

Jetzt Arrhythmia perpetua, Aszites, Oedeme neben typischen Symptomen des Hyperthyreoidismus. Serumkalk 12 mg%.

Wir halten den Wert von 12 mg%, besonders für eine 53jährige Patientin, für zu hoch. Die beiden vorstehenden Fälle zeigen also, was wir schon vorher betont haben, daß bei Hyperthyreoidismus niedrige Werte nicht obligatorisch vorkommen, wie Leicher annehmen wollte.

Fall 68. W. R., 39 Jahre. Tabes incipiens. Kräftiger Patient. Pupillen- und Patellarreflexe fehlen. Romberg schwach positiv. Liquor: Druck erhöht; leichte Zellvermehrung.

Der Wert von 12 mg steht an der oberen Grenze der Norm und paßt nach unserem Dafürhalten zu dem klinischen Befund einer beginnenden Tabes. Man vergleiche hierzu den bedeutend schwereren Fall Nr. 15.

Zusammenfassung. Aus dieser Uebersicht von Fällen abweichenden Verhaltens des Kalkspiegels ergibt sich, daß trotz der großen Konstanz des Kalkwertes solche Fälle doch häufiger gefunden werden, als man glaubt. Voraussetzung ist allerdings die Beobachtung an einem klinischen Material, in dem schwere Fälle die überwiegende Mehrzahl bilden, oder an dem Material großstädtischer Polikliniken, deren Besucher zum großen Teil in ihrer Konstitution und in ihrem Ernährungszustand die schweren Schädigungen des Großstadtlebens aufzuweisen haben.

Den positiven Beweis dafür, daß es sich in den erwähnten Fällen tatsächlich um pathologische Abweichungen handelte, daß also der von uns aufgestellte Wert von 11 mg% die Norm darstellt, erblicken wir in den zahlreichen Fällen, die diesen letzteren Wert aufwiesen und in denen keine ernstlichen Erkrankungen vorlagen oder wenigstens nicht solche, von denen man irgendeinen Einfluß auf den Kalkspiegel erwarten konnte. Besonders instruktiv waren auch die normalen Kalkbefunde bei den Patienten, die mehr aus Vorsicht und Aengstlichkeit sich poliklinisch untersuchen ließen, ohne daß irgendeine Erkrankung festgestellt wurde.

Wir halten uns also für berechtigt, die von uns als Abweichungen von der Norm mitgeteilten Fälle tatsächlich als pathologisch hinzustellen.

In der Kinderheilkunde ist der Kalkspiegel besonders bei Rachitis und Tetanie bereits eingehend studiert worden. Was aber die einzelnen Krankheitsgruppen bei Erwachsenen betrifft, so befinden wir uns hinsichtlich ihres Einflusses auf den Kalkspiegel (oder auch des umgekehrten Einflusses) gegenwärtig noch ganz im Anfang der Erkenntnis, was wir ausdrücklich betonen wollen. Zu den von uns notierten Abweichungen können wir aus der Literatur nur noch folgende Beobachtungen hinzufügen. Billigheimer (7) erwähnt in seiner Arbeit 8 Fälle mit herabgesetztem Kalkwert, darunter 3 Asthmatiker und 1 Astheniker, und 2 Fälle mit übernormalen Werten bei 2 vegetativ Stigmatisierten, von denen der eine in die Gruppe der Basedowiden gehörte. Leicher registriert herabgesetzten Kalkwert bei Otosklerose, bei Tetanie der Erwachsenen, bei Morbus Basedow und erhöhten Wert in 1 Falle von Myxoedem und in 2 Fällen von Dystrophia adiposo-genitalis. Kehrer (14) gibt herabgesetzten Kalkwert bei chronischer Nephritis und bei Eklampsie an¹⁾. Angesichts dieses spärlichen Materials können wir im Augenblick — vielleicht mit Ausnahme des Asthmas — noch keine Krankheitsgruppe hinsichtlich ihres Kalkspiegels als mit unbestreitbarer Sicherheit geklärt betrachten. Es bedarf dazu der Analysen einer ganzen Anzahl von Fällen mit gleicher klinischer Diagnose.

Wir haben mit unseren Untersuchungen — neben der Aufstellung des Normalwertes — eine erste klinische Uebersicht und allgemeine Orientierung über den Kalkspiegel bei den verschiedensten Erkrankungen geben wollen. Die nächste Aufgabe wäre nunmehr, die Analysen gleichartiger Fälle zu sammeln und zusammenzustellen, also die Forschungsarbeit in zahlreiche Einzelforschungen aufzulösen.

Diese Aufgabe ist teilweise bereits in Angriff genommen. O. Lubowski wird auf unsere Veranlassung demnächst über den Kalkspiegel bei Asthenie berichten, der im wesentlichen Neigung zur Herabsetzung aufweist. An derselben Klinik wird das Thema des Zusammenhanges zwischen Schilddrüsenfunktion und Kalkspiegel bearbeitet, um die Hypothese der Erniedrigung des Kalkspiegels bei Hyperfunktion und der Erhöhung desselben bei Hypofunktion (Leicher) nachzuprüfen.

Von der Asthenie, den Erkrankungen der Schilddrüse und dem Morbus Bechterew abgesehen, ergeben sich aus unserer Uebersicht zahlreiche weitere Anregungen für das Studium des Kalkspiegels bei einzelnen Krankheiten. Es kommen besonders in Frage: Neurasthenie, Herzneurosen, Tabes, Chorea und chronische Darmleiden, wo wir eine Erhöhung annehmen; andererseits Vagotonien, Ulcus ventriculi, Epilepsie, Eklampsie, Skorbut, kachektische Zustände, wo wir eine Verminderung vermuten, außerdem die von uns nicht berührte Osteomalazie.

Wir halten es für dringender, zunächst auf diese Weise rein klinisch-beobachtend vorzugehen, um erst später, auf Grund reichlicher klinischer Erfahrungen, die experimentelle Beeinflussbarkeit des Serumkalkspiegels zu studieren. Gelegentlich sind auch wir bereits experimentell vorgegangen. So haben wir in Gemeinschaft mit Kretschmer den Einfluß der therapeutischen Röntgenbestrahlung bei Kindern

mit Hilusdrüsentuberkulose — allerdings erst an einer kleinen Anzahl von Fällen — verfolgt und vorläufig gefunden, daß Kinder mit vorher normalem Kalkspiegel denselben auch nach der Bestrahlung behalten. Kinder mit abnorm hohem Kalkspiegel, den wir nicht etwa als Zeichen der Gesundheit, sondern als Zeichen eines trägen, krankhaft verlangsamt Stoffwechsels deuten, zeigten entsprechend der stimulierenden Wirkung der Röntgenbestrahlung eine Senkung des Kalkspiegels bis zur Norm. Die Röntgenbestrahlung vermag also Ähnliches zu leisten, was nach Stheeman (5) der Phosphorlebertran leistet: sie setzt den scheinbar übernormalen Kalkspiegel auf sein wahres Maß herab, und zwar nicht zum Schaden, sondern zum Nutzen der Kinder. Ein Fall mit abnorm niedrigem Kalkspiegel ist bisher noch nicht zur Bestrahlung gekommen.

Erst wenn der Serumkalkspiegel klinisch und experimentell-pharmakologisch durchforscht ist, wird man mit Erfolg an die Frage des Mechanismus herangehen können, nach dem sich Kalkspiegel und Konstitution bzw. Krankheit gegenseitig beeinflussen. Stheeman (5) versucht schon jetzt, die kausalen Zusammenhänge zwischen klinischen Vorgängen — wie z. B. mangelhafter oder gesteigerter Adsorption des Kalks oder pathologischer Ausschwemmung aus dem Knochen-system usw. — und den grob nachweisbaren Bewegungen des Kalkspiegels aufzuklären. Den feineren Zusammenhang der Kalziumionkonzentration mit der Konzentration der anderen Ionen im Blute versucht nach den Gesetzen der modernen Kolloidchemie György (23) darzulegen. Wir selbst möchten uns vorläufig aller kausalen oder ätiologischen Hypothesen enthalten und beschränken uns auf die kurzen Bemerkungen, die wir den einzelnen Fällen beigefügt haben.

Nur eine physiologische Erklärung scheint uns nach den Befunden von Zondek (20) und Billigheimer (7) so naheliegend, daß wir sie hier vorschlagen möchten. Nach Billigheimer bewirkt Reizung des Sympathikus durch Adrenalininjektion eine vorübergehende Senkung des Kalkspiegels. Gleichzeitig soll aber geringgradige Kalziumentziehung nach Loewi die elektrische Erregbarkeit des Vagus erhöhen. Aus der Kombination dieser beiden Tatsachen möchten wir die Vorstellung ableiten, daß normalerweise die Kalziumionkonzentration im Serum dazu dient, die Korrelation zwischen Sympathikus und Vagus zu vermitteln. Sobald der Sympathikus in starke Reizung versetzt ist, bewirkt er durch Ionenverschiebung Herabsetzung der Kalziumionkonzentration im Serum und steigert dadurch die Erregbarkeit seines Antagonisten, sodaß dieser beim leisesten Impuls instande ist, der übermäßigen, einseitigen Wirkung des Sympathikus seinerseits entgegenzuwirken. Auf dieser Koppelung zweier Antagonisten beruht die für den gesunden Menschen notwendige Erregungshemmung und Stabilität im vegetativen Nervensystem. Aus der Vorstellung der gegenseitigen Abhängigkeit voneinander folgt, daß im Falle einer Gleichgewichtsstörung in diesem System mit Überwiegen des einen oder anderen Nerven — Sympathikotonie oder Vagotonie — stets auch der andere Teil reaktiv mitbetroffen sein muß. Es läßt sich z. B. kein Sympathikotoniker denken, der nicht zeitweise vagotonische Züge aufwiese. Das stimmt mit der klinischen Beobachtung überein²⁾.

Billigheimer (7) fand nach Vagusreizung durch Pilokarpin-injektion Erhöhung der Blutzuckerwerte, also eine Sympathikuswirkung. Sie war noch nachweisbar, wenn die durch das Pilokarpin eventuell bewirkte Bluteindickung längst abgeklungen war. Wir möchten dies ebenfalls als eine Reaktion des Sympathikus nach Reizung seines Antagonisten auffassen, zu der er durch das Gesetz der Korrelation gezwungen wird.

1. Biochem. Zschr. 1919 S. 176, 186. — 2. D. Arch. f. klin. M. 1918, 125 S. 169. — 3. Arch. f. Kindh. 1922, 70 S. 170. — 4. Zschr. f. Kindh. 1922, 32 S. 215. — 5. Jb. f. Kindh. 1921 94 S. 27. — 6. Zitiert nach Stheeman. — 7. Kl. W. 1922 Nr. 6 S. 255. — 8. D. Arch. f. klin. M. 1922, 141 H. 1/2. — 9. D. m. W. 1921 Nr. 43. — 10. Journal of biol. chem. 1920, 41 Nr. 3; Kongr. zbl. f. inn. M. 14 S. 130. — 11. Jb. f. Kindh. 1921, 41 H. 6. — 12. Jb. f. Kindh. 1920, 42 S. 256-288. — 13. Am. Journ. of dis. of children 1917, 13 S. 236; Referat in der Mschr. f. Kindh. 20 H. 1-3 S. 183. — 14. Arch. f. Gynäk. 1920, 112. — 15. Zschr. f. physiol. Chem. 1918, 101 S. 212. — 16. Journ. of biol. chem. 1921, 46 Nr. 1 S. 223; Kongr. zbl. f. inn. M. 1921, 20 S. 158 (Referat). — 17. Zschr. f. Urol. 1922 H. 7 S. 321. — 18. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 94 H. 3-6 S. 222. — 19. D. m. W. 1920 Nr. 46 S. 201. — 20. D. m. W. 1921 S. 50; Kl. W. 1923 S. 382. — 21. Pflüg. Arch. 1921, 189 H. 1-3. — 22. Kl. W. 1923 Nr. 2 S. 78. — 23. Kl. W. 1922 Nr. 78; Jb. f. Kindh. 99 H. 1 und andere Arbeiten. — 24. Kl. W. 1922 Nr. 44. — 25. M. m. W. 1923 Nr. 13 S. 398.

Aus der II. Inneren und der Physiologisch-chemischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Friedrichshain in Berlin.

Ueber Hämoklasie und Kolloidoklasie³⁾.

Von Lucie Adelsberger und Hans Rosenberg.

Wenn wir es unternehmen, die Frage der Hämoklasie erneut zur Sprache zu bringen, so beabsichtigen wir nicht, lediglich dem bekannten Syndrom ein neues Symptom anzufügen oder die Statistik der positiven und negativen Fälle bei der Widalschen Funktionsprüfung der Leber zu bereichern. Wir sind vielmehr bestrebt, den

¹⁾ Nach klinischen Erfahrungen betont auch Schliack (25) die gegenseitige Abhängigkeit von Sympathikus und Vagus, stets im Sinne der gleichgerichteten Reaktion; sodaß z. B. Herabsetzung des Vagotonus auch Herabsetzung des Sympathikotonus nachschiebt. — ²⁾ Nach einem im Verein für Innere Medizin in Berlin am 5. III. 1923 gehaltenen Vortrage.

¹⁾ Zondek, Petow und Siebert (24) berichten über Hypokalzämie bei schweren Funktionsstörungen der Nieren.

pathophysiologischen Mechanismus des Vorgangs einer Klärung näherzubringen.

Die hämoklasische Krise ist — was besonders in der französischen Literatur eine große Rolle spielt und kürzlich von Widal und seinen Mitarbeitern¹⁾ erneut hervorgehoben wurde — ein Erscheinungskomplex, der sich durchaus nicht auf das Gebiet der Leberinsuffizienz beschränkt, sondern eine allgemeine Reaktionsform des Organismus auf gewisse Reize darstellt.

Der Begriff der Hämoklasie ist ursprünglich aus den bekannten Grunderscheinungen der Anaphylaxie entwickelt worden. Die Hämoklasie wurde später als Ausdruck eines Peptonshocks durch Produkte der Eiweißverdauung bei schädhaftem Leberfilter angesehen und zum Bilde der digestiven Krise erweitert.

Wir rekapitulieren in Kürze die besonders von Widal und seinen Schülern geschaffene Symptomatik: 1. Sinken des arteriellen Blutdrucks; 2. Leukopenie mit Umkehr der Leukozytenformel (eventuell Eosinophilie); 3. Abfall der Thrombozytenzahl; 4. Störungen der Blutgerinnung, und zwar meist Beschleunigung (bei verminderter Retraktivität und vermehrter Fibrinolyse des Blutkuchens); 5. Hellerwerden des venösen Blutes; 6. Abnahme des Brechungsvermögens des Bluteserums.

Widal betrachtet die Gesamtheit dieser Vorgänge als abhängig von einer Veränderung des kolloiden Gleichgewichts des Blutes — Kolloidoklasie genannt —, welche sich sekundär auf die Zellen der Gewebe fortsetzen kann und bei höchster Steigerung das äußere Bild des anaphylaktischen Shocks in Erscheinung treten läßt. Demgemäß spricht Widal auch von digestiver Anaphylaxie.

Eigene frühere Erfahrungen über physikochemische Veränderungen des Blutes nach intravenöser Eiweißinjektion boten uns die Handhabe, nunmehr den Kolloidzustand des Blutes bei enteraler Proteinzufuhr nach denselben Gesichtspunkten zu untersuchen.

Unsere Fragestellung war zunächst: Werden nach enteraler Eiweißzufuhr im Blute Veränderungen nachweisbar, die denen nach parenteraler Einverleibung entsprechen? Besteht ein Unterschied in den Folgen der peroralen Eiweißzufuhr bei Lebergesunden und bei Leberkranken, und wie ist das Verhalten bei rektaler Gabe?

Wir benutzten die von uns früher angewandte Methodik und prüften die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, die Oberflächenspannung und die Fällbarkeit des Plasmas durch verdünnten Alkohol oder durch gesättigte Kochsalzlösung, wobei das Fibrinogen niedergeschlagen wird. Auf diese Weise hatten wir seinerzeit festgestellt, daß fast unmittelbar nach intravenöser Erstinjektion von Caseosan oder Ophthalmosan starke Senkungsbeschleunigung und Oberflächenspannungsabnahme einsetzt, der etwas später eine vermehrte Fällbarkeit des Zitratplasmas folgt. Bei Reinjektion am sensibilisierten Tier, kurz nach Beginn des anaphylaktischen Shocks, ist der Fibrinogenanteil des Zitratplasmas vermindert, die Blutkörperchensenkung bleibt unverändert oder wird sogar verlangsamt²⁾, auch 20 Minuten nach der Reinjektion ist eine Beschleunigung nicht nachweisbar. W. Löhr³⁾ fand im schweren Shock geradezu Hemmung der Sedimentierung der Erythrozyten⁴⁾.

Bei den jetzigen Versuchen erfolgten die Blutentnahmen vor und 20 sowie etwa 45 Minuten nach dem Trinken von 200 ccm Milch. Die Versuchspersonen waren nüchtern und lagen ruhig im Bett. In einigen Versuchen wurden vergleichend die Leukozyten gezählt. Klinisch Lebergesunde zeigten mit Ausnahme eines Falles von nephrosklerotischer Pseudourämie niemals eine über die Fehlergrenze hinausgehende Zunahme der Fällbarkeit oder Senkungsgeschwindigkeit und auch keine Abnahme der Oberflächenspannung. Im Gegensatz dazu entstand bei Leberkranken, und zwar bei Icterus catarrhalis, sekundär und tertiär syphilitischer Hepatitis, syphilitischer Zirrhose gelegentlich eine Verminderung der Oberflächenspannung, meist auch eine Zunahme der Fällbarkeit des Plasmas und mit einer Ausnahme stets eine Senkungsbeschleunigung. Die größte Regelmäßigkeit von diesen Reaktionen wies also die Sedimentierungsbeschleunigung der roten Blutkörperchen auf. Eine Bestätigung unserer Befunde sehen wir in einer soben erschienenen kurzen Mitteilung von Wiechmann und v. Schröder⁵⁾, die von häufiger Senkungsbeschleunigung nach Milchgenuß bei Leberkranken berichten.

Dieselben Veränderungen wie an Leberkranken ergaben sich bei Lebergesunden, wenn wir nach dem Vorgang von Meyer-Estorf⁶⁾ 200 ccm Milch per rectum einlaufen ließen. Besonders möchten wir hervorheben, daß in all diesen Fällen bei oraler Milchgabe keine Reaktion eingetreten war. Wir sehen wie Umber und Meyer-Estorf⁷⁾ hierin einen Beweis für die Bedeutung des Leberfilters.

Daß bei rektaler Milcheinführung tatsächlich anaphylaktisierende Eiweißkörper resorbiert werden und in den allgemeinen Kreislauf gelangen, konnten wir bei einem auf diese Weise präparierten Hunde nachweisen, der auf intravenöse Milchinjektion einen durch Blutdruck-

kurve und Blutveränderungen gesicherten leichten Shock erlitt; ein anderer ebenso vorbehandelter Hund reagierte nach mehrtägigem Intervall auf erneutes Milchklisma mit ausgesprochener Dyspnoe⁸⁾.

Positiv reagierten schließlich zwei Scharlachfälle am 9. bzw. 23. Tage der Erkrankung. Bei dem einen war das Exanthem sehr flüchtig gewesen und die Schuppung noch nicht eingetreten. Wir können somit die Beobachtungen, die Friedemann und Nubian⁹⁾ mit Hilfe der Leukozytenreaktion an Scharlachkranken erhoben haben, bestätigen und möchten mit ihnen auf die besondere diagnostische Bedeutung dieses Befundes hinweisen.

Es ergibt sich also, daß nach rektaler Zufuhr von Milch bei Gesunden und nach stomachaler Einverleibung bei Leberkranken dieselben Veränderungen in der Kolloidstruktur des Blutes auftreten wie nach der intravenösen Erstinjektion von Proteinen.

Wir können daraus schließen, daß es sich bei der digestiven Hämoklasie, entgegen der besonders in der französischen Literatur verbreiteten Annahme, nicht um eine echte Anaphylaxie handelt.

Andererseits bestehen Unterschiede gegenüber der Erstinjektion, da diese nicht zur Blutdrucksenkung und auch nicht zu länger anhaltender Leukopenie, sondern, wie fast allgemein angenommen wird, durch Knochenmarksreizung zur Leukozytose führt. Es erhebt sich also die Frage, worauf diese Abweichungen bei der digestiven Krise beruhen.

Die nächstliegende Erklärung scheint zu sein, daß die digestive Krise, entsprechend den grundlegenden Tierversuchen und der ursprünglichen Anschauung Widals, ein Peptonshock sei, denn in beiden erscheinen die Folgen einer Erstinjektion mit anaphylaxieähnlichen Symptomen vergesellschaftet.

Trotzdem ist diese Annahme nur bedingt richtig. Der klassische Shock bei intravenöser Peptoninjektion beruht nämlich auf einer Vergiftung mit großen Peptonosen, die zu einer Lähmung der vegetativen Nerven, sowohl der autonomen wie der sympathischen, führt. Demgegenüber befindet sich, wie zuerst Glaser¹⁰⁾ bewiesen hat, bei der digestiven Hämoklasie der Vagus in einem Reizzustand. Verabfolgt man nämlich vor der Milchgabe Atropin, so kommt der Leukozytensturz nicht zustande. E. F. Müller¹¹⁾ fand, daß auch die von ihm nach intrakutaner Injektion beobachtete Leukopenie auf vorhergehende Atropingabe ausblieb, und lehnt daher den Begriff der digestiven Hämoklasie überhaupt ab. Andererseits ist aus den Untersuchungen Storm van Leeuwens¹²⁾ bekannt, daß kleine Peptonosen nicht nur autonome, sondern auch sympathische Apparate für die spezifischen Pharmaka empfänglicher machen, und Döllken und Rosenbergs¹³⁾ konnten nachweisen, daß etwa 10–15 Minuten nach intravenöser Eiweißinjektion sowohl Sympathikus als auch Vagus für faradische Reize erregbarer werden. Zwischen Vagus und Sympathikus wird also das Gleichgewicht gestört in dem Sinne, daß beide Reizen leichter zugänglich sind und größere Ausschläge machen; dabei wird ein einseitiger Reizeffekt verzögert ausgeglichen, die Gegenregulation scheint also vermindert.

Gegenüber der allgemeinen Vagusreizung durch Pilokarpin, die gewöhnlich eine Leukozytose verursacht¹⁴⁾, liegt das unterscheidende Merkmal der digestiven Krise nach unserer Auffassung in dem besonderen Umstande, daß der Uebertritt von Eiweißabkömmlingen ins Blut bei der digestiven Krise während des Verdauungsvorganges erfolgt. Uebrigens hat schon Glaser auf die Bedeutung des Verdauungsaktes in diesem Zusammenhange hingewiesen.

Bei der normalen Verdauung findet nämlich ein adäquater Reiz statt, der auf reflektorischem Wege eine Erweiterung der Gefäße des Splanchnikusgebietes hervorruft. Trifft dieser Reiz auf einen übererregbaren Vagus, wie es bei Uebertritt ausreichender Proteinmengen ins Blut oder bei andersartigen Erregbarkeitssteigerungen der Fall ist, so werden die Bauchgefäße ausgiebiger erschlaffen und mehr Blut aufnehmen als in der Norm; bei dieser Stromverlangsamung wird die normale Leukozytose zur peripherischen Leukopenie umgewandelt¹⁵⁾, und der Blutdruck kann sinken.

Diese Bedingungen sind bei rektaler Eiweißzufuhr in der Norm, bei stomachaler dann verwirklicht, wenn die Leber oder ein parhepatisches Anastomosennetz¹⁶⁾ genügende Protein- bzw. Spaltproduktosen durchläßt oder der Bauchvagus aus anderen Ursachen, z. B. auch nach parenteraler Proteininjektion¹⁷⁾, übererregbar ist.

Bei der gewöhnlichen intravenösen Eiweißinjektion fehlt dagegen dieser Darmverdaunungsreflex auf den Vagus, daher auch die langdauernde Leukopenie. Diese tritt erst ein, wenn der Splanchnikus toxisch gelähmt wird, sei es durch entsprechende Peptonosen bei der Erstinjektion, sei es durch anaphylaktische Vorgänge bei der Reinjektion. Daß auch bei peroraler Zufuhr gelegentlich lähmende Mengen von peptonartigen Stoffen oder auch höher molekulare

¹⁾ F. Widal, P. Abrami et L. de Gennes, La Presse medicale 1922 S. 385. Vgl. auch F. Widal, P. Abrami et Et. Brissaud, Cpt. r. heb. des séances de l'acad. d. sc. 1921, 173 S. 207. Ber. ges. Physiol. 1921, 9 S. 461. — ²⁾ H. Rosenbergs und L. Adelsbergers, Zschr. f. Immunforsch. 1922, Orig. 34 S. 36. Unsere früheren Befunde haben wir inzwischen bestätigt und im dargelegten Sinne erweitern können. Vgl. H. de Waele, Arch. intern. de physiol. 1922, 18 S. 84. — ³⁾ D. m. W. 1922 S. 388; Mitt. Grenzgeb. 34 S. 229. — ⁴⁾ Unsere Versuchstiere zeigten leichte bis mittelschwere Shockerscheinungen. Die von W. Löhr am Tage nach dem Shock beobachtete starke Senkungsbeschleunigung dürfte auf gesteigertem Eiweißzerfall beruhen (siehe A. Gottschalk, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1923, 96 S. 260). — ⁵⁾ Kl. W. 1922 S. 261. — ⁶⁾ Kl. W. 1922 S. 890.

⁷⁾ Vgl. Shin Maie, Biochem. Zschr. 1922, 132 S. 311. Die Versuchshunde verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. M. Katzenstein (Berlin). — ⁸⁾ Kl. W. 1922 S. 1992. — ⁹⁾ M. Kl. 1922 S. 331, 462. — ¹⁰⁾ M. m. W. 1922 S. 1506. — ¹¹⁾ Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1920, 88 S. 304, ebenda S. 318. — ¹²⁾ Unveröffentlichte Versuche (im Erscheinen). — ¹³⁾ Vgl. z. B. H. Zuntz und R. Vogel, Zschr. f. d. ges. exper. M. 1922, 29 S. 159. — ¹⁴⁾ Wir nehmen also im Anschluß an Adelsberger (Zschr. f. Kinderh. 1921, 29 S. 156), V. Schilling (D. m. W. 1921 S. 1345) und Glaser (z. a. O.) in erster Linie eine Verteilungsleukopenie an, ohne die Möglichkeit eines S. 1321) hinweisen abzuwehnen. (Vgl. S. Seeliger und H. Gorke, Zschr. f. d. ges. exper. M. 1921, 24 S. 322.) — ¹⁵⁾ Vgl. H. M. Cohn, Kl. W. 1922 S. 2522. — ¹⁶⁾ F. Glaser, M. Kl. 1922 S. 688.

antigene Komplexe in die Zirkulation gelangen, ist selbstverständlich nicht auszuschließen, kann aber nicht als Regel gelten. Andererseits könnte eine sonst nicht zu Aeußerungen führende Eiweißmenge bei bereits vorhandener vegetativer Uebererregbarkeit sich klinisch manifestieren.

Aus diesen Darlegungen, bei denen wir uns das Eingehen auf weitere Einzelheiten versagen müssen, geht hervor, daß die Leukozytenreaktion infolge ihrer Abhängigkeit von vegetativ-nervösen Einflüssen nicht als sicheres Kennzeichen der echten Hämoklasie, die auf einer primären Störung des physiko-chemischen Gleichgewichts im Blute beruht, zu betrachten ist. Dasselbe trifft auf die Thrombozyten und die Blutdrucksenkung zu. Auch an der Aenderung der Serumkonzentration ist nach Dresel und Wollheim¹⁾ das vegetative Nervensystem beteiligt. Da die Gerinnungsstörungen, ganz abgesehen von der Beteiligung der Plättchen, schwankend und quantitativ zum Teil schwer faßbar sind, wäre es sehr wesentlich, über eine Reaktion zu verfügen, welche die Aenderungen der Kolloidstruktur möglichst unmittelbar, unabhängig vom vegetativen System und exakt anzuzeigen vermag.

Als eine solche Reaktion glauben wir die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ansprechen zu können. Die Senkungsgeschwindigkeit, die, wie fast allgemein angenommen wird, in der Hauptsache von der Anwesenheit bestimmter Eiweißstoffe, vor allem des Fibrinogens, im Blut abhängt (besonders Höber und seine Schule²⁾), ist, wie wir früher gezeigt haben, unmittelbar nach intravenöser Eiweißinjektion stark beschleunigt, während sich nach den Untersuchungen von Döllken und Rosenberg die Erregbarkeitssteigerung des vegetativen Nervensystems erst später allmählich entwickelt. Nach H. Löhns³⁾ Versuchen ist eine Stunde nach subkutaner Adrenalin- oder Pilokarpineinspritzung die Senkungsgeschwindigkeit unverändert.

Um die direkte Beteiligung des vegetativen Nervensystems am Senkungssphänomen beurteilen zu können, haben wir die Senkungsgeschwindigkeit vor, dann 3 sowie 20 Minuten nach intravenöser Gabe von Adrenalin und Pilokarpin bestimmt. Diese wurden in Dosen verabfolgt, die nach Angabe von Platz⁴⁾ auf Blutbild, Blutdruck und Blutkonzentration eine ausgesprochene Wirkung ausüben. Es zeigte sich, daß demgegenüber die Senkungsgeschwindigkeit innerhalb des genannten Zeitraums nicht verändert wurde.

Ebenso konnten wir im Anaphylaxieversuch keinen Einfluß einer vorhergehenden Atropininjektion auf die Senkungsverhältnisse feststellen.

Wir folgern daher, daß die Senkungsgeschwindigkeit durch spezifische Pharmaka des vegetativen Nervensystems zunächst nicht beeinflusst wird. Ohne mittelbare nervöse Wirkungen auf den Sedimentierungsvorgang überhaupt leugnen zu wollen, glauben wir demnach annehmen zu dürfen, daß die Senkungsbeschleunigung ein unmittelbarer Ausdruck der durch Eiweißzustrom bedingten Aenderung der kolloidalen Blutkonstitution ist.

Ein weiterer Vorzug des Senkungssphänomens — besonders auch gegenüber den wechselnden Gerinnungserscheinungen — liegt in seiner großen Reaktionsbreite, indem es den ganzen Formkreis der Erstinjektion, sei es von Eiweiß, sei es von Pepton in kleinen bis zu shockerzeugenden Dosen, umfaßt⁵⁾. Stets tritt eine Beschleunigung ein, die erst im echten anaphylaktischen Shock in Hemmung umschlägt.

Es gelingt also mit Hilfe dieser Reaktion nicht nur, anaphylaktoide, d. h. anaphylaxieartige und echte anaphylaktische Zustände zu trennen, sondern auch die echte, durch kolloidoklastische Veränderungen charakterisierte Hämoklasie von der scheinbaren, lediglich aus dem Auftreten einer Leukopenie erschlossenen Hämoklasie zu unterscheiden.

Eine große Zahl von Fehlergebnissen im Sinne einer positiven Hämoklasie, bei denen ein entsprechender Uebertritt von Eiweißstoffen in die Blutbahn nicht anzunehmen war, dürfte in dieser Art zu klären sein. Auf sonstige, von anderer Seite⁶⁾ hervorgehobene Möglichkeiten wollen wir hier nicht eingehen. Andererseits besteht für die Senkungsbestimmung die Möglichkeit eines positiven Fehlerresultats, indem bei schon vorhandener Plasmapermeabilität ein noch in den Grenzen der Norm liegender, minimaler Eiweißübertritt den Anstoß zur völligen Destabilisierung geben könnte. Klinisch werden derartige Zustände meist leicht auszuschließen sein.

Schwieriger sind die Fälle zu deuten, in denen trotz offensichtlicher Leberschädigung die Senkungsprobe negativ ausfällt. So vermüßten wir bisher allerdings nur in einem Falle von sehr großem chronischen Lebertumor mit Ikterus die Sedimentierungsbeschleunigung. Es schien nun von Wichtigkeit, bei diesem Kranken die Reaktionsweise des Organismus bei sicherem Uebertritt von Proteinstoffen in den Kreislauf zu ermitteln. Wir bedienten uns dazu der rektalen Milchapplikation und erhielten das überraschende Ergebnis, daß statt der erwarteten Beschleunigung eine Verzögerung der Senkung auftrat. Sollte sich diese Beobachtung weiterhin bestätigen, so würde die Vermutung, daß in solchen Fällen besondere Sensibilisierungsverhältnisse vorliegen, an Wahrscheinlichkeit gewinnen.

¹⁾ Kongreß für innere Medizin 1922; Ref. M. m. W. 1922 S. 759. — ²⁾ Sonstige Literatur siehe auch bei Rosenberg und Adelsberger, a. O. — ³⁾ Zschr. f. d. ges. exper. M. 1922, 27 S. 1. — ⁴⁾ O. Platz, ebenda 30 S. 42 u. 189; M. m. W. 1922 S. 727. — ⁵⁾ Vgl. H. Bratt, B. kl. W. 1902 Nr. 49 u. 50. — ⁶⁾ Vgl. bes. auch Junckersdorf, Zschr. f. d. ges. exper. M. 1922, 30 S. 110.

Zu berücksichtigen ist allerdings auch, daß nicht nur die Eiweißempfindlichkeit in Betracht kommt, sondern die bei destruirenden Leberkrankheiten nachgewiesene Fibrinogenverarmung des Blutes¹⁾ eine Rolle spielen könnte, indem unter diesen Umständen eine vermehrte Beladung der roten Blutkörperchen mit Fibrinogen, die Höber²⁾ als Ursache der Senkungsbeschleunigung ansieht, nicht zu standekäme. Der geschilderte Befund an diesem Leberkranken sowie die experimentellen Daten über das gegensätzliche Verhalten der Erythrozytensenkung bei der Erstinjektion und im anaphylaktischen Shock eröffnen, wie hier noch angefügt sein möge, eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Senkungsreaktion auf diesem Gebiete. Da die Senkungsgeschwindigkeit über den Sensibilisierungszustand Aufschluß zu geben vermag, könnte man vielleicht mit dieser Methode einerseits anaphylaktoide und anaphylaktische Krankheitsbilder erkennen und auseinanderhalten, andererseits die Proteinempfindlichkeit des Organismus beurteilen. Eine solche Erkennung der jeweiligen Reaktionsbereitschaft auf Eiweißzufuhr bietet die Aussicht, vor therapeutischer Einverleibung von Proteinen Ueberempfindlichkeitszustände zu fassen und den Effekt einer desensibilisierenden Behandlung exakter abzustimmen³⁾.

Zusammenfassend gelangen wir zu folgenden Ergebnissen: Im Gegensatz zu den Symptomen (wie Leukopenie usw.), die vom vegetativen Nervensystem weitgehend beherrscht werden, vermag die Senkungsreaktion (eindeutiger als die Gerinnungsvorgänge) unmittelbar den Eintritt einer Kolloidoklasie anzuzeigen. Die Kolloidoklasie kennzeichnet die echte Hämoklasie. Die Beschleunigung der Erythrozytensedimentierung nach rektaler Milchzufuhr in der Norm, nach stomachaler bei Leberinsuffizienz entspricht dem Verhalten nach intravenöser Erstinjektion von Eiweißkörpern. Wir schließen daraus: 1. die Kolloidohämoklasie nach Milchgenuß beruht auf mehr oder weniger reichlichem Uebertritt von Eiweißabkömmlingen ins Blut, wie er bei Schädigung der zurückhaltenden und verarbeitenden Funktionen der Leber erfolgt; 2. die hämoklastische Krise ist gewöhnlich kein anaphylaktischer Shock.

Resorption der Ingesta⁴⁾, Fibrinogengehalt bzw. Stabilität des Plasmas, Proteinsensibilität des Organismus beeinflussen den Ausfall der Senkungsreaktion. Normal vorgebildete parhepatische Anastomosen dürften nur ausnahmsweise (vielleicht beim Neugeborenen?)⁵⁾ eine Ausdehnung haben, die eine Umleitung von Blut des Portalgebiets in genügendem Umfange ermöglicht.

Immerhin können diese und möglicherweise auch andere Umstände den klinisch-diagnostischen Bereich der Senkungsprobe einengen. Wie weit diese Einschränkung praktisch von Belang ist, müssen künftige Beobachtungen lehren. Prinzipiell aber sehen wir in unseren Ergebnissen weitere Stützen der Auffassung, daß der Leber eine überragende Wichtigkeit für die Entstehung der digestiven Kolloidoklasie beizumessen ist.

Schließlich weisen wir darauf hin, daß das Senkungssphänomen für die Analyse anaphylaktoider und anaphylaktischer Zustände sowie für die Ermittlung des Grades oder der Art der Eiweißempfindlichkeit von Bedeutung werden kann.

Die klinische Bedeutung der Bilirubinbestimmung im menschlichen Blutserum.

Von Priv.-Doz. Dr. G. Lepehne in Königsberg.

Durch die Einführung der Ehrlich-Pröscherschen Diazoreaktion zur quantitativen und qualitativen Bilirubinbestimmung im Blutserum des Menschen ist die Frage des Blutbilirubingehaltes erneut von vielen Seiten in Angriff genommen worden. Diese Untersuchungen sind nicht nur von theoretischer, sondern auch von praktischer Bedeutung. Bietet die Blutbilirubinbestimmung doch oft eine Handhabe für unsere Diagnosenstellung. Ferner ist sie eine wichtige Methode der Leberfunktionsprüfung, besonders in Verbindung mit der entsprechenden Untersuchung des Duodenalsaftes, des Stuhls und des Urins, wie ich es ausführlich in dem Kapitel über Prüfung des Gallenstoffwechsels meiner Abhandlung: „Die Leberfunktionsprüfung, ihre Ergebnisse und Methoden“⁶⁾ beschrieben habe. Ich komme daher dem Wunsch der Schriftleitung gern nach, den klinischen Wert der Blutbilirubinbestimmung in kurzen Zügen zu besprechen.

Die quantitative Bestimmung des Blutbilirubingehaltes nach Hijmans van den Bergh, die wohl nur für die Klinik und nicht für die Praxis in Frage kommt, beruht auf der kolorimetrischen Vergleichung der im Alkoholauszug des Serums nach Zusatz des Diazoreagens erhaltenen Rotfärbung mit einer frisch hergestellten roten Standardlösung (Rhodan-Eisenlösung) im Auterithschen Kolorimeter. Der auf einer Kurve abgelesene Wert zeigt den Bilirubingehalt in 200 000stel an, wobei der Kürze halber $\frac{1}{200\,000}$ = eine Bilirubineinheit gesetzt wird. Diese Methode liefert bei richtiger Anwendung (sorgfältige Herstellung der Vergleichslösung,

¹⁾ Siehe neuerdings J. S. Mc Lester, Journ. of Am. med. ass. 1922, 79 S. 17. — ²⁾ Vgl. u. a. Höbers Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Leipzig 1922 (kurs. f. ärzt. Fortbild. 1923 S. 1). — ³⁾ Nachtrag bei der Korrektur: Vgl. die inzwischen erschienene Arbeit von Caspari, Eliasberg und Fiegel, Kl. W. 1913 S. 390. — ⁴⁾ Vgl. u. a. P. Holzer und E. Schilling, B. kl. W. 1922 S. 1325; Th. Brugsch, D. m. W. 1921 S. 1345. — ⁵⁾ Vgl. G. Linzenmeier und L. Lichtenhal, Zbl. f. Gyn. 1922 S. 1873. ⁶⁾ Saml. Abh. der Verdauungskrrh. 1923, 8 H. 4. Carl Marhold, Halle.