Aus der Abteilung für Dermatologie und Syphilis an der k. k.
deutschen Universitätspoliklinik in Prag.

Zweiter Beitrag zur chemischen Untersuchung des Blutes rezentluetischer Menschen.^{*)}

Von

Prof. Dr. **Rudolf Winternitz,**

Leiter der Hautabteilung an der deutschen Universitätspoliklinik in Prag.

I. Wägungsbestimmungen.

Die in einer früheren Arbeit¹⁾ beobachtete Vermehrung einzelner Eiweißkörper im Blute nicht behandelter Luetiker (des floriden Sekundär-Stadiums) näher zu studieren, war der Zweck einer neuerlichen, mit derselben Methodik²⁾ unternommenen Untersuchung.

Zur Verarbeitung gelangten Blutproben von sieben Luetikern und drei nichtluetischen, sonst bezüglich ihrer meisten Funktionen gesunden Personen. Von den ersteren genügten bloß drei der für die Untersuchung notwendigen Forderung, möglichst frisch, hochgradig und nicht oder nicht lange behandelt worden

^{*)} Nach einem auf dem XVI. internat. med. Kongresse (Budapest Sept. 1909) gehaltenen Vortrag.

¹⁾ R. Winternitz, Ein Beitr. z. chem. Unters. d. Bl. rez.luet. Menschen, Verhandlg. d. D. Derm. Gesellsch. X. Kongr. 1908 und A. D. S. 1908 XCIII.

²⁾ Zur Gewinnung des Plasmas wurde statt Oxalats und Fluornatriums Hirundin (Jacobi) verwendet, von welchem ungefähr $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{2}$ cg in 2 ccm phys. kalkfreier Kochsalzlösung aufgelöst, im Maßzylinder mit ungefähr 20—30 ccm frisch aus der Armvene aufgefangenen Blutes vermischt wurde.

zu sein. Die in % berechneten Fibrinogenzahlen der Luetiker waren: 0·8, (0·9), 0·78, 0·61, 0·51, 0·53, also Mittelzahl **0·68%**, jene der normalen Kontrollpersonen 0·6, 0·39, 0·45, also Mittelzahl **0·48%**. Von einigen dieser Fälle wurden auch die übrigen Eiweißfraktionen des Blutplasmas — Euglobulin, Gesamtglobulin und das Gesamteiweiß — durch Wägung bestimmt. Die folgende kleine Tabelle¹⁾ gibt die Zahlen für einen Luetiker (I u. II) und drei nichtluetische Kontrollpersonen. (III, IV, V.) Die Gesamteiweißbestimmungen sind bei dem Luetiker und dem ersten Kontrollfalle (III) zu klein ausgefallen, da die einmalige Koagulation (mit Zusatz von etwas Ammonsulfat), wie sie bei diesen Proben ausgeführt wurde, nicht genügt, um das gesamte Eiweiß zu erhalten:

100 ccm Plasma enthalten in Grammen					Bemerkungen zu den Proben, klin. Notizen
Signatur	28·5% Fibrinogen	Euglobulin und Fibrinogen	Gesamt- Globulin	Gesamt- Eiweiß	
I. Ves.	0·8	1·53	3·39	8·42	I u. II sind v. dems. Patienten; die 2. Probe erfolgte 2 Tage nach d. ersten. Reichl. papul. Exanthem. Untersucht wurden je 22 ccm Blut.
II. „	0·9	1·50	2·96	8·49	
III. Pošp.	0·6	0·92	2·02	8·20	kräftiger junger Mann mit ulc. mol. Blutmengen 31 ccm zeitweilige asthmat. Anfälle; 26 ccm Blut (Klin. v. Jaksch) Tum. cereb. 26·5 ccm Blut (Klin. v. Jaksch)
IV. Ast.	0·39	—	2·27	7·22	
V. Tum.	0·45	—	2·24	7·28	

Auch aus diesen Zahlen ist in Übereinstimmung mit den vorjährigen ersichtlich, daß jene Eiweißfraktion, die mit einer 28·5%igen Ammonsulfatsättigung aus Blutplasma erhältlich ist, bei Luetischen vermehrt erscheint. Bei drei der Untersuchten waren diese Zahlen auffallend erhöht, bei vier nicht

¹⁾ Eine Reihe von Bestimmungen ist durch Anbrennen der Filtermißlungen.

über die Norm größer; von den drei Kontrollpersonen fand sich einmal die Fibrinogenzahl recht groß, jener bei Luetischen gleich, bei den zwei anderen dagegen deutlich kleiner. Auch die Globuline und das Gesamteiweiß erschienen bei den Luesfällen gegenüber jenen bei den Kontrollpersonen vermehrt, doch kann dieses Resultat wegen der allzu geringen Zahl der (ohne Wägungsverluste) untersuchten Fälle nicht verallgemeinert werden.

2. Refraktometrische Bestimmungen.

Die häufigen Materialverluste bei der Wägungsmethode, namentlich aber der Zeitverlust, erschwerten die Untersuchung größerer Reihen von Fällen, durch welche erst eine halbwegs sichere Beurteilung ermöglicht wird. Deshalb wählte ich eine viel expeditivere und nach auf anderen Gebieten vorliegenden Untersuchungen sehr scharfe Methode für die quantitative Eiweißbestimmung, nämlich die mit dem Pulfrich'schen Eintauchrefraktometer (C. Zeiss¹⁾. Diese gestattet bei Berücksichtigung der Temperatur durch Bestimmung des Brechungscoefficienten den Gehalt einer Flüssigkeit an Salzen, Alkohol, Zucker, Koffein u. a. mit größter Feinheit bis in die 2. Dezimale zu bestimmen.²⁾ Sie wurde für den Harn (Grober,³⁾ Strubell⁴⁾ bei Nephritis und Diabetes, weiters fürs Blut benutzt und für klinische Zwecke, insbesondere durch Strubell und Reiss⁵⁾ dadurch sehr verbessert, daß sie die Lichtbrechung

¹⁾ Carl Zeiss Jena. Das Eintauchrefraktometer, III. Ausgabe 1905.

²⁾ Hanuš und Chocenský (Anw. d. Z. Eintauchrefr. i. d. Nahrungsmittelanal. Zeitschr. f. Unters. Nahr. u. Genußmittel. 1906. B. 11. H. 6.; daselbst auch Literatur) fanden über 99% der angewendeten Koffeinmenge refraktometrisch wieder.

³⁾ Grober, Quant. Zuckerbest. m. d. Eintauchrefr. Ztrbl. f. i. Med. 1900, Nr. 8.

⁴⁾ Strubell A. Über e. neue Meth. d. Urin- und Blutuntersuchg. Arch. f. klin. Med. LXIX, p. 521 u. Vortr. auf d. XVIII. Kong. f. innere Med. Wiesbaden 1900.

⁵⁾ Reiss Diss. Straßburg 1902; derselbe: Der Brechungskoeff. d. Eiweißkörper d. Blutserums, Hofmeisters Beiträge z. chem. Phys. IV 1904, 150. Ders.: Eine neue Meth. d. quantit. Eiweißbest. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 41 1904, p. 19; ders. Verh. d. 76. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte Breslau 1904, p. 36.

für 1% Eiweiß bestimmten und durch entsprechende Kammern (Hilfsprismen) die Untersuchung von einem einzigen (großen) Tropfen Blutserum ermöglichten. Reiss hat überdies die umständliche Umrechnung der Skalenteile des Instruments auf Eiweißprocente ungemein erleichtert. Bei kurzdauernder Einübung ist die Benützung des Eintauchrefraktometers Jedem leicht möglich und dürfte in methodischer Weise für größere Reihen von Fällen angewendet, zu wichtigen und relativ mühe-losen Ergebnissen führen. So für die Lues, für welche hier die ersten methodischen Bestimmungen vorgelegt werden.

Von dermatologischer Seite ist diese Methode noch wenig verwendet worden. Kreibich¹⁾ hat sie behufs Eruierung des Eiweißgehaltes von Blaseneffloreszenzen benutzt, um einen Ausdruck für die verschiedene Genese derselben — Stauungsödem, Entzündung, Angioneurose — zu gewinnen. Weiters²⁾ hat er Blutserum untersucht und gefunden, daß bei verschiedener Entnahme — Aderlaß, Fingerbeerenstich, Skarifikation — in der Regel gleiche, selten verschiedene Skalenaufschläge erhalten werden, was nach ihm an einer verschiedenen Form der Gerinnung liegt. Ich selbst habe wegen experimenteller Einfachheit und Einheitlichkeit stets nur einen Entnahmsort, die Fingerbeere, gewählt, da der Aderlaß umständlich, die Biersche Ansaugung aber zu viel Gewebsflüssigkeit fördert.

Verfahren.

In die mit Benzin oder Alkohol (Äther) gereinigte Fingerbeere, gewöhnlich des linken Mittelfingers wurde ein kaschierter Stecher bis zu einer Tiefe von 6 mm in der Gegend der Fingergefäße, d. i. seitlich, sehr rasch eingestochen. Das hierauf hervorquellende Blut — Drücken oder Pumpen ist grundsätzlich zu vermeiden — wurde in einem Gefäßchen A aufgefangen, das einige ccm faßte, nach oben becherförmig erweitert, nach unten verjüngt war. Sobald 2—3 ccm Blut eingeflossen waren, wurde A mit Kork-

¹⁾ Kreibich u. Polland. Refrakt. Unters. exsud. Derm. A. D. S. LXXV. 1 H.

²⁾ Kreibich: Übes d. refrakt. Werte d. Blutser. Fol. hämat. 1907, VI. Nr. 6.

stöpsel¹⁾ verschlossen. Hierauf wurde in einer kleinen Glasdose (von 2—3 cm Durchmesser), welche $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ cgr Hirudin enthielt, eine zweite Blutportion aufgefangen, mit dem Hirudin durch Umrühren mit einem Glasstäbchen gemischt und in ein dem A gleiches Gefäßchen B gebracht und verschlossen. Diese Prozedur ist bei rasch tropfendem Blut in 1—2 Minuten durch eine Person leicht ausführbar, so daß ein Verlust durch Verdunsten ausgeschlossen ist.

A und B wurden nun in einer elektrischen Zentrifuge durch 5—10 Minuten zentrifugiert,²⁾ wodurch in A Serum, in B Plasma absolut klar (sehr selten hämolytisch) erhalten wird. Die Zentrifugate wurden mit armierter³⁾, verjüngter Glaskapillare, deren Lichtung und Länge für einen großen Tropfen genügte, abgesogen. Zu jeder Probe wurde eine andere der vorrätig gehaltenen und sorgfältig gereinigten Kapillaren verwendet.

Der Tropfen wird nun auf die Schieffläche des Hilfsprismas gebracht, auf letztere die entsprechende des Refraktometers aufgesetzt, das ganze um die Achse gedreht und mit dem mit Glasfenster versehenen metallenen Zylindergefäß verschlossen. Diese Hantierung erschien etwas bequemer als die bei Zeiss angegebene. Anfänglich habe ich hierauf sofort eine Bestimmung vorgenommen, erst als ich durch verschiedene Differenzen über die (übrigens schon von Zeiss und Reiss hervorgehobene) Bedeutung der Temperaturkonstante belehrt worden, habe ich behufs Erlangung der Normaltemperatur von 17.5° C. folgenden Vorgang beobachtet.

Ich kühlte die Zentrifugierröhrchen und den Metallzylinder des Refraktometers in entsprechend temperiertem Wasser,

¹⁾ Strubell l. c. rät wegen der störenden Verdunstung rasches Arbeiten.

²⁾ Vor dem Zentrifugieren empfiehlt sich die Lüftung der Stöpsel resp. die Reinigung derselben und der Stöpselstellen der Gläschen, um das Verbleiben von Blut daselbst zu verhüten, da letzteres nach dem Zentrifugieren in das oben stehende Zentrifugat gelangen und das Resultat trüben konnte. Auch war es einigemal notwendig, in den Serumgläschen die Blutkuchen mit der Platinnadel abzulösen und nochmals zu zentrifugieren.

³⁾ Kautschukschlauch und Kugelsicherung behufs Vermeidung der Aspiration.

welches ich auch bei mehreren einander folgenden Proben zur Reinigung der Glasflächen des Apparates benützte. Die Untersuchung selbst wurde zumeist bei der Umgebungstemperatur von $17-18^{\circ}\text{C}$., d. i. der Temperatur des Kühlraumes des pharmakologischen Institutes durchgeführt. Ich habe mich überzeugt, daß dieses Vorgehen zumeist viel rascher als in 10 Minuten durchgeführt werden konnte, d. i. der Zeit, die nötig ist, um in dem dem Refraktometer beigegebenen Wasserbade die gewünschte konstante Temperatur zu gewährleisten. Übrigens habe ich einen Teil der Bestimmungen auch in dem konstanten Wasserbade ausgeführt. Die ersten Bestimmungen, die ich anstellte, sind leider ohne Berücksichtigung der Temperatur vorgenommen. Letztere dürfte 20°C . oder etwas mehr betragen haben. Spätere bei einer anderen als der Normaltemperatur von 17.5°C . aufgenommene, sind auf letztere umgerechnet worden, was leicht möglich war, da Kontrollbestimmungen zeigten, daß ein Unterschied von 3°C . (also Untersuchung bei $20-20.5^{\circ}$) ungefähr einer Differenz von 1 Skalenteil, ein Unterschied von 6°C . (also Untersuchung bei $23-24^{\circ}$) einer Differenz von 1.3 Skalenteilen entspricht, so daß letztere Zahlen den bei solchen Versuchen gefundenen Skalenwerten zuzurechnen waren. Bei Proben, welche im Intervalle von $17-18.5^{\circ}\text{C}$ aufgenommen waren, habe ich keine Korrektur vorgenommen, da nach meiner Erfahrung so kleine Temperaturunterschiede keine Differenz der Skalenwerte ergeben.

Durch Umrechnung meiner Skalenzahlen auf die entsprechenden Eiweißprozente (nach Reiss) erhielt ich somit für jeden meiner Fälle zwei Zahlen, von denen die eine dem Serumeiweiß, die andere dem Gesamteiweiß entsprachen. Die letztere Zahl ist aber nach Reiss kleiner als der Wirklichkeit entspricht, denn merkwürdigerweise ist der Brechungsindex der das Gesamteiweiß enthaltenden Lösung kleiner als jener einer Lösung der einzelnen Eiweißfraktionen¹⁾ (Globuline, Albumine).

¹⁾ Reiss l. c. Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. IV. 1904, 150 gibt folgenden Brechungsindex f. d. verschiedenen Eiweißfraktionen an:

Euglobulin	Pseudoglob. I.	Pseudoglob. II.	Kryst. Alb.
0.0023	0.0022	0.0023	0.0020
	am. Alb.	Gesamteiweiß	
	0.0018	0.0017	

Die Differenz der so erhaltenen Eiweißwerte des Plasmas und Serums habe ich als Fibrinogen angenommen, was natürlich zwei Fehler in sich schließt. 1. Haftet dem Serum ein kleiner Fibrinogenrest an und ist es wohl möglich, ja fast sicher, daß dieser Rest beim pathologischen Serum (also auch bei der Lues) größer sein kann; 2. ist dem früher gesagten zufolge der durch den Brechungscoefficient gewonnene Wert für das Gesamteiweiß zu klein. Beide Fehler zusammen verkleinern somit die Differenz, d. i. den Fibrinogenwert. Trotzdem muß sich, wenn Plasma und Serum bei Luetischen in deutlicherer Weise von einander differieren, als bei Gesunden, dies auch im Fibrinogenwert ausdrücken.

Refraktometrische Beobachtungen an gesunden undluetischen Personen.

Aus später anzuführenden Gründen wurde Blut untersucht.

1. Von gesunden Menschen von 20—30, selten bis 40 Jahren, ausnahmsweise von über 40 Jahre alten.
2. Von Leuten¹⁾ in der 2. Inkubationsperiode (Sklerose, Adenitis; 5.—8. Infektionswoche).
3. Von Patienten mit floriden Allgemeinerscheinungen. (papul. Exantheme, Condyl. lat., Plaques etc.).
4. Von einzelnen Patienten mit gummösen Erscheinungen.
5. Von Luetikern im Latenzstadium.

Wo möglich, untersuchte ich im Hungerzustande der Patienten, also vor dem Mittag- oder Abendessen. Bei Patienten, die ich nur einmal in der Sprechstunde sah, konnte ich dieses für die Plasmauntersuchung wohl wichtige Moment nicht immer einhalten.

¹⁾ Die Patienten gehörten an: der Hautabteilung der Universitäts-Poliklinik, der Klinik des Herrn Prof. Kreibich, der mit größter Bereitwilligkeit die Untersuchung gestattete, und meiner Privatklientel.

I. Normalfälle.

Signatur	Serum		Plasma		Bemerkungen
	Skala	% Eiweiß	Skala	% Eiweiß	
1. Sab. st. med. .	58	7·84	60·6	8·31	—
2. Pošp. st. techn.	61	8·49	63	8·92	—
3. Schw. st. med.	58·3	7·84	60·3	8·34	bei 23° C: Ser. 57. Plas. 59.
4. Stark. Dr. med.	57·8	7·81	58·8	8·02	bei 24° C: Ser. 56·5. Plas. 57·5.
5. Ros.	58·7	7·99	61·3	8·56	—
6. Bard. Dr. med.	60	8·28	61·6	8·62	bei 17·5° C.
7. Luk. Dr. med.	58·6	7·97	60·7	8·42	" " "
8. Anerb. st. med.	58·2	7·89	62·1	8·72	" " "
9. Altsch. st. med.	59·7	8·22	62·1	8·72	" " "
10. Klin. Akad. .	60·5	8·39	62·2	8·75	" " "

Resumé: Bei 10 normalen jungen Männern¹⁾ schwankten die refraktometrischen Skalenwerte bei ungefähr 17·5°

bei Serum zwischen 57·8 (Fall 4) bis 61 (Fall 2),

" Plasma " 58·8 " " 63 " ;

die prozentischen Eiweißwerte

für Serum von 7·81—8·49%

" Plasma 8·02—8·91%;

also Werten, welche bezüglich des Serums den von Reiss mit dem Refraktometer, von Leven, Hammarsten, v. Jaksch

¹⁾ Es soll nicht mehr verschwiegen werden, daß bei vereinzeltten Fällen namentlich die Plasmawerte größer ausfielen.

	Serum	Plasma
1. Wiech, Dr. med.	59	64
2. Müll st. med.	60	65
3. Pol. Dr. med.	59	62
4. Sgal. " "	61	63·1
5. Schwarz. st. med.	58·1	63·1

Doch waren die Proben mangelhaft; bei 1—3 habe ich die Methode noch nicht beherrscht, Fall 4 hat 1½ Stunden vorher reichlich Milch genossen und 3½ Stunden vorher reichlich Fleisch (etc.) gegessen, bei Fall 5 war das Plasma hämolytisch.

mit andern Methoden für normale, gesunde Menschen angegebenen ziemlich gut entsprechen. Die Differenz der prozentischen Eiweißwerte von Plasma und Serum betrug in den vorangegangenen Versuchen: 0·47, 0·52, 0·50, 0·21, 0·57, 0·34, 0·45, 0·83, 0·50, 0·36, also Zahlen, welche jenen mit der Wägungsmethode erhaltenen, Eingangs aufgeteilten 0·6, 0·39, 0·45 sehr gut entsprechen. Nur eine dieser Differenzzahlen 0·83 (Fall 8) ist auffallend hoch gewesen. Die erhaltenen Differenzzahlen (Fibrinogenwerte) sind größer als die im Vorjahre mit der Wägungsmethode gewonnenen und stimmen mit den von Lewinsky¹⁾ für den gesunden Menschen erhaltenen Fibrinogenzahlen überein.

Die Mittelwerte dieser 10 Normalbestimmungen sind

	in Skalenteilen	in Eiweißproz.
für Serum . . .	59·08	8·07
„ Plasma . . .	59·21	8·53
„ Fibrinogen	0·46	

II. 2. Inkubationsperiode (Sklerose, Adenitis etc.).

S i g n a t u r	Serum		Plasma		Bemerkungen
	Skala	% Eiweiß	Skala	% Eiweiß	
1. Schmut. . . .	60	8·28	64	9·14	Inf. v. 5—6 Woch. Skler. ani; Ad. ing. sin.
2. N. N.	61·5	8·60	63	8·92	mult. Sklerosen; Aden. skler. Inf. v. 5 W.
3. Vlas.	60	8·28	64	9·14	lok. Papeln (prim.)
4. Hor.	60·5	8·39	63·4	9·01	ulc. ind.; 2 harte Drüsen.
5. Dvor.	63·5	9·03	64·3	9·20	Skler. c. aden.; Phar. spec.; vor d. Exanth.
6. Ves.	60·7	8·43	62	8·71	Skler. c. ad. skler. Inf. vor 6—7 W.
„ „	61·25	8·55	64·25	9·19	Ders. 8 Tage später.
7. St.	60·5	8·39	63·5	9·02	Skler. c. aden.
8. Dut.	64	9·14	66	9·56	L. C. v. 6 W. Skl. Bal. Ph. Ad. b. 21° C. S. 63, Pl. 66.
9. Reit.	62	8·71	63·5	9·02	bei 21° C. Ser. 61. Pl. 62·5.
10. W.	64·4	9·22	66·5	9·67	Skler. c. Ad.; bei 17·5° C.

¹⁾ Lewinsky, Pflügers Archiv 1903, B. C. p. 611.

Resumé. Die Skalenwerte schwankten in der 2. Inkubationsperiode

für Serum zwischen 60 (Fall 3) und 63·5 (Fall 5)

„ Plasma „ 62 (Fall 6) „ 66·5 (Fall 10);

die ‰ Eiweißwerte

für Serum zwischen 8·28 u. 9·22‰

„ Plasma „ 8·71 u. 9·67‰

Die Fibrinogenzahlen betrugen in den 10 Proben: 0·86, 0·23, 0·86, 0·62, 0·17, 0·28, 0·64, 0·63, 0·42, 0·31, 0·45, also im ganzen um ein geringes höher als bei den Normalfällen.

Die Mittelwerte dieser 10 Bestimmungen in der 2. Inkubationsperiode sind in Skalenwerten in Eiweißproz.

für Serum 61·67 8·64

„ Plasma 64·04 9·14

„ Fibrinogen 0·50

III. Lues papulosa.

Signatur	Serum		Plasma		Bemerkungen
	Skala	‰ Eiweiß	Skala	‰ Eiweiß	
1. Wint. .	64·5	9·25	66·1	9·58	große Skler. Aden. reich. mac. Ex. bei 23 5° 63·2 Ser.; 65·8 Plasma.
2. J. B.* .	61·4	8·58	64·3	9·20	Lich. spec.; vor 4 Mon. Einr.-Kurgem., bei 22·5° C. S. 60·1; Pl. 63.
3. A. Wran* .	63·2	8·96	64·8	9·30	Lues. cut. mac. Papeln ad gen. bei 20° C. Ser. 62·2; Plasma 63·8.
4. Sal. . .	63·3	8·98	65·5	9·45	Leucodermareste; Ulc. tons. ohne Temperaturbestimmung.
5. Ofn.* .	61·7	8·64	64·15	9·17	Skler. Ad. ikter. reichl. mac. Ex. keine Temper.
6. Slov.* .	65·1	9·37	67·8	9·94	Ex. mac. pap.; keine Temperaturbestimmung.
7. Vod.* .	62	8·71	69·5	10·30	reichl. Papeln; keine Temperaturb.
8. Re. . .	68	9·99	71·5	10·73	„ „ „ „ „
9. Ham. .	65·5	9·45	67·75	9·93	Alopec. areol. Infekt. über 1/2 J. Papeln, Alop. Inf. über 1/2 J.; ohne Temp.
10. j. M.* .	62	8·71	69·5	10·30	reichl. papul. Ex.; keine Temper.
11. Hlav. .	61·8	8·66	69·8	10·36	„ „ „ „ „
12. A. Igl.*	66·35	9·36	69·35	10·27	bei 20 3/4° C. Ser. 65·35; Pl. 68·35.

Signatur	Serum		Plasma		Bemerkungen
	Skala	% Eiweiß	Skala	% Eiweiß	
13. Jar. Jan.	60·35	8·35	63·7	9·06	bei 21° C. Ser. 59·25; Plas. 62·6.
14. Ves. .	62·7	8·86	67·35	9·85	Skler. Aden. Ex. mac. pap. bei 21° C. Ser. 61·6; Plas. 66·25.
15. Reit. .	62·2	8·75	62·3	8·77	Roseola.
16. Strauch.*	63·5	9·02	66·2	9·60	Lues pap. Inf. v. $\frac{1}{2}$ J.; vor 3 W. 10 Einreib. gemacht (Ichthyosis).
17. Stein. .	61·6	8·62	64·4	9·22	Roseola.
18. Eng. .	63	8·92	65	9·35	Inf. unbestimmt; Sklerorenrest; Psor. palm. Alop. areol.
19. Th. Dejm.*	64·85	9·32	67·85	9·95	großpapul. Ex.; Mens. seit 2 Tg.
20. E. Thiel.*	63·4	9·01	67	9·77	Lich. spec.; Plaqu.; Inf. v. 5 Mon.
Hierzu stelle ich die Zahlen eines jungen, kräftigen Mannes mit Roseola (noch unscheinbarer Sklerose und geringer Adenitis):					
21. Smol. .	55·8	7·37	58·8	8·02	Roseola.
Dazu ein Fall in sehr schlechtem Ernährungszustande und starker Anämie:					
Novot.* .	56·4	7·50	59·7	8·22	beginnende Roseola.
Dazu ein Fall mit sehr bedeutender Anämie:					
Div. . . .	58	7·84	60·5	8·39	L. maculosa.
Ein Fall mit Vitium cordis:					
Hor. . . .	57·5	7·74	61	8·49	beginnende Lues mac. pap.
Ein Fall mit gleichzeitiger Malaria:					
Fried.* .	56·2	7·46	60·8	8·44	—

Resumé. Bei den 21 Proben dieser Reihe¹⁾ schwankten die Skalenwerte:

¹⁾ Fall 21 verschiebt die untere Grenze für Serum auf 55·8, Plasma 58·8, % Eiweiß für Serum 7·37%, für Plasma 8·02%; diese Werte

für Serum zwischen **60·35** (Fall 13) und **68** (Fall 8)

„ Plasma „ **62·3** (Fall 15) „ **71·5** (Fall 8)

Die % Eiweißwerte:

für Serum zwischen **8·35%** und **9·99%**

„ Plasma „ **8·77%** „ **10·37%**

Die Mittelwerte dieser 21 Bestimmungen bei Lues papulosa sind in Skalent. in Eiweißproz.

für Serum . . . **62·58** **8·9**

„ Plasma . . . **66·31** **9·62**

„ Fibrinogen **0·7**

resp. wenn die vier niedrigen Werte (Fall 22, 23, 24, 25) zugerechnet werden, sind die Mittelwerte

in Skalent. in Eiweißproz.

für Serum . . . **62·01** **8·7**

„ Plasma . . . **65·78** **9·42**

„ Fibrinogen **0·71**

Für den prozentischen Eiweißgehalt von Serum und Plasma bei Gesunden und Kranken ergibt sich somit folgende

Übersichtstabelle:

	Serum	Plasma	Fibrinogen ¹⁾
Normal	8·07% E.	8·53% E.	0·46 %
II. Inkubat.	8·64 „ „	9·15 „ „	0·50 „
Lues papulosa . . .	8·92 „ „	9·62 „ „	0·7 „
	(8·70) „ „	(9·42) „ „	(0·71) „

Diese Reihe zeigt ein stetiges Ansteigen.

In deutlicher Weise ist letzteres auch bei einzelnen Fällen ersichtlich, die ich mehreremal in verschiedenen Zeiten untersuchen konnte:

sind im Resumé nicht verzeichnet, um die Übersichtlichkeit nicht zu stören, doch sind sie zur Berechnung der Mittelwerte natürlich verwendet worden.

¹⁾ Wie ersichtlich, stimmen die heuer mit der Wägungsmethode erhaltenen und die aus den Refraktometerzahlen berechneten Fibrinogenbefunde mit einander gut überein. (S. die Eingangs mitgeteilten Mittelzahlen.)

	Serum		Plasma		
	Skala	% E.	Skala	% E.	
1. Ves. Lad. 21./V.	60·7	8·43	62	8·71	Skler. Adenit.
29./V.	61·25	8·55	64·25	9·19	" "
15./VI.	62·7	8·86	67·35	9·85	Ex. mac. pap.
1. St. . . . 28./V.	60·5	8·39	63·5	9·02	Skler. Ad. Inf. üb. 8 W.
9./VII.	61·6	8·62	64·4	9·12	Exanth. mac. pap.

In zwei anderen Fällen war ein solches Ansteigen nicht ersichtlich; in einem Falle, der mit einer viel jauchigen Eiter absondernden Balanitis und Phimose kompliziert war, war sogar ein Absinken der Eiweißwerte zu verzeichnen.

IV. Lues gummosa.

Die Skalenwerte der wenigen Fälle sind nicht gleichmäßig.

Signatur	Serum		Plasma		Bemerkungen
	Skala	% Eiweiß	Skala	% Eiweiß	
1. Vob. . .	61·8	8·66	64·4	9·22	Inf. v. 4 J.
2. Sal. . .	63·3	8·98	65·5	9·45	ident. mit Fall 4 der III. Tabelle; Infekt. über 2 Jahre.
3. Fleischm.	60·5	8·39	62	8·71	Inf. v. 4 J.; Ep.luet. ut. v. 3 J. gegenw. Gummad. Penis u. E. ch.luet.
4. Stan. . .	57·3	7·67	60·7	8·43	Inf. v. über 2 J.; Lues gumm. test. keine Temp.
5. N. N. .	58·4	7·93	60·5	8·31	Inf. v. 15 J.; kleines Gumma am Unterschenkel, keine Temper.
6. Pol. . .	58·5	7·96	60·5	8·39	Inf. vor 20 J.; kleines Gumma der Thoraxhaut.
7. Ber. . .	62·2	8·75	68·35	10·06	L. hered. tarda; 17j. Mädchen, seit 1/2 J. Periost gumm. ut. (Osteomyel.?) Genit. utr.

Resumé: Die Skalenwerte schwanken:

für Serum von 57·3 bis 62·2
 „ Plasma „ 60·5 „ 68·35
 Die %ischen Eiweißwerte
 für Serum von 7·67 bis 8·75
 „ Plasma „ 8·37 „ 10·06

Ich unterlasse bei der geringen Zahl von Fällen gum-möser Lues Durchschnittswerte zu geben und bemerke nur, daß bei den niedrigen Werten (Fall 5 und 6) lange Zeit — 15 und 20 Jahre — nach der Infektion verflossen und nur vereinzelte, geringe Lokalerscheinungen bei sonstiger anscheinender Gesundheit waren; bei den Fällen mit etwas oder stärker erhöhten Zahlen (Fall 1, 2, 3, 7) die Infektion jünger und die Erscheinungen zum Teil sehr bedeutend waren. Im Falle 6 — hereditäre Lues mit Periostitis tib. utr. (wohl auch Osteomyelitis) und Gonit utr. war keine Ullzeration, daher auch kein Eiweißabgang nach außen vorhanden.

V. Latenzperiode.

Hier sind 2 Fälle der frühen, zumeist jedoch solche der späten Latenzperiode verzeichnet. Bei vereinzelten waren verdächtige Symptome vorhanden; ein Fall ist eine fortschreitende Tabes.

Signatur und klinische Bemerkungen	Serum		Plasma	
	Skala	o/ % Eiweiß	Skala	o/ % Eiweiß
1. Such. Inf. vor 4 J.; mehrere Kuren; Wassermann¹⁾ posit.	64.4	9.22	mißglückt	
2. Goll. Inf. vor 6 J.; höhere Skalenwerte; leider Notizen verloren. Wassermann posit. . . .	—	—	—	—
3. J. Ben. Inf. v. 7 J.; mehrere Kuren; rheumatoide Schmerzen, Milz groß, eine Ohrdrüse größer; Wassermann schw. posif. . .	60.9	8.46	62.45	8.80
4. Thion. Inf. v. 8 J.; mehrere gründl. Kuren. Wassermann negativ	59.5	8.17	59.7	8.22
5. Lieb. Inf. v. 8 J.; mehrere gründl. Kuren; verdächtige präaurik. Drüse. Wassermann negativ	61.65	8.63	63.65	9.05
6. Pfan. Inf. vor 8½ J.; mehrere sehr gründl. Kuren; Wassermann negativ	59.4	8.15	61.4	8.66
7. M. K. Inf. vor über 10 J.; mehrere gründl. Kuren; auch Gummien gehabt; Wassermann negativ. (Blutprobe nicht im Hungerstad.)	59.9	8.25	63.4	9.01
8. Tr. Inf. v. 8 J.; mehrere gründliche Kuren. Wassermann negativ	58.2	7.89	59.9	8.25

¹⁾ Die Wassermannproben wurden von Doz. E. Weil ausgeführt.

Signatur und klinische Bemerkungen	Serum		Plasma	
	Skala	% Eiweiß	Skala	% Eiweiß
9. Heis. Inf. v. 12 J.; mehrere nicht sehr gründl. Kuren. Wassermann schwach positiv	59	8·06	62	8·70
10. Proch. Inf. v. ungefähr 10 J.; Frau an Paralyse gestorben; mehrere Kuren gemacht. Wassermann negativ	60·5	8·39	61·9	8·69
11. Karp. Inf. v. 11 J.; mehrere sehr gründliche Kuren; Schrumpfniere? Wassermann negat.	56·1	7·44	58·1	7·86 ¹
12. Ad. Inf. unbest.; zweimal Apopl.; mehrmals epilept. Anfälle, die auf antispez. Behandl. stets gebessert wurden. Wassermann negat.	57·8	7·80	61	8·57
13. Dub. Inf. v. 22 J.; im 3. J. Okulomotorius-Kernlähmung; im Vcrjahr Pseudotab.; Ausbleiben d. Patellarreflexe, Kreuz-, Schenkel- u. Knieschmerzen; auf Schmierkur Wiedererscheinen d. Patellarreflexe d. einen Seite u. Abklingen der Schmerzen. Wassermann negativ	56	7·41	57·65	7·77
14. Lor. Inf. v. 19 J.; Vor 9 u. 1½ J. Apoplexien; tab. Atrophie d. nerv. opt. sin.; rechts beginnend; fortschreitende Paraesthesie; Wassermann positiv	62·7	8·86	65·45	9·45
15. E. Fi. Inf. v. 31 J.; vor 20 J. Gumma des Gaumens (mehrere gründl. Kuren). Wassermann negativ	60·4	8·37	mißglückt	
16. Mat. Inf. v. 20 J.; versch. Späterscheinungen durchgemacht; Patellarreflexe fehlen, Romberg vorhanden; starke Kuren noch in den letzten Jahren. Wassermann negativ	56·1	7·44	"	
17. Fu. A. Inf. v. 20 J.; keine genügende Kur durchgemacht; unbestimmte nervöse Ersch. Wassermann positiv	62	8·71	64	9·14

Von den voranstehenden 17 Fällen gaben 7 kleine Skalen- resp. Eiweißwerte, die eventuell noch kleiner als jene bei Normalfällen waren, so Fall 4, 6, 8, 11, 12, 13, 16; die Fälle der früheren Latenzperiode (1, 2) sowie einzelne der späten,

¹) Die Kleinheit der Eiweißzahlen, die bei diesem Falle, dem einzigen an einer Nierenerkrankung Leidenden, gefunden wurden, stimmt mit den bei Nephritis erhobenen Befunden von v. Jaksch, Limbeck und Friedel Pick (D. m. W. 1894, Nr. 27), Reiss l. c. u. a. überein.

welche (verdächtige) Symptome boten, hatten entweder wenig oder stärker erhöhte Skalen- d. i. Eiweißwerte.

Quecksilberbehandlung.

Einzelne Fälle, die ich nach einer gewissen Behandlungszeit untersucht habe — mehr konnte ich bei meinem Material nicht aufbringen — zeigten im allgemeinen nicht so hohe Werte als die unbehandelten.

Signatur und klinische Bemerkungen	Serum		Plasma	
	Skala	o/o Eiweiß	Skala	o/o Eiweiß
Ba. Frische Lues. Nach der 6. Injektion . . .	59	8·06	63·3	8·98
Hon. Frische Lues. Nach der 12. Injektion . .	58·3	7·84	59·8	8·24
Hor. Frische Lues. Nach der 15. Injektion . .	60	8·28	63·1	8·94
Nur in zwei Fällen war es mir möglich, vor und während der Behandlung je einmal zu untersuchen:				
Hlav. 8./IV. reichl. Papeln an Kopf, Stamm, Extremitäten 8./IV.	61·8	8·66	69·8	10·36
6./VII. bisher 12 T. gemacht; irrtümlich nur mit 2 g; später mit 3 g; Papeln z. größern Teil geschwunden 6./VII.	61·6	8·62	64·5	9·24
Ber.* 14./VI. Lues heredit. tarda. Periost tib. (Osteom.?) utr.; Genit. utr. Fieber. 14./VI.	62·2	8·75	68·35	10·06
14./VII. Mehrere Enesolinj.; Jodkali u. zwei kräftige Kalomelinjektionen. Genitis u. die bedeutende Schmerzhaftigkeit der Tibien völlig geschwunden 14./VII.	59·5	8·17	62·5	8·82

Ergebnisse.

Der Eiweißgehalt des Blutes (Serum und Plasma) zeigt bereits in der 2. Inkubationsperiode eine leichte Steigerung. Im Stadium der Exantheme lassen bis dahin unbehandelte Fälle und zwar namentlich solche mit reichlich ausgebildeten papulösen Effloreszenzen ein weiteres Ansteigen des Eiweißgehaltes im Serum und Plasma nachweisen. Auch die Differenz dieser

beiden Werte, das Fibrinogen, bietet schon in der 2. Inkubationsperiode eine zwar sehr geringe, im ausgesprochenen papulösen Stadium eine deutliche Vermehrung gegenüber jener bei Gesunden. Auf der Höhe der Erkrankung kann die Steigerung des Gesamteiweiß in 100 g Serum 0·64—0·85%, in 100 g Plasma 0·8 bis 1·09%, jene des Fibrinogens 0·24% betragen, d. i. 10, 15, resp. 25% der Normalmengen der betreffenden Stoffe.

Bei gummöser Lues sind nicht konstante Verhältnisse vorhanden; es ist möglich, daß unbehandelte frühgummöse Formen größere Eiweißwerte im Serum und Plasma geben, jene einer späteren Zeit namentlich bei geringer Entwicklung gummöser Veränderungen normale Eiweißziffern zeigen, Dasselbe gilt von Latenzstadien. Blut von Patienten im 7.—30. Infektionsjahr gab normale oder eher kleinere Zahlen; in einigen Fällen waren neben verdächtigen oder deutlicheren Luessymptomen leichtere oder größere Steigerungen der Eiweißwerte vorhanden.

Behufs Beurteilung voranstehender Ergebnisse ist ein Überblick über unsere Kontrollen und Methodik sowie eine Vergleichung mit anderen bei der Lues erhaltenen Resultaten nützlich.

Daß ich als Kontrolle bloß normale, nicht auch Fälle verschiedener Erkrankungen verwendet habe, scheint fast einem Verzicht auf spezifische Charakterisierung gleichzukommen. Dies liegt aber an der benutzten Methode.

Bei ihrer Schärfe, die sie (nach Strubell und Reiss) der Wägungsmethode gleich setzen läßt, ihrer Empfindlichkeit, welche — wie man beim Arbeiten leicht erfährt — kleinste Änderungen der Dichte (Verdunstung), Temperatur, Arbeitsdauer zum Ausdruck bringt, ist es klar, daß ihre Ergebnisse auch von zahlreichen physiologischen Varianten, wie Hunger, Nahrungsaufnahmen (besonders von Eiweißstoffen und Getränken), Menstruation, Alter u. a. abhängen werden, Momenten, die übrigens gegenwärtig refraktometrisch noch nicht genügend untersucht sind.

Bei vergleichender Heranziehung anderer Erkrankungen hätten aber die eben genannten Verhältnisse berücksichtigt werden müssen, was bisher nicht geschehen ist und demnach das Untersuchungsgebiet für mich zu sehr ausgedehnt hätte.

Als spezifische, für Luesdiagnose entscheidende Methode ist diese quantitative Methode nicht geeignet, doch kann sie durch Feststellung gewisser Momente, wie der relativen Mengenverhältnisse der einzelnen Eiweißfraktionen oder der zeitlichen Verhältnisse im Ablauf der Mengenänderungen zu einer Charakterisierung meiner Befunde gegenüber anderen pathologischen führen. In dieser Richtung habe ich neben der bereits von Halliburton bis Moll geübten Serumuntersuchung auch die von L. Langstem, P. Müller und a. als wichtig erkannte Plasmauntersuchung geübt und konnte so einerseits auch refraktometrisch die Vermehrung einer im Serum vorhandenen oder vielleicht neu auftretenden, bei Lues als Fibrinoglobulin von Kreibich¹⁾ angesprochenen Eiweißfraktion, als der im Plasma vorhandenen Gesamteiweißmenge nachweisen, in welcher letzteren auch die früher von mir beobachtete Steigerung des Fibrinogens enthalten ist. Die aus meinen Beobachtungen erhellende Wahrscheinlichkeit, daß die Eiweißvermehrung im Blute durch längere Zeit, bei unbehandelten Fällen vielleicht sehr lange zu finden sein wird, ist, weil dem chronischen Verlauf der Lues entsprechend, ebenfalls von einem gewissen charakterisierenden Wert. Letzterer ergibt sich auch, wenn man die hier gewonnenen graduellen Befunde hinsichtlich ihres Zusammenfallens mit den Stadien der Lues und einzelnen, als spezifisch geltenden Befunden und Reaktionen beurteilt, so mit der Reaktion von Wassermann-Neisser-Bruck und jener von Klausner.

Graduelle Zunahme des Eiweißes im Blute von der 2. Inkubation an und durch das Sekundärstadium (namentlich bei unbehandelten, hochgradigen Fällen) korrespondiert mit der Häufigkeit des positiven Ausfalles der genannten Reaktionen in diesen Krankheitsperioden, ebenso wie Zurückgehen dieser Eiweißvermehrung in späteren Stadien (Behandlungs-, gummöse- und Latenzperiode) mit der Abnahme positiver Reaktionen von Wassermann und Klausner gleichläuft. Auch das Ausbleiben dieser Vermehrung in manchen Fällen frischer Lues sowie Auftreten derselben bei anderen Erkrankungen kann der

¹⁾ Verh. d. D. Dermat. Ges. X. Congr. p. 168.

Vergleichung nicht Eintrag tun, da dieselben Unstimmigkeiten bei den genannten Reaktionen beobachtet werden und überdies Eiweißvermehrung oder -verminderung Symptome viel allgemeinerer Natur sind.

Was speziell die Wassermannsche Reaktion betrifft, so drängte sich auch in meinem kleinen, hiefür verwendbaren Material eine gewisse Übereinstimmung ihrer Resultate mit jenen der Eiweißuntersuchung bei verschiedenen Fällen auf.

So fielen in 2 frischen Luesfällen kleine Eiweißzahlen mit einer unbestimmten, resp. schwach positiven Wassermannreaktion zusammen, in einem Falle korrespondierten hohe Eiweißzahlen, stark positiver Wassermann und lebhafte Erkrankungssymptome vor der Behandlung und Absinken der Eiweißzahlen, schwach positiver Wassermann und auffallende Besserung der klinischen Symptome nach einem Monat kräftiger Behandlung; besonders auffallend stimmten aber bei den Latenzfällen kleine Eiweißzahlen zu dem negativen Ausfall der Wassermannproben und eine mäßige oder deutliche Erhöhung der Eiweißzahlen zu einem schwach oder deutlich positiven Ergebnis der Komplementbindungsreaktion. Mit einer recht großen Wahrscheinlichkeit und meist richtig habe ich nach Ausführung der refraktometrischen Eiweißbestimmung das Resultat der Wassermannprobe in den einzelnen Fällen vorausgesagt.

Daß dennoch eine absolute Kongruenz von Eiweißmengen im Blute und Ausfall von Wassermann (oder Klausner) nicht besteht, zeigten einige Fälle frischer Lues, wo kleine Eiweißzahlen im Blute und trotzdem positive Reaktion von Wassermann (oder Klausner) vorhanden war, ein Beweis für die bei weitem größere Spezifität der genannten Reaktion gegenüber der Eiweißveränderung.

Ich kann daher Nogucchi,¹⁾ der vor kurzem über regelmäßige Globulinvermehrung imluetischen Blute berichtet hat, darin nicht beistimmen, daß dieser Befund, beweisender für Lues sei als die Wassermannreaktion, schon deshalb nicht, weil die Eiweißvermehrung ein bei weitem allgemei-

¹⁾ Nogucchi. Journ. of. Amer. Assoc. 12. Juni 1909 ref. Deutsche med. W. 1903, Nr. 35, p. 1247.

neres Symptom ist und bei ihrem Vorhandensein viel mehr Momente ausgeschlossen werden müssen, als bei einer positiven Wassermannreaktion.

Trotz dieser Einschränkung verdient aber die Untersuchung der Eiweißverhältnisse im Blute Luetischer Interesse und Bearbeitung. Sie gibt einen positiven chemischen Ausdruck für die Beeinflussung der kolloiden Blutbestandteile durch die Lues, die wohl durch die Affektion der blutbildenden Organe (Lymphdrüsen, Milz, Knochenmark), aber auch zahlreicher Körpergewebe bedingt ist. In dem zeitlichen Zusammenfallen der Eiweißvermehrung mit der beginnenden Durchseuchung, ihrem Ansteigen in der aktivsten Periode der Lues, ihrem Schwinden in der späten symptomlosen Latenzzeit ist ein Zusammenhang mit Reaktions- oder Immunkörperbildung auch für die Lues ersichtlich, wie ähnliches bei anderen Infektionskrankheiten bekannt ist. Sie kann somit als quantitativer Ausdruck einer durch die Luesinfektion bedingten Antikörperbildung¹⁾ angesehen werden, als deren qualitativer sich die Wassermann- (und im geringeren Grade, weil allgemeiner als erstere auch die Klausner-) Reaktion darstellt. Ist doch die Eiweißnatur der komplementbindenden Stoffe der Wassermannprobe durch bereits vorliegende Untersuchungen²⁾ nahe gelegt, ebenso wie für Antikörper bei Infektions- und Immunisierungsvorgängen überhaupt.

Neben solchen Antikörpern sind aber in den vermehrten Eiweißstoffen des Blutes Stoffwechselprodukte der Krankheitserreger, resp. Zerfallsstoffe der affizierten Gewebe zu vermuten; und erwägt man, daß die beobachteten Veränderungen des Blutes von ähnlichen in den Körpergeweben abhängen und begleitet werden, die zeitweise wohl nur geringfügig, aber über Jahre sich erstrecken können, so bedeutet dies eine sehr beachtenswerte Veränderung im Eiweißhaushalt des Körpers. Der Grad dieser Veränderung dürfte natürlich ebenso außerordentlich variieren, als der in den einzelnen Fällen so verschiedene Verlauf der Lues sinnfällig nahelegt.

¹⁾ Weil und Braunn. Wiener kl. Woch., 1909, Nr. 11, sehen die komplementbindenden Stoffe im luetischen Serum für Reaktionsprodukte gegen körpereigene Zellbestandteile an.

²⁾ Bauer. Biochem. Zeitschr. 1908.