontalem Niveau gegen die nie fehlende darüberstehende Luft, die $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ des Raumes einnimmt, abschließen. Bewegt man hin und her, so sieht man den Inhalt sich schwappend bewegen, so daß man ihn für flüssig halten möchte. Allein bisweilen zeigt sich bei stärkerem Neigen nach der einen Seite eine deutliche Unebenheit in der oberen Begrenzung. Die Form, die das Organ beim Hinlegen auf eine Fläche annimmt, sowie die Palpation überzeugen weiterhin, daß man keinen dünnflüssigen Inhalt vor sich hat. Eröffnet man, so findet man je nach Versuchstier und Milchart, den Inhalt etwas verschieden. Bei Hunden und Katzen bildet die Kuhmilch meist recht große, derbe, zusammenhängende Gerinnsel, die die Konsistenz von weichem Käse haben, häufig schneidbar sind und bisweilen einen eigentlichen Ausguß des Fundusteiles bilden. Oft zerfällt der Inhalt in mehrere kleinere, einander angelagerte Klumpen. Der

Kern der Gerinnsel ist am festesten, nach außen nimmt die Konsistenz ganz allmählich ab und geht unmerklich in die umgebende Flüssigkeit über. Leert man den Inhalt in ein flaches Gefäß, so bildet sich eine Insel aus weichem Brei, aus dem die gröberen Brocken aufragen, während das Ganze von einer mäßigen Menge dünner, nur schwach getriebter Flüssigkeit umgeben wird. Etwas weicher, plastischer, gallertähnlicher ist der Mageninhalt bei jungen Katzen und Hunden, die an den Muttertieren gesäugt wurden. Ähnlich, aber noch weniger zäh und derb, ist der Magenrückstand nach Frauenmilchfütterung bei Katzen; jedoch läßt sich auch bei diesem Gerinnsel die zusammenhängende Hauptmasse durch vorsichtiges Schwenken in Wasser nicht gerade leicht zer teilen. Meist findet man hier einen erheblich größeren Teil des Inhalts in Lösung übergegangen als sonst.

All das weist deutlich darauf hin, daß nach Austreibung der Milchmolke der Magenrest sich mechanisch nicht anders verhält, als dies für breiige und feste Nahrung von Ellenberger und seinen Schülern gezeigt und von Grützner bestätigt und weiter ausgeführt wurde; d. h. daß eine Durchschüttelung und Durchmischung des Inhaltes nicht stattfindet. Für die ziemlich festen Rückstände der Kuhmilch ist dies von vornherein klar, für die weicheren der Muttermilcharten sehr wahrscheinlich. Denn es bedarf offenbar bei der nachgiebigen Lagerung und Suspendierung des Magens und der relativen motorischen Ruhe im Fundusteil gar nicht besonders festen Inhaltes, damit die räumliche Anordnung erhalten bleibt. Scheunert und Grimmer²⁰⁾ fanden bei Pferden, Sick²²⁾ beim Menschen auch einen dünnbreiigen Inhalt durchaus ungemischt. Auf Gefrierschnitten durch den gefüllten Magen läßt sich die Annahme auch für den milchgefüllten Magen leicht beweisen. Verfüttert man verschieden gefärbte Milchportionen an ein Tier in Zeitabschnitten, die so gewählt werden, daß die Molke der vorausgegangenen Portion bereits den Magen verlassen hat, so sieht man auf dem Schnitt (Taf. I, Abb. 5 u. 6) die verschiedenen Mahlzeiten nebeneinander angeordnet und nur an der Peripherie oder da, wo noch nicht entfernte kleine Molkeanteile oder gebildetes Verdauungsprodukt sich mischen konnten, ineinander verworfen. Die relative Weichheit der Inhaltsmassen kommt dabei durch das Ineinandergreifen und Sichumfassen einzelner Inhaltsteile, sowie durch die Abdrängung verschieden gefärbter Inseln zum Ausdruck.

Auch die chemischen Vorgänge spielen sich räumlich nicht anders ab, als bei breiig gereichter oder fester Nahrung; d. h. der peptische Verdauungsprozeß vollzieht sich keineswegs am gesamten Inhalt gleichmäßig, sondern er spielt sich an der Peripherie in der Nachbarschaft der sezernierenden Schleimhaut ab und dringt von hier aus langsam in die Tiefe vor; in gleichem Maße wird das außen abgeschmolzene verflüssigte Produkt durch die seichten, langsam pyloruswärts wandernden, peristaltischen Wellen des Fundusteils dem Antrum, der Pars motorica zugeschoben und portionenweise ausgespritzt. Füttert man Ratten oder Katzen mit durch Lackmus stark blau gefärbte Milch, so erhält man die typischen Bilder 1—4, Taf. I. Der Magen hat sich

um seinen Inhalt ziemlich dicht zusammengezogen. Der Magenwand benachbart, fehlt niemals eine hellrot gefärbte, durchscheinend helle, schmale oder breitere Schicht, die beim Auftauen des Blockes als dünne, leicht trübe, stark saure Flüssigkeit abschmilzt. Sie besteht aus dem momentan vorhandenen größeren oder kleineren Vorrat von fertig gebildetem, durch Magensaft verdünntem Verdauungsprodukt. Dasselbe findet sich in größerer Menge gegen den Pylorusteil des Magens hin und an der großen Krümmung. Nach dem Magenausgang wird die Rotfärbung am stärksten. Von dieser roten Schicht umrahmt, sieht man, oft sehr scharf abgegrenzt, bisweilen mit Übergängen durch abbröckelnde Teile, das Milchgerinnsel. An seiner Peripherie hat es begierig die Säure an sich gerissen und seine blaue Farbe in rot verwandelt, das an Intensität abnehmend mehr oder weniger weit in die Tiefe reicht. Der Kern dagegen ist bläulich oder neutralviolett gefärbt. Hier ist Säure noch nicht hingedrungen. — Ähnlich verhält sich auch die Frauenmilch im Magen von Katzen; nur scheint hier die Verflüssigung rascher vorzuschreiten, so daß man größere Mengen gelöster Produkte im Magen findet, auf denen der Rest des Gerinnsels schwimmt (Abb. 4).

Es wäre interessant zu wissen, wie weit ein solches Verhalten auf die — von manchen wahrscheinlich in ihrer Bedeutung überschätzte — antiseptische Wirkung der HCl von Einfluß ist. Es mag dahingestellt bleiben, ob der relativ kurze, innige Kontakt mit der HCl genügt, auch die resistenteren Milchkeime zu beeinflussen. Keinesfalls darf man sich vorstellen, daß die Vermehrung und die Wirksamkeit der Milchflora auf den Mageninhalt schon bald nach der Einfuhr in den Magen gehemmt wird. Verfüttert man an Katzen 80—120 g mit Lackmus gefärbter Kuhmilch und läßt nach $1\frac{1}{2}$ Stunden in Abständen von $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde kleinere Quantitäten nachfolgen, so kann man den Gerinnungskern des ersten Quantums fast beliebig lange im Magen zurückhalten. Durch die nachfolgenden Portionen wird er [fast stets ganz oder größtenteils von der Magenwand abgedrängt und der Salzsäurewirkung entzogen. (Abb. 7, Taf. I.) Man findet auf dem Gefrierschnitt den am Rande stärker rot verfärbten Milchrest von ungefärbter Milch rings umgeben. Stellt man — wie dies Krayer in unserem Laboratorium getan hat — an der zu verfütternden Milch eine Bakterienzählung an und entnimmt unter aseptischen Kautelen aus dem erhaltenen Kern des gefrorenen Blockes ein gemessenes Quantum zu demselben Zweck, so ergibt sich, daß der Bakteriengehalt der erstgetrunkenen Milch während einer 7—10-stündigen Verweildauer im Magen ungefähr im selben Maße anwächst wie der einer im Brutschrank aufbewahrten Parallelprobe. In 2 Versuchen fand Krayer z. B.:

Versuch 1.

Frische Milch	10 000 Keime im ccm
Magenkern nach $9\frac{1}{2}$ stündigem Verweilen	16 500 000 „ in 1 g
Frische Milch	14—30 000 „ im ccm
Dieselbe nach $9\frac{1}{2}$ stündigem Verweilen im	
Brutschrank	12—15 000 000 „ in 1 g

Versuch 2.

FrISChe Milch	50—100 000	„	im ccm
Dieselbe nach 9stündigem Stehen im Brutschrank	11 050 000—16 400 000	„	im ccm
9 Stunden alter Magen Kern derselben Milch	9 600 000—12 600 000	„	in 1 g
Nachgefütterte ungefärbte Milch (den Kern umgebend)	2 320 000—2 800 000	„	in 1 g

Es ist denkbar und klinisch alsdann nicht unwichtig, daß durch ein unzweckmäßiges Ernährungsregime ähnliche Nahrungsretentionen beim Kinde vorkommen und pathogenetisch wirken können. Die chemische Untersuchung solcher ausgeschnittener Kerne ergab ziemlich hohe Mengen flüchtiger Fettsäuren; Fäulnisprodukte waren nicht nachweisbar.*)

Die angeführten Resultate gelten zunächst für unverdünnte rohe Milch. Systematische Versuche mit gekochter und verdünnter Milch wurden bisher nicht ausgeführt. Daß der Mageninhalt nach Verabfolgung verdünnter Milch sehr bald schon die gleiche Konzentration besitzt, wie bei unverdünnter, konnte schon Ballin²⁾ beim Kinde trotz seiner hierfür eher ungünstigen Methodik zeigen. Die Labgerinnung wird in vitro durch Verdünnung mit Wasser verlangsamt, durch Schleimzusatz (bei sterilisierter Milch) eher beschleunigt (Smeliansky²³⁾. Die Qualität des Gerinnsels ist im ersten Falle dem der Vollmilch ziemlich ähnlich, im zweiten ist das Gerinnsel lockerer. Erhitzen verzögert die Gerinnung, je länger und stärker die Wirkung war, desto mehr. Nach einzelnen tierexperimentellen Versuchen ist es mir wahrscheinlich, daß kurz aufgekochte Milch sich im lebenden Organismus nicht wesentlich anders als rohe verhält (Abb. 3, Taf. I).

Es wäre äußerst wertvoll zu wissen, wie weit alle diese Dinge bei den Vorgängen im menschlichen Verdauungsapparat ihr Analogon finden. Die vorliegenden Tatsachen gestatten jedoch nicht, über eine gewisse Wahrscheinlichkeit hinauszukommen. Zunächst liegen die Voraussetzungen ziemlich gleich. Die Kuh- und Ziegenmilch dürften für Mensch, Hund und Katze eine in gleichem Sinne unphysiologische Ernährung darstellen. Die sekretorischen Verhältnisse des Magens sind hier und dort fast gleich. Mensch und Hund liefern in vitro stark wirksames Labferment und produzieren (nach Bickel³⁾ Magensaft von annähernd gleicher Acidität. Was die motorischen Verhältnisse anbelangt, so finden sich auch hier nach allen neueren Untersuchungen parallele Verhältnisse (s. z. B. Poym¹⁶⁾. Im Fundus und Corpus des Magens, wo die uns zunächst interessierenden Vorgänge sich abspielen, herrscht relative motorische Ruhe. Dies ergibt sich aus der Beobachtung im Röntgenlicht und am Magen des laparotomierten Menschen in Übereinstimmung mit der an Mensch und Tier bestätigten Tatsache, daß selbst ziemlich dünnflüssiger Inhalt ungemischt oder sogar entmischt wiedergefunden

*) Nicht publizierte Versuche.

wird. Über den Magenkörper ziehen in schleichend langsamem Tempo ganz seichte peristaltische Wellen pyloruswärts, die erst in der Gegend des Antrums, der Pars motorica des Magens tief eingreifen und zu eigentlichen Abschnürungen führen. Nach Cannon⁵⁾ wandert z. B. bei der Katze eine peristaltische Welle in 20 Sekunden von der Magenmitte bis zum Pylorus. Das stark vergrößerte Spiegelbild dieser Bewegungen ist in der pathologisch verstärkten Peristaltik bei der Pylorusstenose allgemein bekannt. Selbst in dieser Form ist eine durchschüttelnde, rührende, mischende Wirkung auf den Inhalt nicht wohl vorstellbar; viel weniger noch unter normalen Bedingungen. Eine Reihe von einzelnen Tatsachen macht ein dem Tierversuch ähnliches Verhalten des Inhalts beim Menschen wahrscheinlich: im Leichenmagen findet man häufig neben mehr oder weniger Flüssigkeit grobe, große Gerinnselbrocken. Das Erbrochene ist längere Zeit nach dem Trinken oft auffallend dickbreiig und wasserarm. In beiden Fällen ist jedoch der Verdauungsprozeß pathologisch beeinträchtigt. Auf dem Röntgenschirm fand ich bisweilen das horizontale Niveau des Inhalts beim Bewegen des Kindes verändert. Mit der Schlundsonde erhält man stets als erstes einen Schuß dünner Flüssigkeit, der dickere geronnene Massen nachfolgen. Durch Vor- und Rückwärtsschieben und Drehen der Sonde, sowie durch manuellen Druck auf den Leib lassen sich diese dicken Teile fast in jedem Fall stark vermehren. Weiter ist an die Tatsache zu erinnern, daß es öfter nach langem Spülen des Magens bis zu klar abfließendem Wasser nicht gelingt, den Magen von Milchgerinnseln zu befreien, was nur bei gröberer Beschaffenheit derselben denkbar ist. Wohlmann²⁹⁾ fand auch beim gesunden Brustkind im Ausgeheberten 1—1½ Stunden nach der Mahlzeit „große Milchcoagula“. Endlich verweise ich auf die Befunde Ballins und die meinen beim Magenfistelkind, die beide sicher beweisen, daß prinzipiell der Verlauf der Magenverdauung der Milch bei Tier und Mensch derselbe ist; wie weit graduelle Differenzen bestehen, wie weit solche insbesondere durch die allgemein üblichen Zubereitungsformen der Kindernahrung bedingt sind, ist zurzeit noch eine offene Frage.

Behält man die angeführten Vorgänge im Auge, so wird man in ihnen die Erklärung für manche klinische und klinisch experimentelle Befunde finden. Sie erklären die Inkonstanz der Resultate in bezug auf Säuregehalt und Menge der Eiweißspaltungsprodukte usw., der man bei Schlundsondenaushebungen immer wieder begegnet. Da die komplette Entleerung nur ausnahmsweise gelingt, die bei Probeentnahmen stillschweigend vorausgesetzte gleichmäßige Inhaltsmischung aber nicht existiert, müssen die Werte von allen möglichen Zufälligkeiten beherrscht werden. Selbstverständlich ist es auch falsch, aus der Tatsache, daß auch gegen das Ende der Verdauung der Magen noch ungelöste Gerinnsel enthält, zu schließen, daß er sie nicht zu lösen vermag; vielmehr vollzieht sich eben der Verdauungsprozeß nicht am gesamten Inhalt gleichzeitig. Aus demselben Grunde findet man Pepton im verdauenden Magen schon zu einer Zeit, wo die HCl-Produktion noch nicht ein-

mal hinreicht, die Alkaleszenz der Milch zu überwinden, es wäre irrig, daraus zu schließen, daß das Pepton anders als durch Pepsinsalzsäurewirkung entstehen müsse (Toch²⁸).

3. Zur Frage der physiologischen Bedeutung der Labwirkung.

Der ganze Vorgang der Milchverdauung wird nach alledem durch die Labwirkung und die dadurch ermöglichte Scheidung von Molke und Käse eingreifend beeinflußt; durch sie werden für die Verarbeitung der die peptische Verdauung erfordernden Nahrungsbestandteile eines dünnflüssigen Nahrungsmittels ähnliche Bedingungen geschaffen, wie wir sie für die Verdauung anderer Eiweißsubstanzen als feste Regel kennen gelernt haben. Das Wesentliche des Vorgangs steht in Analogie zu der Beobachtung, die man macht, wenn man einen Duodenalfistelhund während einer Fleischmahlzeit Wasser saufen läßt. Dasselbe mischt sich nicht mit dem Inhalt, sondern der Magen entledigt sich sofort und rasch möglichst der unwillkommenen Flüssigkeitsmengen, um die vorherige Inhaltskonzentration wieder herzustellen. Bis das Wasser entleert ist, sistiert die Entleerung von Eiweißverdauungsprodukten; es erscheint nach Abfluß der ersten Schüsse nicht einmal mehr mit deutlich saurer Reaktion. Die größere Konzentration und die Nichtdurchmischung des zu verarbeitenden Inhalts ist von einleuchtender Zweckmäßigkeit. Hätte der Magen die ungeronnene Milch zu verdauen, so würden ganz erhebliche Zeiten vergehen, bis der durch die Nahrung enorm verdünnte Magensaft nennenswert peptisch wirken könnte. So aber kommen die wirksamen Substanzen nacheinander unverdünnt mit kleinen Fraktionen des Speisebreies in Berührung und können maximal auf sie wirken. Um so einleuchtender erscheint deshalb auch Pawlows¹⁴) Beobachtung, daß die Sekretionskurve des Magensaftes auf Milch erst in der zweiten Verdauungsstunde ihr Maximum erreicht. Erst zu dieser Zeit sind die Bedingungen für seine Wirkung die denkbar vorteilhaftesten.

Die biologische Bedeutung der Labwirkung hat zahlreiche Autoren intensiv beschäftigt. Es erschien zunächst unverständlich, weshalb der Organismus eine in löslicher Form gereichte Nahrung zunächst in grobe unlösliche Partikel verwandelt, um sie dann mühsam von neuem zu lösen. Man hat den Gerinnungsvorgang als nebensächlich und akzidentell betrachten wollen und das Wesen der Labwirkung in einer chemischen Umwandlung des Milcheiweißes, der Plasteinbildung erblicken wollen. Neuere Untersuchungen haben diese Ansicht so sehr untergraben, daß sie zurzeit nur noch schlecht gestützt erscheint, und so ist es beim früheren Stand der Ansichten geblieben, nämlich dem, daß die Mehrzahl der Autoren auf eine Deutung des Phänomens verzichtet. Zum Beispiel sagt Bunge⁴): „Über die physiologische Bedeutung der Labgerinnung ist nichts bekannt“. Abderhalden¹) nennt die Labgerinnung der Milch einen „auffallenden, in seiner Bedeutung noch nicht

aufgeklärten Vorgang“. Cohnheim⁶⁾ spricht von der biologischen Unverständlichkeit der Labwirkung.

Einen merkwürdigen Weg ist die Pädiatrie gegangen. Seit Jahrzehnten führt sie mit allen Mitteln den Kampf gegen das Labferment des Säuglingsmagens, dessen einzige Funktion zahlreiche Autoren in einer Schädigung des Verdauungsaktes zu erblicken scheinen; nach ihnen käme der Säugling am besten ohne Labferment auf die Welt. Jahrelang war die Verhinderung der physiologischen Labwirkung der Inbegriff aller Säuglingsdiätetik. Seit die Lehre vom schwer verdaulichen Kuhcasein gefallen ist, ist ein Hauptargument dieses Vorgehens illusorisch geworden. Die letzten theoretischen Stützen sind nun auch hinfällig. Wir haben gar keinen Grund, die Vorstellung, es könnte die Kuhmilch im Magen so gerinnen wie im Glase, „beinahe erschreckend“ (Scydrowski²¹⁾ zu finden. Richtiger wäre es wohl, die Zweckmäßigkeit eines physiologischen Vorganges, an der zu zweifeln wir keine Veranlassung haben, zu verstehen zu suchen.

Ich glaube, daß man berechtigt ist, in dem dargestellten Verhalten, das uns den ganzen Vorgang der Milchverdauung im Magen erst verständlich macht, die physiologische Bedeutung der Labwirkung zu erblicken.

4. Resorption im Magen.

Zu der Frage der Magenresorption vermögen die Beobachtungen am Fistelhund ebenfalls einen kleinen Beitrag zu liefern.

Die beiden mit Einspritzungen kombinierten Versuche ergaben für N folgende Resultate:

Tabelle 7.

Versuch		Volum	N	Fett
I	Gefüttert	300	1,688	9,3
	Wiedergefunden	368	1,373	9,2
	Bilanz	+ 68	- 0,315	- 0,1
II	Gefüttert	250	1,51	10,2
	Wiedergefunden	612	1,53	9,6
	Bilanz	+ 362	+ 0,02	- 0,6

Im Verhalten der Fettwerte besitzen wir zunächst einen sehr brauchbaren Maßstab für die quantitative Zulänglichkeit der Methodik. Da eine nennenswerte Resorption im Magen nicht stattfindet, die Fettverdauung äußerst gering ist, so beweist ein annähernd quantitatives Wiedererscheinen des Nahrungsfettes, daß Verluste an der Kanüle vorbei nach dem Darm nicht stattgefunden haben. Die Differenz von 0,6 g im Versuch II liegt bei der umständlichen Bearbeitung dieses Versuches innerhalb der Fehlerquellen. Damit möchte ich den Einwand Londons gegen meine Versuche (das zu enge Lumen der verwendeten Kanüle verursachte Verluste in den Darm) widerlegen. Auf seine

weiteren Erörterungen einzugehen, erübrigt sich nach der unwidersprochen gebliebenen Kritik Salaskins⁸⁾. Im Falle I liegt die Tatsache der Resorption als solcher klar; die Zahl 0,316 ist natürlich etwas zu klein. Nicht ohne weiteres läßt sich die Resorption im Falle 2 nachweisen. Hier sind dem Produkt nicht weniger als 362 g Verdauungssekrete beigemischt. Mag man für den N-Gehalt der Sekrete auch die äußersten Minimalzahlen einsetzen, so restiert noch immer ein erhebliches N-Defizit, das auf Resorption im Magen bezogen werden muß.

5. Die Mengen der Verdauungssekrete.

Endlich liefern die Zahlen unserer Versuche noch einige Beiträge zur Kenntnis der Sekretmengen, die die Verdauungsdrüsen bei der Milchverdauung liefern. Exakte, für ungestörte physiologische Verhältnisse geltende Zahlen über diese praktisch gewiß bedeutsame Frage besitzen wir noch kaum.

Wie wir auch die Versuchsbedingungen stellen, so bleiben sie wohl selten ohne Einfluß auf die hierfür erhaltenen Zahlen und man ist, wenn man sich auf spekulative Wahrscheinlichkeitsrechnungen nicht einlassen will, bis auf weiteres darauf angewiesen, sich aus möglichst vielen, unter verschiedenen Bedingungen gewonnenen Zahlen eine ungefähre Vorstellung zu bilden.

Die Speichelmenge konnte für den Menschen in einem Fall mit 5 ccm auf 100 g Milch angegeben werden. Sie mag bei dem langsamer trinkenden Hunde größer sein.

Die Magensaftmengen müssen in der Norm sehr erhebliche sein. Moritz erhielt beim Fistelhund auf 350 g Milch in 3 Stunden 478 g Entleertes. Andere Zahlen für die Sekretion auf Milch sind mir nicht bekannt. Ich fand bei einfachem ungehinderten Ausfließenlassen aus der Fistel:

Tabelle 8.

Versuch	Milchmenge	Zeit	Produkt	Sekrete
1	300 ccm	45 Min.	368 g	68 g
2	300 „	60 „	440 „	140 „
3	250 „	1 ¹ / ₄ Std.	350 „	100 „
4	250 „	1 ³ / ₄ „	360 „	110 „

Die Verweilzeit im Magen ist auf die Menge des Entleerten von größtem Einfluß. Überlegt man, daß die normale Verweilzeit für die verwendeten Milchmengen je nach ihrer Zusammensetzung (s. unten) zwei- bis viermal so groß ist, und berücksichtigt, daß die Sekretionskurve für Magensaft bei Milchnahrung erst in der zweiten oder dritten Stunde das Maximum erreicht, um dann langsam abzusinken, so wird man die Menge des Magensaftes nahezu der der verfütterten Milch gleich schätzen dürfen. Die kombinierten Versuche zeigen, daß dies kaum zu hoch gegriffen ist:

Tabelle 9.

Versuch	Milchmenge	Zeit	Produkt	Sekrete
a	300 ccm	3½ Std.	579 g	279 g
b	250 „	4 „	612 g	362 g

Beide Versuche sind gegenüber der Norm abgekürzt. Es darf aber nicht die gesamte Sekretmenge auf Magensaft (und Speichel) bezogen werden. Bei den Versuchen der ersten Reihe (Tab. 8) macht man damit keinen großen Fehler. Wo kein Verdauungsprodukt den Darm betritt, ist die Absonderung von Pankreassaft und Galle nicht erheblich. Beide mischen sich gelegentlich tropfenweise bei, so daß das Produkt immer gelblich gefärbt ist. Anders in den Versuchen unter Tabelle 9 mit Einspritzungen ins Duodenum. Die Einspritzungen bewirken nicht nur den Pylorusschluß, sondern in deutlichster Weise auch die reflektorische Erregung der Pankreas- und Gallensekretion. Und zwar ist dies für die Galle in viel höherem Maße der Fall als beispielsweise bei der Verdauung von fettfreiem Fleisch. Nach eingetretenem Pyloruschluß sieht man nach 1—2 Minuten farblos und klar alkalischen Bauchspeichel abtropfen; bald darauf erfolgt in 2—3 Güssen die Entleerung ganz erheblicher Gallenmengen, die bisweilen geradezu unter Druck hervorsprudeln. Im Versuch b wurde zeitweilig versucht, solche größeren reinen Gallenschüsse an der Fistel abzufangen. Immerhin muß ein größeres Quantum Galle in Rechnung gestellt werden, das abzuschätzen nicht möglich ist. Interessant genug sind die Zahlen für die Gesamtmenge auch so noch, denn nach gleichem Maßstabe würde z. B. ein Säugling zu Ende des ersten Lebensjahres zur Verdauung des Tagesquantums von 1 l Milch 1½ l Verdauungsssekrete sezernieren und wieder rückresorbieren; das hieße also seine gesamte Blutflüssigkeit zweimal den Kreislauf durch den Darm machen lassen.

6. Dauer der Magenverdauung.

Von weiteren, die Magenverdauung betreffenden Fragen ist die nach der Dauer der Magenverdauung in mehrfacher Hinsicht von besonderem Interesse. Zunächst überrascht nach den Erfahrungen beim Menschen die lange Dauer der Milchverdauung beim Hunde. Die Verdauungszeit mag beim Fistelhunde gegen die Norm verlängert sein; im allgemeinen dauert sie bei 200 g Milch 4 bis 5 Stunden. Aber es interessieren uns hier weniger die absoluten Werte, als vielmehr ihre Beeinflussung durch verschiedene Faktoren. In Gemeinschaft mit H. Bogen habe ich eine große Anzahl Versuche in der Richtung dieser Fragen angestellt.²⁷⁾ Sie sind zum Teil von vorwiegend klinischem Interesse und sollen hier nur in kurzem Auszuge referiert werden.

Methodik: a) Versuche am Hund. Duodenalfistelhunde erhalten die Versuchsnahrung und werden gegen das voraussichtliche Ende der Magenentleerung im Gestell aufgestellt. In Pausen von je 15 Minuten

wird die Fistel geöffnet, und wenn schußweise saure Entleerungen noch

516 Ludwig Tobler: Über die Verdauung der Milch im Magen.

Vom Gelösten waren:

durch Phosphorwolframsäure ausfällbar	0,080 g = 73,7 ^o / _o ,
„ „ „ nicht „	0,029 g = 26,3 ^o / _o .

8. Zum Verhalten der Milch im Darm.

Einige Beobachtungen über das Verhalten der Milch im Darne mögen hier angefügt werden. Bei während der Milchverdauung getöteten Katzen und Hunden findet man zunächst den ganzen Dünndarm relativ wenig gefüllt. Als weitere Bestätigung des Frühergesagten findet man in der oberen Darmhälfte fast niemals makroskopisch erkennbare Reste von Milchgerinnseln. Das Duodenum enthält nur kleine, zu reichlichen Benetzung eben ausreichende Mengen dünner, homogener, stark saurer Flüssigkeit. Die saure Reaktion gegen Lackmus erstreckt sich allmählich abnehmend bis über die Mitte der Dünndarmlänge. Nach Matthes und Marquardsen könnte dieselbe durch Kohlensäure bedingt sein und wäre alsdann der tryptischen Verdauung und Fettemulgierung nicht hinderlich. Im weiteren Verlauf des Dünndarms ist der Inhalt durch Galle stark gelb verfärbt. Noch weiter unten (Ileum) werden die Flüssigkeitsansammlungen etwas größer, so daß sie leicht ausgießbar sind. Je mehr man sich dem Dickdarm nähert, um so mehr beginnen gelblich-bräunliche, dem Milchkot ähnliche, aber ganz feine, weiche Gerinnsel aufzutreten. Hinter der Ileocöcalklappe ist das Bild plötzlich verändert: der Dickdarm ist mit braungelben, stinkenden, dickbreiigen Fäcesmengen angefüllt. Es hat den Anschein, als ob bei Milchnahrung die Fäcesbildungen im unteren Teile des Dünndarms durch gewisse physikalisch-chemische Vorgänge aus vorwiegend dünnflüssigem, gelöstem Inhalt durch Ausfällung erfolgte.

Erläuterung der Abbildungen auf Tafel I siehe folgende Seite.

indem bei ersteren eine Verzögerung, bei letzteren eine weitere relative Beschleunigung eintritt.

7. Chemische Qualitäten des Magenverdauungsproduktes.

Im ausgeheberten Mageninhalt gesunder und kranker, natürlich und künstlich genährter Säuglinge konnten Toch²⁸⁾ und Langstein¹⁰⁾ regelmäßig Pepsin nachweisen. Über die quantitative Zusammensetzung des Endproduktes der Magenverdauung läßt sich auf diesem Wege nichts eruieren.

Wir haben oben gesehen, daß im Tierversuch bei normalem Entleerungsrhythmus die überwiegende Menge des Milchcaseins in gelöster Form den Darm betritt. Um sich exaktere Zahlenwerte für den Abbaugrad der Eiweißkörper zu verschaffen, gab es zwei Möglichkeiten. Zunächst die Methodik, nach welcher ich früher die Eiweißverdauung bei Fleisch untersuchte. Wegen ihrer Umständlichkeit und für die Versuchstiere langen Dauer wurde davon Abstand genommen. Untersucht wurde dagegen in einem Falle das durch die offene Duodenalfistel nach Gabe von 300 g Milch unbeeinflusst ablaufende Verdauungsprodukt.

Tabelle 11.

	Menge g	Fett g	N g
Verfüttert . . .	300	9,3	1,688
Wiedergefunden	368	9,2	1,373
davon war gelöst			1,120 g
ungelöst			0,253 „
im Gelösten Albumosen . .			0,414 „
durch Phosphorwolframsäure ausfällbar (Peptide) . .			1,080 „
nicht Eiweiß N			0,040 „

Auf andere Weise hat Bogen*) die Frage zu lösen versucht. Er entnahm bei einem Fistelhunde während der ganzen Verdauungszeit in viertelstündlichen Pausen Proben von je drei aufeinander folgenden Schüssen. Auf diese Weise wird die Verdauungszeit nur wenig abgekürzt, und man erhält, wenn auch nicht völlig richtige, so doch Minimalprozentzahlen. Bogen fand Folgendes:

Verfüttert wurden 200 ccm entrahmte Milch vom N-Gehalt 1,142 g (0,571 %); aufgefangen wurden während der 5stündigen Verdauungszeit Stichproben im Betrage von 49,7 ccm und einem N-Gehalt von 0,155 g.

Davon waren:

gelöst	0,109 g = 70,2%
ungelöst	0,046 g = 29,8%

*) Nicht publizierter Versuch.

Vom Gelösten waren:

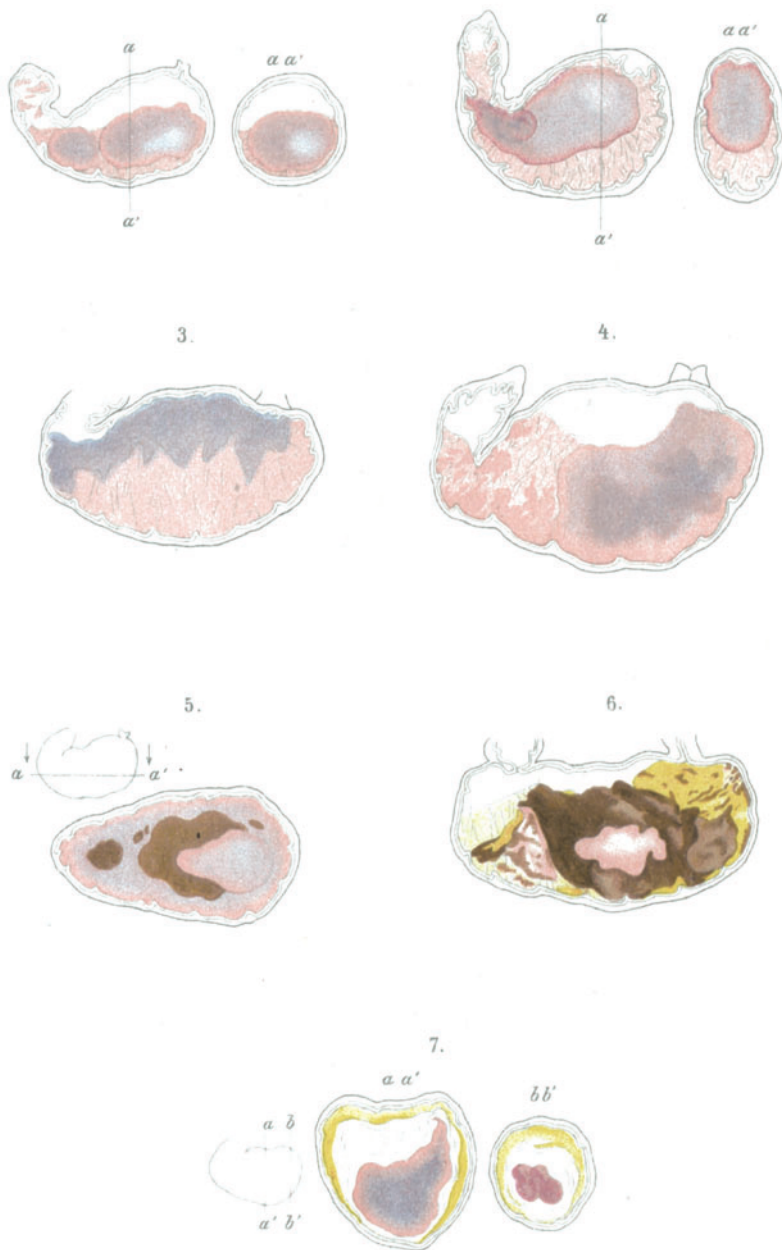
durch Phosphorwolframsäure ausfällbar	0,080 g = 73,7%
„ „ nicht „	0,029 g = 26,3%

8. Zum Verhalten der Milch im Darm.

Einige Beobachtungen über das Verhalten der Milch im Darne mögen hier angefügt werden. Bei während der Milchverdauung getöteten Katzen und Hunden findet man zunächst den ganzen Dünndarm relativ wenig gefüllt. Als weitere Bestätigung des Frühergesagten findet man in der oberen Darmhälfte fast niemals makroskopisch erkennbare Reste von Milchgerinnseln. Das Duodenum enthält nur kleine, zu reichlichen Benetzung eben ausreichende Mengen dünner, homogener, stark saurer Flüssigkeit. Die saure Reaktion gegen Lackmus erstreckt sich allmählich abnehmend bis über die Mitte der Dünndarmlänge. Nach Matthes und Marquardsen könnte dieselbe durch Kohlensäure bedingt sein und wäre alsdann der tryptischen Verdauung und Fettemulgierung nicht hinderlich. Im weiteren Verlauf des Dünndarms ist der Inhalt durch Galle stark gelb verfärbt. Noch weiter unten (Ileum) werden die Flüssigkeitsansammlungen etwas größer, so daß sie leicht ausgießbar sind. Je mehr man sich dem Dickdarm nähert, um so mehr beginnen gelblich-bräunliche, dem Milchkot ähnliche, aber ganz feine, weiche Gerinnsel aufzutreten. Hinter der Ileocöcalklappe ist das Bild plötzlich verändert: der Dickdarm ist mit braungelben, stinkenden, dickbreiigen Fäcesmengen angefüllt. Es hat den Anschein, als ob bei Milchnahrung die Fäcesbildungen im unteren Teile des Dünndarms durch gewisse physikalisch-chemische Vorgänge aus vorwiegend dünnflüssigem, gelöstem Inhalt durch Ausfällung erfolgte.

Erläuterung der Abbildungen auf Tafel I siehe folgende Seite.

Tobler, Über die Verdauung der Milch im Magen.



Die Abbildungen sind in 1/2 natürlicher Größe ausgeführt.

Erläuterung der Abbildungen auf Tafel I.

Die Bilder sind teils nach direkter Skizze am frischen Gefrierschnitt, teils nach Photographien angefertigt. Die Darstellung ist möglichst wenig schematisch. Die Farbenkontraste sind da, wo es nicht gelang, stark gefärbte Milch zu verfüttern, etwas verstärkt. Versuchstiere durchweg Katzen.

Die Mägen sind im frischen Zustande meist beträchtlich größer und enthalten mehr Gas. In der Kälte kontrahieren sie sich stark, die Luft entweicht; dadurch können Verlagerungen und Verschiebungen von Inhaltsteilen bedingt sein. Wir sind nicht imstande, alle Einzelheiten der Bilder zu deuten.

Abb. 1. Längs- und Querschnitt (*a a'*), 4 Stunden nach Aufnahme von 100 ccm Kuhmilch mit Lackmus. Fettgehalt 2,8%. Inhaltsmenge 17 g. Zwei größere Gerinnungskerne. Die weißlichen Stellen vermutlich Speichelbeimengung.

Abb. 2. Längs- und Querschnitt (*a a'*), 3 Stunden nach 100 ccm Kuhmilch mit Lackmus. Fettgehalt 2,9%. Inhaltsmenge 17 g. Einstülpung eines besonders kompakten, rings angesäuerten Kerns in das große Coagulum; viel Verdauungsprodukt.

Abb. 3. Längsschnitt, $\frac{3}{4}$ Stunden nach 100 ccm Frauenmilch mit Lackmus. Fettgehalt 2,2%. Inhaltsmenge 81 g.

Abb. 4. Längsschnitt, 2 Stunden nach 150 ccm gekochter Kuhmilch mit Lackmus; ziemlich dünner Mageninhalt.

Abb. 5. Horizontalschnitt (*a a'*), nach 1 Stunde. Gefüttert: 70 ccm Milch mit Lackmus, 40 ccm Milch mit Schokolade, 50 ccm Milch mit Lackmus in Intervallen von je 20 Minuten. Fett: 3,4%. Magenrest 133 g. Die erste Portion bildet einen zentralen Kern, die zweite zwei getrennte Felder, die ganz von der dritten umfaßt sind.

Abb. 6. Längsschnitt, nach 1 $\frac{1}{4}$ Stunden getötet. Hat erhalten: 70 ccm Lackmusmilch, nach 20 Min. 40 ccm Schokolade, nach 25 Minuten 40 ccm Milch mit Safran. Die erste Portion bildet einen zentralen Kern, der an der Peripherie angesäuert ist, die letzte Portion ist überall wandständig, pyloruswärts die (hellgelbe) Molke, im Fundus die Hauptmenge des Coagulums.

Abb. 7. Querschnitte (*a a'*) (*b b'*) durch Corpus und Fundus. Getötet nach 5 $\frac{1}{2}$ Stunden. Hat erhalten: 80 ccm Lackmusmilch, dann nach 1 Stunde 30 ccm weiße Milch, dann in je halbstündlichen Pausen 3 \times 20, 5 \times 30 ccm weiße Milch; zuletzt 39 ccm gelbe Milch. Die erste Portion bildet zentralen Kern, der von dem folgenden eingehüllt ist; stellenweise deutliche Schichtung; die letzte Portion rings herum wandständig.

XV. Die Therapie der Tabes dorsalis mit besonderer Berücksichtigung der Übungstherapie.

Von

Frenkel-Heiden-Berlin.

Literatur.

In Bezug auf die ältere Literatur sei auf den Artikel „Tabes“ in der Eulenburgschen Realenzyklopädie verwiesen.

1. Anrep, Studien über Tonus und Elastizität der Muskeln. Pflügers Arch. f. Physiologie, 21.
2. Bechterew, Die Bedeutung der Frenkelschen Methode bei Behandlung von Tabes dorsalis. Neurolog. Zentralbl. 1894, Nr. 18.
3. Bélugou, Traitement mécanique de l'ataxie. Arch. génér. de méd. 1896, février.
4. Bethmann, Frenkels treatment of ataxia by means of exercise. The journal of the american medical association. Chicago 1897, january 2.
5. Block, Les troubles de la marche dans les maladies nerveuses. Paris.
6. Collins, Tabes dorsalis, a study of 140 cases of locomotor ataxia. Med. News 1903, jan. 3, march 7 and 14, June 13 and 20.
7. — The prognosis of tabes: an analysis of 140 cases of locomotor ataxia, Ibidem 1903, S. 389.
8. Determann, Bemerkungen zur Frühdiagnose und Frühbehandlung der Tabes dorsalis als einer „Aufbrauchkrankheit“. Deutsche med. Wochenschr. 1905, S. 532.
9. — Die Diagnose und die Allgemeinbehandlung der Frühzustände der Tabes dorsalis. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiet der Nerven- und Geisteskrankheiten, 5, 1904, Heft 2 u. 3.
10. Donadien-Lavit, Du traitement mercuriel intensif dans le tabes spécifique. Montpell. méd. 1904, 24 avril.
11. Duchenne, Physiologie des mouvements. 1885.
12. Edinger, Einiges über das Wesen und Behandlung der Tabes. Verhandl. des 16. Kongresses f. innere Med., Wiesbaden.
13. Eisenmann, Die Bewegungsataxie. Wien 1863.
14. Erb, Die Therapie der Tabes vor dem 12. internationalen medizinischen Kongreß Moskau. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 11.
15. — Die Therapie der Tabes. Sammlung klin. Vorträge 1896, Nr. 150.
16. — Zur Lehre von der spinalen Ataxie. Neurol. Zentralbl. 1885, Nr. 2.
17. Eulenburg, Über Bewegungstherapie bei Gehirn- und Rückenmarkskrankheiten. Veröffentlichung der Huffenlandschen Gesellschaft in Berlin, 1897, S. 78.
18. — Wesen und Pathologie der Tabes. Wiener med. Wochenschr. 1906, Nr. 31.
19. Faure, Traitement des tabétiques par la méthode de rééducation méthode de Frenkel. Presse méd. 1897, Nr. 102.

20. Ferrier, Tabes dorsalis. The Lancet 1906, S. 881, 951, 1017.
21. Foerster, Die Physiologie und Pathologie der Koordination. Jena 1902.
22. Frank, Kunstfehler in der Übungstherapie der Tabes und ihre Folgen. Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 42.
23. Frenkel, Die Therapie ataktischer Bewegungsstörungen. Münch. med. Wochenschr. 1890, Nr. 52.
24. — Fehlen des Ermüdungsgefühles bei einem Tabiker. Neurol. Zentralbl. 1893, Nr. 13.
25. — Die Behandlung der Ataxie der oberen Extremitäten. Zeitschr. f. klin. Med., 23, 1895, Heft 1 u. 2.
26. — et Faure, Les attitudes anormales spontanées ou provoquées dans le tabes dorsal sans arthropathies. Iconographie de la Salpêtrière 1896.
27. — Ergebnisse und Grundsätze der Übungstherapie bei der tabischen Ataxie. Deutsche med. Wochenschr. 1896, Nr. 51.
28. — De „l'exercice cérébral“ appliqué au traitement de certains troubles moteurs. Semaine méd. 1896, Nr. 16.
29. — und Foerster, Arch. f. Psych., 33, Heft 1 u. 2.
30. — Über Muskelschlaffheit (Hypotonie) bei der Tabes dorsalis. Neurol. Zentralbl. 1896, Nr. 8.
31. — Die Ursachen der Ataxie bei der Tabes dorsalis. Neurol. Zentralbl. 1897, Nr. 15 u. 16.
32. — Die Behandlung der tabischen Ataxie durch Wiedereinübung der Koordination. XII^e Congrès internationale Moscou 1897.
33. — Meine Methode der Behandlung der Ataxie durch Wiedereinübung der Koordination. Wiener klin. Wochenschr. 1897.
34. — De l'hypotonie musculaire dans le tabes. Presse méd. 1898, Nr. 60.
35. — Bemerkungen zur Übungstherapie der tabischen Ataxie. Therap. Monatshefte, Juli 1899.
36. Frenkel-Heiden, Die mechanische Behandlung der Nervenkrankheiten. Zeitschr. f. ärztliche Fortbildung 1907, Nr. 4.
37. — Behandlung der tabischen Ataxie. Leipzig 1900.
38. — Verhandlungen des internationalen Kongresses für physikalische Therapie. Rom 1907.
39. — Grundsätze der Übungstherapie bei Tabes. Berliner klin. Wochenschr. 1905, Nr. 23.
40. Gad, Ein Beitrag zur Kenntnis der Bewegungen der Tränenflüssigkeit und der Augenlider des Menschen. Beiträge zur Physiologie, Festschrift für A. Fick. Braunschweig 1899.
41. Gluck, Ujabb fizikai gyógyesközök és gyögmödök. Budapest 1899.
42. Goldscheider, Anleitung zur Übungsbehandlung der Ataxie. Leipzig 1899.
43. — Über Bewegungstherapie bei Erkrankungen des Nervensystems. Deutsche med. Wochenschr. 1898, Nr. 4 u. 5.
44. Grasset, Rapport sur la traitement du tabes. XX^e Congrès internat. de méd. 1897, Montpellier 1897.
45. Graupner, Die Behandlung der Gangstörungen bei Tabes vermittels der Übungstherapie. Allg. med. Zentralzeitung 1898, Nr. 38.
46. — Hilfsmittel zur Behandlung der Ataxie vermittels kompensierender Muskelübungen. Zeitschr. f. prakt. Ärzte 1896.
47. — Über einen Hilfsapparat zur kompensatorischen Therapie bei Störungen des Gangmechanismus. Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 20.
48. Grebner, Quelques remarques sur l'usage des appareils orthopédiques dans les traitements du tabes. Revue neurol. 1897, Nr. 19.
49. — Le traitement de l'ataxie tabétique par la rééducation des muscles. Béziers 1897.
50. Haenel, Dresden, Eine typische Form der ataktischen Gehstörung. Neurol. Zentralbl. 1907, Nr. 22.
51. Hering, Über zentripetale Ataxie beim Menschen und beim Affen. Neurol. Zentralbl. 1897, Nr. 23.

52. Hirschberg, La méthode Frenkel au Congrès de Moscou. Progrès méd. 1897, Nr. 52.
53. — Traitement mécanique de l'ataxie locomotrice. Bull. génér. de Thérap. 1893, 30 janvier.
54. — Traitement de l'ataxie dans le tabes par la rééducation des mouvements. Arch. de Neurol. 1896, Nr. 9 et 11.
55. — Traitement symptomatique du tabes dorsalis. La méd. orientale, Paris 1898, Nr. 3.
56. Hornemann, Über die Behandlung von tabischer Ataxie. Ugeskrift for Laeger 1905, Nr. 52, S. 1225.
57. Jacob, Über die kompensatorische Übungstherapie bei der Tabes dorsalis. Deutsche med. Wochenschr. 1898, Nr. 8—10.
58. Jendrassik, Zur Lehre vom Muskeltonus. Neurol. Zentralbl. 1896, Nr. 17.
59. Laqueur, Zur hydrotherapeutischen Behandlung der Tabes dorsalis. Berliner klin. Wochenschr. 1906, Nr. 44.
60. Leclerc, Les traitements actuels du tabes. Paris 1899.
61. Leredde, La nature syphilitique et la curabilité du tabes et de la paralysie générale. Paris 1903.
62. — La question des doses de mercure et du traitement du tabes et de la paralysie générale. Bull. thérap. 23; 1903, S. 1.
63. Leyden, Die Behandlung der Tabes. Berl. klin. Wochenschr. 1892, Nr. 17, 18.
64. — und Goldscheider, Die Erkrankungen des Rückenmarks. 1, S. 196, 2, S. 589.
65. — und Jacob, Bericht über die Anwendung der physikalischen Heilmethode auf der internationalen medizinischen Klinik und Poliklinik. Berlin, Charité-Annalen, 23. Jahrg.
66. Luciani, Das Kleinhirn. (Ergeb. der Physiologie von Asher-Spiro 1904.)
67. Minor, Osnovi letchenja tabefitscheskoj ataxii po Frenkeliu. Moscou 1899.
68. Millant, Parésie et crises vésicales préataxiques traitées par l'électricité. Progrès méd., 19, 1904, Nr. 15.
69. Möbius, Neuere Beobachtungen über die Tabes. Sep.-Abdruck aus Schmidts Jahrb., 265, S. 81.
70. Munch-Petersen, Die Übungstherapie Frenkels und die allgemeine Anwendung des Übungsprinzips bei Krankheitsbehandlungen. Hospitalstidende 1904, Nr. 44.
71. Muskens, Muskeltonus und Sehnenphänomene. Neurol. Zentralbl. 1899, Nr. 23.
72. Nageotte, Tabes et paralysie générale. Paris 1893.
73. Raymond, La rééducation des muscles dans l'ataxie. Revue internat. de Therap. 1896, Nr. 4 et 5.
74. — Lecons sur les maladies nerveuses. 1897, Paris, Doin.
75. Richer, De la station et de la marche chez les myopathiques. Iconographie de la Salpêtrière.
76. Riche et Ménard, Traitement de l'ataxie des tabétiques par la rééducation des mouvements. Presse méd. 1900, Nr. 3.
77. — De la forme du corps en mouvement. Iconographie de la Salpêtrière.
78. Rubens Hirschberg, Verhandlungen des französischen Neurologenkongresses in Lausanne 1907.
79. Rumpf, Sensibilitätsstörungen und Ataxie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1889.
80. — Vorstellung von gebesserten Tabesfällen. Ärztl. Verein in Hamburg, 1897, 2. März.
81. Schittenhelm, Zur Ätiologie der Tabes mit besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Trauma und Tabes. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., 24, 1904, Heft 5 u. 6.
82. — Tabes incipiens und Syphilis cerebrospinalis. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 45.

83. Schuster P., Hat die Hg-Behandlung des Syphilis Einfluß auf das Zustandekommen metaryphilitischer Nervenkrankheiten. Deutsch med. Wochenschr. 1907, Nr. 50.
84. Senator, Über die Behandlung der Tabes dorsalis. Zeitschr. f. prakt. Ärzte 1898, Nr. 8.
85. Sembritzki, Deutsche med. Wochenschr. 1898.
86. Sureau, De l'hypotonie musculaire dans le tabes. Paris 1898.
87. Tobias und Kindler, Die physikalische Behandlung der Tabes dorsalis. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Nr. 9.
88. Vierordt, Das Gehen des Menschen. Tübingen 1881.
89. Vorstadter, Über einige neue Übungsarten zur präzisen und systematischen Bewegungstherapie der tabischen Koordinationsstörungen. Zeitschr. f. diätetische u. physikalische Therapie, 3, 1899, Heft 6.
90. Weißembach, La rééducation de mouvement dans le tabes. Revue méd. de la Suisse romande 1897, Nr. 2.
91. Young, The treatment of tabes in the preataxic stage. New York med. journ. 1906, S. 22.
92. Zeuner, Treatment of locomotor. ataxia by systematic exercises. A paper read before the american medical association, Cincinnati, june 1898.
93. Ziemßen, Die Heilung der Tabes. Die Heilkunde 1904, S. 199.
94. Zypkin, Zur Behandlung interstitieller Erkrankungen von Tabes dorsalis und Myelitis chronica. Wiener klin. Wochenschr. 1905, Nr. 33.

Die Geschichte der Tabestherapie ist typisch für die Geschichte der Therapie aller chronischen organischen Nervenkrankheiten. Seit der Zeit, da Duchenne von Boulogne die Tabes von anderen mit Bewegungsstörungen einhergehenden chronischen Krankheiten an ihren Kardinalsymptomen, der Koordinationsstörung und der Sensibilitätsstörung, im wesentlichen abgegrenzt hat, ist die Anzahl der gegen diese Krankheit empfohlenen Mittel und Kuren eine stetig wachsende geworden, ein untrügliches Zeichen dafür, daß keines der empfohlenen Mittel eine Heilung der Krankheit herbeizuführen imstande ist. Denn der Umfang der Geschichte der Behandlung einer Krankheit steht im umgekehrten Verhältnis zu der Heilbarkeit derselben. Die Anwendungsweise des Chinins gegen die Malaria, des Quecksilbers gegen die Lues ist in wenigen Sätzen zu beschreiben. Meinungsverschiedenheiten in bezug auf die Dosierung und Anwendungsweise werden kaum in diesen Fällen eines großen Aufwandes von Gründen und Gegen Gründen bedürfen. Wie ganz anders ist die Sachlage bei denjenigen chronischen Krankheiten, bei denen die altherwürdige Vorstellung von der Identität der Behandlung und Heilung sich vollständig verloren hat, so vollständig, daß dem Lernenden, dem Arzt, das Traurige, ja Entwürdigende dieses Zustandes kaum mehr ins Bewußtsein tritt.

Ganz besonders sind es die chronischen organischen Krankheiten, bei denen die Behandlung und die Heilung sozusagen nichts miteinander zu tun haben, und unter ihnen nimmt die Tabes mit ihrer wechselnden mannigfaltigen Symptomatologie, die sich auf alle Organe erstrecken kann, mit ihrem langdauernden Verlaufe die erste Stelle ein. So umfaßt denn die Therapie derselben eine kaum mehr zu zählende Anzahl von einzelnen Arbeiten, Vorschlägen, Medikamenten,

Kuren, diätetischen Maßregeln usw. als Beweis, daß sie bisher als unheilbar angesehen werden muß.

I.

Selbstverständlich haben ätiologische Gesichtspunkte für die Therapie die allergrößte Bedeutung. Für die Tabes wurde zum erstenmal eine ernsthafte, der Kritik standhaltende ätiologische Anschauung bekannt, als Fournier und nach ihm Erb mit ihrer Autorität und ihrer großen Erfahrung den Zusammenhang von Tabes und Lues feststellten. Quecksilber und Jod sind seit jener Zeit wohl bei der allergrößten Mehrzahl der in Behandlung kommenden Tabeskranken angewandt worden. Erb und Fournier bewiesen den Zusammenhang von Tabes und Lues durch die in großen Zahlen gegebene Statistik, ohne daß die inneren Beziehungen dieser beiden Erkrankungen klargestellt werden konnten.

Die Einwendungen gegen diesen Zusammenhang, der einfach so formuliert werden kann, daß die meisten der Tabeskranken früher Lues durchgemacht haben, selbst solche Einwendungen die von autoritativer Seite auftraten, konnten vor der überwältigenden Macht der Zahlen nicht bestehen. Wenn man aus der Tatsache, daß kaum ein Tabeskranker zu finden ist, der nicht antiluetisch behandelt worden wäre, Schlüsse ziehen darf, so sind diese Einwendungen wohl ziemlich verstummt. Wahrscheinlich hat die Statistik in diesem Falle nicht zu viel, sondern zu wenig bewiesen. Denn je sorgfältiger die Anamnese verfolgt und kontrolliert werden kann, je mehr dieselbe durch eifriges Nachforschen bei den Hausärzten, Familienmitgliedern, Krankenanstalten vervollständigt werden kann, um so rapider steigern sich die Zahlen, welche für diesen Zusammenhang Zeugnis ablegen. Hierzu kommt noch, daß die ätiologische Bedeutung von Erkältungen, starken Strapazen, Unfällen um so unbedeutender, ja unwahrscheinlicher wird, je genauer der Verlauf der Krankheit erforscht wird. Einwandfreie Beobachtungen in dieser Hinsicht sind wohl überhaupt nicht bekannt. Eine Anzahl von verdächtigen Fällen konnte dadurch aufgeklärt werden, daß sich herausstellte, daß diese Ereignisse nicht als Ursachen für die Erkrankung, sondern nur für das stärkere Einsetzen manifester Symptome verantwortlich zu machen waren. Diese über rund 3000 Fälle sich erstreckende Erfahrung, von denen einige hundert Fälle mit großer Mühe im Einzelnen verfolgt worden sind, führte uns zu der inneren Überzeugung, daß es für die echte Tabes eine andere Ätiologie als die luetische nicht gibt. Daß sich aber darum der therapeutische Wert von Quecksilber- und Jodkuren im Lauf der Jahre besonders befestigt hätte, läßt sich nicht behaupten. Eklatante Erfolge, die sich auch nur annähernd vergleichen ließen mit den Erfolgen dieser Behandlungsweise bei der ordinären Lues, sind nicht vorhanden, und sie werden um so weniger der Kritik standhalten, je mehr die Erfahrung Tabesfälle erkennen lehrt, in denen spontane, mehr oder minder lange Zeit dauernde Besserungen den klassischen Verlauf modifizieren.

Es scheint überdies, als ob für die unzweifelhaften und nie bestrittenenluetischen Erkrankungen des Nervensystems: für dieluetische cerebro-spinale Meningitis, für dieluetische Myelitis usw. dertherapeutische Effekt der antiluetischen Behandlung überschätzt zu werden pflegt. Denn sehr erhebliche, sogleich eintretende Besserungen oder Heilungen sind doch recht seltene Ereignisse, während andererseits bei unzweifelhaftluetischen Meningitiden trotz strengster, jahrelang wiederholter antiluetischer Kuren vielfach auch nicht für eine kurze Spanne Zeit der ungünstige Verlauf aufgehalten werden konnte. Trotz der wenig ermutigenden Erfolge der Quecksilbertherapie wird sich indes wohl jeder Arzt unter gewissen Voraussetzungen zu einer solchen entschließen müssen, weil andere der Kausalindikation gerecht werdende Maßnahmen unbekannt sind, und weil mit Überlegung und Vorsicht angewandte Quecksilberkuren wahrscheinlich keine Gefahren bieten; so würde angesichts eines sich zusehends verschlechternden Falles, bei dem eine derartige Kur entweder gar nicht oder nur vor vielen Jahren oder in unzureichendem Maße angewandt worden ist, die Verordnung einer antiluetischen Behandlung nicht zu vermeiden sein. Man müßte denn zu den fanatischen Leugnern des Zusammenhanges zwischen Tabes und Lues gehören. Natürlich ist bei einer Therapie, deren Wirksamkeit überhaupt zweifelhaft ist, auch die Methode der Anwendung, die Dosierung, die Dauer der Behandlung usw. schwankend und unentschieden, und die Methoden der Applikation des Quecksilbers, man könnte sagen die Moden, wechseln von Jahr zu Jahr, seitdem die klassische Einreibung, sicherlich mehr aus äußeren Gründen, so gut wie verlassen ist.

Eine Entscheidung über die beste Anwendungsweise ist erschwert, weil das Schicksal des in den Organismus eingeführten Quecksilbers nicht genügend bekannt ist. Eine Zeitlang wurden die unlöslichen Quecksilbersalze, tief in die Muskulatur eingespritzt, bevorzugt infolge der Vorstellung, daß sie, nur langsam in lösliche und resorbierbare Verbindungen übergehend und länger in dem Körper verbleibend, ihre Wirksamkeit besser als die löslichen entfalten können. So wurde vor einem Jahrzehnt in Frankreich, wo die Injektionskur überhaupt zuerst allgemeine Verbreitung fand, Kalomel und eine Ölemulsion von metallischem Quecksilber fast ausschließlich benutzt. Jetzt ist diese Anwendungsweise wohl ziemlich verlassen, mit Recht. Die unkontrollierbare Anhäufung von Quecksilberdepots und die eintretende gelegentliche plötzliche Resorption größerer Mengen hatte manchmal lebensgefährliche Vergiftungserscheinungen zur Folge. Als Beispiel sei ein Fall erwähnt, bei dem eine wochenlang fortgesetzte Injektion von huile grise scheinbar gut ertragen wurde, als plötzlich äußerst stürmische gefahrdrohende Vergiftungserscheinungen auftraten, welche erst mit Eröffnung eines tief in der Glutealmuskulatur liegenden, mit metallischem Quecksilber gefüllten Abscesses nachließen. Überdies scheint die langsame Resorption bzw. Ausscheidung für alle Quecksilbersalze die Regel zu sein. Meist findet sich in den ersten Tagen nichts in den Ausscheidungen.

Ob die kürzlich nachgewiesene äußerst langsame, sich über viele Monate erstreckende Ausscheidung des Quecksilbers nach Aufhören der Kur als Regel zu betrachten ist, steht noch dahin. Sicher ist es, daß es Fälle gibt, bei denen einige Wochen nach Aufhören der Behandlung Quecksilber nicht mehr nachweisbar gewesen ist. Man wendet jetzt lösliche Salze an, und zwar besonders das salicylsaure oder benzoesaure etwa in folgender Formel:

Hydrarg. salicyl.	1,0
Ap. destill.	25,0
Natr. chlor.	1,0

2—10 Striche einzuspritzen.

Besonders begeisterte Anhänger, wie z. B. Leredde, wenden bis zu 0,06 dieses Salzes täglich an unter Kontrolle der Nierentätigkeit, wegen der Gefahr der Albuminurie. Ein guter Gedanke dieses Autors, der, wie der Titel seines Buches besagt, Heilungen von dieser Therapie erwartet, die er allerdings nirgends strikte bewiesen hat, war es, auf die gründliche Instandsetzung der Zähne vor Beginn der Kur zu dringen. Er beginnt die Behandlung erst, sobald der Zahnarzt erklärt, daß der Mund des Patienten vollständig in Ordnung ist. Die Erfahrung lehrt, daß in der Tat bei strikter Befolgung dieser Vorsichtsmaßregel erhebliche Munderscheinungen bei Beachtung der gewöhnlichen Reinlichkeit nicht vorkommen. Komplikationen lokaler Natur werden bei Anwendung löslicher Salze nicht zu befürchten sein. Das Mittel ist an sich stark aseptisch. Es bilden sich in der Tiefe der Muskulatur harte Knoten, welche verhältnismäßig rasch resorbiert werden. An manchen Kurorten, wie in Aachen und in dem harmloser klingenden, aber wegen seiner Quecksilberkuren schon berühmten Wiesbaden, werden noch hauptsächlich Einreibungen verordnet, und in letzterem Orte oft in erstaunlich hohen Dosen bis zu 20 g grauer Salbe pro Tag.

Man darf es wohl als ausgeschlossen betrachten, daß von dieser Menge der größere Teil wirklich vom Körper resorbiert wird. Untersuchungen über die Mengen des ausgeschiedenem Quecksilbers bei so großen Dosen stehen noch aus.

Von der größten Bedeutung ist die Frage, ob durch sorgfältige mit der Infektion begonnene und intensive Quecksilberbehandlung das Entstehen der Tabes verhindert werden kann. Darauf ist mit Bestimmtheit mit nein zu antworten angesichts der Tatsache, daß bei Leuten, welche seit dem Tage der manifesten Infektion unter beständiger Aufsicht Fourniers und nach seiner Methode jahrelang Quecksilberkuren durchgemacht hatten, der Ausbruch schwerster Tabes nicht verhindert werden konnte. Nebenbei sei bemerkt, daß die gelegentlich auftauchende Meinung, daß gerade die Quecksilberkur die Tabes hervorruft, mit der Beobachtung abgetan ist, daß es Tabiker gibt und namentlich vor einem Jahrzehnt noch eine nicht unbeträcht-

liche Anzahl von Tabikern zu finden war, welche niemals eine Quecksilberkur durchgemacht haben.

Zu der klassischen antiluetischen Kur, wie sie durch Fournier ausgebildet worden ist, gehört die Wiederholung derselben in regelmäßigen Abständen. Es hat sich der Usus herausgebildet, den Kranken etwa alle 2 Jahre eine Quecksilberkur von 100—150 g grauer Salbe resp. die entsprechende Menge löslicher Quecksilbersalze und mehrmals im Jahre etwa 100 g eines Jodsalzes zu verordnen.

Auf letzteres kommen wir gleich zurück. Will man dieser Kur eine Berechtigung überhaupt zugestehen, so ist natürlich theoretisch gegen die Wiederholung derselben nichts einzuwenden. Daß die Wiederholung deutlichen Nutzen gebracht hätte in Fällen, wo die erstmalige Kur keine wesentliche Veränderung herbeigeführt hat, ist nicht bewiesen. Daß übrigens eine dauernde Überladung des Körpers mit Quecksilbersalzen ohne jede nachteilige Folge sein soll, dagegen sträuben sich unsere theoretischen Vorstellungen. Gelegentlich treten an den Arzt, welcher mit derartigen Kranken viel zu tun hat, Fragen heran, die das Gewissen ernsthaft belasten können. So z. B., wenn ein Patient um Rat fragt, der vielleicht vor einem Jahre in Wiesbaden eine schwere Hg-Kur durchgemacht hat, bei welcher ihm 10—15 g grauer Salbe täglich appliziert wurden und die er alles in allem ohne nachteilige Folgen für sein Gesamtfinden, aber auch ohne nachweisbare Besserung seiner im Beginn befindlichen Tabes überstanden hat. Nun beschwört den Patienten der dortige Arzt mit beweglichen Worten zur Wiederkehr und zur Wiederholung der vorjährigen Kur, indem er auf die traurigen Folgen der Nichtbeachtung dieses Ratschlags hinweist unter Betonung, daß nur auf diese Weise eine Heilung der Tabes zu erzielen ist. In diesem Falle, wie überhaupt da, wo es sich um chronische Nervenkrankheiten handelt, gegen die die Therapie unsicher oder machtlos ist, sollte mit dem Kranken offen gesprochen werden, so offen, wie wenn er selbst Arzt wäre. Man weise darauf hin, daß eine Heilung durch große Quecksilberkuren ausgeschlossen ist, daß man wegen der Ätiologie der Tabes dieselben von Zeit zu Zeit versucht, daß aber vor einer alljährlichen Wiederholung so großer Quecksilberdosen gewarnt werden muß.

Einer größeren Verbreitung und Beliebtheit bei den behandelnden Ärzten als das Quecksilber erfreut sich die Anwendung der Jodpräparate, im wesentlichen wohl mehr infolge der Einfachheit der Anwendung, der relativen Harmlosigkeit, als weil große therapeutische Hoffnungen darauf zu setzen sind.

Es ist auffällig, daß einzelne gute Beobachter zu sehr großen Dosen Jod raten auf Grund eigener günstiger Erfahrungen. So wurde von einer Autorität in Luesfragen einem Patienten mit luetischer Myelitis der Versuch geraten, bis zu 20 g Jodkalium pro die zu gehen. Der Versuch mißlang. Im allgemeinen begnügt man sich mit kleinen Dosen, $\frac{1}{2}$ —3 g Jodsatz pro Tag, 4—6 Wochen fortgesetzt und alle paar Monate wiederholt. So sehr die resorptionsbefördernde Wirkung

des Jods im Organismus festzustehen scheint, so wenig wissen wir Genaueres über den Einfluß dieses Körpers auf den Ablauf der physiologischen Vorgänge im Organismus. Einwandfreie Versuche, den Jodstoffwechsel aufzuklären, stehen noch aus, so sehr sie auch der Beobachtung wert wären und so wenig Schwierigkeiten sie bereiten dürften. Daß die Organe und die Flüssigkeiten des menschlichen Körpers in eigentümlicher Weise sich gegen das Jod verhalten, dafür spricht die bekannte Tatsache, daß sich in der Cerebrospinalflüssigkeit auch nach Einverleibung einer größeren Dose von Jodsalzen kein Jod nachweisen läßt; eine Ausnahme von dieser Regel scheinen die akuten Erkrankungen der Hirn- und Rückenmarkshäute zu machen.

Berechtigt erscheint die Vermeidung von Kaliumsalzen des Jods, namentlich bei größeren täglichen Dosen. Bei der so häufigen Kombination von Arteriosklerose und Tabes erfüllt die Verabreichung von Jod auch diese Indikation. In Amerika werden die außerordentlich leicht löslichen Jodsalze in Tropfenform verabreicht. Zu erwähnen ist noch das Jodipin, eine organische Verbindung von Jod mit Sesamöl. Es ist besonders dort zu empfehlen, wo Jod innerlich nicht ertragen wird.

Die von Zeit zu Zeit regelmäßig auftretenden Versuche, die tabische Erkrankung als eineluetische zu betrachten, sind als mißglückt anzusehen. Es unterliegt nicht dem geringsten Zweifel, daß sowohl das erkrankte Gewebe als die Gefäße, welche zu demselben führen, ein prinzipiell anderes Bild zeigen als dieluetischen Erkrankungen des Nervensystems. Es bleibt darum nach wie vor zu Recht bestehen, daß das Typische an demselben der Schwund, die Atrophie ist, und daß die gelegentlichen Wucherungen des umliegenden Gewebes, wie man sie in alten Fällen von Tabes findet, nicht als typische Entzündungserscheinungen aufzufassen sind. An dieser Auffassung kann weder der von Nageotte in einer wichtigen Arbeit gelieferte Nachweis von Gewebswucherungen an den Eintrittsstellen der Wurzeln in die Wirbellöcher, noch die Anwesenheit von Lymphocyten in der Spinalflüssigkeit etwas ändern.

Neben der ätiologischen Behandlung hat von jeher eine umfangreiche Anwendung von Medikamenten stattgehabt, welche direkt auf den destruktiven Prozeß wirken sollten. Darunter war das bei weitem bevorzugteste das Silber in Form von Höllensteinpillen, welche den Patienten monatelang und mit Unterbrechung jahrelang gegeben wurden und gegeben werden. Erb verordnet sie in folgender Dosierung:

Arg. nitr.	1,0
Extr. nuc. vomic. spirit.	0,8
Extr. Gent.	4,0
Pulvis Liquirit. q. s. ad pil. Nr. 100.	
s. 3mal täglich 1 Pille.	

Gelegentlich wurden auch Goldsalze versucht. Man muß bei der Verordnung von Silbersalzen an die Möglichkeit der Argyrosis denken, wodurch die Gesichtsfarbe dauernd verändert werden kann.

Neben dem Silber haben die anderen Medikamente nur ein verhältnismäßig kurzes Leben geführt; es muß in dieser Beziehung auf die Literatur verwiesen werden. Nach dem Vorgange von Brown-Séquard, welcher durch Einspritzung von Hodenextrakt Besserung des Allgemeinbefindens und der durch das Alter geschwächten Funktionen des Organismus erzielt haben wollte, wurde das Spermin während mehrerer Jahre bei der Tabes angewandt. Unsere eigenen Versuche mit Sperminum Poehl sind nicht von Erfolg begleitet gewesen. Vor kurzem ist von Zypkin das Keratin versucht und empfohlen worden. Auf Grund theoretischer Überlegungen hat Z. Keratin innerlich angewandt und ermutigende Resultate erhalten. Es ist ein Hauptbestandteil der Epidermis und der Hornsubstanzen, seiner chemischen Konstitution nach ist es ein Albuminoid, das besonders reich an leicht abspaltbarem Schwefel ist. Von Merck wird es in Pulver- und Tablettenform dargestellt. Es wird gut vertragen, trotzdem ein großes Quantum von Tabletten nach der Vorschrift von Z. genommen werden muß.

Die von Duchenne in Form der Faradisation, hauptsächlich zu diagnostischen Zwecken angewandte Elektrizität wurde schon von diesem Forscher, besonders aber von Remak und Erb zu einer wissenschaftlichen Methode der Behandlung organischer Nervenerkrankungen und unter ihnen auch besonders der Tabes ausgebildet. Duchenne hatte die isolierte Reizbarkeit von Muskeln und Nerven durch den elektrischen Strom nachgewiesen und es lag nahe, diesen starken Reiz zur Belebung in ihrer Funktion geschwächter Nerven-Elemente zu verwenden. Zu einer exakten wissenschaftlichen Methode wurde die Anwendung der Elektrizität erst, nachdem Ziemßen Reizpunkte der wichtigsten Nerven und Muskeln gefunden und nachdem Erb, dem wir ebenfalls die Auffindung einer Reihe wichtiger Reizpunkte verdanken, den genau dosierten, konstanten Strom (Galvanisierung) eingeführt und die Lehre von dem verschiedenen Einfluß der positiven und negativen Elektrode begründet hat. Für unseren speziellen Fall — der Behandlung der Tabes — wurde die sogenannte Galvanisierung des Rückenmarks zu einer klassischen Behandlungsweise, der wohl jeder derartige Kranke unterzogen worden ist. Nach dem Vorgange Erbs wird bei der Tabes die Rückenmarkgalvanisation mit dem sogenannten aufsteigenden Strom vorgenommen. Es wird dabei so verfahren, daß die negative Elektrode auf die Nackengegend gelegt und die positive auf die Lumbalwirbelsäule. Der konstante Strom wird in einer Stärke von 2—5 Milli-Ampere während 5—10 Minuten hindurchgeleitet, indem die positive Elektrode entweder festliegt oder langsam nach oben, der Wirbelsäule entlang fährt (labile Galvanisation). Lange Jahre beherrschte das Elektrisieren die Tätigkeit der Nervenärzte, bis der kritische Geist P. Moebius' die Frage aufzuwerfen sich erkühnte, ob nicht alle Erfolge dieser Methode auf reiner Suggestion beruhten. Die Frage wurde vor einer Anzahl von Jahren auf einer Ärzteversammlung in Frankfurt a. M. ausführlich diskutiert. Das Resultat war ein günstigeres für den Wert der Elektrizität, als die Skeptiker erwartet hatten, und wohl hauptsächlich, weil

der heilende Einfluß der elektrischen Anwendung wenigstens für die peripheren Läsionen mit Sicherheit bewiesen werden konnte. Jedenfalls wird auch heute noch die Elektrizität, speziell die Galvanisation des Rückenmarks, nach der Erbschen Methode allgemein angewendet. Aber es kann doch nicht verschwiegen werden, daß die Frage der Wirksamkeit der Elektrizität nicht anders steht, als diejenige der Wirksamkeit des Quecksilbers und des Jodes. Daß sie nicht heilend wirkt, ist sicher. Die gelegentlich auftretende Behauptung, daß dieses oder jenes objektive Symptom der Tabes verschwunden sei unter dem Einfluß der elektrischen Behandlung, muß mit der gleichen Skepsis aufgenommen werden, wie die analogen Behauptungen in bezug auf die Quecksilber- und Jodbehandlung; daß sie einer Verschlechterung vorbeugen könnte, ist ebenfalls nicht bewiesen worden, kann aber auch nicht bestritten werden. Jedenfalls wird sie wegen ihrer Unschädlichkeit, und weil sie von hochachtbaren und zuverlässigen Autoren empfohlen und ausgeübt wird, so lange angewendet werden müssen, als wir nichts Wertvolleres besitzen.

Weniger glücklich als die Elektrizität hat eine andere, seinerzeit viel gerühmte Methode der Kritik widerstanden: die Suspension von Motschutkowski in Odessa; warm empfohlen wurde sie zuerst in der Charcotschen Klinik in Paris und an Tausenden angewandt. Von hier aus verbreitete sie sich über die ganze Welt, und vor knapp einem Jahrzehnt hatte wohl jeder Tabeskranke die „Hängekur“ durchzumachen. Beim Lesen der ersten Berichte ist man von der Begeisterung über diese Methode überrascht, angesichts der Tatsache, daß dieselbe in so kurzer Zeit fast völlig aufgegeben oder ohne rechtes Vertrauen angewendet wird. Die Methode teilt das Schicksal mit der seinerzeit von ihren Anhängern so verherrlichten blutigen Dehnung der Nervi ischiadici, welche jetzt verlassen ist.

Von jeher sind Rückenmarkskranke mit Bädern behandelt worden. Schon im Mittelalter gab es berühmte Bäder für „Lahme“; da die medizinischen Diagnostik in jener Zeit Rückenmarkskranke, Gichtische und Muskelkranke nicht mit Sicherheit unterschied, so wurden dieselben Bäder für alle Kategorien angewandt. Daß diese Verhältnisse in unsere moderne Heilbädertherapie noch hineinklingen, läßt sich nicht verkennen. Natürlich ist eine größere Spezialisierung der Indikationen vorgenommen worden, und es sind hauptsächlich die indifferenten Thermen und die kohlen säurehaltigen Wässer, welche sich eines Rufes als Heilmittel für Tabeskranke erfreuen. Zu nennen sind da untere anderen Wildbad, Gastein, vor allem aber Nauheim und Oeynhausen, in Frankreich La Malou. Von altersher versteht man unter Bädern warme Bäder, und so ist in diesen Orten der Gebrauch von warmen, nicht heißen, Bädern allgemein. Man sollte meinen, daß, nachdem in den letzten Jahrzehnten viele Tausende von Kranken diese Badeorte besucht haben, ein abschließendes Urteil über deren Wirksamkeit hätte gewonnen werden können. Die kritische Betrachtung läßt aber keinen Zweifel, daß kein sicherer Beweis zu Gunsten — aber auch nicht zu ungunsten — der Badeorte geliefert worden ist. Es liegt in der Natur des ganz ver-

schiedenartigen Verlaufs der Tabes, welche bald in wenigen Jahren zum Tode bzw. zur vollkommenen Hilflosigkeit führt, bald in Jahren sich langsam verschlechtert, bald aber auch in 15 oder 20 Jahren kaum eine Änderung zeigt, daß ein Urteil über den Einfluß von Heilfaktoren nur unter äußerst kritischer Verwendung der Beobachtungen gewonnen werden kann. Aber es unterliegt andererseits keinem Zweifel, daß dieses Urteil gewonnen werden könnte, sobald die beteiligten Ärzte sich der Erforschung der Wahrheit widmen werden. Wir selbst würden trotz eines sehr reichen Materials es nicht wagen, für oder gegen die Bäder zu plädieren; doch scheint es, daß die Resultate in dem letzten Jahrzehnt schlechter geworden sind, wahrscheinlich, weil, neben den an und für sich ermüdenden Bädern, den Kranken noch andere anstrengende Prozeduren, namentlich Massage und vor allem Übungen, zugemutet werden. Wir haben wiederholt vor der Verbindung von Badekuren und Übungskuren gewarnt und müssen es auch an dieser Stelle auf das nachdrücklichste tun. Es steht außer Frage, daß der Arzt berechtigt ist, seine Kranken, nach dem Beispiel der ersten Autoritäten, in diese Badeorte zu verweisen; doch darf er dies nur unter der Bedingung tun, daß der Kranke nicht übermüdet wird. Vor Übermüdung ist von jeher von uns gewarnt worden und, wie wir noch hinzufügen möchten, lange bevor Edinger seinen berechtigten Warnungsruf hat erschallen lassen. Es kann schon der Weg von der Wohnung zum Badehaus und die Prozedur des Ein- und Aussteigens, des Aus- und Ankleidens usw. die etwaige günstige Wirkung des Bades aufheben. In dieser Beziehung sind die sich noch selbständig oder mit Unterstützung bewegenden Tabeskranken mehr der Gefahr der Übermüdung ausgesetzt, als diejenigen, welche gefahren und in das Bad getragen werden müssen.

Da man die angenommene Wirksamkeit der natürlichen, Kohlensäure enthaltenden Bäder auf den Reiz der Kohlensäure schob, so folgte bald die Anwendung der künstlichen kohlensauren Bäder im Hause, und so hat sich das kohlensaure Bad für den Tabeskranken zu einem im Hause vielfach angewandten Mittel entwickelt. Den meisten Kranken ist dieses Bad behaglich; ein besonderer nachweisbarer Wert ist auch diesem Mittel nicht zuzuschreiben. Der Arzt wird auch dabei das Hauptgewicht darauf zu legen haben, daß die Prozedur des Badens keine Muskelanstrengungen mit sich führt.

Daß die Erfolge der Hydrotherapie zur Anwendung des mehr oder weniger kühlen Wassers auch bei unseren Kranken führen mußten, ist selbstverständlich; namentlich hat die bekannteste Autorität auf diesem Gebiete, Winternitz, bis in die neueste Zeit hinein die Anwendung der Kaltwasserkur bei der Tabes warm empfohlen, und zwar auch noch bei vorgeschrittenen Fällen. Dagegen beschränkt sich Erb bei der Verordnung von Kaltwasserkuren nur auf die leichten bzw. beginnenden Fälle von Tabes. Man wird auch bei dieser Verordnung den Kranken gegenüber mit seinen Versprechungen äußerst vorsichtig sein. Möglich ist es, daß die Krankheit im Beginn, wenn sie mit einer sich ent-

wickelnden Arteriosklerose verbunden ist, durch eine sachgemäße Wasserkur in nachweisbarer Weise gebessert werden kann. Übrigens scheint es, als ob man von der Anwendung wirklich kalten Wassers zu ängstlich in das Gegenteil verfallen ist, während doch sicherlich in der Temperatur der Hauptfaktor einer event. Wirkung zu suchen ist. Man verordnet heutzutage bei den sogenannten Kaltwasserkuren Temperaturen, die kaum eine Wirksamkeit entfalten können.

Während bei der Absicht, die Krankheit selbst zu beeinflussen, auch der erfahrene Arzt, wenn er dem Kranken nicht von aller Therapie abredet, auf ein Versuchen und Tasten sich wird beschränken müssen, so kann er andererseits bei der Behandlung der wichtigsten Symptome dem Kranken von großem Nutzen sein. In der Tat ist die Behandlung der Tabes im wesentlichen eine symptomatische. Die Behandlung der Symptome ist auch ein Terrain, auf dem sich die Ärzte leichter einigen können, weil die Indikationen enger umschrieben sind und subjektive Neigungen ihren Einfluß kaum geltend machen. Die zahlreichen mehr oder weniger lästigen Symptome, unter denen unsere Kranken leiden, können nicht im einzelnen durchgesprochen werden; sie beziehen sich hauptsächlich auf die verschiedenen Qualitäten von unangenehmen Empfindungen in der Haut, in den Muskeln und in den innern Organen. Dagegen müssen einige hier berührt werden. Es sind die Magen- und Darmkrisen, die Blasenbeschwerden, die Schmerzanfälle und die Ataxie. Über alle diese Symptome existiert eine gewaltige Literatur deren kritische Besprechung wir hier nicht vornehmen können. Es sollen darum in folgendem nur persönliche Erfahrungen dargelegt werden.

Der Tabeskranke hat im allgemeinen einen gesunden Magen, dagegen ist die Darmfunktion eine träge. Die meisten leiden an Opstipation. Der Grund hierfür liegt wohl hauptsächlich in der diesen Patienten empfohlenen leichten Diät und läßt sich durch eine kopiösere, weniger leichte Kost beseitigen. Eine andere Ursache der Opstipation liegt in der verminderten Sensibilität des untersten Darmabschnittes und in der Ängstlichkeit vor unangenehmen Zufällen. Im letzteren Falle ist, neben der systematischen Erziehung des Darms durch zu bestimmten Stunden mehrmals am Tage vorzunehmende Innervationen (Pressen), am besten durch Einläufe der Zustand zu beseitigen. Die eigentlichen Magen- und Darmkrisen sind von den genannten Zuständen verschieden. Es tritt bei den Magenkrisen akut unter äußerst quälender Nausea und Salivation auch bei ganz leerem Magen Erbrechen ein. Dieser Zustand kann eine Stunde bis mehrere Tage dauern. Die Nahrungsaufnahme ist, wenn der Patient sie selbst nicht verlangt, am besten ganz zu unterlassen, da auf der Höhe der Krisis auch Wasser nicht behalten wird. Wo die Krise sich über einen Tag oder mehrere hinauszieht, wird eine Morphiumeinspritzung nicht zu umgehen sein, welche manchmal den Anfall coupiert, immer aber die großen Leiden dieses quälenden Zustandes wesentlich erleichtert. Es gibt ferner Krisen bei Hyperacidität und bei Anacidität des Magensaftes. Bei dem ersteren Zustande ist in sehr seltenen Fällen Blut-erbrechen mit großen Mengen kaffeersatzartiger Massen vorhanden. Nach

Ablauf der Krise ist eine länger dauernde Diät überflüssig und darum zu vermeiden.

Die Darmkrisen bestehen entweder in unangenehmen Sensationen in den Därmen oder in massenhaften, explosionsartigen, wässerigen Stühlen, welche vielfach ohne Schmerzen erfolgen. Ihre Therapie ist Ruhe und Opiate. Bei einem unserer Kranken, einem starken Raucher, wurden die alle paar Wochen auftretenden heftigen Diarrhöen durch Aufgeben des Rauchens dauernd geheilt. Bevor man die Natur dieser Krisen bei dem Kranken genau kennt, ist es Pflicht, den Dickdarm zu untersuchen, denn es gibt Pseudokrisen, welche auf einer Anhäufung von Kotmassen in enormen Quantitäten beruhen, die auf mechanischem Wege und nicht durch Medikamente weggeschafft werden müssen. Die Unkenntnis dieser Zustände und die Verabreichung von Opiaten dabei kann gefahrdrohend für das Leben des Kranken werden.

Quälende Sensationen der Magengegend befallen die Tabeskranken oft am Morgen in konstanter Weise, ohne daß es zum Erbrechen kommt.

Magenbeschwerden gehören zu den allerersten Symptomen der Tabes. Sie erscheinen oft um Jahre früher als die sonstigen Erscheinungen namentlich auch früher als die Schmerzen.

Blasenbeschwerden haben noch vor anderthalb Jahrzehnten zu den verbreitetsten Beschwerden der Tabeskranken gehört. Es waren meistens Katarrhe mit alkalischer Zersetzung des Harns. Das Katheterisieren der Tabeskranken gehörte zu der alltäglichen oder vielmehr zu der allnächtlichen Beschäftigung des Arztes. Diese Verhältnisse haben sich glücklicherweise sehr gebessert und das Katheterisieren wegen der Harnverhaltung gehört zu den Ausnahmen. Die Gründe für die Besserung sehen wir erstens in dem wachsenden Verständnis für die Asepsis, vor allem aber in dem Prinzip, die Muskulatur in Tätigkeit zu erhalten durch Gehbewegungen, wobei die Bauchmuskeln und durch die aufrechte Haltung sicherlich auch die Blasenmuskulatur vor Atonie besser geschützt sind. Der Harn ist aber regelmäßig zu untersuchen, und in allen Fällen, wo seine Acidität zu gering wird, werden vorübergehend salicylsaure Salze oder Urotropin gegeben. Häufiges Kathetrisieren und namentlich langdauernde Ausspülungen sind nach Möglichkeit zu vermeiden, da die Blasenlähmung eine sensomotorische ist. Es können auch kleine Mengen kühlen Borwassers, in die Blase eingespritzt und aktiv vom Patienten herausgepreßt, direkt als Blasenübungen angewandt werden. Zu erwähnen ist noch, daß Blasenbeschwerden in Form von tenesmusartigen Reizzuständen im Blasenhalss sehr häufig zu dem Prodromalstadium der Tabes gehören. Ein großer Prozentsatz hat eine Sondenkur durchgemacht, welche natürlich ohne Erfolg bleiben mußte.

Vieles wäre über die Schmerzen und die Mittel gegen dieselben zu sagen. Hier kann nur das Allerwichtigste vorgebracht werden. Die Behandlung der Schmerzen ist zweifellos die wichtigste symptomatische Aufgabe des Arztes. Denn es kommen hier nicht nur die kurzdauernden und selten auftretenden, blitzartigen Schmerzen in Frage, sondern

auch die sich über Tage manchmal über Wochen hinziehenden quälenden Sensationen im Rumpf und den Extremitäten. Hier sind die neueren Medikamente ein wirklicher Segen geworden. Wir nennen nur das Antifebrin, das Phenacetin und unter den neuesten das Pyramidon und das Aspirin. Es ist unbekannt, warum der eine Kranke mehr von diesem, der andere mehr von dem anderen Mittel Nutzen hat. Wir vermuten, daß dies in der verschiedenen Qualität der Schmerzen seinen Grund hat. Deutlich wird die Verschiedenartigkeit der Schmerzqualität, wenn der Patient die in der Haut lokalisierten schmerzhaften Empfindungen und die in den Muskeln und Knochen lokalisierten unterscheidet. Speziell bei diesen „Hautschmerzen“ wendet man mit Vorteil Phenacetin in Dosen von 1 bis 2 g an. Im allgemeinen aber wird von uns das Pyramidon in Dosen von 0,4 ein oder mehrere Male in Abständen von einer halben Stunde bis zur Wirksamkeit bevorzugt.

Über das Morphinium müssen auch in diesem Zusammenhange einige Worte gesagt werden. Wir erwähnten schon oben seine Wichtigkeit bei den gastrischen Krisen. Aber auch bei den in der Peripherie lokalisierten Schmerzen wird eine Morphiumeinspritzung nicht zu umgehen sein, ja sie ist durchaus geboten, wenn die Schmerzanfälle langdauernd sind. Es ist nicht erwiesen, daß der häufige Schmerzanfall des Tabikers mit seiner häufigen Steigerung des Blutdruckes ein für den Verlauf der Krankheit gleichgültiges Ereignis bildet. Wir pflegen mit der Verabreichung des Morphiums zwar sehr sparsam, aber doch nicht ängstlich zu verfahren. Allerdings müssen wir in der Anstaltsbehandlung und bei solchen Kranken, die vorher Morphinium noch nicht bekommen haben, Gewicht darauf legen, daß ihnen der Name des verabreichten Medikamentes so lange unbekannt bleibt resp. daß es einen fingierten Namen erhält, bis feststeht, ob der Kranke Neigung zum Morphinisten hat oder nicht. Mit einigem Vorbehalt möchten wir unsere Überzeugung aussprechen, daß zahlreiche Kranke, welche durch eine kleine tägliche Dosis von etwa 0,005 oder 0,01 Morphinium jahrelang eine erträgliche Existenz führen, ohne dieses Mittel an den häufigen Schmerzanfällen und deren Folgen zugrunde gegangen wären. Von dem als Ersatz für Morphinium empfohlenen Heroin haben wir keine besonderen Vorteile gesehen.

Wir wenden uns zu dem praktisch wichtigsten Symptom der Tabes, zur Koordinationsstörung.

II.

Obwohl die Diagnose der Tabes auch beim Fehlen jeder Koordinationsstörung gemacht werden kann und in sehr zahlreichen Fällen gemacht werden muß, ist dieselbe als ein theoretisch und praktisch äußerst wichtiges Symptom anzusehen, welches in Frankreich bekanntlich dem gesamten Krankheitsbild den Namen gegeben hat: Ataxie locomotrice. Hat dasselbe jahrzehntelang umfangreiche und lebhafteste Diskussionen betreffs seines Zustandekommens hervorgerufen, welche jetzt zu einem gewissen Abschluß gelangt zu sein scheinen, so hat in jüngster

Zeit seine therapeutische Beeinflußbarkeit — ein seltenes Ereignis in der Geschichte der Therapie chronischer Nervenkrankheiten — die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Eine gründliche theoretische Auseinandersetzung über die Frage der Koordination muß an dieser Stelle unterbleiben, und es darf wohl auf die Spezialliteratur verwiesen werden. Immerhin ist eine Darlegung des Wesens dieser eigentümlichen Erscheinung nicht zu vermeiden, weil das Verständnis derselben die theoretischen Grundlagen der Therapie bildet.

In doppelter Hinsicht hebt sich die Koordinationsstörung bei der Tabes von allen übrigen Erscheinungen, welche im Verlaufe organischer Rückenmarksaaffektionen auftreten, ab. 1. findet sich dort, wo es sich um das reine Bild der tabischen Ataxie handelt, und sei es noch so schwer, anatomisch keinerlei Läsion, weder in den motorischen Neuronen, noch in der Muskelsubstanz, und 2. fehlt die Parese; wie man sich seit altersher ausdrückt: die „grobe Kraft“ ist erhalten. Diese Tatsachen hängen selbstverständlich als Ursache und Wirkung zusammen. Ihre Zusammengehörigkeit ist aber im Laufe der Diskussionen verwischt worden, indem man gelegentlich mit unseren jetzigen Hilfsmitteln nicht nachweisbare Läsionen in den motorischen Bahnen oder Zellen als Ursache der Störung supponierte. Mit Unrecht, denn erst die Annahme einer völligen Intaktheit der motorischen Zentren und Bahnen bei einem Symptom, welches die schwersten motorischen Störungen darbietet, gibt letzteren ihr besonderes Gepräge und ihr hohes wissenschaftliches Interesse. Nehmen wir die schon erwähnten Tatsachen hinzu, daß Lähmungen oder Schwächezustände der Muskulatur nicht zum Krankheitsbilde gehören, und daß in der Ruhelage keinerlei Störungen auftreten, d. h., daß die Störung nur sichtbar ist, wenn gewollte Bewegungen erscheinen, so unterscheidet sich die tabische Ataxie prinzipiell von allen uns bekannten Bewegungsstörungen bei organischen Affektionen des Rückenmarks. Dieser Gegensatz zu anderen uns bekannten motorischen Störungen dürfte wenigstens zum Teil das Widerstreben erklären, mit welchem die besten Beobachter sich gegen die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen der Degeneration der Hinterstränge — eines sensiblen Systems — und der Koordinationsstörung gewehrt haben. Hierzu kommt noch, daß die Lehre von der absoluten Konstanz von Sensibilitätsstörungen in den Gelenken und Muskeln in jedem Falle von tabischer Koordinationsstörung sich nur schwer zur allgemeinen Anerkennung durchringen konnte, weil deren Nachweis in manchen Fällen, namentlich im Beginn der Tabes, besondere Vorsichtsmaßregeln bei der Untersuchung erfordert. Die Schwierigkeit dieses Nachweises beruht in der Tatsache, daß geringe Störungen der Empfindung für passive Bewegungen durch die in leichteren Fällen intakte Bewegungsempfindung in der Muskulatur kompensiert, d. h. für den Untersucher verdeckt werden, so daß erst eine völlige Entspannung der das Gelenk bewegenden Muskulatur das Vorhandensein einer oft recht erheblichen Störung der Gelenkempfindung offenbart. Diese Entspannung der Muskulatur, d. h. die Ausschaltung aller motorischen Impulse, ist aber für die zu untersuchende Person viel schwie-

riger, als der Untersucher anzunehmen pflegt. Sicherlich ist die Unterdrückung aller Bewegungsimpulse ein Zustand, der außer vielleicht im tiefsten Schlafe im Organismus nicht vorkommt. Dies sei auch deswegen besonders hervorgehoben, weil vielfach bei der klinischen Untersuchung diese „Ungeschicklichkeit“ in der Unterdrückung der motorischen Impulse als Unaufmerksamkeit oder gar Absichtlichkeit des Patienten ausgelegt wird. Man versuche z. B. den Arm bei sich oder einem intelligenten Patienten völlig schlaff zu machen und man wird sehen, daß dies einer besonderen Übung bedarf. Durch das eben Ausgeführte erklärt es sich, daß die Existenz von tabischer Ataxie ohne Sensibilitätsstörungen angenommen wurde. Aber auch die umgekehrte Behauptung trat gegen die Lehre von dem ursächlichen Zusammenhange von Sensibilitäts- und Bewegungsstörungen auf; nämlich die Existenz von Sensibilitätsstörungen ohne Ataxie. Auch dieser Einwand ist nicht stichhaltig; denn wenn man von den Empfindungsstörungen der Haut absieht, welche nur eine untergeordnete Bedeutung für die Störung der Gehbewegung, aber gar keine Bedeutung für das Zustandekommen des reinen Symptoms der Ataxie hat, wie es sich z. B. in der Bettlage äußert, so ist in allen Fällen, wo die sensiblen Störungen in den Gelenken nicht durch Kontraktion der Muskulatur verdeckt werden, sobald die Muskelempfindung die Stellung der Gelenke dem Gehirn nicht genau signalisiert, das Bild der Ataxie vorhanden. Mit anderen Worten: wenn in den Anfangsstadien nur die Gelenkempfindung gestört, die Empfindung in der Muskulatur aber intakt ist, so kann die Ataxie verdeckt werden durch die sensiblen Eindrücke der Muskulatur. Mit dem Fortschritt der Krankheit, oder allgemeiner, dort, wo auch die Muskelempfindung eine Störung erlitten hat, muß das Symptom der Koordinationsstörung eintreten. Selbstverständlich wird dasselbe um so schwerer nachzuweisen sein, je geringer diese Störung ist. Es wird daher in leichteren Fällen nur bei komplizierteren Bewegungsaufgaben in die Erscheinung treten, während bei groben Störungen dieser sensiblen Qualitäten es schon bei einfachen Bewegungen deutlich werden wird. Zusammenfassend also muß festgehalten werden, daß es weder Sensibilitätsstörungen ohne Ataxie, noch Ataxie ohne Sensibilitätsstörungen bei der Tabes gibt, und daß die Intensität dieser Störungen miteinander parallel gehen. Der Beweis der Proportionalität von sensibler und koordinatorischer Läsion wird allerdings dadurch allein möglich, daß die ältere Lehre von der Bedeutung der Gelenksensibilität ergänzt wird durch den Nachweis der fundamentalen Wichtigkeit der Sensibilität in der Muskelsubstanz selbst. Wir können also sagen, daß ein Mensch die normale Zusammenordnung seiner Bewegungen einbüßt, sobald das Gehirn durch den Verlust der normalen Empfindung nicht mehr in jedem Augenblick von der Stellung der Glieder und der Kontraktionsgröße der Muskulatur unterrichtet wird. Die normale Sensibilität der Muskulatur ist praktisch eine absolute, d. h. die geringste aktive Veränderung der Gelenkstellung wird beim gesunden Organismus als solche erkannt.

Ob es besondere, an bestimmten Stellen lokalisierte Zentren für die Koordination gibt, diese Frage wird durch die eben angeführten Tatsachen nicht berührt. Wer solche annehmen will, muß zugeben, daß deren normales Funktionieren von dem Empfange normaler sensibler Eindrücke abhängig ist. Was geschieht also, wenn die Zuleitung der sensiblen Eindrücke von den Gelenken und Muskeln her gestört ist? Wir haben schon gesehen, daß im Beginn oder in den leichtesten Fällen, in denen die Sensibilität der Muskulatur noch intakt geblieben ist, die Kontraktion der Muskeln, die Störung der Bewegungsempfindung in den Gelenken kompensiert. Klinisch entsteht das Bild des steifen Ganges, der übermäßigen Kontraktion bei der Ausführung aktiver Bewegungen. Diese Patienten können geradezu das Bild eines leicht spatischen Ganges zeigen. Vor allem aber ermüden sie außerordentlich leicht, eine Erscheinung, die ebenso zu den konstanten Klagen bei Beginn der Tabes gehört, als sie früher nicht zu erklären war. Mit Übergreifen der Störung auf die Muskulatur selbst verliert der Kranke die Möglichkeit, mit Hilfe von Muskelkontraktionen sich über die Stellung der Glieder genau genug zu orientieren, um sich im Gleichgewicht zu erhalten. Er ist vielmehr gezwungen, größere als normale Exkursionen der Gelenke zu produzieren, damit das Gehirn die nötige Kontrolle über die Bewegungen behält. Das ist das Bild desjenigen Stadiums der Ataxie, in welchem die Kranken sich noch selbständig zu bewegen imstande sind, unter Anwendung von Schleuderbewegungen, Stampfen usw. Besondere Nuancen in diesem Stadium werden dadurch bedingt, daß bei dem einen diese übermäßigen Bewegungen der Glieder an und für sich genügend starke sensible Eindrücke zum Gehirn senden, ohne daß der Patient den Beginn, den Ablauf und das Ende einer Bewegung durch das Gesicht zu kontrollieren gezwungen wäre, der andere sich schon in einem derartigen Verlust der Sensibilität befindet, daß seine Bewegungen nur unter Kontrolle der Augen einigermaßen für den praktischen Zweck des Ganges brauchbar werden. Im weiteren Verlauf kann es dazu kommen, daß weder durch Kontrolle der Augen, noch durch das Übermaß der Gelenkexkursionen — denen ja selbstverständlich Grenzen gezogen sind — die zu einer Gehbewegung notwendige Aufeinanderfolge der Muskelkontraktionen ausgeführt werden kann. Die Kranken werden zu selbständigen Gehbewegungen unfähig. Es leuchtet nun ohne weiteres ein, daß der Kranke diese anormalen übermäßigen, schleudernden, stampfenden Bewegungen nur deshalb ausführt, um einen bestimmten Zweck, d. h. eine von ihm gewollte Leistung nach bester Möglichkeit ausführen zu können. Will er sich z. B. von einem Punkte des Raumes zu einem anderen bewegen, so ist es ihm vielleicht einzig und allein mit Hilfe dieser Schleuderbewegungen noch möglich, dieses Ziel zu erreichen. Hierdurch wird die von der gesunden abweichende anormale, pathologische Bewegung zu einer zweckmäßigen für den jeweiligen Zustand des Kranken. Da sie in der Ruhe nicht eintritt, da sie nur dort von dem Kranken ausgeführt wird, wo sie Aussichten gibt, den gewollten Zweck zu erreichen, so hat sie in der

Tat alle Eigenschaften einer zweckmäßigen Bewegung für die spezielle Situation eines Menschen, dessen Sensibilität nur durch übermäßige Muskelarbeit geweckt werden kann. Wir können daher auch die Koordinationsstörung des Tabikers als eine zweckmäßige Reaktion auf seine Sensibilitätsstörung ansehen.

Wo der Verlust der Sensibilität ein fast kompletter geworden ist, wie in den vorgerückten Stadien der Tabes, wo jede selbständige Bewegung im Raume unmöglich geworden ist, da ist auch das Symptom der Ataxie nicht sichtbar, es sei denn für Bewegungen der Beine im Sitzen oder Liegen oder wenn der Patient, von fremder Hilfe unterstützt, seine Glieder zur Fortbewegung mit benutzt. Dieser Begriff der Zweckmäßigkeit, mit welchem sich alle die mannigfaltigen Nuancen, mit denen die Ataxie in Erscheinung tritt, leicht und zwanglos erklären lassen, ist vor einer Reihe von Jahren ausführlich von uns begründet worden. Es ist interessant, daß Luciani, wohl der beste Kenner der Koordinationstätigkeit des Gehirns, diesen Zweckmäßigkeitsbegriff auch für die Kleinhirntaxie nicht entbehren kann, wie aus einer jüngst erschienenen Arbeit hervorgeht.

Förster bemängelt das Heranziehen des Zweckmäßigkeitsprinzips zur Erklärung der Ataxie und meint, daß in diesem Falle alle ataktischen Bewegungen übermäßig sein müßten, d. h. größer als die normalen, während doch die Beobachtung lehre, daß die Gelenke auch kleinere als normale Exkursionen im Verlaufe ihrer Bewegungen ausführen. Dieser Einwand beruht auf einer ungenügenden Vertiefung in das Wesen des Gegenstandes. Denn es ist auch die Koordination des normalen Menschen nicht mit der Präzision einer Maschine abgestuft, daß nicht gelegentlich infolge unpräzisen Impulses kleinere als zweckmäßige Kontraktionen vorkämen. Der Kranke aber wird dort kleinere als normale Bewegungen ausführen, wo dieselben für ihn zur Ausführung einer Bewegungsaufgabe zweckmäßiger sind als große. Das ist, beim Beginn der Erkrankung, wo die straffere Kontraktion der Muskeln, der oben erwähnte Pseudospasmus der Muskeln, zweckmäßig ist, um die Störung der Sensibilität in den Gelenken zu verdecken; aber vor allem in den letzten Stadien, wo die Sensibilität stark gestört, ja praktisch fast aufgehoben sein kann, so daß auch der willkürliche Impuls gar kein Maß für die Größe der in die Muskulatur zu sendenden Innervation hat, muß natürlich die Kontraktion bald übermäßig groß, bald übermäßig klein erscheinen. Man mache sich doch klar, daß durch diese in einem bestimmten Moment ausgeführten willkürlichen Muskelkontraktionen die Lage eines Gliedes aus einer bestehenden in eine andere gebracht werden soll. Hat nun der Kranke von der bestehenden Lage gar keine Vorstellung, dann wird er natürlich zum Hervorrufen der anderen bald zu große, bald zu kleine Exkursionen ausführen.

Wir wenden uns nunmehr zu der Frage, von welchem Standpunkte aus die Möglichkeit einer therapeutischen Beeinflussung dieser Bewegungsanomalien möglich geworden ist. Hierbei kommt zunächst in Betracht

die fundamentale Tatsache, daß die koordinierten Bewegungen des normalen erwachsenen Menschen nicht eine angeborene, sondern eine erworbene Funktion sind. Nicht nur die komplizierten Bewegungen des menschlichen Körpers, welche eine besondere Geschicklichkeit erfordern, sondern die einfachste Leistung desselben, wie das Stehen, das Gehen, das Hinsetzen und das Aufstehen usw., sind erworbene, erlernte Tätigkeiten. Das Kind muß alle diese Leistungen erlernen, und zwar durch Übung. Analysiert man den uns geläufigen Begriff der Übung, so ergeben sich als seine Bestandteile 1. die Vorstellung des zu erreichenden Zieles, 2. der auf die Erreichung dieses Zieles gerichtete intensive Willensimpuls, 3. die Muskelarbeit und 4. die Wiederholung der unter 1—3 angeführten Akte. Die einfachen Tätigkeiten des Körpers, wie es die angeführten sind, werden in der frühesten Jugend erlernt, alle anderen, sei es die Führung der Feder, Tanzen, Reiten, Klavierspielen oder die mit jedem Handwerk verbundenen Bewegungsaufgaben müssen nach Bedürfnis erlernt werden. Es ergibt sich daraus die wichtige Tatsache, daß die intakte Sensibilität die Erlernbarkeit aller gewollten Koordinationsaufgaben garantiert, daß sie aber die Übung nicht entbehren kann. Die Untersuchung der, wie man sich auszudrücken pflegt, ungeschickten Bewegungen im Beginn der Einübung einer neuen Bewegungsaufgabe ergibt, daß sie sich bis in die Einzelheiten wie die inkoordinierten Bewegungen des Tabeskranken verhalten: Starke Anspannung der Muskulatur, Kontraktion ungeeigneter Muskeln, übermäßige Exkursionen usw. gehören dazu ebenso, wie sie zur ataktischen Bewegungsstörung gehören. Der Versuch hat nun gelehrt, daß, wenn man eine inkoordinierte Bewegung in ihre einfachsten Elemente zerlegt, diese durch Übung in normale verwandelt werden können. Nehmen wir ein Beispiel: Wenn der Kranke in horizontaler Bettlage ein Bein anziehen, d. h. den Oberschenkel im Hüftgelenk und den Unterschenkel im Kniegelenk gleichzeitig beugen soll, so wird bei ausgesprochener Ataxie das Knie bald nach innen, bald nach außen abweichen, ev. nach innen oder nach außen fallen. Je nach dem Grade der Koordinationsstörung wird diese Aufgabe entweder mit der eben bezeichneten Anomalie oder gar nicht ausgeführt werden können, indem im letzteren Falle das Bein durch Schleuderbewegungen nach rechts und links an der Ausführung der Aufgabe gehindert werden wird. Durch aufmerksame Wiederholung dieses Versuches, wozu meist eine große geistige Anstrengung notwendig ist, welche sich auch dem Kranken als solche durch starke Ermüdung bald fühlbar macht, gelingt es langsam, einen normalen Weg des bewegten Gliedes zu erreichen. Damit ist das Prinzip gegeben und die weiteren Grundsätze der Therapie bauen sich auf diesem einfachen Faktum systematisch auf, wie sich die kompliziertesten Aufgaben des Akrobaten und die erstaunlichsten Leistungen des Virtuosen aus dem systematischen Aufbau einzelner Bewegungen erklären.

Wie im gesunden Organismus die normale Sensibilität nicht eo ipso die Fähigkeit zu komplizierten Bewegungen verleiht, so hindert die

Verminderung derselben die Erlernbarkeit von Bewegungen nicht; aber wie im normalen Organismus die intakte Sensibilität die Kontrolle der einzelnen Bewegungen bei der Übung unternimmt, in Verbindung mit dem den einzelnen Bewegungen aufmerksam folgenden Gesichtssinn, so muß dort, wo die Sensibilität herabgesetzt ist, einerseits eine stärkere Innervation der Muskulatur und eine schärfere, aufmerksamere Beobachtung durch das Auge das Minus der Sensibilität ersetzen. Es bedarf selbst nach diesen summarischen Betrachtungen keines besonderen Beweises, wie widersinnig die bei der Behandlung der Ataxie häufig angewandten passiven oder Widerstandsbewegungen sind. Daß sie praktisch nur Schaden bringen können, versteht sich von selbst.

Die Erlernung eines neuen Bewegungskomplexes durch den gesunden Menschen, z. B. des Schlittschuhlaufens oder des Tennisspielens, wird auf zwei Wegen erreicht werden können. Entweder durch die Methode des Probierens, indem die ungefähr als richtig erkannten Bewegungen mit den Gliedern ausgeführt, immer wiederholt und korrigiert werden, bis endlich das gewollte Ziel erreicht wird, oder aber mit Hilfe der Methode des systematischen Erlernens durch Lehrer. Letzteres ist offenbar der richtigere und sicherere Weg, ja es steht fest, daß die ohne einen Lehrer erworbenen Leistungen gegenüber den anderen in bezug auf ihre Sicherheit minderwertig sein werden. Dasselbe gilt für die Wiedererlernung koordinierter Bewegungen bei unseren Kranken. Es handelt sich hier um die Wiedererlernung einer Reihe von Bewegungsaufgaben, welche dem Gesunden leicht und selbstverständlich erscheinen, wie das Stehen, das Gehen, das Aufstehen und Hinsetzen, das Treppensteigen usw., Aufgaben, die in Wirklichkeit außerordentlich komplizierte Funktionen sind, wie sich schon daraus ergibt, daß das Ausbleiben einer Muskelkontraktion oder das verfrühte oder verspätete Eintreten derselben den Verlust des Gleichgewichtes mit allen seinen Folgen nach sich ziehen kann. Die Kompliziertheit und Schwierigkeit ergibt sich auch ohne weiteres aus der Tatsache, daß bei allen diesen Bewegungen das Körpergewicht, also eine Last von 60—80 kg auf der schmalen Basis eines Fußes für eine mehr oder minder lange Zeit im Gleichgewicht erhalten werden soll. So selbstverständlich es also auch ist, daß der Lehrer nicht nur — wie der Tennislehrer Tennis spielen — selbst das Gehen können muß, um das Gehen zu lehren, so muß er vor allen Dingen auch die einzelnen Elemente eines Bewegungskomplexes kennen und deren Aufeinanderfolge; und damit nicht genug, er muß auch die bequemste, sicherste und schnellste Kombination von Bewegungen kennen, welche zum Ziele führt, mit einem Wort, er muß eine Methode beherrschen. So selbstverständlich diese Pflichten des Gehlehrers sind, so banal die Notwendigkeit einer Methodik sich darstellt, so wenig sind diese Anforderungen erfüllt in den verbreiteten Anleitungen, welche zur Behandlung der Ataxie existieren, und so wenig ist von irgendeiner Systematik die Rede in den meisten der vielen Institute, welche sich mit der Behandlung der Ataxie befassen. Es ist darum begreiflich, daß die Summe der Erfolge trotz der Verbreitung

dieser Therapie nicht, wie es bei einer ernsthaften Methode sein müßte, besser werden, sondern umgekehrt. Die Anzahl der Kranken, welche durch einen Übungskursus alljährlich verschlechtert werden, muß eine ganz bedeutende sein, wenn man nach den Dutzenden von erheblich verschlechterten Fällen urteilen darf, welche uns selbst alljährlich bekannt werden.

In welcher Weise die einzelnen Funktionen, wie Gehen, Stehen usw. wiederherzustellen sind, dazu soll später Anleitung gegeben werden, da die Störung dieser Bewegungen bei den Tabeskranken meistens nicht allein durch die Koordinationsstörung, sondern durch Komplikationen durch andere Anomalien mit verursacht wird. An dieser Stelle sollen die wichtigsten klinischen Formen, unter denen sich die Koordinationsstörung darstellt, in ihren wesentlichen Zeichen besprochen werden. Die Verschiedenartigkeit der Behandlungsweise muß sich aus der Verschiedenartigkeit des klinischen Bildes naturgemäß ergeben. Hierzu sei bemerkt, daß, wenn von Anfangsstadien, von fortgeschrittenen Stadien usw. die Rede ist, damit nicht nur die einzelnen Phasen eines notwendigerweise progressiven Verlaufes gemeint sind, sondern Zustandsbilder, welche in nicht wenigen Fällen während vieler Jahre, ja nicht selten dauernd fast unverändert bleiben. In den Anfangsstadien äußert sich die Koordinationsstörung nur in der Erschwerung der gewöhnlichen motorischen Leistungen. d. h. es wird zur korrekten Ausführung derselben eine größere Aufmerksamkeit oder eine schärfere Kontrolle durch den Blick verlangt, dabei sind die komplizierten und selten geübten Aufgaben, wie das Laufen, das Tanzen usw. nicht mehr möglich. Die Behandlung hat sich in allen Stadien, das sei zunächst hervorgehoben, vor der Übermüdung strengstens zu hüten. Dieses ist der erste Satz der Therapie, der niemals ohne Schaden für den Kranken außer acht gelassen werden darf, auch darauf kommen wir noch zurück. Es darf darum die Therapie sich keine weiteren Aufgaben stellen, als die Wiederherstellung der verloren gegangenen und unentbehrlichen Funktionen. In dem angeführten Falle würde es zwecklos und gefährlich sein, dem Patienten auch für den Gesunden schwierige Aufgaben zuzumuten, wie sie von den verbreiteten „Apparaten“ verlangt werden. Nur solche Übungen sind zulässig, welche jeder Gesunde sofort und ohne alle Schwierigkeit korrekt auszuführen imstande ist. Auch dieser Satz ist von fundamentaler Bedeutung und beherrscht den ganzen Behandlungsplan in jedem einzelnen Falle. Denn Erschwerung einer Bewegung bedeutet, daß sie überrnormale Ermüdung verursacht, was meistens auf einer zu starken Kontraktion der Muskeln beruht. Die Verminderung der gewohnten täglichen motorischen Arbeitsleistung wird in solchem Falle Hand in Hand gehen müssen mit der Behandlung, zur Schonung der Muskelsubstanz, d. h. zur Sicherung der gerade für einen bestimmten Zweck notwendigen Muskularbeit in den geeigneten Muskelgruppen. Auch in solchen Fällen wird sich regelmäßig zeigen, daß bei Augenschluß und schon beim Abwenden des Blickes von den sich bewegendenden Gliedern die Erschwerung

der Bewegung viel manifester wird. Hierzu wird meistens auch eine gewisse Unsicherheit kommen. Das sind Fälle, bei denen besonders Bewegungen mit geradeaus, nach oben, nach der Seite gerichtetem Blick und schließlich bei geschlossenen Augen am Platze sind. Kann es erreicht werden, daß ein derartiger Patient alltägliche Muskelaufgaben mit geschlossenen Augen auszuführen lernt, so ist damit die Sicherheit gegeben, daß er bei Ausführung derselben Bewegungen mit offenen Augen seine Muskulatur nicht übermäßig anstrengen wird. Dies zu erreichen ist immer möglich. Zu diesen Bildern leichter Koordinationsstörung gesellen sich im Laufe der Entwicklung der Krankheit Störungen in der Sensibilität neuer Muskelgruppen und es entstehen so die mannigfaltigen Krankheitsbilder. Mannigfaltig für denjenigen, der sich nicht damit begnügt, bei einem Tabiker mit Bewegungsstörungen einfach „Ataxie“ zu diagnostizieren, sondern der sich bemüht, Muskelgruppe für Muskelgruppe auf ihre Funktionen im Liegen und in aufrechter Haltung zu untersuchen. Schon durch den Umstand, daß die beiden Extremitäten fast niemals mit gleicher Intensität von der Störung befallen sind, ergeben sich verschiedenartige Bilder, und daß eine rationelle methodische Behandlung nur auf Grund eingehender Analyse möglich ist, sollte keiner Erwähnung bedürfen.

Am entgegengesetzten Ende der Reihe von Krankheitsbildern, welche mit dem oben beschriebenen leichten beginnt, befindet sich ein solches, welches uns den Kranken in völliger Hilflosigkeit zeigt. Aber diese Hilflosigkeit unterscheidet sich in charakteristischer Weise von allen ähnlichen auf Grund organischer Nervenerkrankungen entstehenden Bildern. Der Kranke ist außerstande, irgend eine Lokomotion des Körpers im Raume auszuführen, weder selbständig noch mit Unterstützung. In der Bettlage kontrahiert sich der innervierte Muskel mit normaler Stärke, so daß derselbe der Hand den normalen Widerstand leistet. Charakteristisch für dieses Stadium ist die Unfähigkeit, mehrerer Muskelgruppen gleichzeitig zweckmäßig zu innervieren. Wenn z. B. das Bein angezogen, d. h. im Knie und in der Hüfte gebeugt, werden soll so kontrahieren sich zwar die Beuger des Unterschenkels, aber die zur Sicherstellung der Bewegung notwendige Fixation des Oberschenkels durch die vom Oberschenkel zum Becken verlaufende Muskulatur vollzieht sich nicht oder in so unkorrekter Weise, daß das Bein bald nach rechts, bald nach links fällt. Wird die gleiche Bewegung mit Augenschluß verlangt, so vollzieht sich auch die Beugung des Unterschenkels ruckweise, oder auch gar nicht, oder die Muskelkontraktion überdauert die Bewegung. Es ist schon gesagt worden, daß jede selbständige Bewegung unmöglich ist. Es muß noch als sehr wichtiges Symptom hinzugefügt werden, daß auch das Stehen nicht mehr ausgeführt werden kann.

Als wichtigste Indikation für die Behandlung solcher Zustände, welche übrigens ebenso vollständig den Gebrauch ihrer Glieder wieder gewinnen können, wie die leichten Fälle, gilt in erster Reihe die Wiederherstellung der simultanen zweckmäßigen Innervation zweier oder

mehrerer Muskelgruppen, unter den einfachsten Bedingungen d. h. in der Bettlage und unter ständiger Kontrolle der Augen. Die für die ganze Systematik der Wiedereinübung von Bewegungen so sehr wichtigen Bettübungen werden in den Fällen, wie der geschilderte, unentbehrlich, und wenn derartige Fälle von den Spezialärzten als hoffnungslos abgewiesen werden, so liegt es hauptsächlich an der Unerfahrenheit derselben mit der Handhabung der Bettübungen und an der Unkenntnis von deren fundamentaler Bedeutung. Wir wollen gleich vorwegnehmen, welche Art von Bewegungen unzweckmäßig, d. h. schädlich ist. Es sind dies die so sehr beliebten, oft wiederholten einfachen Kontraktionen von Muskelgruppen, z. B. Flexion und Extension des Fußes, Rotation des Oberschenkels, Extension des Unterschenkels im Sitzen usw. Sie sind zwecklos, da sie als einfache Muskelkontraktionen keinen koordinatorischen Wert beanspruchen können und weil sie dem Prinzip, das der ganzen Methode als oberster Grundsatz voranzustellen ist, nämlich der Schonung der Muskulatur, direkt widersprechen. Diese Schonung der Muskeln muß auf das strengste verlangt werden. Denn es ist bewiesen, daß das normale Signal, welches den Gesunden vor Übermüdung seiner Muskulatur schützt, nämlich das Gefühl der Ermüdung, in solchen Stadien stark herabgesetzt ist.

Die Übung der simultanen Innervation wird zu Anfang etwa in der Weise vorgenommen, daß der Patient in der Bettlage mit gut unterstütztem Kopf unter genauester Kontrolle der Augen aufgefordert wird, zunächst eines der meist in starker Abduktion des Fußes auf der Unterlage aufliegenden Extremitäten so nach innen zu rotieren, daß die Fußspitze gerade nach oben sieht. In dieser Haltung soll die Extremität langsam an den Leib gezogen werden, wobei die Ferse auf der Unterlage gleitet. Es wird sich bei den ersten Versuchen, abgesehen von dem Wackeln des Knies nach rechts und links, stets herausstellen, daß die Fußspitze die Neigung hat, nach abwärts, also plantarwärts zu sinken. Dieser Neigung muß durch fortwährende Ermahnung auf das konsequenteste entgegengearbeitet werden. Der Patient hat durch eine Kontraktion der Peronealmuskulatur dieser Neigung während der ganzen Dauer der Bewegung entgegenzuarbeiten. Es ist dies für ihn eine schwere Aufgabe, die durch Ruhepausen unterbrochen werden muß, aber es wird sich im Interesse des schnellen Fortschreitens als äußerst wertvoll erweisen, wenn überhaupt keinerlei Bewegung des Beins zugelassen wird, ohne Innervation der Peronealmuskeln. Diese Notwendigkeit ist in der Tatsache begründet, daß im normalen Zustande alle Bewegungen des Beines mit einer Extension und Hebung des äußeren Fußrandes verknüpft sind. Diese Assoziation geht durch den Krankheitsprozeß verloren und muß durch die Übung wieder in feste Verknüpfung mit den übrigen Muskelleistungen der Extremität gebracht werden, sonst wird der hängende Fuß bei den Gehbewegungen ein unüberwindliches Hindernis für die Fortschritte werden.

Wir pflegen ferner die Übungen im Bett unter steter Kontrolle der Herztätigkeit ausführen zu lassen, welche manchmal durch die

starke Anstrengung der Aufmerksamkeit erhebliche Pulsbeschleunigung hervorruft. Zeigt es sich, daß die beschriebene Bewegungsaufgabe nicht ausgeführt werden kann, d. h. daß das Knie nach rechts oder nach links umfällt, so muß für den Anfang das sich bewegende Bein rechts oder links leicht unterstützt werden. Man wiederholt dieselbe Bewegung 3—4 mal, achtet aber auf das allergenaueste auf die angegebenen Details in der Ausführung. Die Besserung der Bewegungen ist schon in den ersten Übungsstunden nicht zu verkennen. Sie wird in wenigen Tagen sehr erheblich, wobei zu bemerken ist, daß bei konstanter fortschreitender Besserung gelegentlich Tage mit schlechter Ausführung kommen, eine Tatsache, die man kennen muß, um den Kranken zu beruhigen. Bekanntlich ist das Muskelsystem, oder besser das Nervensystem, für seine Leistungen nicht jeden Tag in gleicher Weise disponiert.

Während das eine Bein ausruht, arbeitet das andere. Hierbei sind die Unterschiede mit äußerster Präzision sichtbar. Es gibt dieser Unterschied gute Gelegenheit, die bis in das einzelne gehende Abhängigkeit der Bewegungsstörung von der Intensität der Sensibilitätsstörung in Gelenk und Muskel zu studieren.

Wie aus dieser angegebenen einfachen Bewegung das System sich graduell aufbaut, darüber muß auf die Spezialliteratur verwiesen werden. Wichtig und in der Folge ein neues Element hineinbringend, ist die gleichzeitige Übung mit beiden Beinen, weil sie das für die Koordination des Muskelsystems wichtigste Prinzip der simultanen Innervationsarbeit beider Hirnhälften einführt. Nur darf die gleichzeitige Übung mit beiden Extremitäten nicht früher verlangt werden, bevor die Einzelübungen einen ziemlichen Grad von Sicherheit aufweisen. Daß die gleichzeitige gleichmäßige Innervation beider Extremitäten eine wesentliche Erschwerung der Aufgabe bedeutet, ist eine interessante und merkwürdige Beobachtung. Die Erschwerung äußert sich darin, daß der Patient die mit einem Gliede bereits korrekt erlernte Bewegung nicht mehr korrekt ausführen kann, wenn beide Extremitäten in gleicher Weise innerviert werden, und es zeigt sich die Verschlechterung genau in dem gleichen Sinne, wie bei der Bewegung des einzelnen Beines allein, d. h. die Beine machen wieder die bereits durch die Übung überwundenen Bendelbewegungen nach rechts und links, sie senken die Fußspitze usw.

Solange die Bewegungen in der Bettlage sich nicht in ausgedehntem Maße gebessert haben, ist der Versuch der Wiedereinübung des Gehens zwecklos und führt ernste Gefahren der Übermüdung mit sich. Es sind nun als Zwischenglieder zwischen den Bettübungen und den Übungen in aufrechter Haltung von manchen Autoren Bewegungen im Sitzen mit und ohne Apparate empfohlen worden. Unter den letzteren scheinen besonders zweckmäßig diejenigen zu sein, welche die beim Gehen notwendige Abwicklung des Fußes vom Boden zum Ziele haben. Indessen zeigt eine einfache Überlegung, daß diese Bewegungen keinerlei Vorteil für den Gehakt bieten können. Das Wesen des Stehens und Gehens, wie dies noch weiter unten gesagt werden wird, beruht auf der Fähigkeit, den Oberkörper auf dem feststehenden bzw. den in Bewegung

befindlichen Oberschenkel im Gleichgewicht zu erhalten. Der Druck des Körpers und die eigentümliche Verteilung seines Gewichtes auf die Abschnitte der Extremitäten auf Oberschenkel, Unterschenkel und Fuß mit der daraus resultierenden Winkelstellung in Hüfte, Knie und Fuß sind wesentliche Faktoren für den Koordinationsakt, welcher das Abwickeln des Fußes erzeugt. Die in den Nervenanstalten sehr verbreiteten komplizierten und dekorativen Apparate zur Benutzung im Sitzen sind noch weniger harmlos als die Freiübungen, teils weil sie eine Präzision beanspruchen, welche auch von den Gesunden erst erlernt werden muß, teils weil sie Muskelkontraktionen notwendig machen, die keinen Koordinationswert haben und welche die obenangeführten Gefahren der Ermüdung mit sich führen. Die Benutzung dieser Apparate ist am besten ganz zu verbieten; Die Fußübungen im Sitzen sind zwecklos.

Bevor wir das Prinzip der Einübung der Bewegungen in aufrechter Stellung besprechen, ist es von Interesse, ein noch schwereres Krankheitsbild zu betrachten, welches einige theoretisch wichtige Erscheinungen zeigt. Dieses Stadium wird gewöhnlich als paralytisches Stadium der Tabes bezeichnet und besteht, wie der Name sagt, darin, daß sich neben der schwersten Form von Ataxie, Lähmungen der Muskeln finden, welche namentlich die Extensoren des Fußes, aber auch andere Muskeln, die Beuger, Extensoren und die Rotatoren, befallen können. Die Frage, ob die Übungstherapie in solchem Falle Aussicht auf Erfolg verspricht, ist naturgemäß nicht nur von praktischer, sondern auch von theoretischer Wichtigkeit. Es darf mit Bestimmtheit behauptet werden, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle nicht um Läsion motorischer Elemente handelt, nicht um echte Lähmungen, es sind vielmehr Pseudoparesen, bedingt durch das fast völlige Fehlen der Sensibilität in der Muskulatur. Es sind Lähmungen; im Sinne der Sensomobilität Exners. (Abb. 1.) Bei genügend lange fortgesetzter Behandlung ist es stets gelungen, die Lähmungen, welche sich durch ihre wechselnde Intensität von den echten Lähmungen unterscheiden, zu beseitigen. Das Mittel hierzu waren methodisch geregelte Innervationsübungen von kurzer Dauer. Auf diese Weise gelingt es, die gelähmten Muskelgruppen in ataktische zu verwandeln; bei diesen tritt dann die spezielle, oben besprochene Behandlung der schwersten Ataxieformen in ihr Recht.

Aus dem Gesagten dürfte sich der prinzipielle Unterschied zwischen der Behandlung der leichtesten Form der Koordinationsstörungen, wie sie sich bei der beginnenden Tabes darstellt, und der mit lähmungsartigen Zuständen verbundenen Form deutlich ergeben. Wie nun die Krankheitsbilder alle möglichen Grade zwischen diesen beiden Extremen zeigen, so muß unbedingt die Behandlung dieser Variationen stets von dem Grundsatz beherrscht sein, jede einzelne der ausgefallenen Funktionen zu ersetzen und dabei alle überflüssigen Bewegungsaufgaben zu vermeiden.

Eine große prinzipielle Scheidung wird schon durch die beiden Gruppen von Patienten gegeben sein, von denen die eine diejenigen befreit, welche stehen können und die andere diejenigen, denen diese

Funktion unmöglich ist. Als Unterabteilung für die ersteren ergeben sich Kranke, denen alle Bewegungen in selbständiger Weise möglich sind, aber ohne die absolute Zuverlässigkeit. Hier wird die Behandlung auf große Präzision der einzelnen Bewegungen ihr Augenmerk zu richten haben. Es wird der große hastige Schritt in kleinere langsam ausgeführte Schritte zu zerlegen sein; die verbreiterte Gangbasis ist zu vermindern usw. Im wesentlichen sind also zu regulieren Schrittlänge, Gangbasis und Tempo. Bei diesen Präzisionsübungen muß aber vor Aufgaben gewarnt werden, welche die Schrittlänge auf Millimeter genau

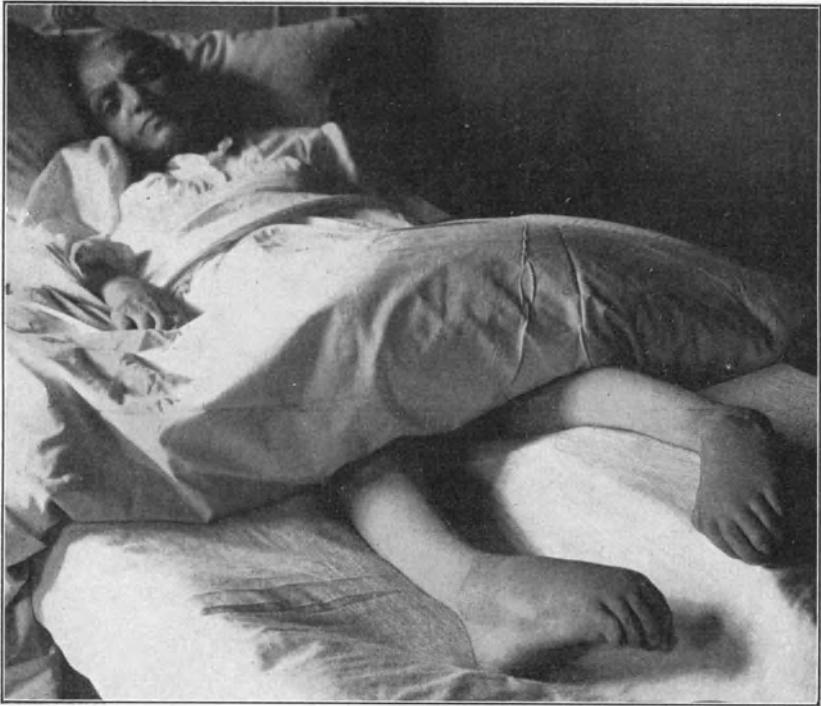


Abb. 1.

Beiderseitiger pseudo-paralytischer tabischer Klumpfuß.

zu erreichen suchen, eine Aufgabe, welche auch der normale Mensch nur mit Schwierigkeit erlernen kann, und wozu eine große Muskelarbeit verschwendet werden muß. Darum sind für solche Aufgaben nur Zeichnungen, welche auf den Boden des Übungssaales einen ungefähren Anhaltspunkt für den Fuß geben, gestattet, nicht aber Vertiefungen, in welche der sich bewegende Fuß genau hineinpassen muß, Vorrichtungen, welche zwar sehr verbreitet, darum aber nicht weniger schädlich sind.

In einer anderen Unterabteilung, zu welcher solche Kranke gehören, die ihre Selbständigkeit eingebüßt haben, sodaß sie die Be-

wegungsaufgaben des täglichen Lebens nur mit Unterstützung ausführen können, ist vor Beginn der Behandlung zunächst festzustellen, ob der Verlust der Selbständigkeit lediglich auf den Koordinationsstörungen beruht, oder ob zu den letzteren noch andere komplizierende Momente hinzukommen, was meistens der Fall ist. Es versteht sich von selbst, daß bei der Häufigkeit von Komplikationen die Behandlung der Ataxie allein nur ein unvollständiges Resultat ergeben kann, oder ergebnislos verlaufen oder gar mit schweren Schädigungen für den Kranken endigen muß. Solcher Komplikationen, welche den Gang des Kranken beeinträchtigen, ohne daß sie eigentlich zur Koordinations-Störung selbst gehören, gibt es mancherlei. Eine ungewöhnlich starke Anästhesie der Sohlen ist eine der häufigeren Ursachen. Eine andere findet sich nicht selten in der Schaffung der Fußgelenkbänder, wodurch Neigung zum Umknicken des Fußes entsteht. Im engen Zusammenhang mit dieser Störung steht diejenige Veränderung der Gelenke, welche auf Grund der Hypotonie der Muskeln eintritt, eine Komplikation von so fundamentaler Wichtigkeit, daß sie später noch besonders behandelt werden muß.

Es ist unmöglich, die verschiedenen, klinisch vorkommenden Phasen der statischen Bewegungsstörungen zu beschreiben, aber die Indikationen für die Behandlung müssen und werden sich dem denkenden Arzt aus der Analyse der Bewegungen des Kranken ohne Schwierigkeit ergeben. Die praktische Verwertung der in der Literatur niedergelegten Anschauungen wird selbstverständlich von Wichtigkeit sein. Immerhin muß festgehalten werden, daß Behandlungsmethoden, die ein technisches Element enthalten, nicht aus Beschreibungen erlernt werden können. Man muß viele Kranke während der Behandlung beobachtet haben.

Über die Gesetze der normalen Bewegungen des menschlichen Körpers herrscht noch vielfache Unklarheit, es ist deswegen nicht verwunderlich, daß das Heraussuchen des Wesentlichen an einer Bewegungsstörung eine ungewohnte und unbeliebte Arbeit ist. Für unsere Frage ist sie aber unentbehrlich. Man gewöhne sich vor Beginn der Behandlung an den Versuch, in jedem Falle die Frage zu beantworten: „Welches ist die einfachste Bewegungsaufgabe, welche der Kranke nicht mehr ausführen kann?“ Und ferner; „Auf welchem Wege wird er sie am schnellsten und mühelosesten erlernen?“ Bei richtiger Beantwortung dieser Fragen sind die Fortschritte von einer erstaunlichen Rapidität, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß das Resultat zwar im wesentlichen, aber nicht ausschließlich von der sachgemäßen Ausführung der Behandlungsmethode abhängig ist, namentlich von dem Allgemeinbefinden.

Im Anschluß an diesen Punkt muß auf die Gefahren hingewiesen werden, welche dem behandelten Patienten von dem nicht sachgemäßen Handhabung der Methode drohen. Hierbei kommen zunächst die Unfälle in Betracht. Das Hinstürzen, aber auch schon ein Einknicken kann die natürliche Ängstlichkeit so sehr steigern, daß ein Erfolg nicht mehr zu

erzielen ist. Da in den allermeisten, namentlich mittelschweren Fällen, die Übungen ohne Unterstützung durch Stock oder Menschen vorgenommen werden müssen, so muß andererseits die Aufsicht eine sehr sorgsame und unermüdliche sein. Am besten stellt man je einen Wärter zu beiden Seiten des Kranken auf, die, zwar nicht bei jedem geringsten Schwanken des Patienten, aber sofort zuzugreifen haben, wenn letzterer das Gleichgewicht zu verlieren anfängt. Die Aufmerksamkeit der Aufseher soll auf die Füße und Beine des Kranken gerichtet sein. Bei einem ängstlichen Kranken und in solchen Fällen, wo das

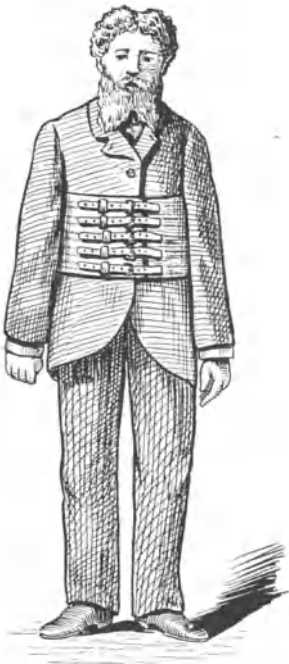


Abb. 2.

Patient mit Übungsgürtel.

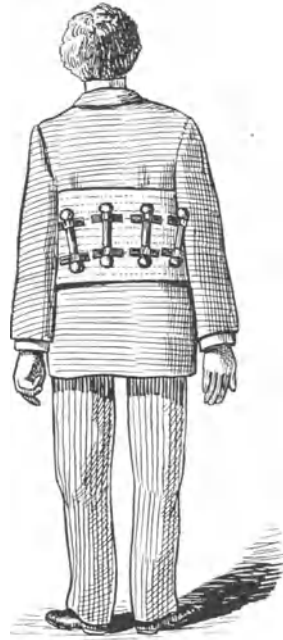


Abb. 3.

Patient mit Übungsgürtel.

Stehen zu erlernen ist, läßt sich die hierzu notwendige senkrechte Körperhaltung am besten und in einer für den Patienten jeden Unfall ausschließenden Weise durch einen breiten um den Rumpf gelegten Gürtel, der mit Handgriffen versehen ist, erreichen. (Abb. 2 und 3.) Mit Hilfe dieses Gürtels kann der Behandelte gerade noch über dem Boden schwebend erhalten werden. Auch über diesen Punkt ist die Spezialliteratur zu konsultieren. Sehr ernster Art sind die Gefahren, welche dem Kranken von der Anwendung der verbreiteten besonderen Apparate drohen, wie schon oben gelegentlich erwähnt wurde. Ihre Zweckwidrigkeit besteht im wesentlichen darin, daß sie anstrengend sind und daß sie der Koordination bald zu schwere, bald gar keine Aufgaben stellen. Auch wird man bei ihnen den systematischen Aufbau vom Leichterem zu Schwe-

rerem vermissen. Schließlich zeugen sie meistens von Unkenntnis der Gesetze der normalen Bewegungen. Es gibt unter ihnen auch harmlose, ihre Zweckmäßigkeit aber ist nicht erwiesen. Glücklicherweise werden sie meist wohl nur als Dekoration der Turnsäle verwendet. Eine eingehende Kritik derselben findet sich an anderer Stelle.*) Die Gefahren der Anwendung dieser Apparate sind bedeutende. Verschlechterungen durch dieselben sind die Regel, ihre Verbreitung verdanken sie wohl hauptsächlich dem Umstande, daß sie die Aufseher und die Anwesenheit und Anleitung des Arztes während jeder einzelnen Sitzung entbehrlich machen.

Präzise Regeln in bezug auf die Zeitdauer jeder einzelnen Sitzung lassen sich nicht geben, doch läßt es sich auf Grund eines großen Materials behaupten, daß der Erfolg um so sicherer eintritt, je kürzer die einzelnen Sitzungen sind. Der Kranke soll in der Regel zweimal, sel-

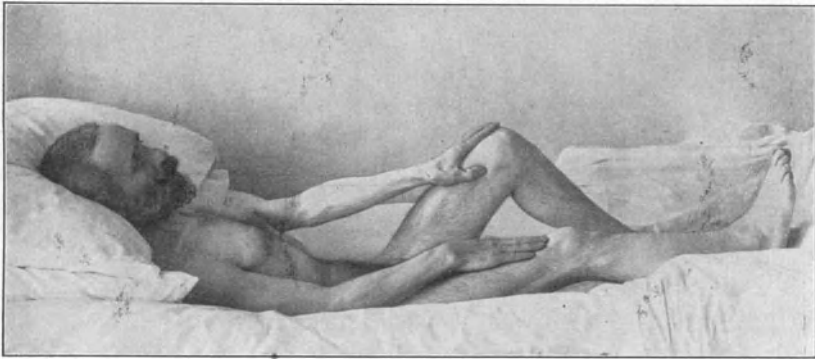


Abb. 4.
Blinder Tabiker bei der Bettübung.

tener dreimal am Tage seine Aufgabe ausführen. Für die Bettübungen haben sich 5 bis 10 Minuten, für die in aufrechter Haltung vorgenommenen Übungen 10 bis 20 Minuten als zweckmäßigste Zeitdauer erwiesen. Bei den Gehbewegungen muß nach je 2 bis 3 Minuten eine Pause von 1 bis 5 Minuten eintreten; der Zeitpunkt des Beginns einer neuen Aufgabe bestimmt sich am besten aus dem Pulse, welcher zur Norm zurückgekehrt sein muß.

Während vieler Jahre schien die Übungstherapie für die blinden Tabiker aussichtslos. Da bei der Behandlung der Ataxie die aufmerksame Verfolgung der Bewegungen durch den Blick während der Behandlung ein wesentlicher Faktor ist, so schien, bei Wegfall dieses Hauptmomentes, die Therapie nicht berechtigt. Diese Sachlage hat sich erfreulicherweise geändert. Es gelingt nämlich bei denjenigen Blinden, bei denen die Sensibilität der Haut an den Händen noch gut erhalten ist (und dies ist die Regel), zunächst die Bewegungen in der Bettlage unter Kontrolle der

*) Frenkel, Beh. d. tab. Ataxic, 1900, S. 188 ff.

Sensibilität der Hände zu bringen. Das Verfahren besteht darin, daß der Kranke während der Bewegung die entsprechende Hand auf das Knie, den Ober- oder Unterschenkel legt und auf diese Weise sich von der Bewegung der Extremität, von der Winkelstellung usw. eine Vorstellung macht (Abb. 4 und 5). Tatsächlich kann man bei geschickter Verwertung dieser sensiblen Eindrücke nicht nur die leichten Ataxieformen, sondern auch die allerschwersten — deren gibt es auch unter den blinden Tabikern eine beträchtliche Anzahl — zur Norm zurückbringen.

Für die Behandlung der Bewegungen in aufrechter Haltung gelten dieselben Regeln. Der Kranke tastet den sich bewegenden Rumpf, das Becken, den Oberschenkel usw. ab. Es ist auf diese Weise gelungen, völlig hilflos an den Rollstuhl gefesselte Kranke zu selbständigem Gehen

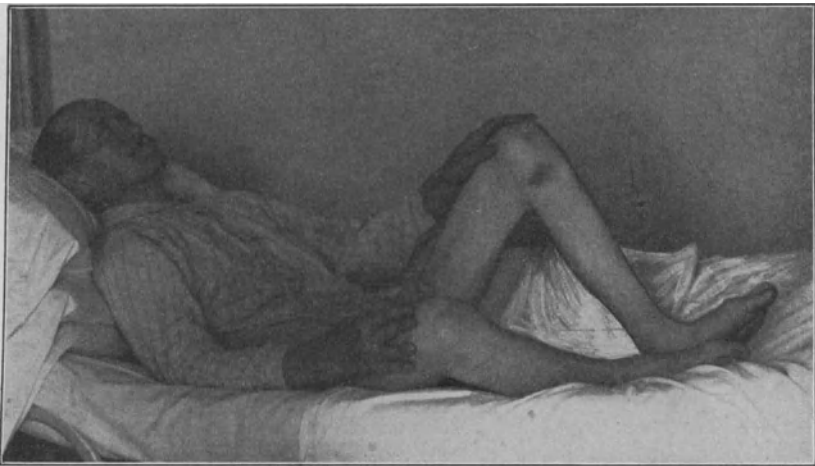


Abb. 5.
Blinder Tabiker bei der Bettübung.

zu bringen. Daß die Behandlung in solchen Fällen langwieriger und mühseliger ist und einen hohen Grad von Erfahrung mit dem Gegenstande voraussetzt, versteht sich von selbst. Aber, da ihr Prinzip einfach ist, so wird sich jeder denkende Arzt auch hierin weiter helfen können.

Über die Ergebnisse der Übungstherapie sich kritisch zu verbreiten, ist hier nicht der Ort, weil dies nur an der Hand von ausführlichen Krankengeschichten möglich wäre, die hier nicht gegeben werden können. Das darf aber wohl gesagt werden, daß die Herbeiführung vollständiger Selbständigkeit möglich ist — selbst in den allerschwersten Fällen, daß unter den leichteren die Wiederaufnahme des Berufes als Ziel der Behandlung zu setzen ist, und daß jedenfalls eine Besserung der Ataxie während der Behandlung eintreten muß. Wo letzteres nicht der Fall ist, darf als sicher angenommen werden, daß die Methode unsachgemäß angewendet worden ist.

Die Behandlung der Ataxie der oberen Extremitäten muß entsprechend der eigentümlichen Funktion derselben besondere Wege gehen. Die innerhalb von Zentimetern schwankende Präzision der Gehbewegungen in bezug auf Schrittlänge, Basis, Breite usw. steht im scharfen Gegensatz zu der feinen, sich in Millimetern bewegendem Genauigkeit der Bewegungen der Hände und Finger und folglich auch des Ober- und Unterarmes. Alle Tätigkeiten der Hände werden durch die Präzision bedingt. Hier sind darum besondere Vorrichtungen zur Einübung dieser Präzision notwendig, Vorrichtungen, die sich an die Aufgaben des täglichen Lebens möglichst anzuschließen haben.

Der weitere Verlauf der Behandlung muß natürlich in der Einübung dieser Aufgaben selbst bestehen, wie z. B. in der Einübung des Schreibens, des Nähens, des Sortierens von Gegenständen mit und ohne Kontrolle der Augen, Auf- und Zuknöpfens usw. Neben den früher angegebenen Vorlagen*) haben sich Vordrucke von Buchstaben von verschiedener Größe und Breite in jüngster Zeit sehr bewährt. Die Kranken üben sich auf diese Weise zunächst in groben Bewegungen und präzisieren dieselben immer mehr, so daß auf diese Weise die Wiedereinübung des Schreibens in kürzerer Zeit und auf müheloserer Weise gelingt.

Aber es walten bei den Bewegungsstörungen der Hände Verhältnisse, die speziell erwähnt werden müssen. Während bei den unteren Extremitäten erhebliche Koordinationsstörungen vorkommen, ohne starke Störungen der Hautsensibilität, ist dies bei den Händen wohl niemals der Fall. Ferner wissen wir, daß die Störung der Hautsensibilität an den unteren Extremitäten die Bewegungen wesentlich zu stören nicht imstande ist, es sei denn, daß es sich um eine totale Anästhesie der Fußsohlen handelt. In den Händen aber muß der Verlust der Sensibilität, ganz abgesehen von der Bewegungsstörung, zu erheblicher Beeinträchtigung der Funktionen führen, weil letztere auf dem Fühlen des Kontaktes mit dem gehaltenen Gegenstand: der Feder, des Löffels usw. in erheblichem Maße beruht. Eine genaue Analyse ergibt auch in vielen Fällen, daß die den Patienten belästigende Störung in den Händen hauptsächlich auf der Sensibilitätsstörung der Haut und nicht auf der oft nur geringen Ataxie beruht. Die gelegentlich laut gewordenen Klagen, daß die Behandlung der oberen Extremitäten weniger erfolgreich sei, als die der unteren, beruht auf diesem Verhalten. Eine gewisse Abhilfe ließ sich für die Schreibbewegungen durch einen Handschuh erzielen, bei dem die Feder fixiert ist. Die im Gebrauch befindlichen Schreibvorrichtungen für Tabiker, welche den für Krampfleidende nachgebildet sind, bewähren sich dort nicht, wo erhebliche Störungen der Sensibilität vorhanden sind. Der Schreibhandschuh übernimmt das Festhalten der Feder ohne des Druckes der Finger zu bedürfen, so daß die Hand nur die Bewegungen auszuführen hat, welche zum Zwecke des Schreibens im wesentlichen im Handgelenk und im Unterarm nötig sind.

*) Loc. cit. S. 256 ff.

III.

Es ist oben schon gesagt worden, daß der Behandlung von Bewegungsstörungen die genaue Kenntnis der Bewegungen des normalen Körpers vorausgehen müsse. Diese Kenntnis muß der Arzt, welcher derartige Kranke zur Behandlung übernimmt, durch eingehendes Studium der Literatur sich erwerben.

Es kann eine ausführliche Besprechung der Gesetze der normalen Bewegungen hier nicht gegeben werden. Immerhin sollen einige Hauptmomente angeführt werden, namentlich weil die in den Handbüchern befindlichen Auseinandersetzungen von den an alltäglichen normalen Bewegungen gewonnenen Augenblicksbildern abgeleitet sind, während für die hier in Betracht kommenden Verhältnisse vor allem die unter besonderen Bedingungen zustande kommenden Bewegungen des gesunden Organismus zum Vergleich herangezogen werden müßten.

Die Möglichkeit einer willkürlichen und selbständigen Lokomotion des Körpers im Raume setzt bekanntlich die Fähigkeit voraus, in jedem Augenblick, in jeder Phase der Bewegung den Schwerpunkt des gesamten Körpers so unterstützt zu halten, daß er im Gleichgewicht bleibt, daß er nicht hinfällt. Mit anderen Worten: Bei jeder Bewegung, beim Aufstehen, Hinsetzen, langsamem, schnellem Gehen, Laufen, Umdrehen usw. muß die Schwerlinie durch die Unterstützungsbasis, den Fuß oder die Füße gehen. Zu diesem Zwecke müssen die Massen des Körpers um diese Linie so verteilt sein, daß sie sich gegenseitig das Gleichgewicht halten. Dies ist so selbstverständlich und einfach, daß die Gesetze der Bewegungen sich fast theoretisch daraus ableiten lassen. Studien an Augenblicksbildern zeigen, daß jede selbst geringe Änderung der Lage eines Gliedes in aufrechter Körperhaltung eine Kompensation durch ein anderes Glied in der entgegengesetzten Richtung zur Schwerlinie finden muß, was theoretisch selbstverständlich ist. Aber bei den normalen Bewegungen kommen noch andere Verhältnisse in Betracht, welche auch in den ausführlichsten Beschreibungen kaum genügend gewürdigt sind. Der normal sich fortbewegende Mensch befindet sich nämlich meistens nicht im Zustande des stabilen Gleichgewichtes, sondern des labilen und zeigt einen fortwährenden Gleichgewichtsverlust, so daß er nur durch eine rechtzeitig hingesezte Unterstützung das Fallen verhindert.

Daß das Gehen ein fortwährendes Fallen nach vorn bedeutet, ist zwar öfter gesagt worden, ohne daß man den Gründen dieser Tatsache nachgegangen wäre. Wenn bei dem normalen Gehen die Fortbewegung des Körpers nicht, wie die mechanischen Gesetze es fordern, durch ein Balancieren auf dem Stützbein bewirkt wird, sondern wenn diesem Gesetze gewissermaßen zum Trotz der Oberkörper dauernd hinter dem Stützbein zurückbleibt, so geschieht das in Befolgung desjenigen obersten Gesetzes, welches die Bewegungen des menschlichen Körpers regelt, nämlich dem des kleinsten Kraftmaßes, der Schonung. In Wirklichkeit liegen nämlich die Verhältnisse so, daß sich der Mensch in einer Weise

bewegt, daß er ununterbrochen das Fallen riskiert. Er riskiert dieses Fallen, weil, wie gesagt, er hierdurch die Muskelarbeit schont und weil er sicher ist, den Fall rechtzeitig aufzuhalten. Also nicht allein die automatische Befolgung der Gesetze der Meckanik, sondern vor allem die Sicherheit, den aus der Nichtbefolgung dieser Gesetze resultierenden Gefahren mit Sicherheit durch rechtzeitig eintretende geeignete Muskelkontraktionen vorbeugen zu können, charakterisieren den Gang des

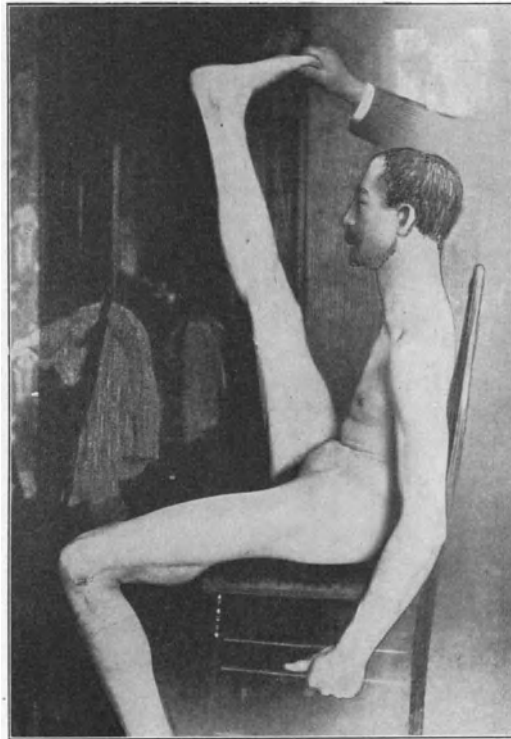


Abb. 6.

Tabes. Leichte Ataxie. Sehr ausgesprochene hypotonische Veränderung der Muskulatur.

gesunden Menschen; und darum geht nicht derjenige Mensch sicher, welcher den Gesetzen der Mechanik entsprechend geht, sondern derjenige, welcher bei Versagen des Stützpunktes, dem sog. Stolpern, durch Herbeiziehung der Hilfe geeigneter Rumpf- und Oberschenkelbewegungen das Hinfallen vermeiden kann. Daß diese Sicherheit keine absolute ist, beweisen die Unfälle, welche auch ohne besonders schwierige Terrainverhältnisse täglich sich ereignen. Um ein einfaches Beispiel für diese Verhältnisse zu haben, versuche man sich klar zu machen, warum der Körper ins Stürzen kommt, ebenso wenn unvermutet eine Stufe den ebenen Weg unterbricht, als wenn eine angenommene

Stufe nicht existiert. Letzteres Beispiel ist besonders lehrreich. Es zeigt, daß der Körper auch ins Schwanken geraten kann, wenn er einen beabsichtigten Fall (nämlich beim Heruntergehen einer Stufe) nicht ausführen kann. Wollte der normale Mensch mit absoluter Sicherheit sich bewegen, so müßte er den Gesetzen der Mechanik gemäß und in einem langsamen Tempo sich bewegen, was er eben nicht tut, weil er sich schnell und mit geringer Mühe fortbewegen will. Sobald die Voraus-



Abb. 7.

Tabisches genu recurvatum ohne Arthropathie.

setzung dieser Möglichkeit, nämlich die Sicherheit wegfällt, treten sofort die Gesetze der Mechanik in ihr Recht. Dies tritt ein beim gesunden Menschen, wenn er unter schwierigen unsicheren Terrainverhältnissen, unbekanntem Treppen usw. sich bewegen soll, beim Kranken, dem Tabiker, bei der Ausführung der gewöhnlichen Bewegungen. Es leuchtet nun ohne weiteres ein, warum die aus den Momentbildern des normalen Ganges abstrahierten Gesetze des Gehens nicht ohne weiteres für die Therapie der Bewegungsstörungen verwandt werden können. Vielmehr

muß diejenige Art von Gehen gelehrt werden, welche nichts riskiert, d. h. alle Bewegungen müssen unter genauer Beobachtung der Gesetze der Gleichgewichtserhaltung geschehen, wie sie anderweitig ausführlich beschrieben worden sind.

Selbstverständlich richtet sich der unsicher werdende Tabiker selbständig, bevor der Arzt ihm Anleitung gibt, bis zu einem gewissen Grade unbewußt nach diesen mechanischen, nach Möglichkeit die Unfälle ausschließenden, Gesetzen unter Anpassung derselben an die veränderten Sensibilitätsverhältnisse seiner Gelenke und Muskeln. Hier bewährt sich wiederum mit größter Deutlichkeit der oben schon vertretene Satz, daß



Abb. 8.

Tabisches genu recurvatum in normaler Stellung. (Derselbe Kranke wie in Abb. 7.)

die ataktische Bewegungsart, die für die Situation des Kranken zweckmäßigste ist, was sogar Foerster (Coordination S. 216) zugeben muß. Sie bedarf aber der ärztlichen Behandlung, einmal, weil die Gesetze der Statik und Mechanik vielfach in Kollision kommen mit den übermäßigen Muskelkontraktionen, ferner weil letztere große Opfer an Muskelarbeit stellen usw., vor allem aber, weil Kranke, die sich überhaupt nicht mehr selbständig bewegen können, für die Erlernung der Gesetze des Gehens fähig gemacht werden sollen und können.

Es ist oben bei der Besprechung der Komplikationen, welche das klinische Bild der Koordinationsstörung verändern, von einem Zustande der Muskulatur gesprochen worden, den wir als Hypotonie bezeichnet

haben. Physiologisch stellt sich diese Komplikation dar als eine Verlängerung des Muskels, welche teils durch sich selbst, teils durch Erschlaffung der die Gelenke zusammenhaltenden Bänder und Kapseln eine abnorme Stellung der Gelenke bewirkt. Diese Veränderung der Muskelsubstanz ist mit der Schloffheit der Muskulatur, wie sie bei daniederliegender Ernährung, bei vielen Konstitutionskrankheiten usw. zu finden ist, nicht identisch, wie dieses an anderer Stelle ausführlich auseinandergesetzt worden ist. Daß sie sich auch bei der Tabes mit der sozusagen gewöhnlichen Schloffheit der Muskulatur vergesellschafteten kann, ist selbstverständlich. Die gewöhnliche Schloffheit der Muskulatur äußert sich aber dadurch, daß die Muskulatur der Palpation weniger Widerstand

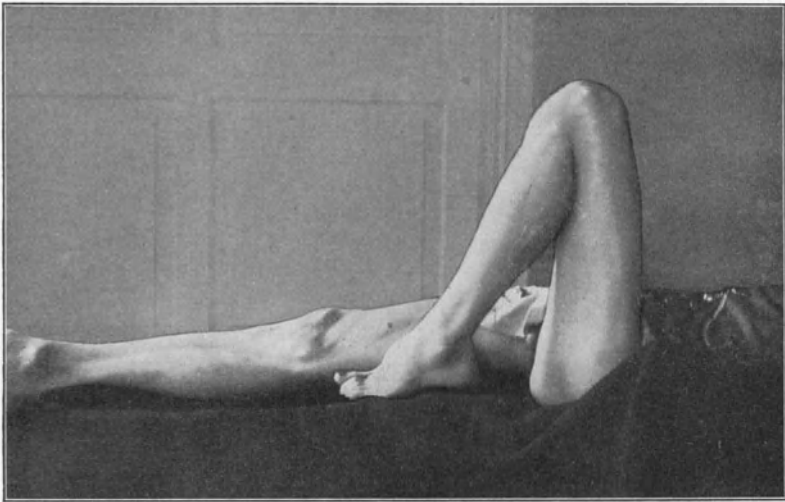


Abb. 9.
Fast normale Kniestellung im linken Knie.

leistet, als die gesunden kräftigen Muskeln. Die Hypotonie kann im Gegensatze hierzu, selbst bei praller athletischer Muskulatur in ausgesprochenem Maße vorhanden sein. Der erste Fall der s. Z. als Beispiel für diese Veränderung von uns veröffentlicht wurde, betraf einen Offizier mit fester, geradezu athletischer Muskulatur.

Die physiologischen Ursachen dieser Muskelveränderung sind nicht sichergestellt. Daß sie auf einer Störung ganz bestimmter Elemente im Rückenmark beruhen, ist zweifellos. Ebenso, daß diese Elemente nicht identisch sind mit den typisch lädierten Strängen und Wurzeln. Beweisend sind hierfür diejenigen Kranken, bei denen die hypotonische Veränderung der Muskeln quantitativ mit der Ataxie nicht parallel geht. Es gibt Fälle, welche leicht ataktisch und schwer hypotonisch sind, so daß man berechtigt ist, eine hypotonische Form der Tabes zu unterscheiden. (Abb. 6.)

Für die Frage der Therapie erhält diese Veränderung ihre große Bedeutung durch die Stellungsanomalien im Fuß- und namentlich im Kniegelenk. Der tabische Klumpfuß und das genu recurvatum, Zustände, die ohne jede Spur von Arthropathie auftreten können, verändern unter Umständen sogar die Stellung der Körperteile so sehr, daß schon dadurch allein, ohne Hinzutreten einer Koordinationsstörung die selbständige Fortbewegung unmöglich wird. Daß ohne Kenntnis dieser eigentümlichen Verhältnisse eine Behandlung der Ataxie nur geringe Aussicht auf Erfolg bietet, das haben zahlreiche Kranke an sich erfahren müssen.

Der therapeutisch einzuschlagende Weg ist einfach, es muß dem Behandlungsplan die Überlegung vorausgehen, inwiefern der erschwerte oder unmögliche Gang des Kranken auf der Hypotonie beruht. Zeigt

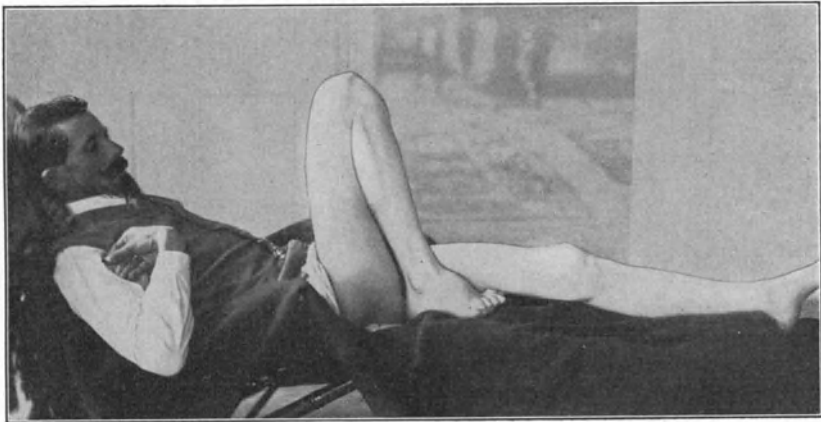


Abb. 10.

Stark hypotonische Stellungsanomalie im rechten Knie. (Derselbe Kranke wie in Abb. 9.)

es sich, daß die letztere Veränderung allein genügt, um die Störung des Gehens zu erklären, so muß vor allem durch orthopädische Maßnahmen die Beseitigung dieser Anomalie erstrebt werden.

Dies ist nach dem jetzigen Stande der Technik nicht immer möglich. Eine wesentliche Besserung aber wird wohl stets zu erzielen sein. (Abb. 7 u. 8.) Dieser überaus wichtige Punkt der Tabesbehandlung scheint den sich der Übungstherapie widmenden Ärzten trotz wiederholter Auseinandersetzung wenig Interesse einzuflößen.

In einem jüngst beobachteten Falle von sehr geringer Ataxie, aber fast kompletter Unfähigkeit zu selbständiger Bewegung ergab die Untersuchung fast normale Verhältnisse in einer Extremität und eine ganz kolossale Hypotonie in der Kniemusculatur der anderen. (Abb. 9 u. 10.) Der Patient wurde mit den ausgesuchtesten Übungen durch Spezialärzte behandelt. Die Erfolglosigkeit derselben bedarf keiner Versicherung.

XVI. Die klinische Diagnose der Bronchialdrüsen-tuberkulose.

Von

O. de la Camp-Freiburg.

Literatur.

1. Askanazy, G., Über tumorartiges Auftreten der Tuberkulose. Zeitschr. f. klin. Med., **32**, 1897.
2. Balsamoff, Les glandes conglomerées du mediastin et les ganglions péri-bronchiques. Verhandl. d. deutsch. Röntgenges., **1**, 1905.
3. Bardt-Angers, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1907.
4. Becker, H., Zur Begründung einiger subjektiver Symptome bei der initialen Phthise mit besonderer Berücksichtigung der Bronchial- und Mediastinaldrüsenvergrößerung. Inaug.-Diss., Marburg 1907.
5. Biedert, Ph., und Litting, L., Die Krankheiten der Bronchialdrüsen. Festschrift zu E. Henochs 70. Geburtstag; mit Literatur!
6. Blumenreich, Über die Thymusdämpfung. Virch. Arch., **160**, 1900.
7. Boanta, Die Lymphdrüsentuberkulose pseudoleukämischer Form. Inaug.-Diss., Bukarest 1904.
8. Brügelmann, Asthma und Tuberkulose. Therapeut. Monatsh. 1898.
9. Burckhardt, Untersuchungen über Blutdruck und Puls bei Tuberkulose. Diss., Davos 1901.
10. de la Camp, Die klinische Diagnose der Vergrößerung der intrathorakalen Lymphdrüsen. Med. Klinik 1906, Nr. 1.
11. — Das anatomische Substrat der sog. Hiluszeichnung im Röntgenbild. Physikal. med. Monatsh. 1904, Heft 7.
12. — Lungenheilstättenerfolg und Familienfürsorge. Zeitschr. f. Tub., **8**, 1906, Heft 2.
13. — Demonstration von Frontalserienschnitten zwecks methodischer Organumgrenzung im Röntgenbild. Verhandl. des 21. Kongresses f. inn. Med.
14. — Beiträge zur Klinik und Pathologie der Mediastinaltumoren. Charité-Annalen, **27**.
15. Cignozzy, Il morbo di Hodgkin e la tuberculosi a forma neoplastica delle glandole linfatiche. Rif. med. 1906, Nr. 30, 31, 32.
16. Cornet, Tuberkulose, Skrofulose. Nothnagels Handbuch.
17. Curschmann, Die Verlagerung der Luftröhre und des Kehlkopfs als Folge gewisser Veränderungen der Brustorgane. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 48.
18. Czerny, Ein Vorschlag zur Abgrenzung des Begriffes Skrofulose. Zeitschr. f. Tub. u. Heilstättenw., **2**, Heft 3, S. 204.
19. Destrée, De la dilatation inégale des pupilles dans la tuberculose des poumons et des ganglions bronchiques. Journ. de méd. Bruxelles 1894.

20. Dorendorf, Über ein bisher wenig beachtetes Aneuropinensymptom. Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 31.
21. Düvenig, Lähmung des M. cricoarythaeonid. post. bei Phthis. pulm. Diss., Würzburg 1883.
22. Ewart, W., On the practical aspects of dorsal percussion and in particular of the percussion of the spine. The Lancet, July 29, 1899.
23. Faisan, Bukarest. Wien. med. Blätter 1901, S. 11 u. 12.
24. Felten, Über Pupillendifferenz bei Ausschluß von Nerven- und Augenleiden. Diss., Bonn 1895.
25. Grawitz, E., Über die Anämien bei Lungentuberkulose und Carcinom. Deutsche med. Wochenschr. 1898, S. 1347.
26. Gröber, Ein Beitrag zur klinischen Diagnostik der intrathorakalen Erkrankungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 82, 1905.
27. Gundobin, Die Eigentümlichkeiten des Kindesalters. Jahrb. f. Kinderheilk., 65.
28. Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. Berlin 1895.
29. Hensen, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutdrucks. Deutsches Arch. f. klin. Med., 67, Heft 5 u. 6.
30. Hermann und Rüdell, Die Lage der Eingeweide, an einer Serie von Frontalschnitten dargestellt. Erlangen 1895.
31. Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 1906, 2. Aufl.
32. Hildebrand, Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 15.
33. Hochsinger. Über tastbare Kubital- und seitliche Thoraxlymphdrüsen im Säuglingsalter. Verhandl. d. 24. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk., Dresden 1907.
34. Hofbauer, Semiologie und Differentialdiagnostik der verschiedenen Arten von Kurzatmigkeit auf Grund der Atemkurve. 1904.
35. Hoffmann, F. A., Erkrankungen des Mediastinums. Nothnagels spez. Path. u. Ther., 13.
36. Holzknecht, G., Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen der Brusteingeweide. Hamburg 1901.
37. Iblitz, Kommt Pupillendifferenz bei Leuten vor, welche nicht augen- oder nervenkrank sind? Inaug.-Diss., Bonn 1894.
38. Jessen, Lungenschwindsucht und Nervensystem. Davos 1905.
39. Köhler, A., Zur Röntgendiagnostik der kindlichen Lungendrüsentuberkulose. Hamburg 1906.
40. v. Koranyi, Zeitschr. f. klin. Med., 60, 1906, Heft 3 u. 4.
41. Krause, P., Zwei neue Punkte zur Verwendung des Durchleuchtungsschismes. Zeitschrift f. mediz. Elektrologie und Röntgenkunde IX, 1907.
42. Most, Die Topographie der für die Infektionswege der Lungentuberkulose maßgebenden Lymphbahnen. Internat. Tub.-Konferenz Wien 1907.
43. — Die Infektionswege der Tuberkulose. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 8.
44. — Die Topographie des Lymphgefäßapparates. Berlin 1906.
45. Nagel, M., Der physikalische Nachweis vergrößerter Bronchial- und Mediastinaldrüsen. Inaug.-Diss., Erlangen 1907.
46. Narich, L'inégalité pupillaire, signe précoce de la tuberculose. Revue méd. de la Suisse romande. 20. Dezember 1906.
47. Naumann, Blutdruckmessungen an Lungenkranken. Zeitschr. f. Tub., 5, 1904.
48. Neißer, E., Über Sondenpalpation der Bronchialdrüsen bei gew. leichtesten Formen der Tuberkulose. Deutsches Arch. f. klin. Med., 86, 1905.
49. Oestreich und de la Camp, Anatomie und physikalische Untersuchungsmethoden. Berlin 1905, Karger.
50. Peters, Über Pupillendifferenz bei Ausschluß einer Erkrankung des Auges und des Nervensystems. Inaug.-Diss., Bonn 1894.
51. Petruschky, Spinalgie. Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 9, S. 364.
52. Pfeiffer, C., Über die Röntgenuntersuchung der Trachea bei Tumoren und Exsudat im Thorax. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 8.

53. v. Pirquet, Allergie. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 30.
54. Rauchfuß, Über die paravertebrale Dämpfung auf der gesunden Seite bei Pleuraergüssen.
55. Reuschel, Vergleichende Bewertung der Tuberkulinreaktionen im Kindesalter. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 7 u. 8.
56. Reynaud, L'Hypotension artérielle et sa valeur clinique dans les états toxiques et infectieux. Paris 1901.
57. Roque, F., De l'inégalité des pupilles dans les affections des poumons et des ganglions bronchiques et du péricard. Gazette de Paris 1869.
58. Ribbert, Über primäre Tuberkulose und über die Anthracose der Lungen- und Bronchialdrüsen. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 40.
59. Roepke, Zur Diagnostik der Lungentuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tub., 1, 1903.
60. Rosenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1888.
61. Roth, G. G., Die subjektiven Symptome bei beginnender Phthise. Diss., Marburg 1903.
62. Rumpf, Th., Syphilis der Bronchialdrüsen mit Usur der Trachea und bronchopneumonischen Herden. Festschrift, Leyden.
- 62a. Sahli, Über Tuberkulinbehandlung. Schweizer Korrespondenzbl. 15. Juli 1906.
63. Sbisà, Tubercolosi dell' apparato linfatico a forma pseudoleucemica e pseudo-leucemia. Il Morgagni 1907, Nr. 1.
64. Schäffer, Zur Diagnose der Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschrift 1883.
65. Schloßmann, Tuberkulose in Pfaundler und Schloßmann, Handbuch d. Kinderheilk.
66. Seeligmüller, Zur Pathologie des Sympathicus. Deutsches Arch. f. klin. Med., 20, 1877.
67. Schmidt, Ad., Über die Perforation anthrakotisch erweichter Bronchialdrüsen in den Bronchialbaum und ihre klinische Diagnose. Deutsches Arch. f. klin. Med., 90, 1907.
68. Smith, Eustace zit. in Heubners Lehrbücher 1906. II, S. 306.
69. Sternberg, Eigenartige Tuberkulose des lymphatischen Apparates. (Tub. Pseudoleukämie.) Zeitschr. f. Heilk., 19, S. 21.
70. Sukiennikow, Topographische Anatomie der bronchialen und trachealen Lymphdrüsen. Inaug.-Diss., Berlin 1903.
71. Tuberkuloseforschung, Internat. Zentralbl. für, Bd. 1, Würzburg 1907.
72. Turban, Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose. 1899.
73. v. Widerhofer, Gerhardt, Handbuch der Kinderkrankheiten.
74. Wolff-Eißner, Die Ophthalmo- und Cutandiagnose der Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tub., 9, 1908.

Die Diagnose einer Bronchialdrüsentuberkulose erscheint intra vitam berechtigt, wenn einmal das Vorhandensein einer intrathorakalen Drüsenvergrößerung feststeht und zu zweit bei gleichzeitigem Mangel von Gründen für eine andersartige Herkunft der Drüsenveränderung der betreffende Organismus nachweislich als tuberkulös infiziert gelten muß.

Die folgenden Darlegungen sollen in ihrer Einteilung aus Zweckmäßigkeitsgründen dieser Überlegung folgen und sich somit zunächst mit der Diagnose der lokalen Drüsenveränderung im Thoraxinnern befassen.

Unter Bronchialdrüsen ist die Gesamtheit der tracheobronchialen und bronchopulmonalen Drüsen gemeint. Eine übersichtliche Topo-

graphie hat Sukiennikow*) in einer unter Waldeyers Leitung verfaßten Dissertation gegeben: Die tracheobronchialen Lymphdrüsen liegen gruppenweise in dem Winkelsystem, das Trachea und der regelmäßige Abgang der bronchialen Seitenäste bildet, die bronchopulmonalen gruppenweise und einzeln im Lungenhilus und weiter hinaus im Lungenparenchym dem Bronchialbaum sich anlegend in bedeutender Abhängigkeit vom Lungengefäßsystem. Zu zweit sind folgende syntopische Verhältnisse von Wert:

Ein rechter tracheobronchialer Raum wird gebildet hinten durch Trachea und Vagus dexter, vorn durch Vena cava sup., links Aorta ascendens, rechts durch das rechte Mediastinalblatt, unten durch den rechten tracheobronchialen Winkel und die Arteria pulm. dextra. Ein linker tracheobronchialer Raum durch: hinten Oesophagus und Aorta descendens, vorn Arteria pulmonalis und Aorta ascendens, links Ductus arteriosus, rechts Trachea, unten den linken tracheobronchialen Winkel, oben den Arcus aortae. Ein unterer tracheobronchialer Raum durch: vorn das Pericard, hinten den Ösophagus, rechts die Wirbelsäule und anliegende Gefäße und Nerven, unten die zum linken Vorhof ziehenden Pulmonalvenen.

In dem unteren tracheobronchialen Raum liegt die Hauptmasse der physikalisch in Betracht kommenden Drüsen: die Lymphoglandulae tracheobronchiales inferiores. Es ist aber eine oft erhärtete Tatsache, daß gewöhnlich nicht einzelne Drüsen und Drüsengruppen auf Grund der tuberkulösen Infektion sich vergrößern, sondern mit quantitativen und qualitativen Unterschieden eine Mehrheit derselben, wobei naturgemäß Maß, Häufigkeit und Dauer der Infektionsgelegenheit von den Drüsenwurzelgebieten aus hauptsächlich in Betracht kommt.

Neben den tracheobronchialen und bronchopulmonalen Lymphknoten finden sich auch häufig die Drüsen im vorderen, seltener diejenigen im hinteren Mediastinum vergrößert.

Dieses pathologisch-anatomischen Befundes muß hier Erwähnung geschehen, weil die physikalische Diagnose sich nur auf die Drüsenumtorenen des Thoraxinnern in toto beziehen kann. Auf die Ätiologie der mediastinalen Drüsenschwellung ist weiter unten eingegangen. — Unbedingte Voraussetzung für die physikalische Nachweisbarkeit der Schwellung der Bronchialdrüsen ist die gleichzeitige Intumescenz der Mediastinaldrüsen aber nicht.

Eingangs der jetzt zu besprechenden physikalischen Symptome der Bronchialdrüsentuberkulose möchte ich mich von vornherein dahin äußern, daß ich mich nicht zu dem skeptischen Standpunkt einer Reihe von Autoren, wie Widerhofer, Henoeh, Schloßmann u. a. bekennen kann, welche der physikalischen Untersuchung von vornherein nur einen recht bedingten Wert zuerkennen. Die vielfache Arbeit,

*) Ich verweise auf die Reproduktion des letzten der acht topographischen Bilder von Sukiennikow in meinem Aufsatz: „Die klinische Diagnose der Vergrößerung intrathoracaler Lymphdrüsen“. Medizin. Klinik 1906, Nr. 1.

welche die physikalische Diagnostik der intrathorakalen Tumoren im letzten Jahrzehnt zu fördern suchte, ist nicht resultatlos geblieben.

Voraussetzung der Nachweisbarkeit ist naturgemäß eine gewisse Geschwulstgröße, von welcher bezüglich des perkussorischen Nachweises weiterhin die Rede sein wird. Ist diese Größe aber, gewöhnlich auf Kosten der Lunge, erreicht, so ist auch oft eine Wirkung durch Druck, Zug oder entzündliche Einflüsse auf benachbarte Organe, als da sind Arterien, Venen, Nerven, Bronchien, Luft- und Speiseröhre, nachweisbar, manchmal erst während einer besonderen (forcierten) Respirationsphase. Die Vielheit und Vielgestaltigkeit der Symptome läßt es aber auch andererseits verständlich erscheinen, daß nur in den ausgesprochensten Fällen eine große Mehrheit derselben vorhanden zu sein braucht, macht es aber andererseits auch zur Pflicht, jene alle im Einzelfall durchzuprüfen.

Die **Inspektion** liefert, abgesehen von später zu erwähnenden Habitusanomalien, nur ausnahmsweise bei besonderem Umfang der Drüsen einen Befund, der sich als Thoraxasymmetrie (in der Ruhe und beim Atmen) darstellt und im Zurückbleiben einer Seite auf der Höhe des Inspiriums eine Folge einseitiger Bronchostenose anzeigt.

v. Widerhofer hat auf asymmetrisch vorhandene, durch die Hautdecke durchschimmernde, pathologisch weite Venen als Folgezustand einer Kompression größerer Drüsenpakete im Thoraxinnern hingewiesen.

Heubner erwähnt als seltenen Befund infolge Erschwerung des Bluteintritts in die Vena cava sup. oder die Vena anonyma partielle Stauungserscheinungen, Auftreibung sichtbarer Hautvenen am Halse, an der oberen Brust, leicht ödematöse Anschwellung der einen Gesichtshälfte. Gröber hat in einem Beitrag zur klinischen Diagnostik der intrathorakalen Erkrankungen darauf aufmerksam gemacht, daß einseitige frühere und stärkere Anschwellung sichtbarer Venen am Halse während eines Valsalvaschen Versuchs Schlüsse auf Vorhandensein und Sitz eines Hindernisses für den intrathorakalen Venenbluteinfluß zuläßt. Häufig habe ich nun letzteres Symptom bei der Spitzentuberkulose der Erwachsenen, welche früh und häufig zu Verwachsungsvorgängen an der Pleurakuppel führt, am Stromgebiet der Vena subclavia, seltener der Vena mammaria interna*) beobachten können, ungemein selten bei Kindern, die auf Grund anderer Symptome als bronchialdrüsentuberkulös anzusehen waren. Ist das Kind zum bewußten Ausführen einer forcierten Expirationsbewegung nach tiefer Einatmung zu klein, so genügt naturgemäß Beobachtung während des Schreiens oder Hustens. —

*) Nikolaus Lacinick hat auf meine Veranlassung bereits Ende 1905 an 114 inzipienten Phthisikern, welche zwecks Aufnahme in eine Lungenheilstätte die Poliklinik der 2. med. Univ.-Klinik in Berlin (Geh.-R. Kraus) aufsuchten, die Venenschwellungsverhältnisse nach Gröber während des Valsalva nachgeprüft und in 82% einen positiven Befund entsprechend dem Gebiet der Vena subclavia (auf der befallenen Seite), in 10% entsprechend dem Gebiet der Vena mamm. int. feststellen können.

Die Veröffentlichung der Arbeit ist bisher aus äußeren Gründen unterblieben (Verf. konnte zur Promotion nicht wieder aus Rußland zurückkehren).

Ungleichheiten in der Gewebsmasse, der Auspolsterung der beiden Supraclaviculargruben habe ich bei Kindern mit sonst nachweislich vergrößerten intrathorakalen Drüsen häufiger beobachtet. Es waren aber bei ihnen ausnahmslos auch Drüsenumoren in den Schlüsselbeingruben selbst (und am Halse) tastbar, so daß die Differenz nicht eindeutig im Sinne des Dorendorfschen Symptoms beim Aneurysma des Aortenbogens auf eine Kompression der Vena anonyma sin. im vorderen Mediastinum bezogen werden konnte.

Entsprechend der Seltenheit einer Stenose eines Hauptbronchus durch tuberkulöse Drüsenpakete findet sich auch selten das inspiratorische Hinübergezogenwerden der unteren Trachea in die stenosierte Brustseite. Sichtbarer und tastbarer schiefer Verlauf der Trachea und Schiefstand des Kehlkopfs auf der Höhe der Einatmung sind die äußeren Merkmale. — Schon in der Ruhe auffallender schräger Verlauf der Trachea, wie ihn bei Mediastinaltumoren, besonders Aortenaneurysmen Curschmann sen., C. Gerhardt, F. A. Hoffmann, de la Camp, Gröber u. a., bei Tumoren und Exsudat im Thorax Rauchfuß, C. Pfeiffer u. a. beschrieben haben, konnte ich selbst in einem Falle von sogenannter tumorartiger Tuberkulose mit gewaltigen Drüsenumoren im vorderen und hinteren Mediastinum bei einer 43jährigen Frau klinisch und anatomisch nicht finden. Daß kleinere im Bifurkationsknie und zuseiten der Trachea gelegene Drüsenumoren je diesbezüglich bemerkbar werden könnten, ist kaum anzunehmen.

In hochgradigen Fällen von Bronchialdrüsentuberkulose kann es zur säbelscheidenförmigen Kompression der Trachea kommen (z. B. Schloßmann). Die Inspektion kann dann zwei der Kardinalsymptome einer Trachealstenose ergeben: Seltenheit der erschwerten Atmung und Kehlkopfstillstand; als drittes gesellt sich in- und expiratorischer Stridor hinzu. Auch in dem eben erwähnten Falle von tuberkulösen Tumoren im Brustraum eines Erwachsenen war keine erhebliche Trachealstenose vorhanden.

Wenn ohne weiteres aus dem Gesagten hervorgeht, daß alle bisher erwähnten, äußerlich sichtbaren Merkmale der Bronchialdrüsentuberkulose nur unter ganz besonderen Bedingungen auftreten und praktischen Wert kaum besitzen, so ist ein hier anschließend zu erwähnendes Trachealkompressionssymptom, der Husten, im Gegenteil bedeutungsvoll. Druck der infratrachealen Drüsen auf die seit langem als tussigene bekannte Zone der Tracheagabel erzeugt das als „trockener“, „Reiz-“, „Reflex-“ oder „Vagus“-Husten oftmals erwähnte Lokalsymptom. Druck auf den Vagus dürfte nur ausnahmsweise, mangels anderer Vagusdrucksymptome, Grund für die Entstehung der so häufigen Hustenattacken sein, kann aber, wenn vorhanden, als Spasmus glottidis (F. A. Hoffmann) die gefürchteten Attacken bei Trachealstenose veranlassen, die plötzlich die Tracheotomie erfordern. Der „Drüsenhusten“ erinnert oft auffällig an Keuchhusten, allerdings ohne dessen Reprise. Handelt es sich um Säuglinge, bei denen bekanntlich der einzelne Keuchhustenanfall wenig pointiert zu sein braucht, so kann die Entscheidung, be-

sonders während einer Keuchhustenepidemie, unmöglich werden. Seiner pertussisähnlichen Eigentümlichkeit nannten die französischen Autoren (Barety u. a.) ihn coqueluchoide und die deutschen seiner Häufigkeit wegen bei der sogenannten „rachitischen Drüsenhyperplasie“ *Tussis spastica rachiticorum*.

Bei 656 „skrofulösen“ nicht lungenkranken Kindern, von denen 150 manifeste Rachitis hatten und von denen bei 251 angegeben wurde, daß sie spät laufen gelernt hatten, fand ich 137mal den „trockenen Husten“. Dieser *catarrh sec*, welcher oft direkt an einen hysterischen Husten erinnert, gleicht besonders nach überstandem Keuchhusten, der vielleicht seinerseits zum Nachweisbarwerden der Drüenschwellung geführt hat, als „Erinnerungshusten“ dem abklingenden Keuchhusten. Wie der Keuchhustenanfall durch Schlingbewegung ausgelöst werden kann, kann auch durch den Zug, den die Trachea (bifurkationswärts entsprechend ihrer Dehnbarkeit abnehmend) auf die mit ihr versinterten Drüsen beim Schluckakt zwecks Kehldeckelschluß ausüben muß, der Drüsenhusten anfallsweise hervorgerufen werden. Besonders leicht wird er demnach veranlaßt, wenn man bei zurückgebogenem Kopfe schlucken läßt.

Als sichtbarer Ausdruck eines relativ seltenen Drüsendrucks auf den *N. recurrens* wird abnorme Stimmbandbewegung beobachtet. Druck auf beide oder den rechten *recurrens* kann eher auf einen Mediastinal- resp. großen Bronchial-Drüsentumor hinweisen, während der linke allein, besonders beim Erwachsenen, relativ häufiger durch pathologische Erweiterungen des Herz-Gefäßapparates betroffen wird (Aortenaneurysma Mitralstenose, Persistenz des erweiterten Ductus arteriosus etc.). Einseitiges Fehlen des Stimmzitterns bei gleichmäßiger Palpation der Schildknorpelplatten wird durch mangelnde Spannung und Bewegung des betreffenden Stimmbandes veranlaßt und kann somit als vorläufiger Ersatz für die Kehlkopfspiegeluntersuchung gelten (C. Gerhardt). Die Tracheoskopie und Bronchoskopie vermag Lageanomalien und Lumenbeschränkung der großen Luftwege aufzudecken.

Größeres Gewicht ist bereits seit langem den Druckerscheinungen von seiten des *Sympathicus* beigemessen. Es ist hier insonderheit der Arbeiten von Seeligmüller, Roque und Destrée zu gedenken. Destrée fand auf der Seite der Pupillenerweiterung bei 21 Sektionen starke Schwellung der Bronchialdrüsen. Roque schließt aus seinen im Pariser Kinderspital beobachteten Fällen von Lungen-, Bronchialdrüsen- und Herzbeutelkrankungen, daß die weitere Pupille stets der allein oder stärker affizierten Seite entspreche, daß im Falle einseitiger Erkrankung der Bronchialdrüsen dieser Seite die weitere Pupille auch dann entspreche, wenn auf der anderen Seite eine Lungenaffektion vorhanden sei, daß die zu Beginn der Erkrankung nicht immer konstante Differenz besonders augenfällig werde, wenn die Pupillen erweitert sind. Gröber hat dann vor kurzem auf Pupillendifferenzen durch *Sympathicus*-druck besonders bei Anstellung des Valsalvaschen Versuches, während dessen normaliter eine Verengerung stattfindet, hingewiesen.

Auf der anderen Seite ist von einer ganzen Anzahl von Forschern

wiederum betont, daß Anisocorie und verschiedenes Verhalten der Pupillen während der Respiration unabhängig von Nervenkrankheiten angeboren oder früh erworben, jedenfalls aber auch ohne intrathorakale Erkrankungen vorkommt; z. B. der Arbeiten aus der Bonner medizin. Klinik von Peters, Iblitz und Felten ist hier zu gedenken.

Es könnte ja nun die Pupillendifferenz diagnostischen Wert für Fälle mit einseitig starker ausgebildeter Bronchialdrüenschwellung gewinnen. In der Tat sieht man gewöhnlich bei Sektionen auf einer Seite die umfänglicheren Drüsenpakete. Pupillendifferenz an sich, besonders im Sinne einer Erweiterung beim Valsalva, kann deshalb bei Fehlen von Augen-, Nerven- und Lungenkrankheiten zweifellos die Diagnose einer Bronchialdrüsentuberkulose stützen. Irrtümer können aber wohl immer unterlaufen.*)

Anderweitige Sympathicussymptome: einseitige Gesichtsröte, überwiegendes Schwitzen einer Gesichtshälfte, trophische Störungen, Pigmentanomalien habe ich lediglich in Kausalnexus mit erkrankten intrathoracalen Drüsen nicht beobachtet.

Zweifellosergiebiger als die Inspektion ist in einer größeren Anzahl von Fällen die **Palpation**.

Allerdings muß ich aus Gründen, die am Schlusse der Arbeit Darstellung finden und die sich auf den Infektionsmodus der Bronchialdrüsen beziehen, weitgehendere Analogieschlüsse von außerhalb des Thorax gelegenen, der Palpation ohne weiteres zugänglichen Drüenschwellungen auf intrathorakale ablehnen. Eine Ausnahme scheinen nur die von Hochsinger auf der letzten Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde (Dresden, Sept. 1907) mitgeteilten Befunde von tastbaren Thoraxlymphdrüsen bei Säuglingen darzustellen. Die im 4. oder 5. Interkostalraum zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie fühlbaren Lymphknötchen können, wenn in den Hauptquellgebieten Schwellungsursachen (Ekzeme usw.) nicht vorliegen, auf Grund der z. B. von Gundobin betonten eigentümlichen Beschaffenheit der Säuglingslymphdrüsen (breite Lymphsinus, Zellreichtum, Schwellungsdisposition) und der durch die an der hinteren Brustwand verlaufenden Saugadern möglichen Kommunikation mit den Bronchial- und Mediastinaldrüsen, nach Hochsinger in einer Reihe von Fällen Begleitsymptom chronischer Lungen- und Bronchialdrüsentuberkulose sein. Jenseits des 2. Lebensjahres wurden die genannten Drüsen nicht geschwellt gefunden.

Die weiterhin zu prüfende Kongruenz mit dem Ausfall der v. Pirquetschen Reaktion wird die Wertigkeit dieses Palpationsbefundes für die Bronchialdrüsentuberkulose im Säuglingsalter feststellen lassen.

*) Lacinick fand in der erwähnten Arbeit folgende Werte: Von den 114 erwachsenen inzipienten Lungentuberkulösen mußten 4 ausscheiden (2 augenkrank, 1 blind, 1 nervenkrank). In den bleibenden 110 Fällen war 49mal Pupillendifferenz vorhanden. Von diesen 49 zeigten 22 transitorische und wechselnde Anisocorie beim Valsalva. Von den bleibenden 27 Fällen müssen noch 4 abgezogen werden, bei denen die Pupillendifferenz angeboren sein sollte. Also konstante Anisocorie in 23 Fällen. Von diesen entsprachen der klinisch nachweisbar erkrankten, resp. mehr affizierten Lungenseite 18.

Zwei Palpationsmethoden, auf die ich größeren Wert legen möchte, beziehen sich auf den Schmerz, welche frisch erkrankte Bronchialdrüsen zweifellos hervorrufen können. Es handelt sich also dabei gewöhnlich nicht um die chronisch sich entwickelnde, zur Verkäsung führende Form kindlicher Bronchialdrüsentuberkulose, sondern um den frischen (event. fieberhaften) Infekt mit reaktiver Hyperämie und Entzündung beim älteren Kind und Erwachsenen, resp. den Reinfekt, gerade bei vordem schon veränderter Drüsenumgebung. Ein bekanntermaßen häufiges, spontan geäußertes initiales Symptom, Schmerzempfindungen zwischen den Schulterblättern, welches bei A. Hoffmann als „Bronchialdrüsensymptom“ sich bereits verwertet findet, hat Petruschky dadurch hervorzurufen gesucht, daß er die Dornfortsätze des 2.—7. Brustwirbels drückte.

Petruschky hat in 79 Fällen, ohne daß eine Erkrankung der betreffenden Wirbel nachgewiesen werden konnte, diese Spinalgie vom 2.—7. Brustwirbel gefunden. Von diesen 79 reagierten 77 positiv auf Tuberkulin, nur 14 hatten manifeste Lungenerscheinungen. Es liegt darum nahe, an eine Schmerzentstehung durch Druck auf die empfindlichen Bronchialdrüsen zu denken.

Becker hat auf meine Veranlassung in der Marburger Poliklinik bei 55 initialen Phthisikern das Symptom der Spinalgie nachgeprüft und in 45 Fällen gefunden. Seitdem verwende ich dies Phänomen mit Vorteil bei allen einschlägigen Untersuchungen. Man darf natürlich den Untersuchten vor der Prüfung nicht von dem zu erwartenden Druckschmerz erzählen, sondern lediglich das schmerzhaftes Zusammenfahren, welches gewöhnlich bei Druck auf den Dorn des 5. und 6. Brustwirbels entsteht, verwerten. Da es sich um erheblicheren, in die Tiefe dringenden Druck handelt, kann die lokalisierte Überempfindlichkeit nicht im Sinne einer Headschen Zone gedeutet werden. Letztere habe ich übrigens bei entsprechender Prüfung in den Fällen spontan geäußerten Zwischenschulterblattschmerzes nicht selten daneben, ebenso wie die „Hosenträgerhyperästhesie“ auf einer Schulter bei einseitiger tuberkulöser Spitzenerkrankung gefunden.

E. Neißer hat nun versucht, die akut geschwellten Bronchialdrüsen von der Speiseröhre aus zu palpieren und dadurch die spontan angegebenen stechenden und drückenden Schmerzen auf der Mitte der Brust, welche zumeist einen in den Rücken durchschießenden Charakter haben und dem Zwischenschulterblattschmerz sich zugesellen, auszulösen. Daß die infratrachealen Drüsen vom Ösophagus aus direkt unterhalb der Bifurkation mit einer Hohlsonde, deren Fenster durch ein aufblasbares Kondom verschlossen ist, gedrückt werden können, geht aus der eingangs erwähnten Topographie hervor. Neißer hat 48 Erwachsene untersucht, die über diesen Schmerz klagten, positive Tuberkulinreaktion zeigten, aber sonst keinen Lungen- resp. Pleurabefund darboten, und in 42 Fällen positiven Ausfall seines Phänomens beobachtet. Ich habe bei 40 initialen Lungenphthisen, welche den Brustschultererschmerz darboten, 15 von ihnen, ohne Husten oder Auswurf zu

haben (s. Dissertation von Becker), in 90% einen positiven Neißer-schen Sondenversuch gesehen.

Die Kinderheilkunde wird aus pathologisch-anatomischen und methodischen Gründen aus den beiden Palpationsphänomenen nur geringen Nutzen ziehen können; die Diagnostik des frischen Infekts und Reinfekts beim Adoleszenten und Erwachsenen sollte aber oft diese Bronchialdrüsenanschwellungssymptome prüfen und verwerten. Jedenfalls handelt es sich dabei um Schwellungsgrößen, welche keineswegs sonst physikalisch nachweisbar sind.

Als weitere seltenere palpatorische Erscheinungen von Seiten des Herzgefäßapparates infolge von Gefäßdruck sind zu nennen: der einseitige Pulsus paradoxus (C. Gerhardt), derselbe beim Valsalva (Gröber), ferner Änderungen der Pulsfrequenz infolge von Druck auf den Vagus, desgleichen der Pulsus irregularis respiratorius und (extra-systolische) Unregelmäßigkeiten in der Pulsschlagfolge.

Der **Perkussion** wird von den meisten Autoren nur ein recht geringer Wert zugemessen, insofern nur besonders große Drüsenpakete unter besonderen Bedingungen perkussorisch nachweisbar werden sollen.

Schlossmann meint z. B.: An zwei Stellen hat man noch am meisten Aussicht, die Drüsen perkutorisch ermitteln zu können, das ist hinten im Intra-scapularraum in der Höhe des 2. und 3. Brustwirbels und vorn an dem oberen Teil des Sternums. Hier an diesen Orten wird wohl auch noch am häufigsten ein vermehrtes Resistenzgefühl uns einmal richtig leiten.

Andere Beobachter schätzen die perkussorischen Befunde höher ein.

Ich verweise hier vor allem auf die durch Eigenbeobachtungen und Verarbeitung der bis dahin in der Literatur mitgeteilten Fälle wertvolle Arbeit von Ph. Biedert und L. Litting in der Festschrift zu Henochs 70. Geburtstag.

Biedert hat an zwei Thoraxgegenden positive Befunde erhoben 1. in der Interscapulargegend in der Höhe des 3.—5. Brustwirbels (Teilungswinkel der Trachea, Hauptsitz der Drüsen); doch meint er, daß erst große Drüsenpakete nach Verdrängung der umgebenden Lunge hier beobachtbar werden.

2. Am oberen Teil des Sternums und zu dessen Seiten in den obersten Inter-costalräumen.

Ich selbst habe die Perkussion hinter und neben dem oberen Sternum und zu Seiten der Wirbelsäule nicht sehr ergiebig gefunden, zumal bei kleinen Kindern die Thymusdämpfung (Blumenreich), bei größeren und Erwachsenen die retrosternale Struma zu Irrtümern Veranlassung geben können. —

In dem mit Östreich zusammen verfaßten Buch: „Anatomie und physikalische Untersuchungsmethoden“ haben wir uns folgendermaßen ausgedrückt:

Die bronchialen Lymphdrüsen liegen sowohl von der vorderen wie von der hinteren Rumpfwand ziemlich gleichweit entfernt und sind, selbst genügende Vergrößerung vorausgesetzt, durch Perkussion sicher nicht nachweisbar. Aber es gibt einen Fall, wo eine Wirkung möglich ist, wie wir durch vielfache Beobachtung gesehen haben. Wenn die Lymphdrüsen das Mediastinum anticum vergrößert sind und sich kontinuierlich in die vergrößerten Bronchialdrüsen fortsetzen, so wirken letztere auf die Dämpfung verstärkend ein. Insofern kann also eine sehr intensive Dämpfung auf dem Manubrium sterni ihren Ursprung auch vergrößerten Bronchialdrüsen verdanken. Aber da sich der Grad einer Dämpfung schwer abschätzen läßt, so kann eine sichere Grundlage nicht gegeben werden.

Hingegen habe ich eine andere Perkussionsmethodik in den letzten 1 $\frac{1}{2}$ Jahren als äußerst ergebnisreich kennen und schätzen gelernt, d. i. die Perkussion der Wirbelsäule selbst. Geführt bin ich dazu durch eine Arbeit von v. Koranyi über die Wirbelsäulenperkussion.

Die Perkussion der Wirbelsäule ist an sich alt; das Verdienst, ihre praktische Verwertbarkeit für intrathorakale Vorgänge methodisch, klinisch und autoptisch erwiesen zu haben, gebührt aber zweifellos v. Koranyi. —

Auenbruggers „Idem sonus per tractum spinae dorsi observatur, quousque haec concurret ad efformandum thoracis cavum“ ist im Sinne einer Perkussion der W. S. selbst aus seinen vorhergehenden Bemerkungen verständlich.

Piorry gibt in seiner mittelbaren Perkussion (Übersetzung von Balling 1828) an:

Man kann die direkte Perkussion der Wirbelsäule auf der Linie der Dorsalortsätze machen, obgleich durch ihre Unebenheiten die Anwendung etwas un bequem wird. Ihre Resultate beziehen sich auf die ganze Ausdehnung des berührten Wirbels, denn der Eindruck kann sich nicht durch den Rückenmarkskanal hindurch mitteilen und muß folglich Töne erzeugen, welche den Organen, welche mit den die Gelenke verbindenden Massen und den Körpern der Wirbel in Berührung stehen, entsprechen.

1899 teilt Ewart im *Lancet* Ergebnisse über Wirbelsäulenperkussion mit, auf die übrigens v. Koranyi erst nachträglich aufmerksam wurde, und welche in derselben Richtung, wie Koranyis Untersuchungen, Resultate mitteilen. Ich teile einen hier interessierenden Passus mit: „I attribute the fifth spine dullness to the cessation at the level of the fifth vertebra of the resonant influence of the trachea and to the replacement of this resonant influence by the dulling influences due specially to the infratracheal glands in addition to other mediastinal structures but perhaps distantly also to that of other solids in touch with them. The practical value of an investigation of this dullness in a great variety of intrathoracic diseases and particularly in scrofulous children and other subjects liable to glandular enlargements, needs only to be mentioned. (Im Original nicht gesperrt gedruckt.) —

Des ferneren habe ich an die von Rauchfuß, Hamburger, Krönig u. a. erwiesene Anteilnahme der Wirbelsäule an den Schwingungsverhältnissen der ihr vorgelagerten Materie zu erinnern.

Unter Hinweis auf die Mitteilung v. Koranyis und die Dissertation meines früheren Assistenten an der Erlanger Kinderklinik, M. Nagel, rekapituliere ich hier kurz folgendes:

Entsprechend den sich caudalwärts immer mehr vorlagernden hinteren Lungenrändern, zwischen die die Wirbelsäule gewissermaßen eingefalzt ist, wird der Eigenschall der Wirbelsäule vom dumpf (tympanitisch) schallenden 7. Halswirbel abwärts zunehmend voller, bis über dem 6. Brustwirbeldorn voller sonorer Lungenschall erhalten wird, und zwar bis zum 9. Brustwirbeldorn abwärts (relative Milz- und Leberdämpfung). Mittelstarke Finger-Fingerperkussion, Gummistopfenfinger oder direkte Fingerperkussion auf die Dornen, vornübergebeugte Haltung, schlaff herabhängende Arme, möglichst expiratorische Thoraxstellung.) Bei tieferer (stärkerer) Perkussion wird vom 7. Halswirbel bis zum 5. Brustwirbel bei Öffnen und Schließen von Mund und Nase Schallwechsel (Trachealton) erhalten.

Im Bifurkationsknie der Trachea gelegene Drüsenpakete rufen nun

über dem 5. und 6. Brustwirbel eine merkbare relative Dämpfung mit Vermehrung des Resistenzgefühls hervor.

Die topographisch-anatomische Begründung ist verständlich. Daß die Drüsenpakete unmittelbar der Wirbelsäule vorgelagert sind, geht hervor aus Frontalschnitten (de la Camp), Querschnitten durch den Thorax (Atlanten von Henle, Toldt, Hermann und Rüdel); ich erinnere auch an die eingangs gegebenen topographischen Daten.

Der einzelne Wirbel besitzt im Gefüge der Wirbelsäule perkussorische Selbständigkeit (leicht an der Leiche experimentell zu prüfen). Der einzelne Brustwirbel ist gut als Plessimeter bei Perkussion auf den Dornfortsatz, trotz des nach unten gerichteten Verlaufs des letzteren, zu gebrauchen. Oft habe ich z. B. ohne Differenzen gegenüber anderen Methoden die absolute und relative Herzdämpfung mit einem Plessimeterwirbel bestimmt.

Entsprechend der doch zum Teil auf Kosten der die Wirbelsäulenresonanz veranlassenden Lungen der Wirbelsäule vorgelagerten Drüsenmasse kommt der volle Schall zu Verlust durch a) den Drüsentumor, b) die Kompressionsatelektase.

Es ist deshalb klar, daß jede luftleere Materie, die an der Stelle der Bifurkation der Wirbelsäule vorgelagert wird, ebenso wie Luftverluste an den hinteren Lungenrändern Abnahme der Vollheit des Wirbelsäulenschalles hervorrufen können.

Differentialdiagnostisch stehen somit außer allen nicht tuberkulösen Drüsenschwellungen, Ösophagustumoren, Mediastinaltumoren, Abscesse etc., dann dort begrenzte Lungenatelektasen und Infiltrationen, abgesackte Pleuraergüsse etc. jeweils zur Diskussion. — Das kann aber die Wichtigkeit der Tatsache, daß es vermittels der Wirbelsäulenperkussion überhaupt möglich ist, die bis dahin perkussorisch nicht darstellbaren Bronchialdrüsentumoren zu entdecken, nicht beeinträchtigen.

Es fragt sich nun vor allem, wie groß müssen die Drüsenpakete sein, um nachweisbar zu werden.

Nagel hat versucht, die Frage durch Einspritzen von Wachs resp. Paraffin an Leichen experimentell zu beantworten, und gefunden, daß nach Injektion von 15 ccm eine deutliche spinale Dämpfung zu erhalten war, bei 10 ccm noch nicht. An einer Leiche wurde vor der beabsichtigten Injektion eine Dämpfung über dem 5. und 6. Brustwirbeldorn festgestellt, die Injektion deshalb unterlassen und bei der Autopsie stark vergrößerte, anthrakotisch veränderte Bifurkations- und Hilusdrüsen gefunden. — Damit stimmen auch 9 in den letzten beiden Monaten durch die Autopsie kontrollierte Befunde an Kindern überein.

In 4 Fällen, in denen trotz Verdacht auf Bronchialdrüenschwellung die Dämpfung fehlte, waren die Bronchialdrüsen wenig vergrößert. In 5 Fällen mit positiver Dämpfung stellten sie zweimal insgesamt eine Masse dar, welche etwa 10 ccm entsprach, zweimal waren sie in toto umfangreicher (im einzelnen erbsen- bis bohnen groß), und in einem Falle von tuberkulöser Meningitis, an dem ich in der Klinik besonders deutlich die betr. Dämpfung demonstrieren konnte, fanden sich: rechts ein Paket von verkästen Drüsen, $6:1\frac{1}{2}:2$ ccm, links 3 haselnußgroße.

Es ist also zu schließen, daß ein Drüsentumor von 3 : 2 : 2 cm Ausdehnung durch Spinalperkussion nachweisbar ist.

Auf einige Punkte sei noch aufmerksam gemacht :

Frisch geschwellte, nicht tuberkulöse Drüsen, z. B. beim Scharlach, sind intra vitam leichter perkutierbar, als an der Leiche, wegen des post mortem verminderten Blutgehalts und Turgors. Die Dämpfung kann während einer Infektionskrankheit auftreten und schwinden. Auftreten einer vordem nicht vorhandenen Dämpfung habe ich mehrfach bei Keuchhustenkindern gesehen, welche schon vordem positive v. Pirquetsche Reaktion zeigten.

Bei Mitralfehlern ist über dem 7.—9. Brustwirbeldorn infolge des vergrößerten linken Vorhofs häufiger eine abnorme Dämpfung zu konstatieren. Kinder haben nun ein relativ großes Herz, wie das Röntgenbild lehrt, von mitralem Typus. Man kann (besonders bei passageren dilatativen Zuständen des Herzens während einer fieberhaften Infektionskrankheit) hin und wieder bei Kindern deshalb über der unteren Brustwirbelsäule minder hellen und vollen Schall finden. Immer ist dann aber oberhalb, entsprechend dem 5. und 6. Brustwirbeldorn der Schall voll, wenn nicht eine Beteiligung der Lungen vorliegt. —

Nach alledem muß ich der Wirbelsäulenperkussion in der Diagnose der Bronchialdrüsentuberkulose einen zweifellosen Wert zuerkennen. Etwa in einem Drittel aller Fälle, in denen auf Grund sonstiger Erscheinungen eine Bronchialdrüenschwellung anzunehmen war, habe ich einen bezüglichen positiven Perkussionsbefund erhalten.

Die **Auscultationsergebnisse** sind gewöhnlich recht verwickelte. Eine Anzahl Autoren gibt entsprechend einer besseren Fortleitung des Atemgeräusches dessen Verstärkung an. Heubner verwertet besonders laut tönendes Trachealatmen längs der Wirbelsäule vom 1.—4. Brustwirbel. Biedert weist im Gegenteil darauf hin, daß das Atemgeräusch oft abgeschwächt gefunden werde.

Ich möchte das größere Gewicht auf qualitative lokale Veränderungen des Atemgeräusches legen. In Fällen von anderweit festgestellter Drüenschwellung findet sich bei der Spinalauscultation oft ein, wenn auch fernher klingendes Trachealatmen (mit Höhenwechsel bei Öffnen und Schließen des Mundes), über dem 5. und 6. B.-W.-Dorn, über welchem sonst in der Regel bronchovesikuläres Atmen zu hören ist. Fortleitung durch die kompakten Drüsen unter Abdrängung der Lunge von der Wirbelsäule liefert die Erklärung. Zuseiten der Wirbelsäule wird dann auch öfters ein bronchovesikuläres Atemgeräusch gehört, in dem die vesikuläre Komponente zurücktritt, manchmal verbunden mit Atelektasenknistern bei tiefem Atmen.

Dem weiter abwärts hörbaren Trachealatmen hat übrigens auch Heubner Gewicht beigelegt. Widerhofer fand verstärktes Exspirium über der Gegend des linken Bronchus neben der Wirbelsäule. Bardt-Angers verwertet neben Abmagerung, Müdigkeit am Morgen, schmerzhafter Druckempfindlichkeit an Wirbelsäule und Brustbein die Trachysigraphonie oder abnorme Resonanz der tiefen Stimme an den Wirbelsäulenstellen.

War das Trachealatmen auf der Wirbelsäule weiter caudalwärts, als normal zu hören, so fand ich in der Regel auch verstärkte Bronchophonie auf und neben der Wirbelsäule, nicht aber verstärkten, sondern gewöhnlich merkbar abgeschwächten Fremitus. Ausgedehntere Atelektasen oder den Drüsen benachbarte bronchopneumonische Prozesse verursachen Verstärkung des Pecktoralfremitus. Es stimmen diese Befunde gut überein mit den von Arneth bei der croupösen Pneumonie erhobenen (Verstärkung der Bronchopneumonie, Abschwächung des Pecktoralfremitus im Hepatisationsstadium).

Des ferneren ist selten zu hören Bronchostenosenatmen (pfeifendes In-, seltener Exspirium, bei abgeschwächtem Vesikuläratmen auf der Stenosenseite), häufiger bronchitische Geräusche, welche zu beiden Seiten des 5. und 6. Brustwirbels hörbar, oft eine schmetterlingsflügelartige Verbreitung zeigen.

Dem von Eustace Smith angegebenen Zeichen (Venensausen über dem manubrium sterni bei zurückgebogenem Kopfe) kann ich eine pathognomonische Bedeutung nicht beimessen, da ich es zu oft bei zweifellos drüsengesunden Kindern mit kurzen dicken Hälsen fand. Allerdings muß ich einschränkend erwähnen, daß schon kleine Kinder in hiesiger Gegend recht oft Anschwellungen der Schilddrüse zeigen.

Das **Röntgenverfahren** vermag seiner Eigenart entsprechend wertvolle, zuweilen durch nichts ersetzbare diagnostische Beiträge zu liefern. Zugleich muß aber anerkannt werden, daß die Röntgendiagnose vergrößerter intrathorakaler Drüsen zu den schwierigsten Gebieten der Röntgenoskopie und Röntgenographie gehört.

Sowohl die Durchleuchtung wie die Plattenaufnahme setzt die Verwendung einer hochkritischen Röhre voraus. Für die Schirmdiagnose ist Blendenverwendung und völlig ausgeruhtes Auge Voraussetzung, um in verschiedenen Durchleuchtungsrichtungen die betreffenden Schatten und deren Bewegungsart und Ausmaß bei Drehung des Patienten, beim Atemgeschäft, Schlucken etc. zu studieren. Krause empfiehlt ev. Vergrößerung der Schatten durch Entfernung des Schirmes vom Patienten. — Wenn angängig, ist die Plattenaufnahme im inspiratorischen Stillstand zu machen; vielleicht können auch sogenannte stereoskopische Thoraxaufnahmen (C. Köhler) zweckdienlich werden.

Mangels eigener Beschäftigung in Röntgenlaboratorien in den letzten beiden Jahren verweise ich auf meine Darstellung in der Mediz. Klinik, vornehmlich aber auf die erschöpfende Monographie von A. Köhler. Wohl alle Autoren (Bade, Béclère, de la Camp, Holz-knecht, Kelsch-Boinon, Köhler, Krause, Weinberger, Wolff u. a.) sind sich darin einig, daß normale Drüsen niemals, größere markig geschwollene nicht immer, verkäste gut und verkalkte am besten, letztere unter Umständen projektilartig scharf, darstellbar sind.

Differentialdiagnostisch kommen neben Thymus Deckschatten von rhachitischen Proliferationsvorgängen an der Knorpelknochengrenze der Rippen, vor allem alle Umstände, die zu einer verstärkten Hiluszeichnung führen und die hier nicht näher auseinandergesetzt werden können, in Betracht. Bei kleineren Kindern sind überdies Thoraxstillstandsaufnahmen schwer erhältlich.

Gewiß wird bessere Technik noch mehr leisten können; niemals kann aber, das liegt in der Natur der Sache, das Röntgenverfahren als universaldiagnostisches für die Bronchialdrüsenvergrößerung dienen.

Was not tut, sind unter spezieller Auswahl durch die übrigen Untersuchungsmethoden, vor allem auch unter Heranziehung der v. Pirquetschen Cutan- und der Wolff-Eisnerschen Conjunctival-Reaktion Serienuntersuchungen *intra vitam*, experimentelle Röntgenaufnahmen an Kinderleichen und Sektionskontrollen der *ante mortem* erhobenen Befunde.

Wo es sich um schattengebende, mit der Trachea zusammenhängende Drüsentumoren handelt, welche gleichzeitig deren Dehnbarkeit hemmen, kann die Schirmuntersuchung abnorme Schluckbewegungsvorgänge der Schatten (Holzknecht) demonstrieren.

Schiefer Verlauf der Trachea wird durch eine Röntgenaufnahme (C. Pfeiffer) erwiesen, Kompression derselben durch Formveränderung der normalen bandartigen Schattenausparung (Goldmann u. a.).

Führt Drüsendruck zur einseitigen Bronchostenose, so zeigt die Schirmuntersuchung mindere Helligkeit des betr. Lungensfeldes, enger gestellte, steiler abfallende Rippen, Zwerchfellhochstand und inspiratorisches Hinübergezogenwerden des Mediastinums (Herzschatten) in die Stenosen-seite (Holzknecht). Erwähnen möchte ich an dieser Stelle, daß ich ebenso wie A. Köhler nur ausnahmsweise bei großen Bronchialdrüsen- (und Mediastinaldrüsen-) Tumoren das Williamssche Phänomen (inspiratorische Minderbeweglichkeit einer Zwerchfellhälfte) gesehen habe (Phrenicuskompression).

Abgesehen von den letzterwähnten Schattenbewegungsanomalien richtet sich also die Schattendarstellungsmöglichkeit neben der Größe der Drüsen vor allem nach der Konsistenz derselben. Und damit sind gewisse Begrenzungen ausgesprochen, über die die pathologische Anatomie unterrichtet.

Im Säuglingsalter ist die Reaktionsmöglichkeit des Organismus nach geschehenem tuberkulösen Infekt eine äußerst geringe. In den vergrößerten Drüsen fließen die Tuberkel zusammen, das Konglomerat neigt zur Verkäsung, Übergreifen auf benachbarte Drüsen und Gewebe (Lungen) ist häufig. Mit zunehmendem Alter steigt die Reaktionsfähigkeit des Körpers, die Tendenz, unter günstigen anderweitigen Bedingungen die Tuberkulose der erkrankten Drüsen in das Stadium der inaktiven Latenz überzuführen, wächst mehr und mehr.*) Die in früher Kindheit selten gefundenen Verkalkungsvorgänge werden späterhin häufiger und sind in der erwachsenen Leiche ja oft die einzigen, mit großer Wahrscheinlichkeit jeweils als tuberkulöser Provenienz angesehenen, Residuen früher durchgemachter Drüsentuberkulose. Weniger

*) Noch jüngst wurde ein Fall von ausgeheilter Drüsentuberkulose bei einem 4 jährigen Kinde hier seziert, dessen Besonderheiten eine Dissertation von Minski demnächst mitteilen wird.

eindeutig ist das Verhältnis anthrakotischer Drüsenveränderungen zu früherer und sekundärer Tuberkulose.*)

Besondere Wichtigkeit (gerade für die physikalische Diagnostik) beansprucht ferner die großknotige Form der Drüsentuberkulose, die „tumorartige“, nicht zur Erweichung neigende Spezies der Drüsentuberkulose, die Tuberkulose mit neoplastischer und pseudoleukämischer Form der Lymphdrüsen, sowie auch die nicht seltene Kombination echter Pseudoleukämie und Tuberkulose. (Ziegler, Paltauf, Sternberg, Askanazy, Weißhaupt, Boanta, de Renzi, Cignozzi, Sbisà u. a.)

Die Lokaldiagnose der Bronchialdrüsentuberkulose ist, wie des öfteren bereits hervorgehoben, häufig gestützt, zuweilen erst möglich durch Nachbarwirkungen der erkrankten Drüsen.

1. Symptome durch Druck und Zug:

Kompression a) der großen Luftwege, sekundäre Atelectasen, Bronchiectasen, Emphysem, Bronchialdivertikel;

b) von Arterien, besonders Aorta, Pulmonalarterien;

c) von Venen, besonders Vena cav. sup., anonymae, subclaviae, Vena azygos, Pulmonalvenen;

d) von Nerven: Vagus, Recurrens, Sympathicus, Phrenicus, sensible Nervenplexus;

e) des Oesophagus: vor allem das sogenannte Traktionsdivertikel des Oesophagus.

2. Entzündliche Vorgänge in der Nachbarschaft:

Pericarditis, Pleuritis, Mediastinitis, pneumonische Lungenherde.

3. Einfache und kombinierte Perforationen erweichter Drüsen in Herzbeutel, Pleurahöhle, Venen, Arterien, Oesophagus, Bronchien und deren Folgezustände: miliare Aussaat und Miliartuberkulose, tuberkulöse Meningitis, Pyo- und Pneumopericard, Pyo- und Pyopneumothorax, Mediastinitis purulenta, Lungenabszeß und -gangrän, Blutsturz.

Es ist oft erwiesen, daß erst die Perforation, respektive deren Folgen, eine autoptisch festgestellte Bronchialdrüsentuberkulose vermuten ließ.

Besonders interessant sind die Mitteilungen von Ad. Schmidt über die Perforationen anthrakotisch erweichter Drüsen bei älteren Leuten mit gleichzeitiger Anthrakose und Tuberkulose der Lunge. (Ribbert hält bekanntlich die meisten anthrakotischen Herde für Endstadien tuberkulöser Prozesse.)

Den physikalisch-diagnostischen Bestrebungen haben sich solche beigefügt, welche den Beweis der stattgehabten spezifischen Infektion erbringen. Abmessen der gegenseitigen Wertigkeit beider ist müßig.

*) Eine bohngroße anthracotische Lymphdrüse ist selbst extrathorakal durch eine lufthaltige Lunge hindurch nicht immer darstellbar. (de la Camp; Das anatomische Substrat der sogenannten Hiluszeichnung im Röntgenbild Physik. Med. Monatsschr. 1904, 7.)

Ebenso wie eine nachweisbar vorhandene Bronchialdrüenschwellung erst als Bronchialdrüsentuberkulose auf Grund einer vorhandenen Tuberkulose anerkannt werden kann, kann mangels aller Lokalsymptome bei einem tuberkulösen Individuum kaum mehr als eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose erreicht werden.

Die „Allgemeinsymptome“ lassen sich 1. in solche teilen, wie sie der Tuberkulose als chronischer Infektionskrankheit zukommen, und 2. in spezifische.

Ad 1. Es geht aus dem früher Gesagten hervor, daß eine Reihe scheinbarer Allgemeinsymptome lokal durch Drüsendruck allein oder mit hervorgerufen werden können. Sie müssen in folgendem im Zusammenhang noch einmal kurz mit Erwähnung finden.

A. Anomalien, wie sie dem skrofulo-tuberkulösen (Heubner) Habitus zukommen: Chronische Katarrhe der oberen Luftwege, rezidivierende Phlyctänen und Konjunktivitiden, Ekzeme an den Übergängen von Schleimhaut in Oberhaut. Intumescenzen palpabler Drüsen (besonders am Halse, Perschnurketten am Sterno-cleido mast.-Rand entlang).

Abnahme des Incarnats und Gewebsturgors.

Körperliche Mattigkeit. Gewichtsabnahme bei fortschreitendem Längenwachstum.

Dyspepsie durch Vagusdruck nach Guenea de Muysy und Peter, infolge von Subacidität (Bernstein, Rosenthal, Becker u. a.), infolge einer initialen Oligochromämie und Oligocythämie (Grawitz), infolge von Temperaturschwankungen (Hildebrand), Hyperacidität (Klemperer, Schetty u. a.) oder als sogenannte nervöse Dyspepsie (Croner) (Aufstoßen, schlechter Geschmack im Munde, Magendrücken, Leibstechen).

Veränderungen im Blutbild: Chloroanämie, Lymphocytosen.

Tachycardie, apyretische als Vagusdrucksymptom (Faisan), Giftwirkung (Jessen u. a.), vielleicht infolge von Blutdruckverminderung (Potain, Reynaud, John, Jessen, Hensen, Burckhardt u. a.).

Fieber kann völlig fehlen, in anderen Fällen sind selbst jahrelang unregelmäßige Temperaturschwankungen vorhanden. Das Fieber kann brüsk einsetzen, lytisch schwinden, mit langen fieberlosen Intervallen abwechseln. Irgend ein besonderer Fiebertypus kommt der Bronchialdrüsentuberkulose nicht zu.

Das Drüsenfieber kann nach körperlichen Anstrengungen bemerkbar werden, sich in gestörtem Schlaf und Nachtschweißen äußern, sich an andere Infektionsfieber anschließen, zu Abmagerung und Kachexie führen.

Atemnot durch Vagusdruck (mit Hustenparoxysmen, Cornet), als pleurale Dyspnoe (stets Verlängerung der Expiration, Fehlen der Atempausen und geringe Verflachung der Inspiration, Hofbauer), Fieberdyspnoe, Dyspnoe durch toxische Einflüsse, Schmerz, Blutveränderung, vasomotorische Momente, thermische Tachypnoe.

Asthmaartige Anfälle (Brügelmann, Jessen).

Husten infolge von Fehlschlucken (bei Lähmung des N. laryngeus superior), während erhöhter Temperatur (Fessler), bei Pleurareizung (Räuserhusten), „Vagushusten“ (Roepke), Bifurkationshusten, infolge Stimmbandlähmungen, Bronchitis, Bronchostenose.

Änderungen in der Stimme: Klanglosigkeit (Schäffer, Turban), Heiserkeit infolge Recurrenslähmung (Brieger, Düvenig, Riegel u. a).

Schmerzen: Brustschmerzen (s. o), Brustschulter Schmerzen, Zwischenschulterblattschmerzen, Spinalgie, Sternalgie, Schmerzen beim Schlucken, infolge von Pleurareizung, Neuralgien.

Psychische Abnormitäten (Jessen). Stimmungswechsel. Gleichgültigkeit. Versagen in der Schule. Reizbarkeit.

Da sich die große Summe der erwähnten Symptome, welche sich noch leicht vermehren ließe*), sowohl bei „Bronchialdrüsenkindern“ findet als bei sogenannten initialen Phthisen ohne nachweisbaren Lungenbefund, deren Bronchialdrüsen späterhin sich als nicht speziell erkrankt erweisen, so kann selbstverständlich nur von einem gelegentlichen Vorkommen die Rede sein. Der Wert ihrer aller im Einzelfall zu gedenken beruht darauf, vor dem Übersehen einer stattgefundenen, aber — vielleicht latenten — tuberkulösen Infektion sich nach Möglichkeit zu sichern.

Der diagnostische Wert der subcutanen Tuberkulininjektion in der Kochschen Vorschrift (beurteilt nach Allgemein- und Lokalreaktion) besteht zweifellos zu Recht. Das Verlangen für dieselbe, deren Gefahren noch unlängst von Sahli eindringlich begründet sind, vollwertigen Ersatz zu haben, wird am besten durch die enorme Zahl von Arbeiten charakterisiert, die sich in Jahresfrist nach der Mitteilung der cutanen Tuberkulinimpfung von v. Pirquet und der konjunktivalen Reaktion von Wolff-Eisner veröffentlicht finden. Wolff-Eisners soeben in den „Beiträgen zur Klinik der Tuberkulose“ erschienene umfassende Darstellung zählt deren über 500. Auf Theorie und Praxis der beiden Methoden ist hier nicht einzugehen. Ihr diagnostischer Wert, speziell für die Kinderpraxis, kann schon jetzt als gesichert gelten. Und gerade die Diagnose der Bronchialdrüsentuberkulose im frühen Kindesalter hat eine bis dahin nicht mögliche Unterstützung und Sicherung erfahren.

Mein bis jetzt ca. 100 Kinder umfassendes Impfmateriale ist zu klein, um weitgehende Schlüsse zu ziehen. Nur möchte ich erwähnen, daß autoptisch festgestellte Fehldiagnosen bisher nicht vorgekommen sind, und daß zweitens, wie übrigens jüngst auch Wolff-Eisner betonte, die torpide Reaktion bei den Drüsenkindern häufiger vorzukommen scheint, als bei Erwachsenen.

Wertvolle Schlüsse werden durch systematische Kinderimpfungen über Eintritt, Häufigkeit und Ablauf der tuberkulösen Infektion zu er-

*) Bezüglich der unendlich großen Literatur über die diesbezügliche Literatur verweise ich auf Cornets umfassende Monographie in Nothnagels Handbuch, 2. Aufl.

halten sein. Auch läßt sich erwarten, daß damit der Begriff der Skrofulose im Sinne der Skrofulo-Tuberkulose festere Umgrenzung gewinnt.

Die Berechtigung spezieller diagnostischer Behandlung der Bronchialdrüsentuberkulose besonders im Kindesalter bezieht sich auf die pathologisch-anatomische Feststellung von der großen Häufigkeit derselben, so zwar, daß anderweit makroskopisch oder mikroskopisch nachweisbare Herde im Organismus an Ausdehnung und Alter zurücktreten und auch in den Lungen tuberkulöse Prozesse, resp. deren Residuen nicht immer gefunden werden können. Wichtig für den Infektionsmodus der Tuberkulose ist der bisher ausstehende exakte Beweis, daß beim Kinde eine direkte Lymphstromkommunikation zwischen den Drüsen des Kopfes und Halses, sowie den Drüsen der Bauchhöhle einerseits und den Bronchialdrüsen andererseits existieren. Vielmehr müssen alle intestinal, ferner die durch die oberen Atemwege und den lymphatischen Rachenring aufgenommenen Tuberkelbazillen erts via ductus thoracicus oder große Venen (Trunci cervicales*) den Lungenkreislauf passieren. Die Bronchialdrüsen werden demnach von ihrem Wurzelgebiet, den Lungen, aus infiziert. Daß der lympho-hämatogene Infektionsmodus der bronchialen Lymphknoten auch beim Kinde hinter dem aerogenen an Häufigkeit zurücksteht, geht aus pathologisch-anatomischen Befunden, den relativ häufigen (und zeitlich älteren) Lungenherden der Kinder mit Bronchialdrüsen hervor.

Die Fähigkeit des Tuberkelbacillus durch Schleimhäute, auch Lymphdrüsen, zu passieren, ohne bleibende Veränderungen zu hinterlassen, besteht außer Zweifel. — Ist mit Alterwerden des Organismus die dem Kinde eigentümliche Weite des Lymphgefäßapparates eine andere geworden, sind die Drüsen anthrakotisch verändert, so muß bei gleichbleibendem (aerogenen) Infektionsmodus natürlich der Infektionserfolg auch oft ein anderer sein (Lungentuberkulose). Weiter ist zu betonen, daß, wenn erst einmal Drüsen und Drüsenpakete pathologisch verändert sind, Lymphstauung zur Erschließung vordem nicht gangbarer Lymphbahnen und auch retrograder Infektion führen kann. So ist es möglich, daß von den Bronchialdrüsen aus benachbarte, sonst nicht mit ihrem Stromgebiet zusammenhängende Drüsen (Halsdrüsen) erkranken können. Auch ist nach Einbruch wachstumsfähigen lumeneinschränkenden Inhalts in die Lymphbahnen der normale Lymphstrom nicht mehr maßgeblich.

Der Kampf gegen die Tuberkulose als Volkskrankheit richtet sich gegen sie als Familien- und Wohnungskrankheit. Gerade in der Kindheit (abgesehen von den beiden ersten Lebensjahren) bedeutet frühzeitige Diagnose bessere Heilungsaussicht durch Fernhalten erneuter Infektionsgelegenheit und durch zielbewußtes Unterstützen der konstitutionellen Heilfaktoren.

*) Vergl. Most.

XVII. Die Pseudobulbärparalyse.

Von

Georg Peritz-Berlin.

Literatur:

1. Anton, Hydrocephalien, Entwicklungsstörungen des Gehirns. Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems 1904.
2. — Über den Wiederersatz der Funktion bei Erkrankung des Gehirns. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1906, H. 1.
3. Bechterew, Funktionen des Nervensystems, 1908.
4. Beevor, Pseudobulbar paralysis. Brain 1906.
5. Bernhardt, Über die spastische Cerebralparalyse im Kindesalter nebst einem Exkurs über Aphasie bei Kindern. Virchows Archiv, 102, 1885.
6. — Notiz zur Lehre von der infantilen Pseudobulbärparalyse. Wiener klin. Wochenschr., 2, 1900.
7. Boon, De pathologische anatomie van de pseudobulbaire paralyse. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 2r., 41.
8. Brommer, Ein Fall von infantiler Pseudobulbärparalyse. Inaugural-Dissertation.
9. Buck, Un cas de pseudoparalyse bulbaire. Belgique Med., 12.
10. Catola, Ulteriori ricerche sulla istologia delle lacune da desintegrazione cerebrale. Riv. d. patol. nerv. et ment., 12, 1907.
11. Charpentier, Paralyse pseudobulbaire, Conservation relative des facultés intellectuelles, quatre foyers d'hémorrhagie et de ramollissement dans l'hémisphère gauche, foyers lacunaires dans l'hémisphère droit. Rev. de psychiatrie, 8, 1904.
12. Concetti, Sur un cas de paralyse pseudobulbaire par lésion cérébrale unilatérale chez un enfant de cinq ans. Il Policlinico 1903. (Ref. Revue neurol. 1903.)
13. Conte, Des paralyties pseudobulbaires. Paris 1900.
14. Decroly, Paralyse pseudobulbaire congénitale. Journal de Neur. 1903.
15. Déroubaix, Rire et pleurer spasmodique. Congrès neurol. de Liège. Journ. de Neurol. Brux. 1906.
16. D'Ormea et Frattini, Syndrome labio-glossopharyngé par lésion du seul hémisphère gauche. Gazz. degli ospedali, 27, Nr. 51. (Revue neurol. 1906, Referat.)
17. Dufour, Paralyse pseudobulbaire constituée en l'espace de huit heures par deux ictus chez un jeune homme de 28 ans. Soc. de Neur., Revue neur. 1902.
18. Ferrand, Jean, Essai sur l'Hémiplégie des vieillards, les lacunes de Desintégration cérébrale. Thèse de Paris 1902.
19. Franceschi, Rire et pleurer spasmodique et sur la fonction motrice du noyau lenticulaire. Riv. de patol. nerv. et mentale, 10.
20. Fürnrohr, Studien über den Oppenheimschen Freßreflex und einige andere Reflexe. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1904.

21. Gianulli, Rire spasmodique Ann. dell Instituto psich. della R. Univers. di Roma, 4, 1905. (Referat Rev. neurol. 1906.)
22. Goldstein, Contributions à l'étude de la paralysie pseudobulbaire. Thèse de Bukarest 1901.
23. Hartmann, Die Pathologie der Bewegungen bei der Pseudobulbärparalyse. Zeitschr. f. Heilkunde 1902.
24. Hirschberg, Pseudobulbar paralysis. Med. News 85, S. 68.
25. Hoesslin und Selling, Beitrag zur Kenntnis der Pseudobulbärparalyse. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 17.
26. Huet et Sicard, Méningite cérébro-spinale à forme pseudo-bulbaire et de syndrome de Little. Revue neurologique 1902.
27. Huismans, Ein Fall von Tay-Sachsscher familiärer amaurotischer Idiotie. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
28. — Zur Nosologie und pathologischen Anatomie der Tay-Sachsschen familiären amaurotischen Idiotie. Kongreß f. innere Med. Wiesbaden 1907.
29. Kaufmann, Über einen Fall von infantiler Pseudobulbärparalyse. Münch. med. Wochenschr. 1903.
30. Lamy, Deux observations cliniques de paralysie pseudobulbaire sans paralysie des membres. Revue neurol. 1907.
31. Mingazzini, G., Sulla sintomatologia delle lesioni del nucleo lenticolare. Rivista sperim. de Freniatr., 27, 28.
32. Monakow, Gehirnpathologie, 2. Aufl. Nothnagelsches Handb. 1905.
33. Müller, H., Beitrag zur pathologischen Anatomie der Pseudobulbärparalyse. Archiv f. Psychiatrie, 40.
34. Oppenheim, H., Über einige bisher wenig beachtete Reflexbewegungen bei der Diplegia spastica infantilis. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 1903, H. 4.
35. Parhon, C., Paralysie pseudobulbaire, pleurer spasmodique, double lésion du noyau lenticulaire. Soc. d'anatomie du Bucarest 1903.
36. Peritz, Pseudobulbär- und Bulbärparalyse des Kindesalters. Berlin 1902. (Siehe auch dort die Literaturangabe.)
37. Perrero, Sur un réflex anormal du facial inférieur dans un cas de paralysie pseudobulbaire. Revue neurologique 1902, Nr. 2.
38. Perrin, Paralysie pseudobulbaire et dysarthrie, rhumatisme chron. Soc. de méd. de Nancy. Revue neurol. 1906.
39. Raymond et Lejonne, Paralysie pseudobulbaire chez un enfant. Soc. de neurol. Revue neurol. 1906.
40. Thiemich, Über die Schädigung des Zentralnervensystems durch Ernährungsstörung im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk., 52, 1900.
41. Variot, Forme fruste de paralysie pseudobulbaire chez un garçon. Bull. soc. de pédiatrie 1903.
42. — et Roy, Paralysie labio-glosso-laryngée probablement liée à une lésion de l'écorce cérébrale chez une fille de 9 ans et demi. Bull. de la Société des hôpitaux de Paris.
43. Vogt, Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieformen. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. Dez. 1907.
44. Weisenburg, Pseudobulbar Paralysis. Report of three cases with Necropsie and three cases without necropsie. Univers. of Penns. med. Bull., 17.

Worauf beruht das Interesse, das man der Pseudobulbärparalyse entgegenbringt? Die Pseudobulbärparalyse ist eine seltene Erkrankung. Die Symptomatologie ist verhältnismäßig eintönig, und schließlich stellt die Pseudobulbärparalyse gar kein eigentliches Krankheitsbild dar, sondern nur einen Symptomenkomplex, der meistens verbunden ist mit einer Hemi- oder Diplegie der Extremitäten. Und doch erscheinen

jedes Jahr vier, fünf Arbeiten, welche sich mit der Pseudobulbärparalyse beschäftigen und nicht allein casuistisches Material beibringen. Dieses Interesse beruht nicht nur auf der Seltenheit der Erkrankung, sondern vor allem auf der pathologischen Anatomie und Physiologie, auf der Frage, nach den Veränderungen und nach den Bedingungen und Verhältnissen, unter welchen das eigenartige Bild der Pseudobulbärparalyse zustande kommt. Auf der andern Seite scheint gerade die Pseudobulbärparalyse mehr als andere Gehirnkrankheiten berufen, gewisse Mechanismen des Gehirns aufzudecken und Probleme, die sich sonst schwer entscheiden lassen, zu beantworten. Das Problem der Kontraktur und das des Wiederersatzes der Funktion im Gehirn werden besonders durch die Pseudobulbärparalyse beleuchtet. Meines Wissens habe ich zuerst in meinem Buche über die Pseudobulbärparalyse der Kinder darauf aufmerksam gemacht, daß beim Kinde große Teile der Zentralwindungen beiderseitig ausfallen können, ohne daß ein Defekt die Folge dieses Ausfalles ist. Anton hat in seiner Antrittsrede zu Halle in interessanter Weise auf die Tatsache des Wiederersatzes der Funktion bei Erkrankungen des Gehirns hingewiesen, er hat das Material, welches durch die Tierexperimente den Beweis für diese Eigenschaft des Gehirnes beibringt, zusammengestellt und klinische Tatsachen vorgetragen, eine Erklärung hat er für diese eigenartigen Vorgänge nicht gegeben. Ich glaube, daß sich an Hand der Symptomatologie und des anatomischen Befundes bei der Pseudobulbärparalyse für dies eigenartige Phänomen eine Erklärung finden läßt, die ich im Anschluß an die Besprechung der Symptomatologie und der pathologischen Anatomie geben werde.

Seitdem Oppenheim und Siemerling im Jahre 1885 gezeigt haben, daß die Pseudobulbärparalyse nur in den allerseltensten Fällen durch einen einzigen Herd im Gehirn bedingt wird, dagegen fast stets durch eine große Anzahl kleiner und kleinster Herde, durchforscht man die Gehirne der an dieser Krankheit Erlegenen aufs allergenaueste, um immer wieder die Tatsache, die jene beiden Autoren feststellten, zu bestätigen.

Die Pseudobulbärparalyse ist eine Erkrankungsform, welche gleichwie die Hemi- oder Diplegie den Menschen an den beiden Toren des Lebens befällt. Entweder ist sie eine kongenitale Erkrankung, kann aber auch in den ersten Lebensjahren erworben sein, oder sie tritt als Alterserscheinung auf, als exquisite Ausdrucksform einer Arteriosklerose des Gehirns. Alle die Ursachen, die zur Arteriosklerose führen, können auch die Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen verursachen. Es braucht wohl nicht erst betont zu werden, daß die Lues mit unter diese Ursachen zu rechnen ist. Dagegen beruht die Pseudobulbärparalyse der Kinder in einem großen Teil der Fälle auf kongenitaler Grundlage, auf einer Aplasie oder Agenesie des Großhirns oder auf intrauterinen Entzündungsprozessen, welche das Gehirn getroffen haben. Dann darf man auch nicht übersehen, daß die eigentliche Little'sche Ätiologie auch zur Pseudobulbärparalyse führen kann, wie sie zur Diplegie führt: das heißt, die Frühgeburt und die Schweregeburt. Schließlich finden sich Fälle, welche erst in der Kindheit selbst zur Entstehung kommen.

Dahin gehört wohl der Fall, den Bernhardt beschrieben hat, dann den von Sölder, ferner ein anderer, der von Raymond und Leyonne kürzlich veröffentlicht wurde; einen weiteren Fall konnte ich aus der Oppenheimschen Poliklinik mitteilen. Hier schien es sich um chronische entzündliche Prozesse zu handeln, etwa um eine Encephalitis chronica. Neuerdings hat Concetti einen Fall beschrieben, bei dem ein Erweichungsherd im Gebiet der rechten Arteria fossae Sylvii nach Diphtherie die Ursache der Pseudobulbärparalyse abgab. Dann haben Huet und Sicard den Symptomenkomplex der Pseudobulbärparalyse im Gefolge einer Meningitis cerebro-spinalis auftreten sehen.

Die Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen zeigt eine ziemlich einheitliche Ausdrucksform, dagegen finden wir einen etwas größeren Formenreichtum bei der der Kinder. Nachdem Oppenheim seinen Fall von kindlicher Pseudobulbärparalyse im Jahre 1895 veröffentlicht hatte, machte König darauf aufmerksam, daß es von dieser Erkrankung auch eine forme fruste gäbe. In meinem Buche über die Pseudobulbärparalyse des Kindesalters suchte ich dann zu zeigen, daß man eine paralytische und eine spastische Form unterscheiden müsse. Ferner konnte ich zwei Fälle von Mischformen von spastischer und paralytischer Pseudobulbärparalyse beobachten. Da sich also die Erkrankung der Kinder von der der Erwachsenen in verschiedenen Punkten doch unterscheidet, so werde ich von beiden eine gesonderte Darstellung der Symptomatologie und Pathologie geben.

Die Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen entsteht nicht mit einem Schläge. Ein erster Anfall bedingt eine rechts- oder linksseitige Hemiplegie, welche auch die Zunge und den Mund betrifft; es besteht Schwierigkeit zu sprechen und auch das Schlucken fällt den meisten schwer. Diese beiden letzten Symptome verschwinden bald, meistens bilden sich auch die Erscheinungen im Arm und Bein recht gut zurück. Dann folgt ein neuer Anfall, der die gegenüberliegende Seite betrifft und nun ist mit einem Schläge der Symptomenkomplex der Pseudobulbärparalyse manifest. Sieht man einen solchen Kranken im Krankenhaus umhergehen, so hat man zuerst den Eindruck eines Kranken, der an Paralysis agitans leidet. Mit kleinen kurzen Schritten, steif und ungelenk wandelt der Kranke umher, meist etwas nach vorn gebeugt. Das Gesicht ist ausdruckslos und starr. Nur eines unterscheidet auf den ersten Blick diese Kranken von denen, welche an Paralysis agitans leiden. Solange sie noch beweglich sind und herumlaufen, halten sie sich fast stets ein Taschentuch vor den Mund, weil ihnen andauernd der Speichel aus dem Munde herausläuft.

Die Untersuchung ergibt nun, daß die Patienten keinerlei willkürliche Bewegungen ihrer Gesichtsmuskulatur ausführen können; dem Geheiß zu pfeifen, den Mund zu spitzen, die Zähne zu zeigen, vermag nicht Folge gegeben zu werden. Die Zunge liegt unbeweglich im Munde oder kann nur bis an die Zahnreihe herangebracht werden. In einzelnen seltenen Fällen findet man aber nur ein Abweichen der Zunge nach einer Seite hin. Jedoch zeigt die Muskulatur der Lippen und Zunge

keinerlei trophische Veränderungen. Man sieht keine Atrophie und das elektrische Verhalten zeigt nie qualitative Veränderungen. Das Gaumensegel ist unbeweglich, manchmal steht es schief nach einer Seite. Der Gaumenreflex ist in einem Teil der Fälle erloschen, in einem andern ist er sicher vorhanden. Ferrero konnte einen eigenartigen Reflex beobachten. Berührte er die rechte oder linke Hälfte des Gaumensegels, so wurde dadurch eine Reflexbewegung im unteren Facialiat der entgegengesetzten Seite herbeigeführt. Im gewissen Sinne erinnert dieser eigenartige Reflex an den von Oppenheim beschriebenen Freßreflex bei Kindern. Der Masseterreflex ist meistens gesteigert.

Gegenüber diesen Störungen in der Willkürbewegung und den von uns hervorgerufenen Reflexen zeigt sich eine erhebliche Störung in den reflektorischen Vorgängen des Kauens und Schluckens. Es besteht eine Dysphagie. Die Kranken können schlecht die Speisen erfassen, sie nur schwer zerkleinern und vermögen das Schlechtzerkleinerte nur mühsam herunterzuschlucken. Flüssigkeit kommt häufig durch die Nase zurück. Meistenteils ist die Sprache ebenfalls schwer geschädigt, und zwar in Form einer An- oder Dysarthrie. Die Kranken sind nur schwer verständlich, die Sprache ist monoton und näselnd. In manchen Fällen kann die Sprachstörung mit Symptomen der Aphasie verbunden sein. Die Parese der Lippen, Zunge und Gaumenmuskulatur bildet die Grundlage für die Sprachstörung. Jedoch besteht zwischen der sichtbaren Lähmung bei Willkürbewegungen und der Sprachstörung kein vollkommener Parallelismus. Vielmehr ist häufig die Artikulation schlechter als man nach der Prüfung der Willkürbewegungen anzunehmen geneigt ist. So werden Lippenlaute schlecht ausgesprochen, trotzdem bei der Willkürprüfung die Lippenbewegungen ganz gut von statten gingen. Hartmann glaubt einen Teil der Sprachstörung auf Respirationsstörungen zurückführen zu müssen. Er meint, daß ein Wegfall aller oder eines Teiles derjenigen Ateminnervationen, welche durch das abgeschnittene Assoziationsfeld angeregt werden, die freiere Entfaltung der reflektorischen Atembewegungen bedingt.

Er meint, daß sich als ein ständiges Symptom die schlechte Atemperteilung beim Sprechen und Schlucken der an Pseudobulbärparalyse Leidenden vorfindet und daß diese Störung als eine Schädigung des in der Zeiteinheit und der Zeitfolge koordinierten komplexen Bewegungsvorganges aufzufassen ist, ohne daß die grobe respiratorische Tätigkeit der Medulla oblongata eine Schädigung aufweist. Bei den Sprachstörungen soll es ebenso wie bei den Schluck- und Kaustörungen anstatt zu symmetrischen zu unsymmetrischen Bewegungen kommen, es findet aber auch eine mangelhafte Innervation der Succession der Bewegungen statt, also eine Störung in der zweckdienlichen zeitlichen Aufeinanderfolge der Bewegungsgruppen und damit zu einem Auseinanderfallen der zu einer Funktion geeinten Bewegungskomplexe.

In einigen Fällen war der Oculomotorius mitbefallen, und zwar waren hier die Willkürbewegungen der Augen unmöglich, dagegen konnten Blickbewegungen durch Geräusche ausgelöst werden, oder aber der

Kranke vermochte Gegenstände mit dem Blick zu verfolgen. Wernicke hat zuerst den Begriff der Pseudo-ophthalmoplegia aufgestellt.

Das eigentümliche Bild, welches die Kranken darstellen, wird noch verstärkt durch ein Symptom, das bei der Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen mit geringen Ausnahmen anzutreffen ist: das Zwangslachen und -Weinen. Oppenheim und Siemerling haben auf dieses Symptom, zuerst hingewiesen. In den leichteren Fällen vermögen die Kranken nur das Lachen oder Weinen, welches durch äußere Ursachen ausgelöst wird, nicht zu unterdrücken, es besteht über die gewöhnliche Dauer fort. Zuweilen schlägt es vom Lachen in das Weinen um. In den schwereren und schwersten Fällen gibt es keine Veranlassung für das Lachen oder Weinen, es tritt ohne Ursache plötzlich auf und ist, wie von allen Autoren gleichmäßig versichert wird, von keinerlei Gefühlsbetonungen begleitet. Dieses Symptom, verbunden mit der schlechten Sprache, erweckt sehr häufig den Eindruck, als wären die Kranken in ihrer Intelligenz schwer geschädigt. Man sieht jedoch Kranke, bei denen die Intelligenz sicherlich nur in mäßigem Grade beeinträchtigt ist. Allmählich kommt es unter dem Einflusse häufiger kleiner und kleinster Blutungen im Gehirn zu einer Verödung des Mienenspiels; aus einer „Mienenjagd“, wie sich Hartmann ausdrückt, bildet sich das Maskenartige des Gesichtsausdruckes und am Ende vermögen die Kranken auch selbst mimische Bewegungen nicht mehr auszuführen. Dieses Stadium wird von Hartmann als Atrophie der Mimik gekennzeichnet.

Die Bewegungsstörungen in den Extremitäten entsprechen nicht immer voll und ganz denjenigen, welche bei der Hemiplegie zu beobachten sind. Beiderseitige totale Hemiplegien sind äußerst selten. Die häufigste und typischste Form, die auch nach Hartmann die Berechtigung zu einer klinischen Abgrenzung des Begriffes Pseudobulbärparalyse gibt, stellen die Fälle von universellen Paresen aller vier Extremitäten mit größerer oder minderer Beteiligung einer Seite oder eines Extremitätenpaares dar. In letzterem Falle erscheinen wohl die unteren Extremitäten vorwiegend beteiligt. Die charakteristischsten Formen sind die, bei welchen nach mehrmaligen Attacken, welche bald diese, bald jene Extremität betroffen haben, eine Paraplegie oder doch Paraparese der unteren Extremitäten restiert. In den oberen Extremitäten lassen sich meistens dann noch Reste der dort abgelaufenen Störungen auffinden. Auch die Rumpff-, besonders die Bauchmuskulatur ist in solchen Fällen stets schwer mitbeteiligt. Ebenso werden unwillkürliche Bewegungen teils choreatischen, teils athetotischen Charakters und auch Mitbewegungen beobachtet. Nicht nur auf dem Gebiet der Mimik oder der reinen Mitbewegung bei Intention, sondern an den Extremitäten und anderen motorischen Körperteilen finden sich nach Hartmann bei der Pseudobulbärparalyse oft unaufhaltsam, unwillkürlich ablaufende Bewegungsvorgänge. So beobachtete Hartmann bei einem Patienten als ausgesprochene Mitbewegung unaufhaltsames Schütteln des rechten Armes. Zwei andere Patienten wurden durch andauernde Zwerchfellkontraktionen oft in einen äußerst peinigenen Zustand ver-

setzt. In einem andern Falle wurden Pendelbewegungen des Rumpfes wahrgenommen.

Die Intelligenz ist nicht bei allen Kranken in gleichem Maße betroffen. In manchen Fällen, besonders in den fortgeschrittenen Stadien tritt eine erhebliche Verblödung zutage, Unorientiertheit und manchmal auch Halluzinationen. In anderen Fällen erscheint die Intelligenz trotz des stark entwickelten Symptomenkomplexes der Pseudobulbärparalyse nur mäßig gestört. Es besteht nur eine mäßige Herabsetzung des Gedächtnisses. Hartmann will diese Störungen auf die Bewegungsarmut der Patienten zurückführen, auf den Mangel an Bewegungsanregung. Der Ausfall des normalen, lebhaften, automatischen Spieles der gesamten Körpermuskulatur soll zu einer Verarmung der Denkarbeit und zu mangelhafter Apposition vom Bewußtseinsmaterial bei noch vorhandener Denkfähigkeit führen. Solche Kranke sollen dann dementer erscheinen wie sie sind (notorischer Blödsinn).

Diesem Krankheitsbilde, das bis zu einem gewissen Grade typisch genannt werden kann, hat zu pathologisch-anatomischer Grundlage eine Arteriosklerose, welche vornehmlich die Gehirnarterien betrifft. Diese Arteriosklerose erstreckt sich über das ganze Gehirn. Man findet sie in Form der Atheromatose der basalen Hirnarterien und ihrer Verästelung, man sieht multiple Erweichungsherde, Hämorrhagien und apoplektische Cysten von mikroskopischer Kleinheit bis zur Walnußgröße, Hydrocephalus chronicus, seltener Druckerweichung, der den basalen Arterien anliegenden Gebilde des Pons und der Oblongata. Oppenheim und Siemerling wiesen zuerst nach, daß die Pseudobulbärparalyse nicht durch ein oder zwei Herde im Großhirn bedingt werde, sondern durch zahlreiche kleine Herde, welche sich über das ganze Gehirn verbreiten. Zugleich betonten die Autoren auch, daß wohl Ernährungsstörungen, die durch die Arteriitis bedingt seien, Hirnteile in Mitleidenschaft ziehen, welche makroskopisch normal erscheinen. Sie forderten, daß man deswegen jeden einzelnen Fall mikroskopisch auf das genaueste durchforsche. In letzter Zeit ist dies vornehmlich von Comte, Weisenburg, Müller und Hartmann geschehen. Sie alle bestätigen die Tatsache, daß zum Zustandekommen der Pseudobulbärparalyse eine Vielheit der Herde notwendig sei. Vor allem scheint die Bilateralität der Herde zu einer absoluten Notwendigkeit zu gehören. Es gibt nur wenige Fälle, bei denen auf Grund einer einseitigen Verletzung des Gehirns der Symptomenkomplex der Glosso-pharyngo-labialparalyse sich ausgebildet haben soll. Aber nur wenige Fälle konnten einer Kritik standhalten. Neuerdings hat Antonio d'Ormea und Giammaria Frattini einen solchen Fall mitgeteilt. Doch scheint in diesem Falle die Sektion nicht sehr genau gemacht zu sein. Ferner hat Concetti bei seinem Fall nach Diphtherie die Pseudobulbärparalyse durch einen einseitigen Herd entstehen sehen. Hier trat der Tod drei Tage nach dem Anfall ein. Es ist also dieser Fall in keiner Weise für diese Frage bezeichnend, da es bekannt ist, daß kurz nach dem apoplektischen Insult, wenn die Bahnen auch einseitig verletzt sind, die

Lähmung der Gesichts-, Schluck- und Kaumuskulatur sich einstellt. Wenn aber die Kranken diesen ersten Anfall überleben, so bilden sich diese Störungen zurück, bis durch einen zweiten Herd auf der gegenüberliegenden Seite nun die Pseudobulbärparalyse dauernd wird.

Außer den groben arteriosklerotischen Veränderungen hat in letzter Zeit Jean Ferrand noch auf andere Veränderungen als Folge der Arteriosklerose hingewiesen. Auch Arbeiten von Católa beschäftigen sich mit dieser Form der Arteriosklerose. Diese Veränderungen sind deutlich nur auf einem durch die Stammganglien gelegten Horizontalschnitt, dem sogenannten Flechsig'schen Schnitt. Auf einem solchen, der die kleinen Gefäße senkrecht zu ihrer Achse durchschneidet, sieht man stets, auf die grauen Kerne der Stammganglien beschränkt, nur selten in die innere Kapsel, nie in andere Gebiete übergreifend, kleine rundliche oder längliche, unregelmäßig geformte Zerfallsherde bzw. Gewebslücken („Lakunen“) mit ungleichmäßiger rauher Wand, die eine graue, manchmal schwarz ockergelbe Farbe zeigt, und im Inneren nervöse Zerfallsprodukte und regelmäßig einen Gefäßquerschnitt enthalten. Die Größe schwankt zwischen der eines Hirse- oder Hanfkornes bis zu der einer Erbse oder Bohne. Meist zeigt die Lakune Neigung zur Vernarbung, Sklerosierung des umgebenden Gewebes. Im übrigen nimmt man bei den betreffenden Individuen meist eine Adhärenz zwischen Dura und Schädel wahr und eine Dilatation der Ventrikel, häufig Arteriosklerose in verschiedenen Gefäßgebieten.

Histologisch unterscheidet Ferrand zwei Phasen der Entwicklung: die erste ist charakterisiert durch eine Rarefaktion des Gewebes um eine Arteriole, in der zweiten bildet sich eine Trennung zwischen Gefäß und Gewebe aus, eine eigentliche Lakune. Das zentrale Gefäß zeigt hauptsächlich Veränderung der Media, die in Verdickung derselben und einem Ersatz der Muskeln durch Bindegewebe besteht. Das Gefäß war aber nie obliteriert oder aneurysmatisch verändert. Es enthielt stets noch rote Blutkörperchen; die Intima war normal. Die nächste Umgebung, sowie die Wand der Lakune zeigten zahlreiche ausgewanderte Leukocyten, Körnchenzellen und Detritus von Glia, Mark, roten und weißen Blutkörperchen. Die Rarefaktion des Gewebes (Markzerfall nach Marchi) ist noch eine Strecke weit in die Umgebung nachweisbar, Ganglienzellen fehlen in dieser Zone. Nach Católa soll es zu einer sekundären Encephalitis in der Umgebung kommen können. Das Krankheitsbild, das auf Grund dieser Veränderungen entsteht, will Ferrand vom pseudobulbären Symptomenkomplex abtrennen. Doch spricht die ganze Schilderung; die er gibt, dafür, daß es sich um Formen der Pseudobulbärparalyse handele.

Die Arteriosklerose gibt die Hauptursache für das Zustandekommen unserer Krankheit ab. Sie kann aber auch durch Embolie entstehen, wie das der Fall Barlow beweist und der von mir schon mehrfach erwähnte Fall von Concetti. Auch die Lues bedingt nicht nur auf dem Umwege der Arteriitis die Pseudobulbärparalyse, sondern auch direkt. Ich habe in meinem Buch einen Fall von Tieling aus dem Jahre 1874

zitiert, bei dem durch ausgedehnte Gummata beide Hemisphären und auch die Stammganglien ergriffen waren. Comte zitiert einen Fall, bei dem es sich um hereditäre Syphilis zu handeln scheint.

Bei allen Affektionen des Gehirns spielt zum Zustandekommen des Krankheitsbildes nicht nur das pathologisch-anatomische Substrat eine Rolle, es ist auch die Lokalisation von Wichtigkeit. Ich hatte schon weiter oben betont, daß in fast allen Fällen eine doppelseitige Verletzung des Gehirns notwendig sei. An der Rinde sitzen diese Herde am Operculum der vorderen Zentralwindung und auch des hinteren Drittels der dritten Stirnwindung. Hier liegen die Zentren für Zunge, Mund und Kehlkopf. Bei der engen Nachbarschaft zur Brokaschen Windung ist es verständlich, daß sich häufig zur Pseudobulbärparalyse motorische Aphasie gesellt. Die disseminierten herdförmigen Erweichungen bevorzugen fast immer neben anderen Hirnterritorien die hinteren Ebenen des Stirnhirns, vor allem die Projektionsstrahlungen der hinteren unteren Stirnwindungen. Diese kleinsten mikroskopischen Herde finden sich nicht nur subcortical sondern auch im Pons. Die Herde im Thalamus opticus sind sehr häufig, doch sind sie nach Comte an keine bestimmten Stellen gebunden. Auch Monakow kann nicht feststellen, daß der Wegfall bestimmter Zellgruppen im Sehhügel es ist, der die mimischen Ausdrucksbewegungen beeinträchtigt. Auf die pathologisch-anatomische Natur des Herdes kommt es nicht an. Comte will auf Grund seine Beobachtung den Läsionen im Thalamus opticus für das Zustandekommen der Schluck- und Kaustörungen keine Wichtigkeit beimessen. Auf die Bedeutung des Thalamus opticus für die Mimik werde ich weiter unten zurückkommen. Auch der Linsenkern ist fast konstant mitbetroffen. Die Ursache hierfür liegt darin, daß die lenticulosträren Arterien entweder den Linsenkern umziehen oder durchsetzen, ehe sie zur Capsula interna gelangen. Eine Bedeutung für das Zustandekommen der Pseudobulbärparalyse scheint die Läsion des Linsenkernes nur dadurch zu gewinnen, daß, nach Mingazzini, cortico-thalamische Fasern das Putamen queren. In vereinzelt Fällen können auch beiderseitige Herde in der inneren Kapsel allein die Pseudobulbärparalyse hervorrufen. In diesen Fällen ist der Sitz des Herdes der vor dem Knie liegende Abschnitt, da hier sich die Fasern für den Facialis und Hypoglossus befinden. Oder es sind die inneren Fasern des Fußes vom Pedunculus cerebri betroffen. Einen Fall von Pseudobulbärparalyse, der nur durch Herde in beiden inneren Kapseln verursacht war, beschreibt Comte in seiner Beobachtung 24.

Die kindliche Pseudobulbärparalyse unterscheidet sich in pathologisch-anatomischer Beziehung von der der Erwachsenen; sie unterscheidet sich auch in Hinsicht auf die Symptomatologie von ihr. Nicht daß das grobe Bild der Schluck-, Kau- und Sprachlähmung verändert ist, sondern in den feineren Zügen sind Unterschiede zu konstatieren. Die Art und die Zeit der Entstehung wirkt auf die Ausbildung vieler Symptome. Dort wird ein invalides Gehirn getroffen, bei dem Gewohnheit und Übung die Funktionen fest geregelt und ihren Ablauf unab-

änderlich gemacht hat. Hier ein Gehirn, das, wenn auch unrichtig angelegt, sich noch auf die Reize der Außenwelt einstellen kann und für manches Manko Ersatz findet.

Seitdem ich über die kindliche Pseudobulbärparalyse geschrieben habe, sind verschiedentlich neue Fälle publiziert worden. Zuerst möchte ich einen Unterlassungsfehler berichtigen. Professor Bernhardt macht mich darauf aufmerksam, daß er schon im Jahre 1885 eine Pseudobulbärparalyse bei einer 22 jährigen Frau beschrieben habe, die wohl im zweiten Lebensjahr ihren Anfang genommen hat. Mir ist dieser Fall damals entgangen, weil er in einer Arbeit unter einem Titel veröffentlicht worden war, der die Beschreibung eines solchen Falles nicht vermuten ließ. Es mag dies auch der Grund gewesen sein, warum er in Vergessenheit geraten ist; denn das Interesse an der kindlichen Pseudobulbärparalyse datiert erst seit dem Jahre 1895, nachdem Oppenheim seinen Fall bekannt gegeben hatte, der noch durch Sektion bekräftigt wurde. Von den Fällen, die ich aus den letzten Jahren in der Literatur sammeln konnte, seien zuerst die drei Fälle von Zahn erwähnt, dann ein Fall von Kaufmann, der bei einem 53 jährigen Mann eine aus der Kindheit stammende Pseudobulbärparalyse beschrieb. Comte hat zwei Fälle in seiner schon mehrmals genannten Arbeit veröffentlicht, und Raymond und Layonne berichten von einem elf jährigen Knaben, der im zehnten Lebensjahr die ersten Zeichen der Pseudobulbärparalyse aufwies. Auf die beiden Fälle von Huet und Sicard und von Concetti, auf die ich mich schon des öfteren berufen habe, sei hier noch einmal hingewiesen. Dann habe ich in den letzten Jahren auch noch einen Fall gesehen, bei dem als Ursache wohl eine hereditäre Syphilis anzunehmen ist. Schließlich hat Oppenheim bei zwei Kindern einen eigenartigen Reflex beobachtet, den er als Freßreflex bezeichnet.

Ich habe die Pseudobulbärparalyse im Kindesalter in zwei Gruppen geschieden, in die paralytische und spastische Form. Bei beiden Formen lassen sich klassische Fälle unterscheiden von solchen, bei denen nur die Symptome angedeutet sind (*forme fruste* von König).

Die Symptomatologie der paralytischen Form stellt in den klassischen Fällen einen festen Typus dar, in denen kaum eines von den Prinzipalsymptomen fehlt: Lähmung der Muskeln des unteren und teilweise des mittleren Astes des Facialis und schwere Glossoplegie; selten nur ist der ober Facialisast mitbeteiligt. Außerdem sind häufig die Masseteren und Pterygoidei befallen. Dem entsprechen auch immer die Funktionsstörungen; die Patienten können willkürlich nicht die Lippen spitzen, nicht pfeifen, die Backen nicht aufblasen, Seitwärtsbewegungen der Kiefer fehlen. Sie können nur mangelhaft die Zähne fletschen. Dann sind aber besonders der Kau- und Schluckakt gestört, so daß fremde Hilfe oder zum mindesten die Finger der Patienten eingreifen müssen, um den Speisen den Weg in den Ösophagus zu bahnen. Und schließlich besteht immer eine Sprachstörung. Bald können die Kranken

überhaupt nicht sprechen, bald aber ist Anarthrie oder schwere Dysarthrie vorhanden, die es dem Patienten fast unmöglich macht, sich mit der Umgebung zu verständigen.

Die unvollkommene Form zeigt einen bei weitem variableren Charakter. Sie ist nicht so eng begrenzt, wie es König meinte, als er diese Form aufstellte. Wir sehen vielmehr, daß jede der oben genannten Störungen einzeln auftreten, daß der komplizierte Schluckakt nur an einem Teil betroffen sein kann, während der andere Teil sich verhältnismäßig glatt abwickelt. Es ist aber zuzugeben, daß in den meisten Fällen die Sprache mitbetroffen ist und daß sie das feinste Reagens für die Störungen der Lippen-, Zungen- und Gaumenmuskeln abgibt. Schließlich kennt man noch Fälle, bei denen es zweifelhaft erscheinen kann, ob sie noch zu dem Bilde der infantilen Pseudobulbärparalyse gerechnet werden dürfen: so das Offenstehen des Mundes mit der schweren unbeweglichen Zunge.

Als das Hauptcharakteristikum ist die Lähmung anzusehen, wie dies ja auch schon durch den Namen, welchen die Krankheit trägt, genügend gekennzeichnet ist. Aber damit ist das Wesen der Lähmung doch noch nicht fest genug bestimmt. Ja, es genügt nicht einmal, wenn wir sie als eine schlaife Lähmung bezeichnen. Sehen wir die Kinder mit dem offenen Munde und dem starken Speichelfluß zuerst unser Sprechzimmer betreten, beobachten wir anfangs die unbewegliche maskenartige untere Gesichtshälfte, so sind wir geneigt, das Bild, das sich uns darstellt, für eine angeborene oder früh erworbene echte Bulbärparalyse zu halten. Auch daß die Kinder keiner unserer Aufforderungen nachkommen können, keine der willkürlichen Bewegungen ausführen, kann uns nur in unserer Annahme bestärken. Doch plötzlich ändert sich das ganze Bild. Wir sind den etwas ängstlichen, scheuen kleinen Patienten zu nahe gekommen: sie brechen in Weinen aus, und zu unserem Erstaunen kontrahieren sich alle die Muskeln, die vorher unbeweglich und gelähmt erschienen. Ganz wie bei gesunden Kindern präsentiert sich uns jetzt die Physiognomie. Ebenso geschieht es beim Lachen. Das Minenspiel ist ein vollkommen normales. Es sind nur die willkürlichen Bewegungen gelähmt, die unwillkürlichen (reflektorischen, affektiven) funktionieren gut. Es finden sich wie bei der Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen keinerlei Zeichen einer trophischen Störung. Lippen, Zungen- und Wangenmuskulatur zeigen keinen Unterschied im Vergleich mit den Muskeln gesunder Kinder. In manchen Fällen, in denen sich zur Lähmung noch ungewollte athetoide Bewegungen hinzugesellen, bemerkt man sogar noch eine deutliche Hypertrophie der von der Athetose befallenen Muskeln, z. B. der Zungenmuskeln. Auch vasomotorische Störungen, Kühle der Haut, Zurückbleiben des Knochenwachstums im Gesicht ist bis jetzt nirgends beobachtet worden, mit Ausnahme der Subluxation des Unterkiefers, die mehrmals beschrieben wurde und die vielleicht auf trophische Störungen zurückzuführen ist. Dementsprechend ist auch das elektrische Verhalten in fast allen Fällen ein fast vollkommen normales. In vereinzeltten Fällen ist wohl eine

quantitative Herabsetzung zu konstatieren, eine wirkliche qualitative Veränderung ist nirgends nachgewiesen worden.

Bald vereinigen sich mit diesen Symptomen Störungen der Atmung und der Herztätigkeit, bald finden sich Augenmuskelerkrankungen; auch der Augenhintergrund kann verändert sein (Opticusatrophie). Bemerkenswert ist es, daß bei dieser Gruppe der Erkrankung das Zwangslachen und -weinen nur sehr selten in die Erscheinung tritt. Da die Pseudobulbärparalyse nur eine Teilerscheinung der Littleschen Erkrankung ist, gewissermaßen nur ein Blatt aus dem großen Buche der infantilen Cerebrallähmung, so können die Extremitäten von allen Formen der Starre befallen sein.

Von schwerster allgemeiner Starre bis zum völligen Freisein aller übrigen Körperregionen mit Ausnahme der Hirnnerven finden sich alle Übergänge. Alle möglichen Kombinationen sind vorhanden. Dazu gesellen sich dann noch Athetose, Chorea und Mitbewegung. Im Gegensatz zur Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen steht das Verhalten der Intelligenz. Entweder finden wir bei unseren Kindern die schwersten Grade der Idiotie oder in manchen Fällen ist die Intelligenz fast normal.

Während nun bei der Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen die Lähmungen alle Teile gleichmäßig befallen, sehen wir bei der Glosso-pharingolabialparalyse selbst in den einzelnen Nervengebieten eine ganz ungleichmäßige Verteilung der Lähmung. Das Facialisgebiet ist bei den Willküraktionen am schwersten und am häufigsten in seinen unteren Partien geschädigt, nur das Platysma, das funktionell nicht hierher gehört, zeigt immer normales Verhalten, soweit darauf geachtet worden ist. Die übrigen Muskeln sind meistens vollkommen gelähmt. Nach aufwärts nimmt die Paralyse sowohl an Häufigkeit wie graduell immer mehr ab, so daß das Befallensein des oberen Astes eine Seltenheit ist. Erst an zweiter Stelle in der Rangordnung der Lähmungen steht die Paralyse der Zunge. Sie ist bei weitem nicht so häufig als es auf den ersten Blick, vor allem auf Grund der Sprachstörungen erscheinen mag. Auch die Schwere der Lähmung variiert in ziemlicher Breite. Macht man sich das Bild der Lähmungen, das man vor sich hat, klar, so bemerkt man, daß es sich nicht um eine Massenlähmung handelt, sondern um viele kleine Einzellähmungen. Das Betroffensein eines Muskels oder einer synergistischen Gruppe involviert nicht die Lähmung der benachbarten Gruppe. Am deutlichsten tritt dies an der Zungen- und Kaumuskulatur uns entgegen. Nachbarmuskeln, Muskeln, die von einem Nerv versorgt werden, zeigen zweierlei Verhalten: der eine Teil ist nur mäßig geschädigt oder gar normal, der andere dagegen total gelähmt. Es finden sich ferner Prädilektionsstellen für die Lähmungen der verschiedenen Muskelgruppen. Im Facialis der Orbicularis oris, an der Zunge sind es die Seitwärtsbewegungen, und von den Kaubewegungen sind es die seitlichen Verschiebungen des Unterkiefers, die am schwersten geschädigt sind. Die Art der Verteilung ist eine so eigentümliche, daß sie, meines Erachtens nach, nicht scharf genug betont werden kann.

Sie kann direkt als differenzialdiagnostisches Merkmal dienen; denn kein anderer Lähmungstypus zeigt eine derartige Gruppierung, weder die Paralyse infolge Erkrankung der peripheren Nerven, des Plexus, noch im Kerngebiet, vorausgesetzt, daß wir sie auf der Höhe der Erkrankung betrachten. Auch die Lähmungen bei der Hemiplegie scheinen mir diesem Typus nicht zu entsprechen, denn hier sehen wir Lähmung und Kontraktur vergesellschaftet, nicht aber wie bei unserer Krankheit eine solche Auslese der Lähmung.

Ebenso eigenartig wie das hier gezeichnete Verhalten der Lähmungen bei der Pseudobulbärparalyse ist die Funktionsstörung. Es besteht zwischen Lähmung und Funktionsstörung, abgesehen von den schwersten Fällen, kein Parallelismus. Bei den Sprachstörungen sind gegenüber den zu beobachtenden Lähmungen die Veränderungen stärker, der Mechanismus funktioniert schlechter als man erwarten sollte. Wenn wir von den Fällen absehen, bei denen eine wirkliche Aphasie vorhanden ist (Bernhardt hat in den achtziger Jahren diese Aphasien in eingehender Weise erörtert), so beobachtet man bei unseren Kranken alle Grade der Dis- und Anarthrie. Die Veränderungen der Sprache können sich in zwei Richtungen bewegen: einmal hat der Gesamtcharakter ein vollständig anderes Gepräge; die Sprache ist langsam, monoton und näselnd. Außerdem finden wir aber die Aussprache der Konsonanten erheblich gestört bis zur Unverständlichkeit. Dieser Mangel beruht im wesentlichen auf den sichtbaren Lähmungserscheinungen. Er geht ihnen parallel und entspricht dem Grade der Lähmung. Am deutlichsten sichtbar wird dies bei der Aussprache der Lippenlaute. Da, wo die willkürlichen Lippenbewegungen vollkommen ausfallen, werden auch beim Sprechen die Lippen nicht bewegt, Lippenlaute gar nicht erst versucht.

Ganz anders stellt sich jedoch das Verhältnis zwischen sichtbarer Muskellähmung und den allgemeinen Veränderungen der Sprache. Vor allem wird das Näseln in der Sprache stets auf Gaumensegellähmung zurückgeführt, dadurch daß ein Teil des expiratorischen Luftstromes durch die Nase entweicht. Aber die Gaumensegellähmung bei Willküraktionen ist verhältnismäßig selten. Ebenso kann die Monotonie und die Verlangsamung der Sprache ohne jede sichtbare Lähmungserscheinung der Willkürbewegungen auftreten. So beobachtet man Fälle von leichter Pseudobulbärparalyse, bei denen die Zunge wie alle übrigen Muskeln, die zum Sprechen dienen, willkürlich wohl funktionieren, und trotzdem besteht eine Veränderung der Sprache, eine Schwerfälligkeit, eine Eintönigkeit im Tonfall. Man kann also sagen, daß die Sprache als das feinste Reagens für den normalen Tonus der sie produzierenden Muskeln anzusehen ist, daß also die Sprache schwerer getroffen ist als die Willküraktion. Zwischen Kauakt und willkürlichen Bewegungen scheint im ganzen und großen kein Mißverhältnis zu bestehen. Dagegen tritt die Differenz zwischen Willküraktion und Funktion beim Schluckakt am deutlichsten hervor. Hier sind die Funktionsstörungen geringer als die Willkürstörungen. Am wenigsten ausgeprägt ist dieser Unterschied an den Lippen, je weiter jedoch Bissen und Flüssigkeit

nach hinten fortschreiten, um so mehr bessert sich die Funktion, bis sie hinter dem Arcus palatinus normal wird.

Dieser Tatsache entspricht eine zweite, daß nämlich, wenn eine Besserung eintritt, zuerst das Schlucken und Kauen sich bessert, die Sprache aber am längsten gestört bleibt. Diese Besserungen können entweder in den ersten Lebensmonaten sich vollziehen oder aber auch noch nach Jahren. Die Besserung tritt jedoch nur in den Fällen auf, in welchen die Patienten das Leiden mit auf die Welt gebracht haben. Dagegen ist es nicht bekannt, daß der ganze Symptomenkomplex sich zurückbilden kann.

Verhältnismäßig selten ist bei der paralytischen Form der Pseudobulbärparalyse das Zwangslachen und -weinen. Daneben beobachtet man, hin und wieder eine sehr erhebliche Schreckhaftigkeit bei den Kindern, die von Fürnrohr als der Ausdruck einer gesteigerten Reflex-tätigkeit angesehen wird. In dieselbe Kategorie gehört wohl auch der von Oppenheim in einigen Fällen gefundene „Freßreflex“. Er besteht darin, daß beim Berühren der Lippen, der Zunge oder auch anderer Partien der Mund-Rachenhöhle oder dergleichen sich eine Serie von Reflexbewegungen einstellt, die sich in der Lippen-, Zungen-, Kaumus-kulatur abspielen. Es sind rhythmisch in kurzen Intervallen erfolgende Schmeck-, Saug-, Kau- und Schluckbewegungen.

Spastische Formen der Pseudobulbärparalyse. In dem größeren Teil der Fälle ist der ganze Symptomenkomplex mit auf die Welt gebracht. Im anderen Teil entwickelt er sich langsam und allmählich bis zu seinem Höhepunkt, der innerhalb einiger Monate erreicht ist. Zuerst stellen sich Schluckstörungen ein, es fällt auf, daß die Sprache verlangsamt und undeutlich wird, bis sie dann auf der Höhe der Krankheit vollkommen geschwunden ist. In diesen schweren Fällen erscheint das Gesicht wie aus Holz geschnitzt, die eingemeißelten Züge verwischen sich nicht und kein Affekt kann sie verändern, höchstens, daß hin und wieder beim Versuch, zu lachen, die Lippenwinkel etwas nach außen oder etwas nach unten gezogen werden. In weniger schweren Fällen ist die Mimik nur verändert, nicht vollkommen aufgehoben. Sie vollzieht sich langsam wie unter Widerstand und in dem einmal angenommenen Ausdruck beharrt das Gesicht überaus lange. Auch das Maß für die Bewegung ist verloren gegangen. Die Kinder reißen den Mund übermäßig auf, beim Lachen kommt es zu einer schrecken-erregenden Verzerrung aller Gesichtsmuskeln, zu dem sogenannten sardonischen Lachen. Die Sprache ist in diesen Fällen ganz langsam, monoton und skandierend, wie bei der multiplen Sklerose. Dazu kommt dann noch häufig ein Näseln.

Auch die Zunge ist nicht selten von schweren Kontrakturen befallen, auf die dann die Schluckstörung zurückzuführen ist, ebenso die Unmöglichkeit, gewisse Laute auszusprechen. In manchen Fällen gesellt sich hierzu noch Trismus.

Wie hier die reinen unwillkürlichen, die affektiven Bewegungen durch die Spasmen unmöglich oder im höchsten Grade beschränkt, wie

hier die Funktionen des Schluckens und Kauens schwer getroffen sind, ebenso sind die rein willkürlichen Bewegungen gelähmt. Die Kranken können die Lippen nicht spitzen, sie nicht breit ziehen, sie können die Backen nicht aufblasen, den Mund nicht öffnen, und die Zunge entweder gar nicht zeigen oder es fehlen wenigstens die Seitwärtsbewegungen.

In den leichtesten Formen ist das Bild ein ganz abgeblaßtes. Der Gesichtsausdruck hat etwas Steinernes, die Gesichtsmuskulatur ist schwer beweglich und die einmal angenommene Miene kann nur langsam verwandelt werden. In allen Fällen ist aber eine Veränderung der Sprache in der oben angedeuteten Richtung vorhanden, während der Schluck- und Kauakt gewöhnlich fast gar nicht gestört ist.

Peritz konnte zwei Fälle beschreiben, bei denen ein Gemisch von paralytischer und spastischer Form vorhanden war. In dem einen Fall waren die willkürlichen Bewegungen nur schlaff gelähmt, während die affektiven Ausdrucksformen etwas Spastisches zeigten. Der zweite Fall verhielt sich gerade entgegengesetzt. Hier war das Gesicht in der Ruhe spastisch verzogen und zeigte langsame choreatische Bewegungen, im Affekt aber spielten die Muskeln leicht und ohne Widerstand. In einzelnen Fällen bestehen Atembeschwerden mit Mitbeteiligung der Augenmuskeln, Nystagmus und viel seltener als bei der paralytischen Form eine Subluxation des Unterkiefers.

Im ganzen und großen ist diese Form der Pseudobulbärparalyse noch seltener als die paralytische. Von den in den letzten Jahren beschriebenen Fällen der Glossopharingolabialparalyse, die in meinem Buche noch nicht erwähnt wurden, scheint mir nur ein einziger Fall zu dieser Gruppe zu gehören; es ist dies der erste Fall von dreien, die Zahn publiziert hat.

In zwei Punkten unterscheidet sich diese Form wesentlich von der paralytischen Form. Es findet sich einmal eine Mitbeteiligung der unwillkürlichen Bewegungen. In den schwersten Fällen sind Willkürbewegungen wie unwillkürlich gleich stark betroffen. Und zweitens findet man in dieser Gruppe die Muskeln des Gesichtes mehr en masse geschädigt. Bei der paralytischen sind die Muskeln dagegen mehr elektiv befallen, so daß Muskelgruppen gut funktionieren, während benachbarte gelähmt sind. Bei der paralytischen Form trifft man mehrfach Kranke, bei denen nur eine Muskelgruppe nicht funktioniert, z. B. der Orbicularis oris, während alle anderen niemals versagen. In der spastischen Gruppe sieht man dies überhaupt nicht. In den leichten Fällen ist die Beweglichkeit der Gesichtsmuskulatur im ganzen verändert, sie geschieht langsam, ungeschickt und unbeholfen, aber ist nirgends vollkommen aufgehoben, und die einmal eingenommenen Mienen lösen sie wieder nur langsam.

Die Spasmen, die man im Gesicht beobachtet, zeigen aber durchaus keine typische Verteilung ähnlich einem Typus wie er aufgestellt worden ist bei den Kontrakturen der Extremitäten. So sind z. B. bei den beiden Kranken, die Oppenheim beschrieben hat, rechts die

Heber der Mundwinkel dauernd gespannt. Auf der linken Seite dagegen diejenigen Muskeln betroffen, welche den Mundwinkel herabziehen. Außerdem ist der Mund aber in die Breite gezogen. In einem Falle, den Mia und Levi veröffentlichten, und auch in einem anderen von Collier publizierten waren beiderseitig die Muskeln am stärksten spastisch innerviert, welche die Mundwinkel herabziehen.

Bei weitem häufiger verbindet sich mit dieser Form das Zwangslachen und -weinen. In manchen Fällen besteht eine auffällige Reizbarkeit, eine schnelle Erregbarkeit zum Weinen oder zum Zorn. In diesen Fällen erkennt man am leichtesten den Entstehungsmodus dieses Symptoms. Man sieht in diesen leichten Fällen, daß nur ganz geringe äußerliche Anlässe nötig sind, um Affekte hervorzurufen. Die Reizschwelle ist herabgesetzt. In den schwereren Fällen ist sie aber so weit herabgemindert, daß nicht mehr äußere Reize hierzu nötig sind, sondern schon die endogenen Veränderungen genügen, um die Zentren anzuregen, und daß die so vermehrte Reizbarkeit nicht nur das häufigere Auftreten der Affektwirkung bedingt, sondern auch die Quelle der zwangsmäßigen und lang andauernden Anfälle ist.

Wenn das elektrische Verhalten der Muskeln im Gesicht verändert ist, so bezieht sich diese Veränderung nur auf quantitative Unterschiede. Es kommt vor, daß die elektrische faradische wie galvanische Reaktion stark herabgesetzt ist. Dagegen schließt der Mangel einer qualitativen Veränderung und jeglicher Atrophie den Verdacht eines anderen als cerebralen Ursprungs aus.

Die spastische Form der Pseudobulbärparalyse stellt ebensowenig ein in sich abgeschlossenes Krankheitsbild dar wie die paralytische. Sie bildet auch nur einen Teil der großen Gruppe der infantilen Cerebrallähmungen und ist als solche mit Extremitätenlähmungen kombiniert. Hier ist sogar in allen Fällen eine Mitbeteiligung der Gliedmaßen vorhanden, während bei der paralytischen Form eine Gruppe abzusondern ist, die frei von jeder Extremitätenlähmung ist, oder bei der eine Abnahme von oben nach unten zu sich zeigt. In den leichtesten Fällen findet sich vorübergehend ein torkelnder Gang, zu andern Zeiten tritt deutliche Überkreuzung der Beine auf.

Die Intelligenz zeigt ebenfalls ein ungünstiges Verhalten, meist werden höhere Grade von Idiotie konstatiert. Bei den Kranken, bei denen der Krankheitsverlauf ein progredienter ist, läßt sich auch eine allmählich fortschreitende Verblödung wahrnehmen. Aber auch hier muß wieder betont werden, daß zwischen der Schwere der bulbären Symptome und dem Intelligenzdefekt keine Relation besteht. Fälle mit schweren körperlichen Störungen, wie die Oppenheims, zeigen normale Intelligenz, leichtere, oder solche leichtesten Grades, schwere Idiotie.

Der Verlauf bietet gegenüber der paralytischen Form nach zwei Richtungen hin Verschiedenheiten. Einmal findet sich eine stärker hervortretende Neigung zu Besserungen bei den unvollkommenen Formen, so daß zwar nicht die Symptome ganz verschwinden, wohl sich aber sehr mildern. Der zweite Unterschied gegenüber der paralytischen

Form findet sich in dem häufigen Auftreten eines progredienten, zum Tode führenden Prozesses.

Pathologische Anatomie. Die pathologische Anatomie der paralytischen und der spastischen ist eine fast gleiche. Deswegen will ich sie hier gemeinsam besprechen. Im ganzen sind mir von der paralytischen Form der Pseudobulbärparalyse neun Sektionsberichte bekannt, acht konnte ich schon in meinem Buche besprechen, den neunten hat Zahn veröffentlicht. Es handelt sich bei ihm um einen porencephalischen Defekt im linken Hirn, der sich im unteren Drittel der hinteren Zentralwindung und im Gyrus supramarginalis vorfindet, und im rechten Gehirn um einen langen breiten Spalt, der von vorn nach hinten sich etwas nach oben zieht, und die ganze untere Stirnwindung, das untere Drittel beider Zentralwindungen, die ganze obere Schläfenwindung, sowie die Gyri supramarginalis und angularis betrifft. Eigentliche Zerstörungen fehlen, die anliegenden Windungen endigen zwar in Höhe und ungewöhnlicher Form, sind aber nicht beschädigt. Anscheinend handelt es sich um primäre frühe Entwicklungshemmung. Die Windungen der rechten Hemisphäre sind ein wenig schmaler als die der linken. Im Hirnstamm und Rückenmark wurde Faserarmut in den corticobulbären Bahnen konstatiert. Bei der spastischen Pseudobulbärparalyse sind vier Sektionsprotokolle veröffentlicht worden, die alle ein gewisses Interesse haben.

Im ganzen und großen stellt sich bei der Betrachtung des pathologisch-anatomischen Befundes unsern Augen kein einheitliches Bild dar. Die Befunde, welche erhoben werden, sind ganz verschiedenartig. Auch hier sieht man wieder die intime Verwandtschaft mit der infantilen Cerebrallähmung. Dieselben Veränderungen, die dort konstatiert werden, finden sich auch hier. Es handelt sich in der Mehrzahl um abgelaufene Prozesse, die hier wie dort wenig Aufschluß über die initialen Erkrankungen geben. Man sieht Porencephalie, wie sie typisch im Fall Zahn beschrieben ist, lobäre Sklerosen, Erweichungen usw. Dagegen ist die Lokalisation fast in allen Fällen die gleiche. Sie betrifft meistens die Hirnrinde, ganz im Gegensatz zur Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen, die durch sechs verschiedene Lokalisationen der sie bedingenden Herde nach Mingazzini ausgezeichnet ist. Mingazzini unterscheidet bei der Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen: 1. Pseudobulbärparalyse nach beiderseitigen Läsionen des Operculum fronto-parietale; 2. infolge einer einseitigen Läsion der Hirnrinde; 3. infolge einer beiderseitigen Läsion des Nukleus lenticularis; 4. infolge von Läsionen der Basalganglien beider Seiten; 5. nach Läsionen der Rinde und der subkortikalen Ganglien; 6. nach cerebro-bulbären Läsionen. Im Kindesalter ist der Sitz der Pseudobulbärparalyse, wie betont, dagegen fast stets in der Hirnrinde zu suchen. Nur in einem einzigen Falle ist der Sitz der Veränderungen im Thalamus opticus gelegen. Hier war jedoch das bulbäre Bild nur durch Sprachveränderungen repräsentiert. Natürlich ist es möglich, daß sich des öfteren derartige Störungen finden können. Dagegen ist die Bilateralität ausnahmslos konstatiert worden. Von dem

Fall, den Concetti beschrieben hat, müssen wir deswegen absehen, weil, wie ich schon oben erwähnt habe, der Tod drei Tage nach dem ersten Anfall eintrat. Die Ausbreitung der Läsion an der Hirnrinde ist eine sehr verschiedene. In einem Teil ist sie eine diffuse, in dem andern eine eng begrenzte, wie im Fall Bouchaud, die für die experimentell festgestellten Lokalisationen wertvolle Bestätigungen liefern.

Was nun die pathologischen Veränderungen selbst anbetrifft, so soll zuerst darauf hingewiesen werden, daß in einigen Fällen, wie im Fall Barlow, gegenüber den pathologischen Befunden bei Erwachsenen sich nichts Besonderes auffinden läßt. Es handelt sich wohl um Erweichungen und deren Reste.

Der Befund, den Massolongo in seinem Fall erheben konnte, ist der einer partiellen lobären Sklerose, bei der nur der Farbenunterschied zwischen Mark und Rinde geschwunden, die Windungen verdünnt und die Oberfläche gerunzelt ist. Mikroskopisch ist aber im wesentlichen nur eine Wucherung der Neuroglia vorhanden. Die Hirngefäße sollen normal gewesen sein.

Bei Oppenheim, Binswanger und Zahn sind klassische Porencephalien, verbunden mit Mikrogyrie konstatiert worden, deren Sitz auch der typische ist. Als solchen bezeichnet Kundrat das Verbreitungsgebiet der Arteria cerebr. media. Es besagt jedoch der Befund einer Porencephalie noch nichts über die Entstehungsursache. Die mikroskopische Untersuchung kann doch noch verschiedene Befunde trotz des gleichen makroskopischen Aussehens ergeben. Binswanger konstatierte in seinem Fall, in den Grenzgebieten Residuen einer Entzündung: Dicke Lagen eines welligen, derbfaserigen Gewebes bildeten die obersten Schichten der Hirnrinde, darunter erst lag die graue Substanz. In dieser ersten Lage fanden sich die Wandungen der Blutgefäße stark verändert, hellglänzend, stark lichtbrechend und von fast hyalinem Aussehen. Bei Oppenheim fehlen alle Zeichen einer stärkeren Entzündung, wenigstens sind die Verwachsungen der Oberfläche benachbarter Gyri, die fast an allen Stellen hervortritt, die Gefäßwucherung an diesen Stellen und die recht markante Verdickung der Pia als Reste einer abgelaufenen Entzündung recht minimal gegenüber den von Binswanger konstatierten Veränderungen. Bei Zahn kann ich eine mikroskopische Untersuchung der Hirnrinde nicht auffinden.

Der mikroskopische Zellbefund ist dagegen bei Oppenheim und Binswanger wiederum ein sehr ähnlicher. In beiden besteht ein Überwiegen der kleinen runden Zellen, während die Pyramidenzellen stellenweise ganz fehlen, oder sehr wenig entwickelt sind. Oppenheim betont noch besonders, daß an manchen Stellen eine normale Schichtung wenigstens angedeutet und auch vereinzelte Riesenpyramiden vorhanden sind. Dasselbe Resultat scheint mir auch aus der Schilderung Binswangers hervorzugehen, mit dem einzigen Unterschiede, daß sich zwar pyramidenförmige Ganglienzellen vorfinden, daß dagegen die Riesenpyramidenzellen in allen untersuchten Schnitten fehlen. Auch an der Marksubstanz hat Oppenheim Veränderungen konstatieren können.

Einen äußerlich von diesen ganz verschiedenen Befund liefert das Gehirn von v. Monakows Kranken, dort eine Porencephalie, hier eine dünnwandige Blase, die klare gelbe Flüssigkeit enthält und deren Wandung von der Hemisphärensubstanz gebildet wird. Die Dicke der Wandung schwankt zwischen 1,5 und 0,3 mm. Die Oberfläche zeigt ziemlich atypische Anordnungen der mikrogyrischen Windungen.

Mikroskopisch sehen wir aber ein ganz ähnliches Bild wie in den beiden vorhergehenden Fällen. Es finden sich neben geschrumpften Nervenzellen und Neuroblasten unvollständig abgeschnürte Nervenzellen, normal aussehende Pyramidenzellen, auch nicht so selten Riesenpyramidenzellen. Tangentialfasern und Vicq d'Azyrsche Streifen fehlen überall.

Freud hat schon gegen den Versuch Ganghofners den Hydrocephalus internus als Ursache der infantilen Cerebrallähmung in vereinzelten Fällen anzunehmen, zurückgewiesen und hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei so starken geweblichen Veränderungen, wie sie Ganghofner schildert, vor allem einer außerordentlichen Reduktion der Hirnrinde, es wohl unrecht ist, die Wasseransammlung in den Ventrikeln als wesentlich anzunehmen. Freud sagt dann, Ganghofner gerät selbst auf den Weg zur richtigen Deutung, wenn er seine Fälle den corticalen Agenesien vergleicht. Noch um vieles mehr scheint der Fall von Monakow für diese Erklärung zu sprechen. Denn außer der erheblichen Reduktion der Hirnrinde hatte hier die mikroskopische Untersuchung Zellveränderungen nachgewiesen, die wohl nicht durch den Druck bedingt sein konnten. Wollte man diese Entstehungsursache annehmen, so müßte man sich wundern, daß der Druck nach der Basis nicht ebenso stark gewirkt hat, wie gegen die Decke, und in den Basalganglien dieselben Veränderungen hervorgebracht hat wie in der Rinde. In den Ganglien aber war mit Ausnahme von geringen Verschiebungen der Zellanordnung gerade die Zellstruktur eine normale. Ebenso wäre es bei einem so starken Hydrocephalus nicht zu verstehen, warum nicht auch die in jenem Alter so nachgiebige Schädelkapsel, wie in der Mehrzahl der Fälle, erweitert worden ist. Ferner sprechen auch die vorhandenen Heterotypien von grauer Substanz im Großhirn und in der Olive für eine primäre Entwicklungsstörung, voraussichtlich für eine corticale Agenesie.

Die Zellbefunde bei den oben besprochenen Porencephalien sind den Befunden beim Gehirn von Monakow so ähnlich, daß wir auch hier wohl eine Entwicklungshemmung annehmen müssen. Auf welcher Basis diese Entwicklungshemmung entstanden ist, läßt sich nicht mit Sicherheit bestimmen. Warum in dem einen Fall eine reaktive Demarkationsentzündung eintritt, in dem andern aber nicht, das hängt, wie mir scheint, von den Ursachen der Entwicklungshemmung ab. Über diese können wir immer nur Vermutungen hegen, sichere Beweise bieten uns die Befunde nicht; vielleicht daß in einem Fall, wie dem Binswangerschen, frühzeitig eine partielle Ernährungsstörung vom arteriellen Gebiete aus aufgetreten ist, in andern Fällen aber für das Zurückbleiben ein Aufhören der Wachstumsenergie beschuldigt werden muß.

Bei dem Gehirn des Falles Bouchaud war der Prozeß auf wenige Windungen beschränkt. Bemerkenswert sind aber außerdem an diesem Gehirn die hypertrophischen Windungen, besonders der obere Teil der präzentralen Gyri.

In allen Fällen, in denen die Gehirnoberfläche den Sitz des Leidens bildete, waren die basalen Ganglien, makroskopisch geprüft, im wesentlichen gesund, ebenso zeigten sich keine Veränderungen im Pons und in der Medulla oblongata, mit Ausnahme der selbstverständlichen Veränderungen an den Pyramidensträngen. Diese bestehen teilweise in Degenerationen wie die Strangveränderungen, bei den Hemiplegien der Erwachsenen, oder aber in außerordentlicher Faserarmut der Stränge.

Noch deutlicher als die bis jetzt beschriebenen Fälle zeigen die Gehirne derjenigen Kranken, welche an spastischer Pseudobulbärparalyse litten, den Einfluß der Entwicklungshemmung auf das Zustandekommen unserer Krankheit. Von vier Gehirnen gehören drei zu diesem Typus. Nur in einem Fall, in dem von Bruns, handelte es sich um eine Erweichung, für die eine Sinusthrombose die Ursache abgab. Es ist dies ein außerordentlich seltener Befund, soweit ich weiß, der einzige derartige Fall, bei dem die Littlesche Krankheit auf dieser Basis erwachsen ist. Neuerdings beschreibt Huysmanns unter dem Titel einer Tay-Sachsschen familiären amaurotischen Idiotie ein Gehirn, das einen fast identischen Befund aufwies.

An den drei übrigen Gehirnen zeigten sich makroskopisch fast gar keine Veränderungen. Zwei Gehirne wurden von Collier, eine von Mya und Levi beschrieben.

Mikroskopisch unterscheidet sich jedoch dieses letztere wesentlich von den beiden Gehirnen der Collierschen Kranken. Mya und Levi fanden zwar Veränderungen in den Pyramidenzellen. Die charakteristische Struktur war vollkommen geschwunden, an Stelle der Nisselschen Körper ein feiner Detritus getreten; sie führen jedoch diese Befunde auf Leichenveränderungen zurück. Dagegen konstatierten die Verfasser eine andere Störung, die im höchsten Grade bemerkenswert ist. Sie bezeichnen sie als eine Aplasie des corticomotorischen Neurons, die darin besteht, daß die Protoplasmafortsätze, deren Verzweigung eine normale war, bei weitem feiner und kürzer als normal erschienen. Eine weitere Veränderung betraf die Achsenzylinder in den Pyramidenbahnen, die auffallend fein waren und in ihrer Größe denen neugeborener Kinder glichen. Ebenso waren die Markscheiden sehr wenig entwickelt. Die Verfasser machen aber außerdem noch darauf aufmerksam, daß es unmöglich ist, diese Veränderungen der Achsenzylinder in ihrem intracerebralen Verlauf zu konstatieren, des weiteren aber darauf, daß sie wenig oder gar nichts über diese Veränderungen in der Literatur finden. Nur Mirto wird von ihnen erwähnt, der sowohl in den peripheren Nerven wie im Rückenmark einiger Idioten eine auffallende Feinheit der Markscheiden und eine geringe Farbfähigkeit beobachtete. Dagegen scheint mir aber eine viel größere Ähnlichkeit zwischen diesen Befunden von Mya und Levi und denen

bei der Marieschen Ataxie und besonders den Fällen Nonnes zu existieren, die er in seiner Arbeit „Über eine eigentümliche Erkrankungsform usw.“ an dem Rückenmark des einen der drei Brüder erhob. Er fand mikroskopisch als einzige Anomalie, daß in den vorderen und hinteren Rückenmarkswurzeln sowie in einzelnen Stellen der peripheren Nerven die sogenannten dünnen Fasern abnorm zahlreich auf Kosten der dicken Fasern auftraten. Der Unterschied beruht nicht sowohl in der verschiedenartigen Lokalisation, als vielmehr darin, daß bei Nonne ein höheres Stadium der Aplasie bestand, in dem neben diesen Veränderungen auch eine Verminderung der Anzahl der Neurone vorlag. Diese Verminderung hatte nicht nur das motorische Neuron, sondern Gehirn und Kleinhirn gleichmäßig betroffen. Einen gleichen Befund hat Madame Pesker in einem Fall von familiärer Erkrankung erheben können. Qualitativ und quantitativ ist also die Veränderung in dem Mya und Levischen Fall eine beschränktere, eine nur auf das motorische Neuron begrenzte Aplasie, während alle übrigen Teile des Großhirns mikroskopisch normal waren. Vielleicht, daß derartige Aplasien nur einige wenige Zentren allein betreffen können. Bei den beiden Gehirnen von Colliers Patienten fand sich mikroskopisch eine Erkrankung der Pyramidenzellen. Ein großer Teil der Pyramidenzellen war verschwunden, diejenigen aber, die vorhanden waren, zeigten eine einfache Atrophie ohne jedes Zeichen von Entzündung, ebensowenig war eine solche an den Gefäßen wahrzunehmen.

Es besteht also hier eine große Ähnlichkeit, wie sie in letzter Zeit mehrfach beschrieben worden sind von Spiller, Ganghofner, Otto und Sachs, und die Sachs als *Agenesia corticalis* bezeichnet hat. Sachs sieht in diesen Veränderungen eine Entwicklungshemmung und fehlerhafte allgemeine Anlage des ganzen Zentralnervensystems, da auch vielfache Atypien angetroffen wurden. Auch auf die Arbeiten von Hammarberg an Idiotengehirnen muß hingewiesen werden, ebenso auf die von Klinke und Kaes. In den Collierschen Fällen scheint diese fehlerhafte allgemeine Anlage dahin verstanden werden zu müssen, daß es sich hier weniger um eine nicht vollendete Ausbildung handelt, als vielmehr um eine zu schwache Anlage, so daß diese Zellen den Anforderungen des gewöhnlichen Lebens nicht gewachsen, einen vorzeitigen und sie allein treffenden Tod erleiden. Zwei Punkte scheinen für diese Annahme zu sprechen, einmal die späte und ganz allmähliche Erkrankung: Bei dem einen Fall war das Kind 3 Jahre und bei dem andern 2 Jahre alt, als es erkrankte. In dem Fall Monakow ist ein sehr ähnlicher Zellbefund aufgenommen worden. Bei dieser Kranken bestanden von Geburt an die schweren Störungen, die bei Collier erst spät sich entwickelten, nachdem die Kinder schon Laufen gelernt hatten und vor allem schon sprechen konnten. Gerade diesen letzteren Vorgang können wir uns doch nur an voll entwickelten Zellen vorstellen und nicht an Zellen, wie sie von Collier beschrieben werden, dann scheint aber auch das Verhalten der Pyramidenstränge einer Agenesie zu widersprechen. Bei Monakow sehen wir ein atrophisches Feld,

ebenso bei Zahn, in einem Fall von Spiller, einen stark verkleinerten Pyramidenstrang und sehr feine Achsenzylinder, dagegen in den Collierschen Fällen eine sekundäre Degeneration der Pyramidenstränge, die doch zum mindesten voraussetzt, daß vorher Pyramidenzellen und Achsenzylinder vorhanden waren, an deren Stelle nachher das Narbengewebe treten kann.

Diese Gehirne, deren Veränderungen wir hier besprochen haben, stellen wahrscheinlich die beiden äußersten Pole der Entwicklungshemmung im Gehirn vor, derart, daß wir auf der einen Seite entweder vollständiges Fehlen der Pyramidenzellen antreffen, oder aber unvollkommen entwickelte Pyramidenzellen, auf der andern Seite aber Zellen, welche ihre vollkommen normale Ausbildung erhalten haben und eine Zeitlang gut funktionierten, um dann unter der Last des Geforderten frühzeitig abzusterben. Zwischen diesen beiden Extremen mag es noch viele Übergänge geben, die voraussichtlich noch lange nicht genügend bekannt und gesondert sind.

Die Zentralganglien wurden in allen drei Fällen nicht untersucht, so daß über ihr Verhalten nichts gesagt werden kann.

Die Gehirne, die uns zur Beobachtung kommen, stellen Endprozesse dar, sie lassen aber keinen Rückschluß auf die Anfangsprozesse zu, welche pathologischen Ursachen zu dem Endresultat geführt haben. Anfangs- und Endprozeß ragen übergangslos in die Luft und die Symptomatologie vermag uns keine eindeutigen Aufschlüsse über die ersten Veränderungen im Gehirn zu geben.

Freud hat dieses unser Unvermögen in einem breit angelegten Kapitel durch Vergleichung der Krankheitsbilder mit den anatomischen in klarster Weise gezeigt. Und auch Strümpell gibt dieses für seine infantile Encephalitis zu, wenn er betont, daß diese Diagnose schwer ohne das Vorhandensein des pathologischen Präparates zu stellen ist.

Ob wir von einer akuten Encephalitis bei Kindern sprechen dürfen, darüber ist viel gestritten worden. Virchow hatte bekanntlich zuerst eine herdartige Encephalitis der Säuglinge beschrieben, neuerdings ist Thiemich für dieselbe wieder entschieden eingetreten, nachdem man jahrelang diese Encephalitis nicht hatte gelten lassen. Auch die Encephalitis acuta, die Strümpell für die Ursache eines Teiles der infantilen Cerebrallähmung annahm, scheint wirklich zu existieren, wenigstens scheint mir die Tatsache, daß auch anatomisch eine Encephalitis acuta bei den Kindern vorkommt, durch die Redlichsche und Ganghofnersche Mitteilung genügend bewiesen. Daß die konstatierten Symptome nicht eine Form der infantilen Cerebrallähmung zeigten, ist nach meiner Meinung nicht sehr ins Gewicht fallend; denn es handelt sich hier um Fälle von akutestem Verlauf, bei denen stets eine Regel- und Formlosigkeit von Symptomen besteht. Wer aber kann beweisen, daß, wenn die Kinder leben geblieben wären, nicht später hieraus doch eine infantile Cerebrallähmung entstanden wäre, da wir ganz genau wissen, daß Herde im Mittelhirn dieselbe ganz allein hervorrufen können.

Dagegen scheint es nicht zulässig, das Symptomenbild und den Verlauf der Krankheit, wie es Strümpell will, zur Feststellung heranzuziehen, ob es sich um eine Encephalitis handelt oder um einen andern Prozeß, auf Grund dessen die Lähmung entstanden ist. Man kann das Zurückgehen von Symptomen konstatieren, ohne daß der pathologische Prozeß sich geändert hatte, so tritt z. B. bei Bruns ein Stillstand der Krankheit ein, der fast einer Heilung gleichkam, während der Sektionsbefund keinerlei entzündliche Veränderungen aufwies. In dem Falle von Mya und Levi zeigt der Sektionsbefund einen stabilen und degenerativen Prozeß, und doch hatten sich die anfangs bestehenden Schluckbeschwerden schon nach wenigen Wochen gebessert. Das Krankheitsbild hatte sich gewissermaßen eingeschränkt. Bei den Gehirnprozessen ist sicher dieser Vorgang ein sehr häufiger und um so ausgedehnter, je jünger und anpassungsfähiger das Individuum ist und je weniger umfangreich der Initialprozeß war.

Auch der akute Beginn des Leidens scheint, selbst wenn Blutung und Trauma auszuschließen ist, nicht allein einer akuten Encephalitis zuzukommen. Freud weist schon darauf hin, daß bei einem Teil der Kinder, die in den ersten Lebensmonaten vollkommen gesund sind und bei denen nach einer Anzahl von Konvulsionen eine Hemie- oder Diplegie eintritt, die Erkrankung nicht auf erworbenen, sondern auf kongenitalen Prozessen beruht. Im ganzen ist dies auch leicht zu verstehen. Beim Kinde bildet das Großhirn noch nicht den integrierenden, ja alles beherrschenden Teil. Selbst schwere Prozesse an demselben verlaufen ohne ein sichtbares Zeichen; so hatte z. B. Fischel an einem Gehirn eines Kindes zahlreiche bis walnußgroße Erweichungs-herde im Bereich verschiedener Hirnlappen gefunden, während zu Lebzeiten keine Spur von cerebralen Erscheinungen in der Klinik beobachtet war. Auch beim Erwachsenen sind ähnliche Beobachtungen gemacht worden. Anton berichtet über das Gehirn eines 70jährigen Herrn, der im Leben als hochintelligent, zum mindesten als geistig vollwertig galt, der noch in letzter Zeit komplizierte Urteilsleistung und feines Unterscheidungsvermögen erwies, der sozial tadellose Anpassung und gute Selbstregulierung seine Affekte erkennen ließ; der Befund zeigte aber vielfach kleine anämische Erweichungen nach Arteriosklerose im Gehirn. Hier sind eben nach Ausfall bestimmter Teile die übrigen trotzdem in das normale Kraftverhältnis gelangt. Tritt nun aber von einer Seite eine allgemeine Störung ein, z. B. vom Darm oder Magen, so kann das begleitende Fieber den mühsam aufrechterhaltenen Krafthaushalt stören. Es treten die im kindlichen Gehirn [so leicht ausbrechenden Konvulsionen auf, nach denen sich das Gleichgewicht nicht wieder herstellt, oder vielleicht nur teilweise. Dann haben wir eine Hemiplegie, die akut unter Fieber und Konvulsionen entstanden ist, eventuell auch noch mit der geforderten teilweisen späteren Besserung.

Ich bin dann in meinem Buche auf die Frage eingegangen, ob es sich nicht in vielen Fällen der kindlichen Cerebrallähmung und Pseudobulbärparalyse, bei denen der Sektionsbefund eine lobäre oder diffuse

Sklerose aufdeckt, um die Residuen einer chronischen Encephalitis handeln könne. Ich glaube nicht, daß beim Kinde eine diffuse Sklerose die Folge einer einfachen akuten Encephalitis sein kann. Diese Tatsache wird häufig behauptet und damit erklärt, daß das kindliche Gehirn zu derartigen sklerotischen Prozessen neigt. Aber wo finden wir diese Neigung? doch nur bei der infantilen Cerebrallähmung. Beim Tumor, beim Solitärtuberkel, beim Gehirnsabsceß sehen wir sie nicht, trotzdem doch hier die Reizung eine viel stärkere und andauerndere ist als bei einer angeblich ausheilenden Encephalitis acuta.

Sehen wir uns in der menschlichen Pathologie nach Analoga für die diffuse Sklerose um, so finden wir eine große Anzahl solcher. Vor allen Dingen fordert die Granularatrophie der Niere und besonders die Lebercirrhose zu einem Vergleich heraus. Beide Prozesse werden als produktive chronische Entzündungen angesehen, und ich meine, daß auch die diffuse und tuberöse Sklerose auf Grund einer Encephalitis chronica entsteht. Die Fälle von Kast und Reymond sehe ich von Anton als Beweise für eine akute Encephalitis angeführt. Ich habe in meinem Buche über die Pseudobulbärparalyse sie aufs genaueste besprochen und bin damals zu dem Schluß gekommen, daß gerade diese beiden Fälle am ehesten sich in ihrem mikroskopischen Befunde als Zeichen einer chronischen Entzündung deuten lassen. Die pathologischen Veränderungen in dem Kastschen wie in dem Reymondschen Falle sind einander sehr ähnlich, nur daß hier der Prozeß noch nicht so weit wie in dem ersteren gediehen war. Die Erkrankung ist keine herdweise, sondern eine diffuse, die weite Strecken von Rinde und Mark ergriffen hat. Dabei ist auf der einen Seite das Parenchym in erheblicher Weise zerstört, auf der andern Seite ist eine Wucherung der Stützsubstanz mitsamt den dazu gehörigen Gefäßen zu konstatieren. In beiden Fällen wird es mehrfach erwähnt, wie überall äußerst zahlreiche, strotzend gefüllte Gefäße zu finden sind. Reymond macht sogar ausdrücklich darauf aufmerksam, daß in dem weniger vorgerückten Stadium eine kolossale Menge von ausgesproßten Capillaren zu sehen waren. Daneben fand sich ein zartes Bindegewebe um die Gefäße und eine starke Rundzelleninfiltration. Das ist das typische Bild eines Granulationsgewebes. Aus diesem Granulationsgewebe wird in einem späteren Stadium, das sowohl bei Reymond wie besonders bei Kast weit verbreitet ist, ein kernarmes, netzartiges sklerotisches Gewebe, das zahlreiche Gefäßstränge von verschiedener Dicke durchziehen. In einem ganz frühen Stadium sieht Reymond neben einer starken Gefäßinjektion das Parenchym verändert. Die Grenzen der Zellen sind nicht scharf, ihre Färbbarkeit hat abgenommen. Außerdem bemerkt er an gewissen Stellen eine Leukocyteninfiltration. Nur dies letzte Stadium, als das frischeste, kann auf eine akute Encephalitis bezogen werden. Gegen eine akute hämorrhagische Encephalitis spricht das ganze Aussehen, das Fehlen jeglicher Blutung. Ebenso ist die starke und schnelle Einschmelzung des Parenchyms nicht vorhanden, denn selbst in dem zweiten Stadium, in welchem es schon zu produktiven Ver-

änderungen gekommen, ist die Nervensubstanz noch nicht vollkommen zerstört.

Auch um die Form der akuten Encephalitis, welche unter dem Bilde einer herdförmigen Erweichung des Gehirnes auftritt, kann es sich hier nicht handeln. Wohl spricht der Sektionsbefund von einer Erweichung, aber diese Erweichung läßt trotzdem die normale Größe und Form der Hirnwindungen bestehen; aber noch mehr als bei der hämorrhagischen Encephalitis gehört zu dieser Form ein lebhafter Parenchymzerfall, eine ausgesprochene Nekrobiose, die mikroskopisch sich als Zerfall und fettige Entartung der nervösen Bestandteile darstellt, bei der sich eine massenhafte Entwicklung von Körnchenzellen und Fettkörnchen findet. Von diesen Produkten rührt dann auch die weiße und gelbe Farbe der Erweichungsherde her. In den von uns zitierten Fällen ist der Zerfallsprozeß ein viel langsamerer, es kommt infolgedessen zu einem Granulationsgewebe, aus dem sich ein zellarmes Bindegewebe entwickelt. Es handelt sich in diesen Fällen auch nicht um eine herdweise Entzündung, sondern um eine diffuse, welche den größten Teil des Rinengraus ergreift und den benachbarten Teil der weißen Substanz. Nach meiner Ansicht paßt die Beschreibung des mikroskopischen Befundes, wie sie uns Reymond mit den drei verschiedenen Stadien gibt, einzig und allein auf eine Encephalitis chronica, eine interstitielle chronische Entzündung. Jedes pathologische Lehrbuch schildert uns eine chronische Entzündung in fast genau derselben Weise, wie Reymond uns seinen mikroskopischen Befund vorträgt.

Auf Grund dieser Veränderungen wird es vollkommen verständlich, daß eine lobäre Sklerose entstehen kann, hier, wo die Entzündung von Gyrus zu Gyrus fortschreitet, das Parenchym vernichtet und ein Granulationsgewebe wuchern läßt, aus dem sich dann ein festes sklerotisches Bindegewebe entwickelt. Wir brauchen dann nicht den Deus ex machina einer Neigung des Kindergehirns zu sklerotischen Prozessen, die sich von einem akuten encephalitischen Herde angefacht, nun ursachlos über das Gehirn ausbreiten sollen. Es ist übrigens anzunehmen, daß noch andere chronische Prozesse existieren, die zur diffusen Sklerose führen. Schmauß, Strümpell und Heubner weisen darauf hin. Strümpell will für diese Prozesse eine andere Ätiologie als für die akuten. Er hält sie für die Folgen langsam wirkender Gifte des Alkohols und der Syphilis. Auch bei der diffusen Sklerose der Erwachsenen soll der Alkohol eine gewisse Rolle spielen.

Unter den Fällen, die ich beschreiben konnte, fand sich ein Fall, der Fall II der Mischformen, der viel Ähnlichkeit mit den Kastschen Kranken darbot, nur daß der Prozeß vorläufig zum Stillstand gekommen war. Bei diesem Kinde trat im fünften Lebensmonat, nachdem es bis dahin ganz gesund gewesen, keinen Ausschlag, keine Krämpfe gehabt hat, eine fieberhafte Krankheit im Anschluß an einen Nabelbruch auf. Der Beginn wird nicht durch Konvulsionen gekennzeichnet, auch während des Verlaufes werden keine Krämpfe beobachtet. Das Kind fieberte während der ersten vier Monate, aber mit Unterbrechung, war

bald sehr unruhig und schrie sehr viel, zeitweise traten auch Besserungen im Allgemeinbefinden auf. In dieser Zeit begannen nun die Lähmungserscheinungen sich auszubilden, die den Symptomenkomplex der Pseudobulbärparalyse darstellen, aber nicht mit einem Schlage, sondern allmählich. Die Entwicklung aller Symptome dehnte sich über einen Zeitraum von zwei Jahren aus, währenddessen das Kind immer kränklich war. Dann aber erholt es sich, es wird kräftig, und die Schwere der Symptome mildert sich.

Es muß vor allen Dingen auf drei in allen den mitgeteilten Fällen wiederkehrende Züge aufmerksam gemacht werden:

1. auf die mäßige Ausbildung der Allgemeinerscheinungen, es besteht keine Bewußtlosigkeit, oder nur im Endstadium, kein sehr hohes Fieber, keine oder geringe Nackensteifigkeit; 2. auf die mehrfachen Schwankungen und Besserungen im Krankheitsverlauf und 3. auf die ganz allmähliche Ausbildung der Lähmungserscheinungen.

Daß der Littleschen Ätiologie: der Frühgeburt und Schweregeburt nicht eine so prädominierende Stellung einzuräumen ist, wie dies in früherer Zeit geschehen, darauf hat Freud zuerst hingewiesen. Er konnte zeigen, daß kein bestimmter Symptomenkomplex der infantilen Cerebrallähmung der Littleschen Ätiologie zukommt. Neben dieser Ätiologie, oder vielmehr vor ihr, besteht meistens eine hereditäre Belastung, ein Trauma psychischer oder körperlicher Art, welches die Mutter während der Schwangerschaft erlitten hatte. Damit rückt für viele Fälle die Littlesche Ätiologie in die Stellung der „Occasio“ gegenüber der Disposition; in andern Fällen ist sie nur ein Folgezustand des Grundleidens, das seinerseits auch die Littlesche Krankheit gebiert. Fälle, in denen die Schweregeburt und Asphyxie scheinbar das ätiologische Moment abgeben, während die Sektion den pathologischen Befund einer kongenitalen Hemmung der Rindenzellen aufdeckt, können hierfür angeführt werden. Am interessantesten ist der Monakowsche Fall, dessen Gehirnbefund ich weiter oben besprach. Hier wird von einer protahierten Geburt geredet, der Sektionsbefund weist aber eine exquisit pränatale Störung in der Hirnrinde auf. Auch die Fälle von Oppenheim und Binswanger geben eine ähnliche Ätiologie. Bei Binswanger ist eine schwere Geburt verzeichnet, und ohne Sektionsbefund würde die Ätiologie als eine typisch Littlesche gelten. Mya und Levi erheben ihrerseits auch einen Befund, welcher nicht übereinstimmt mit der Littleschen Ätiologie. Lange Geburt und Asphyxie ließen die groben Veränderungen einer Hämorrhagie vermuten. Statt dessen konstatierten sie eine Entwicklungshemmung. Über den Zusammenhang zwischen diesem Befund und der Ätiologie kann aber gestritten werden. Man kann der Ansicht sein, daß sie nichts miteinander zu schaffen haben. Auf der andern Seite könnte doch der Zusammenhang eines Kausalnexus nicht unmöglich sein. Es kann behauptet werden, daß das Geburtstrauma hier ähnlich einer *Commotio cerebri* gewirkt hat. Das Gehirn wird dadurch in seiner Kraftproduktion gestört. Hand in Hand geht damit ein Zurückbleiben im Wachs-

tum. So macht bei der Untersuchung das Gehirn des Einjährigen den Eindruck, als stamme es von einem Neugeborenen. Mir scheint, daß dieser Zusammenhang nicht unwahrscheinlich ist, doch ist dabei immer daran zu denken, daß von sehr vielen Gehirnen ein solches Trauma ohne Spuren zu hinterlassen vertragen wird. Immer wird man eine Disposition einer angeborenen Minderwertigkeit des Gehirns voraussetzen müssen. Fälle familiärer Erkrankung, wie z. B. die von Nonne, beweisen dies auch.

Auch die statistischen Untersuchungen bei der Pseudobulbärparalyse in Hinsicht auf die Ätiologie zeigen, daß die Fälle numerisch das Übergewicht haben, welche entweder gar keine Ätiologie besitzen oder nur die einer erblichen Belastung. Man kommt auch hier wieder zu dem Schluß, daß die Little'sche Ätiologie mehr eine accidentelle Rolle spielt, daß vielmehr die Minderwertigkeit des Zentralnervensystem der Hauptfaktor ist, auf dessen Grundlage das Leiden basiert. Doch soll nicht geleugnet werden, daß für einen Teil der Fälle die Little'sche Ätiologie besteht. Ich möchte nicht behaupten, daß besonders für die Pseudobulbärparalyse der kongenitale Ursprung als der einzig mögliche anzusehen ist. Es wirken eben, wie überall in der Natur mehrere Komponenten einen Vorgang erzeugen, auch hier zwei Komponenten zusammen.

Pathologische Physiologie. Wir müssen uns nun der Frage zuwenden, in welcher Weise der Symptomenkomplex der Pseudobulbärparalyse zustande kommt. Ich habe dieser Frage in meinem Buche ein Kapitel mit der Überschrift Pathologische Physiologie gewidmet und möchte auch hier unter dieser Überschrift diese Frage behandeln. Hartmann versuchte diese Frage zu lösen in einer Arbeit, welche er die Pathologie der Bewegungsstörungen bei der Pseudobulbärparalyse betitelt. Ich glaube, daß im ganzen das Material, welches die kindliche Pseudobulbärparalyse uns liefert, zur Lösung der Frage geeigneter ist, als das der Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen. Hier sehen wir vor uns ein vielfach durch die Arteriosklerose verändertes Gehirn. An den verschiedensten Stellen sind Herde zu finden, das ganze Gehirn ist in seiner Ernährung gestört, nicht nur die Hirnrinde, sondern auch die tieferen Regionen. Beim Kinde ist dagegen nur die Hirnrinde der Sitz der Erkrankung. In manchen Fällen, wie z. B. dem Monakowschen, ist aber die gesamte Hirnrinde ausgeschaltet und das ergibt dann für die Betrachtung wieder wertvolle Hinweise. Ich habe in meinem Buche zuerst betont, daß trotz beiderseitiger Zerstörung der Hirnrinde in den Regionen der Schluck-, Sprach- und Kaustörung der Symptomenkomplex der Pseudobulbärparalyse nicht zur Ausbildung zu kommen braucht, im Anschluß daran habe ich die Frage erörtert, wie dies zu erklären sei. Ich habe hierfür einen Fall von Muratoff angeführt und die Abbildung des Gehirnes gegeben. Bei diesem Kinde fehlte vollkommen die Gegend, welche für die Lokalisation der Zungen-, Lippen-, Kau- und Larynxbewegungen, für den oberen und unteren Facialis wichtig ist. Hier waren die bulbären Funktionen nicht gestört. Ebenso fand sich im Falle Monakow, den ich schon mehrfach zitiert

habe, das Gehirn in eine Blase verwandelt und trotzdem war der pseudobulbäre Symptomenkomplex nur ganz schwach ausgebildet, das Schlucken war etwas erschwert, die Gesichtsmuskulatur aber beweglich. Das Kind konnte nicht saugen. Man wird zugeben müssen, daß die Theorie, welche das Auftreten einer Pseudobulbärparalyse an die Ausschaltung der betreffenden Zentren beider Hemisphären knüpft, für das kindliche Gehirn nicht allein maßgebend ist. Neuerdings hat Anton in seinem schon erwähnten Aufsatz und auch von Monakow gelegentlich einer Diskussion darauf aufmerksam gemacht, daß der Ausfall gewisser Hirnzentren noch nicht den Ausfall der Funktion bedingt. Man kann dieses Phänomen in der Weise erklären, wie es Luciani und Sepilli tun, indem sie der Meinung sind, daß benachbarte Gehirnregionen sich gegenseitig vertreten können. Es scheint diese Erklärung aber nicht heranziehbar zu sein, wenn, wie im Monakowschen Fall, die ganze Hirnrinde verändert ist.

Eine zweite Erklärung gibt Munk. Er hat eine Theorie entwickelt, wonach die Möglichkeit der Weiterfunktion an subcorticale Zentren gebunden ist. Munk unterscheidet zwischen Prinzipalbewegungen, zu welchen Gemeinschaftsbewegungen gehören, das Gehen, Laufen, Klettern, Springen und Sonderbewegungen, welche alle feineren und isolierten Bewegungen einschließen. Die Prinzipalbewegungen werden von Prinzipalzentren herbeigeführt, welche unterhalb der Großhirnrinde in Hirn gelegen sind und von verschiedenen Seiten her die Anregung zur Tätigkeit erlangen. Aber die Extremitätenregionen üben dabei doch den wesentlichen Einfluß aus, daß sie die Gemeinschaftsbewegungen der gegenseitigen Extremitäten regulieren. Dagegen werden die Sonderbewegungen nur von den Extremitätenregionen der Gehirnrinde bestimmt. Auch Monakow schließt sich im ganzen dieser Theorie an.

Am ehesten wird man also ein Verständnis für die Eigenart des pseudobulbären Symptomenkomplexes gewinnen können, wenn man die Schluck-, Kau-, Sprach- und Lippenstörungen unter dem Gesichtswinkel der Prinzipal- und Sonderbewegungen betrachtet. Dann wird man die Tatsache verstehen können, daß unter Umständen Kau- und Schluckstörungen, Lähmungen der Lippenmuskulatur fehlen können, trotzdem bilateral die entsprechenden Regionen der Großhirnhemisphäre zerstört sind. Zu den Prinzipalbewegungen wird man vor allen das Kauen und Schlucken rechnen müssen. Je nachdem die Prinzipalbewegungen verfeinert und zu abgestufteren Bewegungen benutzt werden, um so stärker wird der Einfluß der Großhirnrinde sein. Dadurch erklärt es sich, daß ein Vorgang, wie z. B. der Schluckakt, in seinem Verlauf verschieden stark geschädigt sein kann, dadurch erklärt es sich aber auch, daß ein und dasselbe Organ, je nach der Funktion, zu der es gerade dient, verschieden schwer betroffen werden kann. Am deutlichsten tritt uns dieses verschiedenartige Verhalten an der Zungenmuskulatur entgegen. Man findet in verschieden starker Abstufung die Beweglichkeit der Zunge zum Kau- und Schluckakt beeinflußt, während sie umgekehrt schwerste Störungen bei Bildung der Zungenlaute aufweist und bei Be-

wegungen, die auf Geheiß ausgeführt werden sollen. Diese Differenz in der Ausführbarkeit der beiden Bewegungsarten ist in manchen Fällen so bedeutend, daß der Kau- und Schluckakt vollständig regelrecht vor sich geht, nur die Sprache allein eine Störung zeigt. Es scheint aber, daß dieses unterschiedliche Verhalten noch deutlicher am Gaumensegel zum Ausdruck kommt. Das auffällig gute Funktionieren desselben beim Schluckakt der an Pseudobulbärparalyse leidenden Kinder, so daß fast nie ein Zurücktreten durch die Nase vorkommt, trotz bestehender Lähmung, kann nur darauf zurückgeführt werden, daß hier der corticale Einfluß minimal ist, während die subcorticalen Zentren eine fast ausschließliche Herrschaft besitzen. Diese Vorherrschaft der subcorticalen Zentren findet sich nicht nur beim Kinde, sondern auch beim Erwachsenen, bei dem Brissaud ausdrücklich dasselbe Verhalten beobachtete, allerdings unter Betonung der großen Verlangsamung. Hartmann will diese pseudobulbären Störungen auf Ausfall von Assoziationsgebieten beziehen. Im Gegensatz zum Schluckakt finden wir aber die Sprache immer im Sinne einer Gaumensegellähmung selbst da verändert, wo das Gaumensegel aktiv gut beweglich ist, die Sprache klingt nasal und kloßig.

Ebenso ist die Beweglichkeit der Lippen, je nachdem sie benutzt werden, bald mehr bald weniger gestört, doch tritt hier der Einfluß der corticalen Zentren stärker als bei Zunge und Gaumensegel hervor. Der Häufigkeit nach ist die Störung der Lippenbewegung an erster Stelle aufzuführen. Wieviel feinere Bewegungen müssen nicht die Lippen machen beim Erfassen eines Bissens auf der Gabel, beim Umschließen des Glases oder des Löffels als die Zunge beim Essen. Dann ist es aber gut verständlich, daß hier die Zentren für die Sonderbewegungen die Abstufung besorgen und daß der Ausfall derselben schwerere Folgen für die Lippenbewegungen im Gefolge hat als an den anderen Organen. Jedoch ist der ausgleichende Einfluß der subcorticalen Zentren insofern wahrzunehmen, als in den leichtesten Fällen nur eine Störung in der Hervorbringung der Lippenlaute besteht, während die Tätigkeit des Erfassens der Nahrung tadellos vor sich geht.

Je einfacher und je größer eine Bewegung ist, desto leichter wird sie durch die Funktionen der Prinzipalzentren allein ausgeführt. Dies sehen wir am Gaumensegel, dessen einzige Tätigkeit beim Essen darin besteht, den Nasenrachenraum zu verschließen; ebenso funktionieren die Buccinatorii meistens gut, indem sie das Hineinfallen von Speisen in die Backentaschen verhindern. Auch die relativ einfache Bewegung der Lippen, den Bissen vor dem Herausfallen aus dem Munde zu bewahren, ist in den nicht allzu schweren Fällen erhalten. Es folgen dann in dieser Skala der Lippenbewegungen an zweiter Stelle diejenigen, die zum Erfassen der Speisen dienen und an letzter Stelle erst die Lautbildung. Am Eßakt kann man dieselbe Stufenfolge sehen, nur in umgekehrter Richtung, die Sprache aber ist in allen ihren Teilen gleichmäßig betroffen. Sie besteht aus einer Summe von Sonderbewegungen. Sind daher die Zentren für dieselben in irgend einer Weise gestört, so macht

sich dies sofort an derselben bemerkbar. Die feinste Nuancierung der Sonderbewegungen ist wohl an keinem anderen Organ des Körpers als am Gaumensegel so ausgesprochen, nicht einmal an den Fingern, denn in manchen Fällen funktioniert das Gaumensegel beim Phonieren gut, und doch klingt die Sprache nasal und kloßig. Dabei sind natürlich alle adenoiden Wucherungen im Nasenrachenraum ausgeschlossen.

Zwei Punkte sind es wesentlich, welche unser Interesse erwecken: einmal, wie ist es möglich, daß bei Ausschaltung der Hirnrinde die Funktion der Kau-, Schluck- und Lippenmuskulatur vollkommen glatt vor sich geht, und zweitens, wie ist es erklärlich, daß bei gleichem anatomischen Befunde einmal eine schlaife Lähmung der Gesichtsmuskulatur beobachtet wird, auf der anderen Seite Kontraktionen der Extremitäten.

Die vollkommen gute Funktion der Kau- und Schluckmuskulatur bei Zerstörung der Großhirnrinde wird wohl nur bei Kindern beobachtet, bei Erwachsenen dagegen scheint die Zerstörung der Zentren in beiden Großhirnhemisphären zu genügen, um eine Pseudobulbärparalyse hervorzurufen. Es ergibt sich auch daraus wieder die interessante Frage, wieso gerade das kindliche Gehirn sich trotz gleichen Verletzungen anders verhält als das des Erwachsenen. Man könnte dabei darauf verweisen, daß bei dem Kinde kurz nach der Geburt und während des ersten Lebensjahres der Großhirneinfluß noch sehr zurücktritt, so daß sich die noch nicht vom Großhirn unterjochten und unselbständigen Zentren noch zu freiem Leben entwickeln können. Immerhin zeigt aber dieser Unterschied, daß die Anschauung Hartmanns nicht berechtigt sein kann, wonach die Lähmung durch die Armut an assoziativen Anregungen erfolgt. Hartmann meint, daß die assoziativen Verknüpfungen der betreffenden Rindenpartie mit Bezug auf das Kauen und Schlucken entsprechend der Art dieser motorischen Funktionen als nicht besonders ausgebreitet gedacht werden müssen. Nach Läsion der vom Cortex ausgehenden Bahnen sollen nur wenige Bahnen übrig sein, welche noch Ersatz durch Bewegungsanregungen von anderen Hirnprovinzen liefern können. Auch Jelgersma will gerade die anregende Komponente für viele Störungen, wie das Zwangslachen und Zwangsweinen, heranziehen. Mir scheint aber, vor allem der Befund am Kindergehirn, bei dem doch alle assoziativen Verbindungen so häufig vernichtet sind, da ja die ganze Gehirnrinde zerstört ist, zu beweisen, daß nicht die Armut an Assoziationsbahnen das Moment abgeben kann, ob es zur Pseudobulbärparalyse kommt oder nicht. Es müssen andere Vorgänge sein, die unabhängig sind von der Lokalisation und der Topographie, die hier mitbestimmend wirken. Dies ersieht man auch daraus, daß bei Kindern Besserungen der pseudobulbären Symptome vorkommen können, trotzdem der Gehirnbefund der gleiche bleibt, trotzdem also die assoziativen Anregungen oder Bahnen sich wohl nicht vermehrt haben werden.

Als Prinzipalzentren im Sinne Munks kann man wohl beim Menschen die mimischen Bewegungen ansehen. Über die Lokalisation dieser

mimischen Bewegungen im Gehirn ist viel gestritten worden. Man ist allgemein der Ansicht, daß sie nicht an die Großhirnrinde gebunden sind. Auf Grund experimenteller Untersuchungen nimmt man an, daß sowohl für den Ekstakt, wie für die Mimik ein subcorticales Zentrum im Thalamus opticus gelegen sei. Rethi und Bechterew haben es durch Experimente zu beweisen gesucht, daß die mimischen Bewegungen im Sehhügel ein doppelseitiges Zentrum besitzen. Auch die Klinik hat hierfür Beweismaterial beigebracht. Die erste Beobachtung stammt von Nothnagel; Bechterew, Bruns, Schreiner, Reimann, Kirchhoff, Borst, Nonne, Monakow haben dann Fälle dieser Art beobachtet, bei denen die Mimik gelähmt war, während dagegen die willkürlichen Bewegungen der Gesichtsmuskulatur erhalten waren. Umgekehrt finden sich aber sichere Fälle, bei denen Läsionen in Thalamus opticus vorhanden, vor allem sekundäre Degenerationen, ohne daß derartige Störungen sich feststellen ließen. Monakow meint: „Die pathologische Mechanik dieser Innervationsstörung ist noch völlig unverständlich. Sicher ist es, daß es nicht der Wegfall bestimmter Zellgruppen im Sehhügel an sich ist, der die mimischen Ausdrucksbewegungen beeinträchtigt; auch auf die pathologisch-anatomische Natur des Herdes kommt es offenbar nicht so sehr an. Eine wichtige Rolle scheint hier die Art der Entwicklung der Krankheitssymptome sowie auch die Funktionstüchtigkeit manch anderer mit dem Sehhügel in näherer anatomischer Verbindung stehende Hirnteile zu spielen.“ Schließlich wird die Schwierigkeit auch dadurch noch vergrößert, daß es Fälle gibt, bei denen der Thalamus opticus vollkommen intakt erscheint, und trotz dem eine mimische Lähmung zu beobachten ist.

Es geht also aus dieser Betrachtung hervor, daß diese Frage in zwei Teile zerfällt: 1. Wie ist das Fehlen der Mimik bei vollständiger Intaktheit der Sehhügel zu erklären, und 2. Wie das Vorhandensein der Mimik bei Zerstörung derjenigen Zellgruppen im Thalamus opticus, welche für diese Zentren in Anspruch zu nehmen sind.

Die Beantwortung der ersten Frage scheint an der Hand des vorhandenen Materials und durch einen Vergleich mit anderen Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie ohne weiteres möglich zu sein. Ein Zentrum kann, wie wir wissen, entweder deswegen nicht funktionieren, weil es selbst oder seine abführenden Bahnen zerstört sind, oder zweitens, weil alle Zufuhrstraßen, auf denen die zu ihm gesandten Reize fortgeleitet werden, abgeschnitten sind. So wissen wir durch Sherrington und Mott, daß beim Affen die Durchschneidung sämtlicher hinteren Wurzeln für eine Extremität dauerndes und vollständiges Fehlen der Willkürbewegungen in dieser Extremität bewirkt. Ebenso wie durch die Ausschaltung peripherer Zuleitungsbahnen kann auch durch die Zerstörung der sensorischen Zentren und der subcorticalen Bahnen derselben eine Lähmung hervorgerufen werden. Bruns beschreibt diese Störung als Seelenlähmung.

Die mimischen Zentren erhalten ihre Anregung von den verschiedenen sensorischen Zentren, vom Auge und Ohr, selbst bei Aus-

schaltung der Zentralwindungen. Wenn nun alle diese Zentren ausgeschaltet sind, so müßte auch der größte Teil der Mimik versagen. Ich habe in meinem Buche drei Fälle zitiert, bei denen diese Voraussetzung erfüllt war, bei denen infolgedessen trotz intaktem Thalamus opticus der Ausfall des Lachens beobachtet wurde. Mir scheint, auf diese Weise wird es verständlich, wie die komplette mimische Lähmung bei intaktem Thalamus zu erklären ist, daß wir es in allen diesen Fällen mit einer Art von Seelenlähmung zu tun haben. Es wird jedoch dabei nicht erklärt, warum nicht doch Reize auf den intakten Sensibilitätsbahnen das Lachen hervorrufen können. Ebenso wie es unverständlich bleibt, warum der Affe, dem von Sherrington und Mott die hinteren Wurzeln durchschnitten sind, vollständig gelähmt ist und nicht auf Reize, die von anderen Sinnessphären herrühren, das betreffende Glied bewegen kann. Daran schließt sich eine zweite Frage: daß die Zerstörung des Thalamus ohne Ausfallserscheinung vor sich gehen kann, können wir uns analog dem beobachteten Ersatz der Sonderbewegungszentren durch die subcorticalen Zentren erklären. Warum geschieht dieser Ersatz nicht immer, da ja Reize beide Zentren, wie wir sehen, in gleichem Maße erreichen können; warum geschieht dieser Ersatz leichter bei Kindern, während bei Erwachsenen es nicht möglich ist. Bei der heute landläufigen Anschauung über die Reizvorgänge im Zentralnervensystem läßt sich diese Tatsache nicht verstehen, auch der Umstand nicht, warum bei Ausfall der Großhirnzentren für die bulbären Funktionen eine Atonie der gelähmten Muskulatur auftritt, im Gegensatz zu der Kontraktur der Extremitätenmuskulatur. Warum aber verbindet sich mit der mimischen Lähmung, kombiniert mit einer Großhirnlähmung eine Kontraktur der Gesichtsmuskulatur, denn schon Hartmann und Anton weisen darauf hin, daß, je mehr Teile des Gehirns ausfallen, um so größer die Bewegungsarmut wird, so daß schließlich eine Starre der Gesichtsmuskulatur und ein Fehlen der Mimik daraus resultiert. Abgesehen von den Fällen von Pseudobulbärparalyse habe ich in meinem Buche vier Fälle sammeln können, bei denen eine derartige Starre der Gesichtsmuskulatur vorhanden war. Es sind dies die Fälle von Tiling, Anton, Weiß und Becker. Auf Grund dieser Beobachtungen bin ich in meinem Buch zu folgenden Schlüssen gekommen: Bei doppelseitiger Ausschaltung der Thalami tritt in Fällen, in denen die innere Kapsel nicht in umfangreicher Weise mit zerstört ist, eine Gesichtstarre nicht auf. Dagegen macht sich eine Kontraktur der Gesichtsmuskulatur geltend, wenn neben Veränderungen in den Thalami auch solche in den motorischen Partien der Hemisphären vorhanden ist. Der Grad der Starre ist aber nicht proportional den anatomischen Veränderungen, sondern er zeigt mancherlei Modifikationen, genau so wie die Veränderungen in der Beweglichkeit der Mimik solche trotz gleicher anatomischer Veränderungen aufweisen. Schließlich aber muß noch festgestellt werden, daß zwar in den zwei schwersten Fällen Kontraktur und Lähmung den gleichen Grad zeigten, in den drei andern Fällen aber diese einander nicht

parallel liefern. Es läßt sich mit Sicherheit eins daraus entnehmen, daß der Sehhügel kein Hemmungszentrum ist, und daß die Gesichtstarre ebensowenig wie der Ausfall der Mimik ein einfaches Ausfallsymptom ist. Die Starre, welche wir in der Gesichtsmuskulatur vorfinden, ist aber prinzipiell nicht von den Kontrakturen in den Extremitäten zu sondern. Für die Extremitätenkontrakturen wird immer der Typus, welchen Wernicke und Mann aufgestellt haben, als besonders charakteristisch angesehen. Gerade der Wechsel zwischen Kontraktur der Antagonisten und Lähmung der Agonisten wird als ein Merkmal für die Kontraktur bei Hemiplegien bezeichnet. Mann hat darauf eine Theorie der Kontrakturen begründet, die ich wie eine große Anzahl anderer Kontrakturtheorien einer eingehenden Kritik schon unterworfen habe. Immer wieder wird neben der Kontraktur die Lähmung als ein cerebrales Symptom angesehen. Auch Hartmann baut darauf viele Schlüsse über die Entstehung der Kontrakturen auf. Er will Innervationsreize, welche bei den Hemiplegikern von der gesunden Seite aus auftreten, verantwortlich machen für die Entstehung der Kontrakturen. Er übersieht aber dabei ganz und gar, daß wir bei Kindern mit schweren Para- oder Diplegien starke Kontrakturen sehen. Da hier beide Großhirnhälften in gleicher Weise getroffen sind, so ist es nicht verständlich, wie nach der Theorie von Hartmann die Kontrakturen entstehen sollen. Nach meiner Ansicht wird die Verteilung der Kontrakturen durch rein mechanische Momente bedingt; die verschiedene Verteilung der Muskelmassen hat zur Folge, daß diejenigen Muskeln, denen eine größere mechanische Kraft innewohnt, bei ihrer Zusammenziehung die Muskeln dehnen, welche an Muskelmasse geringer sind. So kommt es, daß ein Teil der Muskeln kontrahiert ist, ein anderer Teil aber, der schwächer ist, gedehnt wird und daher gelähmt erscheint. Die Beine werden von allen Menschen zu gleicher Funktion benutzt, zum Gehen. Infolgedessen ist die Ausbildung der Muskelmassen eine gleichmäßige; so kommt es, daß wir nur einen Typus der Kontrakturen an den unteren Extremitäten der Hemiplegiker vorfinden. Dagegen werden die Arme zu den verschiedensten Funktionen je nach der Tätigkeit des Individuums ausgebildet. Die Kräfteverteilung wird bei einem Menschen, der Schreibmaschine schreibt, eine andere sein, als bei jemandem, der schmiedet oder Steine setzt. So kann es uns denn nicht wundern, daß am Arm sich ein bestimmter Typus der Kontraktur nicht ausbildet. Nur bei der infantilen Hemiplegie läßt sich auch am Arme immer wieder dasselbe Schema der Kontrakturverteilung erkennen. Es liegt dies eben daran, daß die Kinder noch keine differenzierten Muskeln auf die Welt bringen und daß infolgedessen die schon früh erworbene Kontraktur gleiche Muskelmassen vorfindet. Daß meine Ansicht eine richtige ist, wurde mir durch einen Fall von Kinderlähmung bestätigt, der eine typische Kontraktur des Armes und der Hand hatte. An diesem Fall wurde von Dr. Perl eine Operation vorgenommen. Durch Verkürzung der Extensoren und Verlängerung der kontrahierten Flexoren und durch mäßige Über-

pflanzung wurde nicht nur die Kontraktur der Hand und des Unterarms behoben, sondern es wurde auch dem Mädchen möglich gemacht, Bewegungen auszuführen, etwa im Sinne der Prinzipalbewegungen von Munk. Seit der Operation kann sie sich Handschuhe anziehen, kann den Schirm tragen, ein Tablett hereinbringen und andere derartige Bewegungen ausführen, bei denen sowohl die Extensoren wie Flexoren tätig sein müssen. Es geht daraus hervor, daß die Extensoren nicht gelähmt gewesen sein können, sondern nur infolge der Kraft der kontrakturierten Muskeln gedehnt waren. Eine Beobachtung, die man an diesem Mädchen noch machen konnte, war besonders interessant. Vor der Operation bestand nämlich eine Adduktionskontraktur des Oberarms an die Brust. Trotzdem bei der Operation nur die Flexoren und Extensoren der Hand behandelt wurden, wurde durch die Operation auch die Kontraktur des Oberarms vollkommen behoben. Man muß sich vorstellen, daß durch äußere Reize, die in der Kontraktur der Hand bedingt waren, die Haltungsanomalie entstand.

Es dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die bei den Kontrakturen entstehende verschiedene Verteilung fast nur auf mechanische Momente zurückzuführen ist. Wenn wir bei den Kontrakturen im Gesicht eine derartige Verteilung zwischen Spasmen und Lähmungen nicht vorfinden, so liegt dies nicht an der Eigenart der Kontraktur, nicht an der Verschiedenheit der Prozesse, welche diese Kontrakturen bedingen, sondern an den mechanischen Bedingungen. Die Muskeln, welche zur Mimik dienen, also die, welche wesentlich den Mund regieren, sind in ihrer Masse fast alle gleich stark. Es werden sich hier nur geringe Unterschiede finden lassen. So kommt es dann, daß Muskeln, welche kontrakturiert sind, andere schwächere nicht dehnen können. Die Ausbildung der Kontrakturen im Gesicht wird daher gleichmäßig, verteilt sich auf alle Muskeln, nur daß vielleicht hin und wieder der eine oder andere Muskel etwas stärker gespannt ist, als der andere. Es liegt dies sicher an individuellen Unterschieden; denn wenn man den Schilderungen in den Krankengeschichten von Kindern, welche an Pseudobulbärparalyse leiden, nachgeht, so erkennt man, daß es bald die Heber, bald die Senker der Lippen sind, welche stärker spastisch innerviert werden. Ebensowenig wie zwischen den Kontrakturen in den Gliedmaßen und denen im Gesicht ein Unterschied besteht, so wenig unterscheiden sich auch in ihrer Art die Kontrakturen, welche wir bei Erwachsenen finden, von denen bei der infantilen Cerebrallähmung. Bei den Neugeborenen sind die Kontrakturen in den unteren Extremitäten gleichmäßig auf Extensoren und Flexoren verteilt, weil die Muskeln noch nicht differenziert sind. Daher sind die Kinder in den ersten Lebensmonaten steif wie ein Brett. Wenn die Kinder zu gehen beginnen, treten die Adduktorenspasmen besonders stark in den Vordergrund, voraussichtlich auf Grund von rein statischen Verhältnissen.

Monakow entwickelt nun in der neuesten Auflage seiner Gehirnpathologie, wohl auf Grund seiner Diaschisis-Theorie eine Theorie, über das Zustandekommen der Kontrakturen. Auf Grund eines gestörten

Gleichgewichtes im Nervensystem infolge des Ausfalles der Pyramidenbahnen werden die corticopetalen Reize auf den übrig gebliebenen corticofugalen Bahnen zum Rückenmark geleitet. Dahin gehören die zurückgebliebenen Pyramidenfasern dann die Großhirnbrückenbahn, die cerebello-spinalen Bahnen. Wahrscheinlich wird aber die Zahl der hier in Funktion tretenden Neuronenverbände durch diese Verbindungen bei weitem nicht erschöpft sein. Monakow knüpft nun an die Anschauung Hitzigs an, daß es sich bei den Kontrakturen um unwillkürliche Mitbewegungen in den gelähmten Gliedern handle. Er will die hemiplegische Spätkontraktur prinzipiell am ehesten betrachten als eine durch Massenunterbrechung hochentwickelter zentraler Bewegungskomponenten (insbesondere der Pyramidenbahnen) bewirkte Störung des kinetischen Gleichgewichtes, vom Charakter einer allerdings sehr unvollkommenen motorischen Ersatzleistung. Es fließen infolge Wegfall der Ableitung durch die Pyramidenbahn, den mesencephalen und spinalen motorischen Zentren, zentripetaler Erregungswellen im Übermaß zu, auch werden zentripetale Erregungswellen dem normal gebliebenen Rest der motorischen Zentren, eventuell auf Umwegen und unter falscher Verteilung der Einzelreize zugeführt. Hierdurch sollen diese subcorticalen Zentren in einen chronischen Reizzustand kommen.

Es ist erfreulich, daß sich immer mehr die Anschauung Bahn bricht, daß die Zentren und Neurone sich auch in der Ruhe gegenseitig beeinflussen. Gowers hat wohl zuerst darauf hingewiesen, daß die Zentren der verschiedenen Hirnteile sich gegenseitig gewissermaßen beherrschen. Ich habe dann diese Anschauung weiter zu einer Theorie entwickelt. Hartmann scheint auch der Ansicht zu sein, daß die Zentren untereinander sich beeinflussen, und Monakow hat diese Anschauung niedergelegt in seiner Theorie über die Diaschisis. Weiter hinaus aber, wie etwa dies gegenseitige Gleichgewicht in der Ruhe vorzustellen ist, sind die Autoren nicht gekommen. Nach den Auseinandersetzungen Monakows bleibt es immer wieder unverständlich, warum Kontrakturen entstehen sollen. Bahnen, auf denen die Reize, die das Gehirn von der Außenwelt her treffen, wieder zu den motorischen Endorganen geleitet werden können, sind nach Monakow in großer Anzahl vorhanden. Auch die Reize selbst können zu den Endorganen gelangen, nur auf Umwegen. Es sind also gewissermaßen nur die neugewählten Bahnen, die sonst vielleicht weniger in Anspruch genommen werden, daran schuld, daß es zu Kontrakturen kommt. Der springende Punkt wird aber von allen übersehen. Von keinem wird die Frage beantwortet: warum treten Kontrakturen in den Extremitäten auf, schon bei Wegfall der Großhirnrinde, warum im Gesicht erst, wenn neben der Großhirnrinde oder den Pyramidenbahnen auch subcorticale Zentren wegfallen, und warum beim Tiere auch in den Extremitäten stets erst Kontrakturen, wenn, wie beim menschlichen Gesicht, das Großhirn und seine Bahnen nebst den subcorticalen Zentren ihren Einfluß auf das Rückenmark verloren haben?

Ich habe nun nachzuweisen gesucht, daß das Zentralnervensystem

neben andern Funktionen im wesentlichen ein Widerstands- und Hemmungsorgan ist. Widerstand und Hemmung sind nicht synonyme Worte, sondern bezeichnen zwei verschiedene Funktionen, die allerdings voraussichtlich eng miteinander verknüpft sind. Auch Lewandowsky hat in einer Arbeit über die infantile Cerebrallähmung auf diese beiden Funktionen hingewiesen. Daß das Nervensystem in sich einen Widerstand darstellen muß, ergibt sich schon daraus, daß die Leitung der Nervenenergie erheblich gegenüber der Schnelligkeit, mit der der elektrische Strom fließt, verlangsamt ist. Auch die Steigerung der Reflex-tätigkeit wird uns wohl am ehesten klar, wenn wir uns vorstellen, daß dem Reize, der aus der Außenwelt uns durch die Nervenbahnen zugeführt wird, geringere Widerstände entgegentreten als für gewöhnlich. In krankhaften Zuständen kann die Abnahme der Widerstände so groß werden, daß die durch die Reize erzeugten Erregungswellen nicht mehr auf den ihnen vorgeschriebenen Bahnen bleiben, sondern auf andere übergehen und so eine allgemeine Ausbreitung erfahren. Es kommt zum Zusammenzucken von Muskeln, welche sonst nicht mit tätig sind, d. h. zum Erschrecken. So haben wir wohl die gesteigerte Schreckhaftigkeit der an Pseudobulbärparalyse leidenden Kinder aufzufassen. Auch die Auslösung des Freßreflexes muß man sich wohl in diesem Sinne als eine Abnahme der Widerstände im Nervensystem vorstellen. Durch einen Reiz, der beim normalen Kinde höchstens eine motorische Reaktion an der betreffenden Stelle bedingen würde, wird beim Kinde, welches an Pseudobulbärparalyse leidet, unter Umständen die ganze Sukzession des Schluckvorganges mehrmalig ausgelöst.

Als Hemmung werden wir aber einen derartigen Vorgang aufzufassen haben, bei dem intracerebrale Vorgänge verhindert werden, in die motorischen Endorgane abzufließen. Man hat häufig nach derartigen Hemmungsorganen gesucht und hat die verschiedensten Regionen des Gehirns, vor allem die subcorticalen Zentren als Hemmungsorgane angesprochen. Es hat sich jedoch ergeben, daß keinem einzelnen dieser Organe ausschließlich der Vorgang der Hemmung zukommt. Wir sehen gerade, daß bei den Kontrakturen an den Extremitäten allein der Wegfall der Großhirnrinde genügt, um sie zu bedingen. Der Thalamus opticus, der als Hemmungsorgan häufig angesehen wird, ist vollkommen intakt trotz der Kontraktur; er vermag also keine Hemmung auszuüben. Dagegen treten im Gesicht Kontrakturen auf, wenn die subcorticalen Zentren, vor allem der Thalamus opticus mitergriffen ist, also für die Gesichtsmuskulatur müßte der Sehhügel ein Hemmungsorgan sein. Mir will es scheinen, als wäre das Suchen nach speziellen Hemmungsorganen eine müßige Arbeit. Hemmung und Widerstand sind ganz gleichmäßig an das Nervensystem gebunden, ebensowenig wie es bestimmte Erregungszentren gibt. Zu der gleichen Anschauung wie ich kommt auch Bechterew in seinem Buche: „Die Funktionen der Nervenzentra“: „Bei den Erscheinungen der Hemmung haben wir es mit einer allgemeinen Eigenschaft aller Teile des Nervensystems zu tun. Jedes Nervenzentrum hat die Fähigkeit, hemmend auf andere mit ihm ver-

bundene Teile des Nervensystems zu wirken, ist aber auch seinerseits hemmenden Einflüssen seitens anderer Zentra, die ihm ihre Neuronen zusenden, ausgesetzt. Es wirken nicht nur höhere Zentra in hemmender Weise auf niedere, wie aus der bekannten Reflexsteigerung des enthirnten Frosches hervorgeht, sondern es üben auch die niederen Zentren einen gewissen Einfluß auf höhere aus. Hemmung ist überall da, wo Erregung besteht; jene bildet somit einen integrierenden Bestandteil dieser.“ Auch die Erregbarkeit kommt allen Zentren gleichmäßig zu. Im Gegensatz zu Bethe bin ich der Ansicht, daß auch von den Ganglienzellen Erregungswellen durch das Zentralnervensystem gesandt werden können. Dafür sprechen psychische Vorgänge, die man natürlich nicht bei den niederen Tieren beobachten kann: die Gedächtnisvorgänge, Traum und Halluzination. Spielmeyer und jüngst Vogt treten ebenfalls für diese Anschauung ein auf Grund von Untersuchungen an Idiotengehirnen besonders bei Tay-Sachsscher f. a. Idiotie. „Da der Ausfall der endozellulären Strukturen bei graduell erheblich zurücktretenden intrazellulären Veränderungen eine schwere Verblödung zur Folge hat, sagt Vogt, so würde daraus zu schließen sein, daß diese Zellstrukturen den Wert einer aktiv funktionierenden Sustanz von hoher Bedeutung haben. Die Ganglienzelle, „die Werkstätte der funktionellen Tätigkeit“ (von Monakow) würde damit wie der als der Ausgangspunkt und der Mittelpunkt aller nervösen Tätigkeit dastehen.“ Auch das Auftreten von Spasmen bei Kranken, die an einer Hinterseitenstrangsdegeneration leiden und bei denen zuerst auf Grund aller Symptome die Hinterstränge und hinteren Wurzeln erkrankt sind, spricht für meine Anschauungen. Bei diesen Kranken beobachtet man zuerst eine erhebliche Hypotonie neben ausgesprochenen allgemeinen Sensibilitätsstörungen. Trotz des Fehlens der Sensibilitätsreize tritt nun, wenn die Seitenstränge stärker befallen werden, eine Kontraktur in den vorher hypotonischen Muskeln auf. Dies kann man nicht dadurch erklären, daß die Kontrakturen eine Folge der Abnahme der inneren Widerstände im Zentralnervensystem gegenüber den Reizen der Außenwelt sind, denn hier werden ja gerade die Erregungswellen von seiten der Sensibilität, die an den unteren Extremitäten einen großen Teil der Anregung ausmachen, ausgeschaltet, d. h. die Summe der Reize wird gegenüber dem Widerstand vorderhand geringer (also relativ wächst der Widerstand); und trotzdem kommt es zur Kontraktur. Ich glaube, daß man den Tatsachen am ehesten gerecht wird, wenn man sich vorstellt, daß die Zentren andauernd Nervenenergie erzeugen, vorausgesetzt, daß sie nicht daran von denen ihnen über- oder gleichgeordneten Zentren gehindert werden. Mir scheinen viele Gründe dafür zu sprechen, doch möchte ich auf dieselben hier nicht eingehen, da sie zu weit ab vom Wege führen. Am ehesten würde sich aber so der Vorgang der gegenseitigen Beeinflussung der Zentren des Zentralnervensystems auch in der Ruhe erklären, für den ja auch Monakow in seiner Diaschisis-Theorie eintritt. Dieser gegenseitige Einfluß würde sich gewissermaßen als Hemmung

darstellen. Beim Wegfall eines Zentrums würde damit eine Hemmung für das andere beseitigt werden, und es würden Energiewellen, die vorher infolge der Hemmung nicht abfließen konnten, nun zum Abfluß gelangen. Von der Größe der Hemmung, welche ein Zentrum auf das andere ausübt, würde es abhängen, ob in dem einen Fall es zu einer erheblichen Störung im Abfluß kommen würde oder nicht.

Um es anschaulich zu machen, wie diese Dinge vorzustellen sind, möchte ich ein Beispiel wählen: Wenn man zwei elektrische Elemente von gleicher Kapazität miteinander so verbindet, daß der positive Pol des einen mit dem positiven Pol des andern und der negative mit dem negativen verbunden wird, so erhält man in diesem System keinen Strom. Die Ursache hierfür liegt, wie sich Nernst ausdrückt, in einem gegenseitigen Gegendruck. Würde eins von den beiden Elementen eine stärkere elektromotorische Kraft aufweisen, so würde ein Strömen der Elektrizität von diesen zu dem schwächeren stattfinden, allerdings vermindert um den Widerstand, welcher beiden Elementen innewohnt. Wir haben hier schon zwei der drei Komponenten, welche wir im vorstehenden erörterten, Hemmung und Widerstand. Der Widerstand wäre zu verstehen, wie er überhaupt in allen elektrischen Systemen vorhanden ist, als innerer Widerstand und als Leitungs- oder äußerer Widerstand. Die Hemmung würde durch die Gegeneinanderschaltung zweier Elemente entstehen. Würden diese Elemente etwa durch andauernde osmotische Vorgänge zur Erzeugung von Elektrizität gezwungen sein, so würde durch die Gegenschaltung, vorausgesetzt natürlich immer gleicher Kapazität, der Abfluß der Energie in der einen oder anderen Richtung unmöglich gemacht werden. Fiele nun eines dieser Elemente weg, so würde der Strom nun jetzt abfließen können, wenn ein Schließungsbogen vorhanden ist. Dieses Bild, glaube ich, ist imstande, uns die Vorgänge im Zentralnervensystem verständlicher zu machen, als es für gewöhnlich der Fall ist. Kompliziert wird das Bild nur dadurch, daß im Zentralnervensystem die einzelnen Zentren nicht zwei und zwei verbunden sind, wie die beiden Elemente, sondern daß hier viele gegeneinander geschaltet sind. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind aber auch die Zentren in ihrer Energieproduktion nicht gleichwertig, so werden z. B. Zentren, welche mit vielen anderen verbunden sind, eine größere Energieproduktion aufweisen, als solche, die nur mit wenigen verknüpft sind. Von den motorischen Regionen im Großhirn ist uns dieses ja bekannt; sie sind wohl mit allen Gehirnteilen verknüpft, ihr Ausfall wird daher eine große Lücke reißen. Wenn wir drei Elemente in dem oben angegebenen Sinne miteinander verknüpfen, so würde der Wegfall eines Elementes, vorausgesetzt, daß alle gleiche Kapazität haben, für die zwei übrigbleibenden ohne Bedeutung sein, da ja beide sich gleichmäßig hemmen können. Anders, aber, wenn ein Element, das sehr viel Energie zu erzeugen imstande ist, mit zwei andern Elementen verbunden ist, die aber ihrerseits auch nicht gleich sind, so wird daraus bei Wegfall des ersten eine schwere Gleichgewichtsstörung folgen. Es wird in irgend einer Richtung ein Stromabfluß vor sich gehen. Es wäre aber auch

möglich, daß bei Ausfall einer Komponente die beiden andern wieder in ein Gleichgewicht kämen, entweder in der Weise, daß die Kapazität des einen Zentrums wüchse, um in das Gleichgewicht mit dem andern zu gelangen, oder aber in umgekehrter Weise, indem die Kapazität des einen so weit sinkt, daß auch hier wieder ein Gleichgewicht einträte. Der innere Widerstand würde sich dann ebenfalls in der gleichen Richtung regeln; mit zunehmender Kapazität würde er steigen, mit abnehmender sinken. Wenigstens sprechen die elektrolytischen und elektrochemischen Vorgänge und Gesetzmäßigkeiten, welche man im Experiment beobachtet, dafür.

Auf diese Weise werden Erregung, Hemmung und Widerstand, in einem Vorgang geeint, an das System gebunden sein, nur allein abhängig von der Energie, welche in den einzelnen Zentren erzeugt wird. Man könnte fragen, ob die Vorgänge, die sich im Zentralnervensystem abspielen, nicht allein erklärt werden können, wenn man sie nur auf Widerstand im Zentralnervensystem und Erregungswelle, die in den Sinnesorganen erzeugt wird, zurückführt. Einmal scheinen mir schon die oben angeführten Tatsachen dagegen zu sprechen, ebenso wie die Wirkung gewisser Gifte und Exzitantien, die auf Erregungsvorgänge in den Zentren selbst hinweisen. Schwer wäre aber in jedem Fall unter dem Gesichtspunkt die Entstehung der Kontrakturen zu erklären. Damit nicht durch die von der Peripherie kommende Erregungswelle das Zentralnervensystem erregt wird, muß man annehmen, daß schon in den untersten spinalen Zentren der Widerstand groß genug ist, um das Zentralnervensystem vor allzu häufigen Erschütterungen zu schützen. Bei einer Hemiplegie oder vielmehr ganz allgemein beim Zugrundegehen der Pyramidenstränge müßte dieser Widerstand so abnehmen, daß die zentripetalen Reize ungehemmt auf die motorischen Bahnen übergehen und so die Kontraktur erzeugen. Würde man den Widerstand so auffassen, wie wir es aus der Elektrizitätslehre gewohnt sind, so wäre es schwer zu verstehen, wie durch das Zugrundegehen der Pyramidenstränge die Abnahme der Widerstände bedingt sein sollte. Allenfalls bei der Hemiplegie wäre der Vorgang als eine Chocwirkung aufzufassen, bei dem durch Fernwirkung auch die übrigen Zentren, die zu demselben System gehören, in ihrer inneren Struktur geschädigt werden. Bei allen schleichenden Prozessen, wie z. B. der amyotropischen Lateral-sklerose oder den oben besprochenen Agenesien, ebenso bei den angeborenen Di- oder Paraplegieen wären diese Fernwirkungen ganz unerklärlich. Auf der andern Seite könnte man aber der Vorstellung Raum geben, daß die Widerstände in einem System abhängig sind von den corticalen und subcorticalen Zentren, etwa wie ein magnetisches Feld Metalle beeinflusst. Hier muß man aber wieder intracerebrale Vorgänge annehmen, die während der Ruhe funktionieren. Wir würden also ungefähr auf dasselbe Bild zurückkommen, das ich vorher gebraucht habe.

Zentrale Erregung oder zentraler Energieabfluß, Hemmung und Widerstand und schließlich die Energiewellen in den Sinnesorganen, die

durch die Reize der Außenwelt erzeugt werden, stellen die Elemente dar, aus denen sich die Vorgänge im Zentralnervensystem zusammensetzen, aus denen die motorischen Funktionen resultieren. Die Widerstände im Zentralnervensystem sind durch Gewohnheit, Erziehung und Übung so eingestellt, daß die kleinsten Erregungswellen, welche andauernd von unseren Sinnesorganen ausgehen, überhaupt nicht zur Wirkung gelangen. Die stärkeren Erregungswellen werden die ihnen entsprechenden Bewegungen bedingen, wobei die Widerstände dazu dienen, die starken Erregungswellen abzuschwächen und das übrige Zentralnervensystem vor Erschütterungen zu schützen. Wir gingen nun von der Frage aus, woher es kommt, daß bei gleichem anatomischen Befunde die Extremitäten von Kontraktur befallen sind, die Gesichtsmuskulatur aber eine schlaife Lähmung zeigt, bei der die Mimik noch vollkommen reaktionsfähig ist. Dagegen sahen wir, daß bei vollkommenem Ausfall aller Beweglichkeit der Gesichtsmuskulatur eine schwere Gesichtsstarre eintritt. Ferner fragten wir auch, wie das willkürliche Eintreten und Fehlen von Lähmungserscheinungen bei gleichem anatomischen Befunde zu erklären sei.

Unter pathologischen Verhältnissen wird das unter dem Gesetz der gegenseitigen Hemmung arbeitende Zentralnervensystem veränderte Funktionen aufweisen, die nicht einfach proportional der anatomischen Läsion sind, sondern abhängig von der Kraft, mit welcher die im Läsionsgebiet tätigen Zellen auf andere wirken und von der Anzahl der Verbindungen. Wenn man die Verhältnisse schematisch auffaßt, so haben die Vorderhornzellen wesentlich eine Hemmung von zwei Seiten auszuhalten, einmal von den Zellen der corticalen Bewegungszentren und zweitens von denen der subcorticalen Zentren. Nun kann diese Hemmung von beiden Zentren aus auf die Vorderhornzellen die gleiche sein oder sie kann auf der einen Seite überwiegen.

Wir wissen, daß der Einfluß der Großhirnrinde auf die Vorderhornzellen eine verschiedene ist. Auf die Gesichtsmuskulatur ist er ein sehr geringer, beide Komponenten, corticale und subcorticale Bahnen, üben einen gleichen Einfluß aus; an den unteren Extremitäten überwiegt der corticale Einfluß etwas, in den meisten Fällen einer Läsion der Rindenzentren stellt sich jedoch wieder eine leidliche Funktion her. An den oberen Extremitäten, besonders an den Händen, ist der Rindeneinfluß dagegen der überwiegende, fast ausschließliche. Daß dieser Großhirneinfluß den wir beobachten können, auf der von uns supponierten Hemmung zurückzuführen ist, scheint mir aus zwei Tatsachen hervorzugehen. Alle unter dem Großhirneinfluß produzierten Bewegungen sind klein und exakt. Die Kleinheit der Bewegung kann nun nicht durch die Kleinheit der Reizwelle bedingt sein, denn dann müßte ja jeder kleinste Reiz bis zur Großhirnrinde gelangen, also uns zum Bewußtsein kommen, eine Behauptung, die jeden Augenblick durch die Erfahrung widerlegt wird. Dagegen können auch solche Bewegungen dadurch hervorgebracht werden, daß man einer großen Kraft eine fast gleich große Gegenkraft entgegenstellt und nur die Differenz zur Wirkung

kommen läßt. Diese Differentialmethode wird ja vielfach da angewandt, wo es auf feinste und kleinste Bewegungen ankommt.

Die zweite Tatsache bildet die Ergänzung hierzu. Wenn unsere Annahme richtig ist, so müssen zur Hervorbringung dieser Bewegungen besonders starke Reize oder eine Summation von Reizen nötig sein. Auf ebener Erde, auf der Straße können wir gehen, ohne uns um den Weg zu kümmern. Wir können uns unterhalten, ja es gibt Menschen, die sogar dabei lesen können. Es genügt einzig und allein unser Muskelsinn, um die Maschine im Gang zu erhalten. Sobald wir aber einen unebenen, holprigen, ansteigenden oder abwärtsführenden [Weg gehen, ändert sich die ganze Situation. Nicht die Verschärfung des Muskelsinns genügt, wir müssen auch unser Organ für die Gleichgewichtslage zu Hilfe nehmen, wir müssen unsere Augen öffnen. Und alles dieses nur, um auf unsere gewöhnliche Gangart jene kleinsten Bewegungen aufzusetzen, welche unseren Gang den Verhältnissen anpassen. Wir haben also hier eine Summation von Reizen, die alle auf einen Punkt gerichtet, doch nur verhältnismäßig kleine Bewegungen hervorrufen. Einen sehr interessanten Beitrag zu diesen Anschauungen liefert Anton in seinem Aufsatz: Über den Wiederersatz der Funktion usw. durch die Selbstschilderung eines intelligenten Kranken mit erblicher Kleinhirnataxie: „Wenn ich gehe, dann kann ich nicht denken, und wenn ich auf anderes aufmerke oder lebhaft denke, so muß ich mich setzen, denn ich würde einfach hinstürzen.“ Man sieht, wie hier bei Ausfall einer Anzahl von Reizen schon beim gewöhnlichen Gang Reizwellen von anderen Sinnesorganen nötig sind.

Auch bei dem Tun der Hände können wir diese Reizvermehrung beobachten, Jenes oben beschriebene Differentialorgan ist demnach in allen Teilen verwirklicht. Die Anzahl der verschiedenen Sinnesorgane, welche ihre Reize zur Hervorbringung einer zweckmäßigen Bewegung abgeben müssen, die Intensität dieser Reize geben einen Maßstab ab für die Größe der zu überwindenden Gegenkräfte.

Auf Grund dieser Überlegung können wir die Verschiedenheit des durch die Pathologie konstatierten Einflusses der Rinden- und subcorticalen Zentren auf die Verschiedenheit der von uns angenommenen Hemmung zurückführen.

Die Vorderhornzellen werden von den Extremitätenregionen des Großhirns und subcorticalen Zentren gehemmt. Beim Wegfall der Bewegungszentren im Großhirn kann nun die Störung des Gleichgewichts in zwei verschiedenen Richtungen sich bewegen, entweder ist der Ausfall der Hemmung so groß, daß die zurückbleibende Hemmung der subcorticalen Zentren nicht mehr ausreicht, daß sich also ein Gleichgewicht nicht mehr herstellen kann, dann werden die frei gewordenen Energiemengen in den Reflexbogen abfließen und zur Kontraktur führen. Oder aber es besteht die Möglichkeit, daß sich ein Gleichgewicht zwischen den subcorticalen Zentren und den Vorderhornzellen wieder herstellt nur mit einer veränderten Hemmungs- und Widerstandsgröße.

Falls sich ein Gleichgewicht nicht herstellt, so werden die Energie-

wellen andauernd in die Muskeln abfließen. Eine Lähmung der Muskeln wird aber nicht die Folge des Ausfalls sein. Schon Wernicke und Mann haben darauf hingewiesen, daß, wenn man die stark kontrahierten Muskeln durch Streckung künstlich erschläfft, der Patient mit großer Willensanstrengung eine schwache, aber deutliche Bewegung derselben hervorbringen kann. Noch deutlicher wird das Fehlen der Lähmung bei Kontrakturen durch den von mir oben zitierten, von Dr. Perl operierten Fall illustriert.

Durch den andauernden Abfluß der Energie wird aber der Widerstand, der im Zentralnervensystem vorhanden ist, paralysiert. Infolgedessen werden Reize, welche die subcorticalen Zentren erreichen können, besonders stark wirken und nicht nur auf den ihnen zukommenden Bahnen verbleiben, sondern über diese hinaus sich ausbreiten. So wird man wohl am besten das sardonische Lachen erklären können bei Kindern, deren Gesicht in der Ruhe starr, wie aus Holz geschnitten ist. Je mehr Zentren eines Systems zugrunde gehen, um so stärker muß der Energieabfluß werden, um so schwerer die Kontraktur. Solange noch die Möglichkeit vorhanden ist, daß Erregungswellen von den Sinnesorganen zu den Zentren gelangen, werden auch Bewegungen möglich sein. Dieselben werden aber erschwert, langsam vor sich gehen; denn alle anderen Muskeln setzen durch ihre ständige Kontraktur dieser Muskelaktion einen energischen, nachhaltigen Widerstand entgegen, der sich nur allmählich überwinden läßt. Ich habe in meinem Buch als Beispiel dafür die Fälle von Tiling und Anton angeführt.

Wenn die subcorticalen Zentren vollkommen ausgeschaltet sind, so muß jetzt eine absolute Kontraktur auftreten, denn die durch nichts gehemmten Energiewellen der Vorderhornzellen fließen nun gleichmäßig durch den Reflexbogen ab. Dagegen wird jetzt eine Erregungsmöglichkeit der Muskeln nicht mehr bestehen, da alle Zufuhrstraßen gesperrt sind. Neben der Hypertonie besteht eine absolute Lähmung, wie sie in den Fällen Oppenheims, Mias und Lewis, Colliers beobachtet wurden.

Nach unserer Auffassung sind demnach die Kontrakturen durchaus nicht an ganz bestimmte Lokalisationen geknüpft. Die Hemmungsgröße, das Kraftverhältnis zwischen zwei Zellen und die Störung desselben ist vielmehr als der maßgebende Faktor zu betrachten. Je größer die das Gleichgewicht aufrecht erhaltenden Energiewellen im Normalen sind, um so weniger Zellen brauchen auszufallen, um eine Kontraktur hervorzurufen. Das sehen wir an den Händen. Dagegen muß wohl für die Gesichtsmuskulatur ein ganzer Teil von Zellen zugrunde gehen, damit eine bedeutende Kontraktur entstehen kann.

Die zweite Störung, die beim Ausfall der einen Komponente in dem Hemmungsverhältnis zwischen Vorderhornzellen einerseits und Großhirn und subcorticalen Zentren andererseits auftreten kann, ist darin zu sehen, daß sich ein Gleichgewichtszustand wieder herstellt, aber mit einer veränderten Hemmungs- und Widerstandsgröße. Wenn der Einfluß der Großhirnzentren auf die Vorderhornzellen ebenso groß ist wie

der der subcorticalen Zentren oder nur etwas größer, so wird sich dieses neue Gleichgewicht ausbilden können. Nur dadurch, daß größere Energiemengen gebunden werden, wird auch der Widerstand ein größerer werden. Die Folge davon wird sein, daß die Erregungswellen von den Sinnesorganen aus, welche auf einen geringen Widerstand eingestellt sind, nun nicht mehr zur Geltung kommen. Es wird in der Ruhe eine Atonie der Muskeln vorhanden sein. Dann werden aber je nach der Zunahme der hemmenden Kraft auch ein Teil der größeren Reize, welche zu bestimmten Bewegungen führen, am Endziel zu schwach anlangen. Sie werden keine Kontraktion der Muskelmassen mehr hervorrufen. Am ehesten werden diejenigen Reize nicht zur Wirkung gelangen, deren direkte Bahnen über die Rindenzentren gehen. Sie werden, um zu den subcorticalen Zentren zu gelangen, neue und ungebahnte Wege einschlagen müssen. Dabei werden sie auf dieser Strecke einen Teil ihrer Kraft durch die vorhandenen Widerstände verlieren. Der so reduzierte Reiz wird aber den erhöhten Widerstand in den subcorticalen Bahnen nicht zu überwinden vermögen. Des ferneren werden die mittelstarken Reize, welche die subcorticalen Zentren direkt treffen, durch die gesteigerte Hemmung stark vermindert werden. Die Erregungswellen, welche daraus resultieren, werden um vieles schwächer sein, als sie es für eine vollkommene Muskelkontraktion sein müßten. Unvollkommene, ungeschickte Bewegungen werden zutage treten. Auf Grund dieser Überlegung scheint es mir verständlich, wie durch den Ausfall gleich hoch organisierter Zentren die Extremitäten von einer Kontraktur, die Gesichtsmuskulatur aber von einer Atonie mit allen jenen vollkommenen Lähmungen, die das Mosaik der Pseudobulbärparalyse ausmachen, betroffen werden kann.

Dagegen werden die starken affektiven und emotiven Reize, die direkt auf die subcorticalen Zentren geleitet werden, eine volle und ausgiebige Muskelkontraktion bewirken. Steigern sich aber die hemmenden Kräfte noch in den Zellen ohne daß dabei das Gleichgewicht verloren geht, so werden auch diese Reize eine Erregungswelle nicht mehr produzieren.

Dieser starken und mittelstarken Erhöhung der hemmenden Kräfte und des Widerstandes stehen schwache gegenüber, bei denen die Steigerung der Hemmung die großen Erregungswellen nicht sichtbar beeinträchtigt. Wo dagegen nur schwache Erregungswellen als Ausdruck des Reizes vorhanden sind, macht sich die Störung geltend. Als Folge des Wegfalles der Rindenpartie wird mehrfach am Gaumensegel nur eine Schläfheit in der Ruhe und ein Fehlen der Reflexerregbarkeit beobachtet, alle anderen Funktionen sind erhalten, in anderen Fällen gleicher anatomischer Läsion ist aber auch der Reflex vorhanden und keine Atonie. Die schwachen Reize, welche den Tonus bedingen, die einfache Berührung zur Hervorbringung des Reflexes, sind zu klein, um die ebenfalls geringe Steigerung der Hemmung und des Widerstandes zu überwinden. Aber auch die Sprache wird durch diese minimalen Veränderungen der Hemmung und des Widerstandes geschädigt. Die feinsten und exak-

testen Bewegungen können nur dadurch zustande kommen, daß sehr großen Reizen oder einer Summe von solchen ebenfalls große Hemmungen entgegengesetzt werden. Die Sprache gehört unbedingt zu diesen. Es wird daher bei ihr selbst die geringste Vermehrung des Widerstandes die Differenz, welche als Erregungswelle dient, noch vermindern. Daraus werden zu schwache Muskelbewegungen resultieren, und die Sprache wird nun verwaschen, nasal und undeutlich klingen.

Von dieser schwächsten Zunahme der hemmenden Momente zum normalen Gleichgewicht trotz des Ausfalles einer Komponente ist es nur noch ein kleiner Schritt. Wohl hatten wir schon erkannt, daß Prinzipal- und Sonderbewegungszentren für die Gesichts- und Kaumusculatur sich gegenseitig vertreten können. Es blieb aber dabei unerklärt, warum diese Vertretung das eine Mal möglich, das andere Mal unmöglich war. Ganz unverständlich aber bleibt diese Variabilität, wenn wir der bisher herrschenden Reiztheorie folgen. Da muß jeder Reiz, der ein Ersatzzentrum trifft, auch eine Erregung hervorrufen. Bei unserer Hypothese dagegen fällt alles Zufällige weg. Jedes Neugeborene zeigt eine gewisse Ataxie und eine Rigidität seiner Muskeln, eine leichte Kontraktur. Die einzelnen Zentren haben sich noch nicht aufeinander eingestellt oder die höheren Zentren sind in ihrer Ausbildung und Kraftlieferung noch zurückgeblieben. Ein Kind ist nun ohne Rindenzentren für die Gesichts- und Kaumusculatur geboren. Hier wird bei dem Zustand der Dinge der Ausgleich, der sich sonst auf drei Zentren verteilte, nur auf zwei möglich sein. Bei dem außerordentlichen Bestreben des Organismus nach Anpassung und gegenseitiger Vertretung — ich verweise nur auf Herz, Lunge und Niere — wird es häufig gelingen, ein Gleichgewicht herzustellen, welches auf äußere Reize anspricht. Das kann auf zweierlei Weise geschehen: einmal muß, um das Gleichgewicht den vorhandenen Größen adäquat zu machen, die Anpassung so weit gehen, daß auch die Kraftproduktion auf beiden Seiten bis zur normalen Höhe des Gleichgewichtes eingeschränkt wird. Andererseits wäre es natürlich auch möglich, daß diese Einschränkung der Kraftproduktion nicht einträte, also das Hemmungsmoment zu groß wäre gegenüber den gewöhnlichen Reizen, dann könnte eine Kompensation von seiten der Sinnesorgane stattfinden, eine Vergrößerung und Verstärkung der Reize, eine Analogon zu der bekannten Verschärfung der Sinne bei Blinden und Tauben. Ich denke besonders an diejenigen Fälle von Pseudobulbärparalyse, bei denen erst nach mehreren Jahren eine allmähliche Besserung eintritt. Gelingt dieser Ausgleich zwischen der Außen- und Innenwelt nicht, so wird ein Teil der Reize zu klein sein, um zur Reaktion zu kommen: dies sind erstens alle die kleinen Reize, welche in der Ruhe auftreten und den Muskeltonus bedingen. Es wird also eine Anatonie bestehen, und zweitens werden Reize wegfallen, die durch den oben beschriebenen Umweg in ihrer Größe stark abgenommen haben. So haben wir dann die Pseudobulbärparalyse vor uns.

Auch bei Erwachsenen sehen wir dieselbe Vertretbarkeit. Besonders

auffällig erscheint dieselbe am Thalamus. Daß Geschwülste ohne jedes Symptom im Thalamus wachsen können, wird gegen das Vorhandensein der emotiven Zentren in demselben gedeutet. Offenbar muß es aber leicht geschehen können, daß bei einem langsam wachsenden Tumor die durch die Zerstörung der betreffenden Zentren täglich frei werden den kleinen Kraftmengen von den anderen Zentren kompensiert werden, und daß das wenig gesteigerte Gleichgewicht täglich ohne Schwierigkeiten auf die vorhandene Reizgröße wieder eingestellt wird; entgegen der auf Grund der anatomischen Läsion zu erwartenden schweren Störung, ist die wirkliche Kraftverschiebung am Ende gleich Null. Es kann dadurch schließlich ein großer Tumor den ganzen Thalamus zerstören, ohne daß irgend ein Symptom des Ausfalles zu beobachten wäre. Andere Male wird das nicht gelingen, weil individuelle Verschiedenheiten in der Kraftproduktion und auch in der Einstellung der einzelnen Zentren aufeinander überall vorhanden sind. Die Folge davon wird das Nothnagelsche Symptom sein. Auch bei der Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen tritt die Kompensation ein, solange der Herd nur ein Zentrum zerstört und die drei anderen Zentren (ein Rindenzentrum und die beiden Thalamuszentren) intakt sind. In manchen seltenen Fällen geschieht dies aber nicht (es sind dies die viel diskutierten Fälle von Pseudobulbärparalyse mit einseitigem Herd). Der Unterschied zwischen der Pseudobulbärparalyse der Erwachsenen und der der Kinder besteht meines Erachtens darin, daß bei den Kindern sich ein Gleichgewichtszustand im Nervensystem erst ausbildet, bei den Erwachsenen dagegen ein solcher vorhanden ist. Gerade durch die Eigenart der arteriosklerotischen Prozesse, welche kleine Herde setzt, wird es anfangs dem Gehirn noch möglich sein, den Kraftausfall zu decken. Daher sind wohl auch die Fälle selten, bei denen allein durch die beiderseitige Zerstörung der betreffenden Partien in der inneren Kapsel der pseudobulbäre Symptomenkomplex entsteht. Auf Grund unserer Überlegung wird es verständlich, warum die von Oppenheim und Siemerling festgestellte Tatsache, daß zahlreiche Herde, welche cortical, subcortical und in den tieferen Teilen des Gehirns sitzen, die Pseudobulbärparalyse bedingen. Je mehr Teile im Gehirn ausfallen, um so mehr verändert sich die Gleichgewichtslage, bis dann zum Schluß das Gleichgewicht nicht mehr aufrecht zu halten ist und es dann zur Starre und Rigidität der Gesichtsmuskulatur kommt. Das durch Gewohnheit und Übung festgelegte Gleichgewicht vermag die kleineren Ausfälle zu kompensieren, nur daß dabei stets eine Erhöhung der Hemmung auftritt. Je mehr sich aber die Ausfälle häufen, desto eher wird es dann zu einer Störung des Gleichgewichtes kommen, zum andauernden Abfluß der Energie in den Reflexbogen, zur Kontraktur.

Ich möchte noch darauf hinweisen, daß es Fälle gibt, bei denen sich sicher ein Gleichgewichtszustand ausbildet, bei denen aber die Hemmungsgröße, die den Gleichgewichtszustand bedingt, und der damit verbundene Widerstand so gering ist, daß jeder äußere Reiz schon zur Starre führt, während in der Ruhe keinerlei Zeichen von Spasmen be-

stehen. Otto hat die Krankengeschichte eines derartigen Kindes gegeben, das in der Ruhe normal erschien, bei jeder Berührung aber ganz steif wie ein Brett wurde. Chorea und Athetose gehören auch in diese Gruppe, bei der der Widerstand im Zentralnervensystem bei erhaltenem Gleichgewicht soweit gesunken ist, daß endogene Reize schon eine Störung im Gleichgewicht bedingen.

Die Pseudobulbärparalyse ist imstande, mehr als andere Gehirnkrankheiten uns einen Einblick in den Gehirnmechanismus zu gewähren. Man kann wohl feststellen, daß die Zentren und Bahnen, welche durch die Lokalisationslehre für die Bewegung der Lippen und für die Hervorbringung des Kau- und Schluckaktes festgelegt worden sind, stets verletzt sein müssen, um eine Pseudobulbärparalyse hervorzurufen. Jedoch ist die Größe des Ausfalles nicht abhängig von der anatomischen Läsion. Es ist vielmehr der Energieausfall dasjenige Moment, welches die Größe und die Breite des Symptomenkomplexes bestimmt. Lassen sich die anderen Zentralen zu genügender Krafterleistung wie beim kindlichen Gehirn ausbauen, sind sie anpassungsfähig an die vorhandene Reizgröße, wie beim Gehirn der Erwachsenen, solange die Läsionen gering sind, so kann der Ausfall minimal sein oder vollkommen gedeckt werden.

Aber noch eine andere Tatsache scheint aus der genauen Untersuchung des pseudobulbären Symptomenkomplexes und des ihm entsprechenden anatomischen Bildes herauszuspringen; Hemmung, Widerstand und Erregung werden als die Elemente erkannt, als deren Resultanten die Bewegungen anzusehen sind. Besondere Hemmungs- und Widerstandsorgane auf der einen Seite und auf der anderen Seite besondere Erregungsorgane lassen sich im Gehirn nicht auffinden. Man kann auf die dualistische Lehre von den Hemmungs- und Erregungszentren verzichten. An die Stelle derselben kann man die einheitliche Anschauung setzen, daß das Zentralnervensystem ein Hemmungs- und Widerstandsorgan ist, welches auf die verschiedenen Reize abgestimmt ist. Das Über- und Nebeneinander der verschiedenen Zentren erlaubt die größtmögliche Abstufung der Reizgröße. Der Zweck dieser ganzen Einrichtung besteht darin, dem minimalsten Reiz die maximalste Wirkung zu sichern und das übrige Zentralnervensystem vor Erschütterungen zu schützen.

Mir will es scheinen, als ob das rege Interesse an der Pseudobulbärparalyse, von dem ich anfangs sprach, weniger auf der Symptomatologie, mehr auf dem eigenartigen Gehirnmechanismus beruht, der dieses Krankheitsbild erzeugt.

Neuere
Medizinische Werke

aus dem

Verlag von Julius Springer in Berlin.



I. Anatomie und Physiologie.

Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Ein Versuch zur Entwicklung einer allgemeinen Pathologie und Symptomatologie der Herzmuskelerkrankungen auf anatomischer Grundlage. Von Dr. **Ehrenfried Albrecht**, Arzt in Berlin. Mit 3 Lichtdruck- und 4 lithographierten Tafeln. 1903. Preis M. 14,—.

Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels nebst Tabellen über die Mineralstoffzusammensetzung der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel sowie der Mineralbrunnen und Bäder. Von Professor Dr. **Albert Albu** und Professor Dr. **Carl Neuberg** in Berlin. 1906. In Leinwand gebunden Preis M. 7,—.

Die Nerven des Herzens. Ihre Anatomie und Physiologie. Von Professor Dr. **E. von Cyon**. Übersetzt von H. L. Heusner. Neue vom Verfasser vervollständigte Ausgabe mit einer Vorrede für Kliniker und Ärzte. Mit 48 Textfiguren. 1907. Preis M. 9,—.

Das Ohrlabyrinth als Organ der mathematischen Sinne für Raum und Zeit. Von Professor Dr. **E. von Cyon**. Mit 45 Textfiguren, 5 Tafeln und dem Bildnis des Verfassers. 1908. Preis M. 14,—.

Die Untersuchung des Pulses und ihre Ergebnisse in gesunden und kranken Zuständen. Von Professor Dr. **M. von Frey** in Würzburg. Mit zahlreichen in den Text gedruckten Holzschnitten. 1892. In Leinwand gebunden Preis M. 7,—.

Vorlesungen über Physiologie. Von Professor Dr. **M. von Frey** in Würzburg. Mit zahlreichen Textfiguren. 1904. In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Geschmack und Geruch. Physiologische Untersuchungen auf dem Gebiete des Geschmacksinnes. Von Dr. **Wilhelm Sternberg** in Berlin. Mit 5 Textfiguren. 1906. Preis M. 4,—.

Lehrbuch der Muskel- und Gelenkmechanik. Von Professor Dr. **H. Straßer** in Bern. Erster Band: Allgemeiner Teil. Mit zahlreichen Textfiguren. Unter der Presse.

Biochemische Zeitschrift. Herausgegeben von **E. Buchner**-Berlin, **P. Ehrlich**-Frankfurt a. M., **C. von Noorden**-Wien, **E. Salkowski**-Berlin, **N. Zuntz**-Berlin unter Mitwirkung zahlreicher namhafter Gelehrten. Redigiert von **C. Neuberg**-Berlin. Die Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften, die in kurzer Folge, möglichst monatlich, zur Ausgabe gelangen und in Bänden von etwa 36 Bogen vereinigt werden. Der Preis eines jeden Bandes beträgt M. 12,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

II. Pathologie.

Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Ein Versuch zur Entwicklung einer allgemeinen Pathologie und Symptomatologie der Herzmuskelerkrankungen auf anatomischer Grundlage. Von Dr. **Ehrenfried Albrecht**, Arzt in Berlin. Mit 3 Lichtdruck- und 4 lithographierten Tafeln. 1903. Preis M. 14,—.

Zür Hypertrophie der quergestreiften Muskeln, speziell des Herzmuskels. Ein Beitrag zur Entstehungsgeschichte der Herzmuskelerkrankungen. Von Dr. **Max Asch**. 1906. Preis M. 1,20.

Die Nerven des Herzens. Ihre Anatomie und Physiologie. Von Prof. Dr. **E. v. Cyon**. Übersetzt von **H. L. Heusner**. Neue vom Verfasser umgearbeitete und vervollständigte Ausgabe mit einer Vorrede für Kliniker und Ärzte. Mit 48 Textfiguren. 1907. Preis M. 9,—.

Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung. Mit Unterstützung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft herausgegeben von Prof. Dr. **Erich Hoffmann**, Berlin. Mit 34 lithographischen und photographischen Tafeln und dem Bildnis Fritz Schaudinns. 1908. In Leinwand gebunden Preis M. 48,—.

Die Ätiologie der Syphilis. Von Prof. Dr. **Erich Hoffmann**, Berlin. Mit 2 Tafeln. 1906. Preis M. 2,—.

Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem gegenwärtigen Stande. Von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Neißer** in Breslau. 1906. Preis M. 2,40.

Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Neunter Kongreß gehalten zu Bern, 12.—14. September 1906. Im Auftrage der Gesellschaft herausgegeben von Prof. Dr. **Jadassohn**, Geschäftsleiter des Kongresses.

I. Teil: Referate, Vorträge und Diskussion über die Ätiologie und allgemeine Pathologie der Syphilis. Mit 7 Tafeln. 1907. Preis M. 10,—.

II. Teil: Mit 8 Tafeln und 2 Textabbildungen. 1907. Preis M. 10,—.

Biochemische Zeitschrift. Herausgegeben von **E. Buchner**-Berlin, **P. Ehrlich**-Frankfurt a. M., **C. von Noorden**-Wien, **E. Salkowski**-Berlin, **N. Zuntz**-Berlin unter Mitwirkung zahlreicher namhafter Gelehrten. Redigiert von **C. Neuberg**-Berlin. Die Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften, die in kurzer Folge, möglichst monatlich, zur Ausgabe gelangen und in Bänden von etwa 36 Bogen vereinigt werden. Der Preis eines jeden Bandes beträgt M. 12,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Carl Weigert, Gesammelte Abhandlungen. Unter Mitwirkung von **Ludwig Edinger** und **Paul Ehrlich** herausgegeben und eingeleitet von **Robert Rieder**. 2 Bände gr. 8° von XVI und 1474 Seiten mit dem Bildnisse Carl Weigerts und 9 Tafeln. 1906. Preis M. 50,—.

Carl Weigert hatte sich dem Drängen seiner Freunde nach Herausgabe seiner gesammelten Abhandlungen stets widersetzt, weil er hoffte, das Fazit seiner Lebensarbeit in neuer origineller Form niederlegen zu können. Sein plötzlicher Tod hat diese Hoffnung nicht voll sich verwirklichen lassen: Von seinem groß angelegten „Versuch einer allgemeinen pathologischen Morphologie auf Grundlage der normalen“ sind nur die ersten 15 Kapitel vollendet in seinem Nachlaß gefunden worden.

Um von Weigerts Lebenswerk so viel als irgend möglich zu erhalten, mußten daher seine gesamten Abhandlungen und sein Nachlaß vereinigt der wissenschaftlichen Welt überliefert werden.

Dieser Aufgabe haben drei Gelehrte, die Weigert im Leben nahe standen, sich unterzogen und dadurch nicht allein das Andenken des großen Forschers geehrt, sondern auch der Wissenschaft in hohem Maße gedient.

Einer einleitenden ausführlichen biographischen Skizze von Rieder, die der Persönlichkeit Weigerts als Forscher und als Mensch gerecht wird, haben Ehrlich und Edinger noch eine besondere Würdigung der Verdienste des Verstorbenen um die histologische Wissenschaft und die Neurologie hinzugefügt. — Prospekt mit ausführlichem Inhaltsverzeichnis steht Interessenten zur Verfügung.

Carl Weigert und seine Bedeutung für die medizinische Wissenschaft unserer Zeit. Eine biographische Skizze von Geh. Med.-Rat Professor Dr. R. Rieder in Bonn. 1906. Preis M. 3,—.

Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. Beihefte zu den „Veröffentlichungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes“. Die größeren wissenschaftlichen Arbeiten usw. aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte erscheinen unter obigem Titel in zwanglosen Heften, welche zu Bänden von 40—50 Bogen vereinigt werden. — Die Abonnenten der „Veröffentlichungen“ können diese „Arbeiten“ zu einem um 20% ermäßigten Preise beziehen. Erschienen sind bisher 27 Bände. Ausführliche Inhaltsverzeichnisse stehen Interessenten zur Verfügung.

Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. Die Tuberkulose-Arbeiten erscheinen in zwanglosen Heften. Bisher sind 7 Hefte erschienen (s. auch S. 16 dieses Verzeichnisses). Preise der Hefte: 1. Heft M. 4,—; 2. Heft M. 8,—; 3. Heft M. 11,—; 4. Heft M. 12,—; 5. Heft M. 18,—; 6. Heft M. 9,—; 7. Heft M. 4,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

III. Innere Medizin und Grenzgebiete.

Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Ein Versuch zur Entwicklung einer allgemeinen Pathologie und Symptomatologie der Herzmuskelerkrankungen auf anatomischer Grundlage. Von Dr. **Ehrenfried Albrecht**, Arzt in Berlin. Mit 3 Lichtdruck- und 4 lithographierten Tafeln. 1903. Preis M. 14,—.

Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels nebst Tabellen über die Mineralstoffzusammensetzung der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel sowie der Mineralbrunnen und -Bäder. Von Professor Dr. **Albert Albu** und Professor Dr. **Carl Neuberg** in Berlin. 1906.

In Leinwand gebunden Preis M. 7,—.

Zur Hypertrophie der quergestreiften Muskeln speziell des Herzmuskels. Ein Beitrag zur Entstehungsgeschichte der Herzmuskelerkrankungen. Von Dr. **Max Asch**. 1906. Preis M. 1,20.

Klinische Abbildungen. Sammlung von Darstellungen der Veränderung der äußeren Körperform bei inneren Krankheiten. In Verbindung mit Dr. **W. Schüffner**, Assistenzarzt an der medizinischen Klinik in Leipzig, herausgegeben von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **H. Curschmann**. 57 Tafeln in Heliogravüre mit erläuterndem Text. 1894. Ausgabe in Halbfranzband M. 36,—, in eleganter Mappe M. 36,—. Einzelne Tafeln mit Text M. 1,—.

Die Nerven des Herzens. Ihre Anatomie und Physiologie. Von Prof. Dr. **E. von Cyon**. Übersetzt von **H. L. Heusner**. Neue vom Verfasser umgearbeitete und vervollständigte Ausgabe mit einer Vorrede für Kliniker und Ärzte. Mit 48 Textfiguren. 1907. Preis M. 9,—.

Das Ohrlabyrinth als Organ der mathematischen Sinne für Raum und Zeit. Von Prof. Dr. **E. von Cyon**. Mit 45 Textfiguren, 5 Tafeln und dem Bildnis des Verfassers. 1908. Preis M. 14,—.

Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. (1899—1906.) Von Geh. Rat Prof. Dr. **Emil Fischer** in Berlin. 1907. Preis M. 16,—; in Leinwand gebunden M. 17,50.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Untersuchungen in der Puringruppe. (1882—1906.) Von Geh. Rat. Prof. Dr. **Emil Fischer.** 1907. Preis M. 15,—; in Leinwand gebunden M. 16,50.

Organische Synthese und Biologie. Von Geh. Rat. Prof. Dr. **Emil Fischer.** 1908. Preis M. 1,—.

Die Untersuchung des Pulses und ihre Ergebnisse in gesunden und kranken Zuständen. Von Professor Dr. **M. von Frey** in Würzburg. Mit zahlreichen in den Text gedruckten Holzschnitten. 1892.

In Leinwand gebunden Preis M. 7,—.

Vorlesungen über Physiologie. Von Professor Dr. **M. von Frey** in Würzburg. Mit zahlreichen Textfiguren. 1904. In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der Kehlkopfkrankheiten. Von Dr. **Theodor Heryng.** Mit 164 Textabbildungen und 4 Tafeln. 1905.

In Leinwand gebunden Preis M. 12,—.

Krankenpflege. Handbuch für Krankenpflegerinnen und Familien. Von Dr. **Julius Lazarus,** Königl. Preuß. Sanitätsrat. Mit zahlreichen Abbildungen. 1897.

In Leinwand gebunden Preis M. 4,—.

Makro- und mikroskopische Diagnostik der menschlichen Exkremente. Von **M. L. Q. van Ledden-Hulsebosch.** Mit 255 naturgetreuen Abbildungen auf 43 Tafeln in Lichtdruck. 1899. In Leinwand gebunden Preis M. 30,—.

Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. Für Studierende und Ärzte bearbeitet von Professor Dr. **Hermann Lenhartz** in Hamburg. Mit zahlreichen Textabbildungen und 3 Tafeln in Farbendruck. Vierte, wesentlich umgearbeitete Auflage. 1907. In Leinwand gebunden Preis M. 8,—.

Leitfaden der Therapie der inneren Krankheiten mit besonderer Berücksichtigung der therapeutischen Begründung und Technik. Ein Handbuch für praktische Ärzte und Studierende von Dr. **J. Lipowski.** Zweite, verbesserte und vermehrte Auflage. 1904. In Leinwand gebunden Preis M. 4,—.

Anleitung zur Beurteilung und Bewertung der wichtigsten neueren Arzneimittel. Von Dr. **J. Lipowski.** Mit einem Geleitwort des Geh. Med.-Rat Professor Dr. **H. Senator.** 1908. Preis M. 2,80; in Leinwand gebunden M. 3,60.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

- Beiträge zur Ohrenheilkunde.** Festschrift gewidmet **August Lucae** zur Feier seines siebenzigsten Geburtstages. Mit einer Heliogravüre, vier Tafeln und zwölf Textabbildungen. 1905. Preis M. 12,—
- Die chronische progressive Schwerhörigkeit.** Von Geh. Med.-Rat Professor Dr. **A. Lucae** in Berlin. Ihre Erkenntnis und Behandlung. Mit 25 Textfiguren und 2 Tafeln. 1907. Preis M. 18,—, in Leinwand geb. M. 20,—.
- Die Kolonisierung der Geisteskranken** in Verbindung mit dem Offen-Tür-System, ihre historische Entwicklung und die Art ihrer Ausführung auf Rittergut Alt-Scherbitz. Von Sanitätsrat Dr. **Albrecht Paetz**. Mit 27 Textabbildungen, 6 Lichtdrucktafeln und einem Lageplan. 1893. Preis M. 6.—, in Leinwand gebunden M. 7,20.
- Die Krankheiten der oberen Luftwege.** Von Professor Dr. **Moritz Schmidt**. Mit 182 Textabbildungen und 7 Tafeln. Dritte, sehr vermehrte und verbesserte Auflage. 1903. In Leinwand gebunden Preis M. 18,—.
- Die neueren Arzneimittel in der ärztlichen Praxis.** Wirkungen und Nebenwirkungen, Indikationen und Dosierung. Von Dr. **A. Skutetzky**. Vom k. u. k. Militär-Sanitäts-Comité in Wien preisgekrönte Arbeit. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. **J. Nevinny**. 1908. Preis M. 7,—, in Leinwand gebunden M. 8,—.
- Medizinisch-klinische Diagnostik.** Lehrbuch der Untersuchungsmethoden innerer Krankheiten für Studierende und Ärzte. Von Professor Dr. **F. Wesener** in Aachen. Zweite, umgearbeitete und vermehrte Auflage. Mit röntgendiagnostischen Beiträgen von Dr. **Sträter** in Aachen, sowie Textabbildungen und 21 farbigen Tafeln. 1907. In Leinwand gebunden Preis M. 18,—.
- Das Schielen.** Ätiologie, Pathologie und Therapie. Von **Claud Worth**, F. R. C. S. Autorisierte deutsche Ausgabe von Dr. **E. H. Oppenheimer**. Mit 25 Textfiguren. 1905. Preis M. 4,—.
- Therapeutische Monatshefte.** Herausgegeben von Professor Dr. **A. Langgaard**, Professor Dr. **S. Rabow** und Privatdozent Dr. **L. Langstein**. Jährlich erscheinen 12 je 4—5 Bogen starke Hefte zum Preise von M. 12,—.
- Biochemische Zeitschrift.** Herausgegeben von **E. Buchner**-Berlin, **P. Ehrlich**-Frankfurt a. M., **C. von Noorden**-Wien, **E. Salkowski**-Berlin, **N. Zuntz**-Berlin unter Mitwirkung zahlreicher namhafter Gelehrten. Redigiert von **C. Neuberg**-Berlin. Die Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften, die in kurzer Folge, möglichst monatlich, zur Ausgabe gelangen und in Bänden von etwa 36 Bogen vereinigt werden. Der Preis eines jeden Bandes beträgt M. 12,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

IV. Kinderheilkunde.

Therapie des Säuglings- und Kindesalters. Von Professor Dr. **A. Jacobi** in New-York. Autorisierte deutsche Ausgabe der zweiten Auflage von Dr. **O. Reunert**. 1898. In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Zur Kenntnis der Narbenstrikturen und Narbenverschlüsse nach Intubation. Von Dr. med. **Friedrich Lehnerdt**. Nach Beobachtungen im Leipziger Kinderkrankenhaus. 1907. Preis M. 1,20.

Pflege und Ernährung des Säuglings. Ein Leitfaden für Pflegerinnen. Von Dr. **M. Pescatore**, Kinderarzt in Charlottenburg. 1906. Kartoniert Preis M. 1,—.

Vorträge über Säuglingspflege und Säuglingsernährung, gehalten in der Ausstellung für Säuglingspflege in Berlin im März 1906 von **A. Waginsky, B. Wendt, J. Caffel, L. Langstein, S. Neumann, B. Salge, P. Selter, F. Siegert, J. Trumpp**. Herausgegeben von dem Arbeitsauschuß der Ausstellung. 1907. Preis M. 2,—.

V. Physiologische und pathologische Chemie, Pharmakologie.

Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels nebst Tabellen über die Mineralstoffzusammensetzung der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel sowie der Mineralbrunnen und -Bäder. Von Professor Dr. **Albert Albu** und Professor Dr. **Carl Neuberg** in Berlin. 1906. In Leinwand gebunden Preis M. 7,—.

Neue Arzneimittel und pharmazeutische Spezialitäten einschließlich der neuen Drogen, Organ- und Serumpräparate und Vorschriften zu ihren Ersatzmitteln nebst Erklärung der gebräuchlichsten medizinischen Kunstaushdrücke. Von Apotheker **G. Arends**. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage. 1905. In Leinwand gebunden Preis M. 6,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine. (1899—1906.)
Von Geh. Rat Prof. Dr. **Emil Fischer.** 1907.

Preis M. 16,—; in Leinwand gebunden M. 17,50.

Untersuchungen in der Puringruppe. (1882—1906.) Von Geh. Rat Prof.
Dr. **Emil Fischer.** 1907. Preis M. 15,—; in Leinwand gebunden M. 16,50.

Organische Synthese und Biologie. Von Geh. Rat Prof. Dr. **Emil Fischer.**
1908. Preis M. 1,—.

Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemi-
schem Aufbau und Wirkung. Für Ärzte und Chemiker. Von Dr. **Sigmund**
Fränkel in Wien. Zweite, umgearbeitete Auflage. 1906.

In Leinwand gebunden Preis M. 16,—.

Anleitung zur Beurteilung und Bewertung der wichtigsten neueren
Arzneimittel. Von Dr. **J. Lipowski.** Mit einem Geleitwort des Geh. Med.-
Rat Professor Dr. **H. Senator.** 1908.

Preis M. 2,80; in Leinwand gebunden M. 3,60.

Handbuch der Arzneimittellehre. Zum Gebrauche für Studierende und Ärzte
bearbeitet von Dr. **S. Rabow** und Dr. **L. Bourget,** Professoren an der Uni-
versität Lausanne. Mit einer Tafel und 20 Textfiguren. 1897.

In Leinwand gebunden Preis M. 15,—.

Die neueren Arzneimittel in der ärztlichen Praxis. Wirkungen und Neben-
wirkungen, Indikationen und Dosierung. Von Dr. **A. Skutetzky.** Vom k. u.
k. Militär-Sanitäts-Komitee in Wien preisgekrönte Arbeit. Mit einem Geleit-
wort von Professor Dr. **J. Nevinny.** 1908.

Preis M. 7,—; in Leinwand gebunden M. 8,—.

Biochemische Zeitschrift. Herausgegeben von **E. Buchner**-Berlin, **P. Ehrlich**-
Frankfurt a. M., **C. von Noorden**-Wien, **E. Salkowski**-Berlin, **N. Zuntz**-Berlin
unter Mitwirkung zahlreicher namhafter Gelehrten. Redigiert von **C. Neuberg**-
Berlin. Die Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften, die in kurzer Folge,
möglichst monatlich, zur Ausgabe gelangen und in Bänden von etwa 36 Bogen
vereinigt werden. Der Preis eines jeden Bandes beträgt M. 12,—.

VI. Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Atlas der ätiologischen und experimentellen Syphilisforschung. Mit Unterstützung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft herausgegeben von Prof. Dr. **Erich Hoffmann** in Berlin. Mit 34 lithographischen und photographischen Tafeln und dem Bildnis Fritz Schaudinns. 1908.
In Leinwand gebunden Preis M. 48,—

Die Ätiologie der Syphilis. Von Professor Dr. **Erich Hoffmann** in Berlin. Mit 2 Tafeln. 1906. Preis M. 2,—

Die experimentelle Syphilisforschung nach ihrem gegenwärtigen Stande. Von Geh. Med.-Rat Professor Dr. **A. Neißer** in Breslau. 1906. Preis M. 2,40.

Kosmetik. Ein Leitfaden für praktische Ärzte. Von Dr. **Edmund Saalfeld** in Berlin. Mit 14 Textfiguren. 1908. In Leinwand gebunden Preis M. 3,60.

Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Neunter Kongreß, gehalten zu Bern, 12.—14. September 1906. Im Auftrage der Gesellschaft herausgegeben von Professor Dr. **Jadassohn**, Geschäftsleiter des Kongresses.

I. Teil: Referate, Vorträge und Diskussion über die Ätiologie und allgemeine Pathologie der Syphilis. Mit 7 Tafeln. 1907. Preis M. 10,—.

II. Teil: Mit 8 Tafeln und 2 Textabbildungen. 1907. Preis M. 10,—.

VII. Chirurgie.

Zur Kenntnis der Narbenstrikturen und Narbenverschlüsse nach Intubation. Von Dr. med. **Friedrich Lehnerdt**. Nach Beobachtungen im Leipziger Kinderkrankenhaus. 1907. Preis M. 1,20.

Schmerzlose Operationen. Örtliche Betäubung mit indifferenten Flüssigkeiten. Psychophysik des natürlichen und künstlichen Schlafes. Von Professor Dr. **C. L. Schleich**. Mit 33 Abbildungen im Text. Fünfte, verbesserte und vermehrte Auflage. 1906. Preis M. 6,—; in Leinwand gebunden M. 7,20.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Neue Methoden der Wundheilung. Ihre Bedingungen und Vereinfachung für die Praxis. Von Professor Dr. **C. L. Schleich.** Zweite, verbesserte Auflage. 1899. Preis M. 7,—, in Leinwand gebunden M. 8,20.

Die Selbstnarkose der Verwundeten in Krieg und Frieden. Ein humaner Vorschlag. Von Professor Dr. **C. L. Schleich.** 1906. Preis M. 0,80.

VIII. Geburtshilfe und Gynäkologie.

Das Kochsche Tuberkulin in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Von Privatdozent Dr. **R. Birnbaum** in Göttingen. 1907. Preis M. 3,—.

Hebammen-Lehrbuch. Herausgegeben im Auftrage des Königl. Preussischen Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinal-Angelegenheiten. Ausgabe 1905. Mit zahlreichen Abbildungen im Text.

In Leinwand gebunden Preis M. 3,—.

In Halbleder gebunden Preis M. 3,50.

Lehrbuch der Geburtshilfe. Von Geh. Med.-Rat Professor Dr. **Max Runge** in Göttingen. Mit zahlreichen Textabbildungen. Siebente Auflage. 1903. In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Lehrbuch der Gynäkologie. Von Geh. Med.-Rat Professor Dr. **Max Runge** in Göttingen. Dritte Auflage. Mit zahlreichen Abbildungen im Text. 1907. In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Das Weib in seiner geschlechtlichen Eigenart. Nach einem in Göttingen gehaltenen Vortrag von Geh. Med.-Rat Professor Dr. **Max Runge** in Göttingen. Fünfte Auflage. 1904. Preis M. 1,—.

Der Krebs der Gebärmutter. Ein Mahnwort an die Frauenwelt. Nach einem in Göttingen gehaltenen Vortrage von Geh. Med.-Rat Professor Dr. **Max Runge** in Göttingen. 1905. Preis M. 0,50.

Geburtshilfe und Gynäkologie bei Aëtios von Amida. (Buch 16 der Sammlung.) Ein Lehrbuch aus der Mitte des 6. Jahrhunderts n. Chr. nach den Codices in der Kgl. Bibliothek zu Berlin (besonders den Sammlungen C. Weigels) zum ersten Male ins Deutsche übersetzt von Dr. med. **Max Wegscheider**, Frauenarzt in Berlin. 1901. Preis M. 3,—.

Die Ursachen des Kindbettfiebers und ihre Entdeckung durch J. Ph. Semmelweis. Einem allgemein gebildeten Leserkreise geschildert. Von Professor Dr. **Theodor Wyder** in Zürich. 1906. Preis M. 1,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

IX. Hilfswissenschaften.

Chemiker-Kalender. Ein Hilfsbuch für Chemiker, Physiker, Mineralogen, Industrielle, Pharmazeuten, Hüttenmänner etc. Von Professor Dr. **Rudolf Biedermann**. In zwei Teilen.

I. Teil in Leinwandband, II. Teil (Beilage) geheftet; Preis zusammen M. 4,—.

I. Teil in Lederband, II. Teil (Beilage) geheftet; Preis zusammen M. 4,50.

Die beiden Teile werden einzeln nicht abgegeben.

Das Mikroskop und seine Anwendung. Handbuch der praktischen Mikroskopie und Anleitung zu mikroskopischen Untersuchungen. Von Dr. **Hermann Hager**. Nach dem Tode des Verfassers vollständig umgearbeitet und in Gemeinschaft mit Dr. O. Appel, Dr. G. Brandes, Dr. Th. Lochte neu herausgegeben von Dr. **Carl Mez**, Professor der Botanik an der Universität Halle. Zehnte, stark vermehrte Auflage. Mit 463 Textfiguren. 1908.

In Leinwand gebunden Preis M. 10,—.

Landolt und Börnstein, Physikalisch-chemische Tabellen. Dritte, umgearbeitete und vermehrte Auflage. Unter Mitwirkung zahlreicher Fachmänner und mit Unterstützung der Kgl. Preußischen Akademie der Wissenschaften herausgegeben von Professor Dr. **R. Börnstein** und Professor Dr. **W. Meyerhoffer** in Berlin. 1905. In Moleskin gebunden Preis M. 36,—

Höhere Mathematik für Studierende der Chemie und Physik und verwandter Wissensgebiete. Von **J. W. Mellor**. In freier Bearbeitung der zweiten englischen Ausgabe herausgegeben von Dr. **Alfred Wogrinz** und Dr. **Arthur Szarvassl**. Mit 109 Textfiguren. 1906. Preis M. 8,—

Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen. Von Professor Dr. **Hans Meyer** in Prag. Mit 164 Textfiguren. 1903.

Preis M. 16,—; in Leinwand gebunden M. 18,—.

Anleitung zur quantitativen Bestimmung der organischen Atomgruppen.

Von Professor Dr. **Hans Meyer** in Prag. Zweite, vermehrte und umgearbeitete Auflage. Mit Textfiguren. 1904. Gebunden Preis M. 5,—.

Die physikalischen und chemischen Methoden der quantitativen Bestimmung organischer Verbindungen. Von Privatdozent Dr. **Wilhelm Vaubel** in Darmstadt. Zwei Bände. Mit Textfiguren. 1902.

Preis M. 24,—; in Leinwand gebunden M. 26.40.

X. Varia.

Anleitung zur Gesundheitspflege auf Kauffahrteischiffen. Auf Veranlassung des Staatssekretärs des Innern bearbeitet im Kaiserlichen Gesundheitsamte. Vierte, abgeänderte Ausgabe. 1906. Preis M. 1,25.

Kartoniert M. 1,40, in Leinwand gebunden M. 1,75.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

- Hygienisches Taschenbuch** für Medizinal- und Verwaltungsbeamte, Ärzte, Techniker und Schulmänner. Von Professor Dr. **Erwin von Esmarch** in Göttingen. Dritte, vermehrte und verbesserte Auflage. 1902.
In Leinwand gebunden Preis M. 4,—.
- Hygienische Winke für Wohnungsuchende.** Von Professor Dr. **Erwin von Esmarch** in Göttingen. 1897. Preis M. 1,—.
- Gesundheitsbüchlein.** Gemeinfaßliche Anleitung zur Gesundheitspflege. Bearbeitet im Kaiserlichen Gesundheitsamt. Mit Abbildungen im Text und 3 farbigen Tafeln. Zwölfte, unveränderte Ausgabe. 1906.
Kartonierte Preis M. 1,—.
In Leinwand gebunden Preis M. 1,25.
- Handbuch der Krankenanstalten in Preußen 1906.** Im Auftrage Seiner Exzellenz des Herrn Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinalangelegenheiten herausgegeben von der Medizinal-Abteilung des Ministeriums. 1907. Preis M. 15,—, in Leinwand gebunden M. 16,50.
- Krankenpflege.** Handbuch für Krankenpflegerinnen und Familien. Von Dr. **Julius Lazarus**, Königl. Preuß. Sanitätsrat in Berlin. Mit zahlreichen Abbildungen. 1897. In Leinwand gebunden Preis M. 4,—.

Merkblätter des Kaiserlichen Gesundheitsamtes.

- Alkohol-Merkblatt.** — **Cholera-Merkblatt.** — **Diphtherie-Merkblatt.**
— **Ruhr-Merkblatt.** — **Typhus-Merkblatt.** — **Tuberkulose-Merkblatt.** — **Bandwurm- und Trichinen-Merkblatt.** — **Blei-Merkblatt.**
— **Dasselfliegen-Merkblatt.** — **Merkblatt für Chromgerbereien.** — **Merkblatt für Feilenhauer.** — **Schleifer-Merkblatt.** Preis dieser Merkblätter je 5 Pf.; 100 Exemplare eines Merkblattes M. 3,—; 1000 Exemplare M. 25,—. Das Porto beträgt für: 1—4 Exemplare 5 Pf., 13 Exemplare 10 Pf., 27 Exemplare 20 Pf., 56 Exemplare 30 Pf., 275 Exemplare (Postpaket) 50 Pf. Plakatausgabe des Alkohol- und des Tuberkulose-Merkblattes: 100 Exemplare M. 6,—; 1000 Exemplare M. 50,—.
- Milch-Merkblatt.** Mit einer Tafel in farbiger Ausführung. — **Milch-Merkblatt.** — **Saustier-Schmarozer-Merkblatt.** Preis dieser Merkblätter je 10 Pf. (einschl. Porto und Verpackung je 15 Pf.); 50 Exemplare eines Merkblattes M. 4,—; 100 Expl. M. 7,—; 1000 Exemplare M. 60,—. Das Porto beträgt für: 1—3 Exemplare 5 Pf.; 10 Exemplare 10 Pf., 23 Exemplare 20 Pf., 50 Exemplare 30 Pf., 250 Exemplare (Postpaket) 50 Pf.
- Pflege und Ernährung des Säuglings.** Ein Leitfadens für Pflegerinnen. Von Dr. **M. Pescatore**, Kinderarzt in Charlottenburg. 1906. Kartonierte Preis M. 1,—.
- Vorposten der Gesundheitspflege.** Von Dr. **L. Sonderegger**. Nach dem Tode des Verfassers durchgesehen und ergänzt von Dr. **E. Haffter**. 1901.
Preis M. 6,—; in Leinwand gebunden M. 7,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Therapeutische Monatshefte.

Unter ständiger Mitwirkung von

Professor Dr. **H. Albers-Schönberg** - Hamburg, Professor Dr. **E. Albrecht** - Frankfurt a. M., Privatdozent Dr. **C. Arnd**-Berlin, Professor Dr. **L. Asher**-Bern, Dr. **G. v. Bergmann**-Berlin, Professor Dr. **O. Binswanger**-Jena, Privatdozent Dr. **R. Birnbaum**-Göttingen, Dr. **Th. Brugsch** - Berlin, Privatdozent Dr. **R. Cassirer** - Berlin, Oberarzt Dr. **H. Curschmann**-Mainz, Professor Dr. **A. Czerny**-Breslau, Professor Dr. **E. S. Faust**-Würzburg, Professor Dr. **H. Finkelstein**-Berlin, Professor Dr. **A. Fränkel**-Berlin, Dr. **Alb. Fraenkel**-Badenweiler, Professor Dr. **B. Galli-Valerio**-Lausanne, Professor Dr. **P. Gerber**-Königsberg i. Pr., Professor Dr. **A. Goldscheider**-Berlin, Professor Dr. **R. Gottlieb**-Heidelberg, Professor Dr. **E. Grawitz**-Berlin, Professor Dr. **B. Heine**-Königsberg i. Pr., Professor Dr. **O. Heubner**-Berlin, Privatdozent Dr. **W. Heubner**-Berlin, Professor Dr. **O. Hildebrand**-Berlin, Professor Dr. **W. His**-Berlin, Professor Dr. **A. Hoche**-Freiburg i. Br., Professor Dr. **Erich Hoffmann**-Berlin, Professor Dr. **J. Jadassohn**-Bern, Professor Dr. **G. Joachimsthal**-Berlin, Professor Dr. **R. Klapp**-Berlin, Professor Dr. **F. Kraus**-Berlin, Privatdozent Dr. **M. Lewandowsky**-Berlin, Professor Dr. **E. Lexer**-Königsberg i. Pr., Professor Dr. **H. Liepmann**-Berlin, Privatdozent Dr. **W. Liepmann**-Berlin, Professor Dr. **H. Lüthje**-Frankfurt a. M., Dr. **Th. A. Maaß**-Berlin, Professor Dr. **R. Magnus**-Heidelberg, Professor Dr. **A. Magnus-Levy**-Berlin, Privatdozent Dr. **Erich Meyer**-München, Professor Dr. **L. Michaelis**-Berlin, Professor Dr. **O. Minkowski**-Greifswald, Professor Dr. **L. Mohr**-Halle, Professor Dr. **J. Morgenroth**-Berlin, Professor Dr. **Otfried Müller**-Tübingen, Privatdozent Dr. **H. Naegeli**-Akerblom-Genf, Professor Dr. **C. Neuberger**-Berlin, Professor Dr. **B. Nocht**-Hamburg, Professor Dr. **K. v. Noorden**-Wien, Professor Dr. **E. Payr**-Greifswald, Professor Dr. **F. Pels-Leusden**-Berlin, Dr. **Pick**-Königsberg i. Pr., Dr. **v. Pirquet**-Wien, Professor Dr. **J. Pohl**-Prag, Professor Dr. **W. Prausnitz**-Graz, Professor Dr. **Preysing**-Köln, Dr. **P. Reyher**-Berlin, Professor Dr. **P. F. Richter**-Berlin, Professor Dr. **A. v. Rosthorn**-Wien, Professor Dr. **C. Roux**-Lausanne, Professor Dr. **H. Sahli**-Bern, Professor Dr. **B. Salge**-Göttingen, Professor Dr. **A. Schittenhelm**-Erlangen, Professor Dr. **A. Siegrist**-Bern, Professor Dr. **R. Staehelin**-Berlin, Privatdozent Dr. **A. Steyrer**-Berlin, Professor Dr. **H. Strauß**-Berlin, Professor Dr. **C. Strzyzowski**-Lausanne, Professor Dr. **J. Veit**-Halle a. S., Professor Dr. **W. Zinn**-Berlin, Professor Dr. **O. Zuckerkandl**-Wien, Professor Dr. **P. Zweifel**-Leipzig

herausgegeben von

Professor Dr. **A. Langgaard**, Professor Dr. **S. Rabow**,
Privatdozent Dr. **L. Langstein**.

———— Jährlich Preis M. 12,—. —————

Probehefte stehen jederzeit unentgeltlich zur Verfügung.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Biochemische Zeitschrift.

Herausgegeben von

E. Buchner-Berlin, P. Ehrlich-Frankfurt a. M., C. von Noorden-Wien,
E. Salkowski-Berlin, N. Zuntz-Berlin

unter Mitwirkung von

L. Asher-Bern, J. Bang-Lund, G. Bertrand-Paris, A. Bickel-Berlin, F. Bottazzi-Neapel, F. Blumenthal-Berlin, Chr. Bohr-Kopenhagen, A. Durig-Wien, F. Ehrlich-Berlin, G. Embden-Frankfurt a. M., S. Flexner-New York, S. Fränkel-Wien, E. Freund-Wien, G. Galeotti-Neapel, H. J. Hamburger-Groningen, A. Heffter-Berlin, M. Jacoby-Heidelberg, R. Kobert-Rostock, M. Kumagawa-Tokio, F. Landolf-Buenos-Aires, L. Langstein-Berlin, P. A. Levene-New York, L. von Liebermann-Budapest, J. Loeb-Berkeley, A. Loewy-Berlin, A. Magnus-Levy-Berlin, J. A. Mandel-New York, L. Marchlewski-Krakau, P. Mayer-Karlsbad, L. Michaelis-Berlin, J. Morgenroth-Berlin, W. Nernst-Berlin, R. Pfeiffer-Königsberg, Ch. Porcher-Lyon, F. Roehmann-Breslau, S. Salaskin-St. Petersburg, N. Sieber-St. Petersburg, M. Siegfried-Leipzig, Zd. H. Skraup-Wien, S. P. L. Sørensen-Kopenhagen, E. H. Starling-London, F. Tangl-Budapest, H. v. Tappeiner-München, H. Thoms-Berlin, J. Traube-Charlottenburg, A. J. J. Vandevelde-Gent, A. Wohl-Danzig, J. Wohlgemuth-Berlin.

Redigiert von C. Neuberg-Berlin.

Die Zeitschrift erscheint in zwanglosen Heften, die in kurzer Folge, möglichst monatlich, zur Ausgabe gelangen und in Bänden von etwa 36 Bogen vereinigt werden. Der Preis eines jeden Bandes beträgt M. 12,—.

Inhalt des VIII. Bandes.

Aron, H. und R. Sebauer. Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus.

Franzen, H. und G. Braun. Über die Vergärung der Ameisensäure durch *Proteus vulgaris*.

Jacoby, M. Zur Kenntnis der Fermente und Antifermente. VI.

Kyes, P. Bemerkungen über die Lecithidbildung.

Trappeiner, H. v., nach Versuchen von **M. Kurzmänn** und **Fr. Locher** mitgeteilt. Über die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Hefe und Hefepresssaft

Jamada, K. und A. Jodlbauer. Die Wirkung des Lichtes auf Peroxydase und ihre Sensibilisierung durch fluoreszierende Stoffe.

Zeller, M. und A. Jodlbauer. Die Sensibilisierung der Katalase.

Grosser, P. Über das Verhalten des Chinins im Organismus.

Pringsheim, H. Der Einfluß der chemischen Konstitutionen der Stickstoffnahrung auf die Gärfähigkeit und die Wachstumsenergie verschiedener Pilze. II.

Pringsheim, H. Über die Fuselölbildung durch verschiedene Pilze.

Loewy, A., Ch. G. L. Wolf u. E. Osterberg. Weitere Untersuchungen über die Wirkung der Blausäure auf den Eiweißzerfall.

Felgi, J. u. A. Rolletti. Zur Biochemie der Kolloide.

La Franca, S. Gasstoffwechsel bei urämischen Hunden.

Mayer, P. Zur Chemie des Lecithins.

Steenma, F. A. Die Farbenreaktionen in der Biochemie. I.

— Notiz zum Nachweis des Gallenfarbstoffes.

Steenma, F. A. Zum Nachweis der freien Salzsäure im Mageninhalt.

Kumagawa, M. und K. Suto. Ein neues Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Fettes und der unverseifbaren Substanzen in tierischem Material nebst der Kritik einiger gebräuchlichen Methoden.

Inaba, R. Über die Fettbestimmungen der Faeces und einiger Nahrungsmittel nach der neuen Methode von **Kumagawa-Suto**.

Michaelis, F. und P. Rona. Untersuchungen über den Blutzucker. II.

Abderhalden, E. Zur Frage des Albumosegehaltes des Blutes und speziell des Plasmas.

Fuld, E. und J. Wohlgemuth. Bemerkungen zu der Arbeit von **Fräulein Dr. Bianca Bienenfeld**: „Das Verhalten der Frauenmilch zu Lab und Säure“.

Morgenroth, J. und R. Kaya. Über eine komplexerzstörende Wirkung des Kobragiftes.

Neuberg, C. Enzymatische Umwandlung von Adrenalin.

Pincussohn, L. Beeinflussung von Fermenten durch Kolloide. I.

Ehrlich, F. und A. Wendel. Zur Kenntnis der Leucinfraktion des Eiweißes.

Ehrlich, F. (Mitbearbeitet von **A. Wendel**.) Über die Spaltung racemischer Aminosäuren mittels Hefe.

Felgi, J. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Arzneimitteln auf die Magensaftsekretion. III.

Buchner, E. und F. Klätte. Über das Ko-Enzym des Hefepresssaftes.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.

Veröffentlichungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes.

Dieselben kommen jeden Mittwoch zur Ausgabe und enthalten im wesentlichen:

Nachrichten über den Gesundheitszustand und den Gang der Seuchen, sowie über zeitweilige Maßregeln zur Abwehr und Unterdrückung von Seuchen. — Meteorologische Notizen. — **Medizinal-Gesetzgebung und allgemeine Verwaltungsanordnungen auf dem Gebiete des Sanitäts- und Veterinärwesens.** — **Rechtsprechung.** — **Notizen über Kongresse, Verhandlungen gesetzgebender Körperschaften etc.** — **Vermischtes.** — **Verzeichnis der für die Bibliothek des Kaiserlichen Gesundheitsamtes eingegangenen Geschenke.**

Abonnements werden zum Preise von M. 6.25 halbjährlich von allen Postanstalten und Buchhandlungen, sowie von der Verlagsbuchhandlung ausgeführt.

Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte.

Beihefte zu den „Veröffentlichungen des Kaiserlichen Gesundheitsamtes“.

Die größeren wissenschaftlichen Arbeiten etc. aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte erscheinen unter obigem Titel in zwanglosen Heften, welche zu Bänden von 40–50 Bogen vereinigt werden. — Die Abonnenten der „Veröffentlichungen“ können diese „Arbeiten“ zu einem um 20% ermäßigten Preise beziehen. Erschienen sind bis Anfang 1908 27 Bände.

Ausführliche Inhaltsverzeichnisse stehen Interessenten zur Verfügung.

Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte.

1. Heft. **Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft.** I. Von Reg.-Rat Prof. Dr. H. Kossel, Stabsarzt Dr. A. Weber und Oberveterinär Dr. Heuß. Mit 4 Kurventafeln. — **Die Hühnertuberkulose, ihre Beziehungen zur Säugetiertuberkulose und ihre Übertragung auf Versuchstiere mit besonderer Berücksichtigung der Fütterungstuberkulose.** Von Stabsarzt Dr. A. Weber und Oberarzt Dr. H. Bofinger. Mit 1 Tafel. 1904. Preis M. 4,—.
2. Heft. **Deutsche Heilstätten für Lungenkranke.** Geschichtliche und statistische Mitteilungen. I. Berichterstatter Dr. Hamel. Mit 12 Tafeln. 1904. Preis M. 8,—.
3. Heft. **Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft.** II. Von Reg.-Rat Prof. Dr. H. Kossel, Reg.-Rat Dr. A. Weber und Oberveterinär Dr. Heuß. — **Die Kaltblütertuberkulose.** Von Reg.-Rat Dr. A. Weber und Dr. M. Taute. — **Zur Frage der säurefesten Bazillen.** Von Reg.-Rat Prof. Dr. M. Beck. Mit 6 Tafeln. 1905. Preis M. 11,—.
4. Heft. **Deutsche Heilstätten für Lungenkranke.** Geschichtliche und statistische Mitteilungen. II. Berichterstatter Dr. Hamel. Mit 5 Tafeln. 1905. Preis M. 12,—.
5. Heft. **Deutsche Heilstätten für Lungenkranke.** Geschichtliche und statistische Mitteilungen. III. Berichterstatter Dr. Hamel, Regierungsrat im Kaiserlichen Gesundheitsamte. Mit 7 Tafeln. 1906. Preis M. 18,—.
6. Heft. **Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft.** III. Vorwort von Reg.-Rat Dr. A. Weber. — **Weitere Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft mit besonderer Berücksichtigung der primären Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose.** Von Reg.-Rat Dr. A. Weber und Oberarzt Dr. M. Taute. — **Weitere Passagenversuche mit Bazillen des Typus humanus.** Von Reg.-Rat Dr. A. Weber. — **Untersuchungen über chirurgische Tuberkulosen.** Von Dr. F. Oehlecker. Mit einer Tafel. — **Fütterungsversuche mit Hühnertuberkelbazillen an Schweinen und einem Fohlen.** Von Dr. C. Titze. 1907. Preis M. 9,—.
7. Heft. **Die Immunisierung der Rinder gegen Tuberkulose.** I. Von Reg.-Rat Dr. A. Weber und Dr. Titze. — **Über die Verbreitung der Tuberkulose im Tierexperiment mit besonderer Berücksichtigung des Weges nach den Bronchialdrüsen.** Von Dr. Oehlecker. — **Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbazillen in Drüsen und Tonsillen von Rindern, welche sich bei der Obduktion als frei von Tuberkulose erwiesen hatten.** Von Reg.-Rat Dr. A. Weber und Prof. Dr. A. Baginsky. 1907. Preis M. 4,—.

Zu beziehen durch jede Buchhandlung.