Experimentelle Untersuchungen über die Toxizität von Placentallipoiden, mit Bezug auf die Ätiogenese der Puerperaleklampsie.

Von

Prof. Dr. H. E. H. Schönfeld (Scheveningen).

Die Eklampsie wurde wohl mit Recht von Zweifel die „Erkrankung der Theorien“ genannt, und von allen Seiten, klinisch, anatomisch, experimentell wurde ihre Forschung angepackt. Die Literatur schwoll enorm an, aber noch immer ist man zu keinem sicheren Schluß gekommen.

„Durch das viele, das wir von der Eklampsie wissen,“ sagt Soer in seinen Aphorismen, „wissen wir eigentlich nichts von ihr.“

Und leider muß man ihm recht geben. Jedesmal, wenn die Forschung neue Tatsachen bekanntmachte, mußte die herrschende Theorie, die letzte Hypothese zum alten Eisen geworfen werden, und wurden neue aufgebaut. An sich selbst sehr schwankende Theorien, wie die Blutgerinnungshypothesen (Dienst), oder die Seitenkettentheorien wurden zur Hilfe gerufen, um ein zweifelhaftes Licht in die so dunkle Ätiogenese dieser Krankheit zu bringen.

Feststellung des Begriffes „Puerperal-Eklampsie“.

Mit dem Anwachsen der Eklampsie-Literatur hat sich auch die Auffassung, die man sich von dem Wesen dieser Krankheit machte, sehr geändert. Wo man früher epileptische, hysterische, apoplektische und andere cerebrale (urämische) Symptome in graviditate kurzweg zur Eklampsie rechnete, legte man, seit den Untersuchungen Schmorls, dem pathologisch-anatomischen Bilde die Hauptbedeutung für die exakte Diagnose des Krankheitsbildes, und so konnte man den Begriff der Eklampsie ohne Krämpfe (Eclampsia sine eclampsia) feststellen und behaupten.

Eklampsie keine Folge der Nieren-Insuffizienz.

Ganz allmählich hat auch die Rolle des Nierenschadens bei der Eklampsie, dem in den ersten Arbeiten der Löwenanteil bei der Ätiogenese dieser Krankheit zugeschrieben wurde, von ihrer Bedeutung eingebüßt, und zwar so, daß Zinsser den Satz aufstellen konnte, „daß ein ätiologischer Moment zwischen Niere und Eklampsie nicht besteht, und Eklampsie-Nephritis sich zur Eklampsie wie Schar-

lach-Nephritis zum Scharlach verhält.“ Wohl findet man in 90% der Fälle mehr oder weniger starke Nierenschädigung, ätiologisch aber hat der Nierenschaden nichts mit der Eklampsie zu tun. Bar sprach sich im selben Sinne aus. In verschiedenen interessanten Mitteilungen über Hypertension in der Schwangerschaft konnte de Snoo beweisen, daß die Hypertension wohl, die Nierenfunktionsstörung aber keineswegs als Gradmesser der Schwangerschaftsintoxikation mit Eklampsie als Endstadium dienen kann. In 1912 wies er statistisch nach, daß die Prognose der Schwangerschaftsalbuminurie bei Frauen, welche Eklampsie durchgemacht haben, und bei solchen, die frei von Krämpfen blieben, dieselbe ist, und schließt daraus mit Recht, daß die Eklampsie nicht eine Folge der Schwere des Nierenleidens sein kann. Diese Meinung wurde durch regelmäßige Kontrolle des Blutdruckes bei Schwangeren befestigt. Selbst die Schwangerschafts-Ödeme werden nicht als von der Niere, sondern von der Schwangerschafts-Intoxikation abhängig dargestellt: Die Diurese steigt in der Tat schon am Tage nach der Geburt literweise, während die Albuminurie mehrere Tage, manchmal Wochen oder Monate bestehen bleiben kann. Die Hypertension aber verschwindet regelmäßig nach 10–14 Tagen, ganz unabhängig von der Albuminurie, oder vom Umstande, ob der Fall ein leichter oder schwerer war, ob Krämpfe bestanden oder nicht. Nach de Snoo wird die Blutdruckmessung so für die Beurteilung der Schwangerschafts-Intoxikationszustände vom allergrößten Wert. Wir können diese Ansicht nur teilen. Die große Regelmäßigkeit in den Blutdruckkurven, verglichen mit der Unregelmäßigkeit der Nieren-Symptome, schließt jede direkte Abhängigkeit von eventuellen Störungen in der Nierenfunktion aus.

Eklampsie ist also sicher keine Urämie.

Versuch einer Definition der Puerperal-Eklampsie.

Für die Beurteilung von experimentellen Befunden der Eklampsie-Forschung ist eine genaue Definition dieses Krankheitsbegriffes unbedingt notwendig. Aber das klinisch manchmal so verschiedene Bild der Eklampsie hat hierbei immer Schwierigkeiten bereitet. Diese Verschiedenheit führte ja Dührssen dazu, zwei Formen der Eklampsie zu unterscheiden: Eine mit vorwiegend cerebralen und eine mit vorwiegend visceralen Symptomen, eine reflektorische und eine toxische Eklampsie. Diese Verschiedenheit führt Seitz nach einem klinischen und statistischen Studium der Eklampsie zu dem Schluß, daß man in der Entstehung der Eklampsie eventuell ein allgemein-toxisches und ein spasmophiles Gift zu unterscheiden hat, und daß in einem gewissen Prozentsatze der Fälle bald der toxische, bald der spasmophile Einfluß sich vorwiegend geltend macht, und so zwei sehr verschiedene Zustände entstehen können.

In letzter Zeit wurde noch der Begriff des „Eklampsismus“ hinzugefügt. Es hat sich immer deutlicher gezeigt, daß die Eklampsie nicht plötzlich bei der ersten Konvulsion oder bzw. bei Einsetzung des Komas beginnt, sondern ihr geht ein besonderer Zustand, wo außer Konvulsionen und Koma alle klinischen und pathologisch-anatomischen Symptome der Eklampsie vorhanden sind, voraus. Bar hat diesen Begriff zuerst umschrieben. Subjektiv sind die Symptome ganz gering: nur eine genaue klinische Untersuchung (auf Prä-Ödem, Ödem, Blutdruckerhöhung, Albuminurie) kann hierüber aufklären.

Darum ist auch die Definition Dührssens im Handbuch v. Winckels nicht genau: Unter *Eclampsia puerperalis* versteht man, schreibt er, das Auftreten von klinischen Krampfanfällen der ganzen Körpermuskulatur bei Schwangeren, Kreißenden und Wöchnerinnen, die mit Verlust des Bewußtseins verbunden sind.

Diese Umschreibung kann sich ebenso gut z. B. auf den Status epilepticus beziehen und trägt der Eklampsie ohne Krämpfe, die doch klinisch und pathologisch-anatomisch feststeht, nicht Rechnung.

Legt man beim Stellen der Diagnose den Schwerpunkt auf die Krämpfe, dann gibt es mehrere Eklampsien. Halten wir uns aber an die pathologische Anatomie und an die sonstigen klinischen Erscheinungen (Lipoidämie, Blutdruckerhöhung, Reparationsfähigkeit oft auch der schwersten Symptome, wie Retinitis und Nephritis, Cerebralsymptome) — dann kann man leicht einen Unterschied machen zwischen z. B. urämischen und puerperal-eklamptischen Symptomen, obwohl hier auch wieder Übergangsformen bestehen. Vollhards eklamptische Urämie ist eine solche. Neben einer typischen Eklampsie, die er meist bei sonst gesunden I-Paren beobachtet, unterscheidet Engelmann eine auf Nephritis beruhende Form, die vorwiegend Mehrgebärende angreift: diese nennen wir nicht Eklampsie, sondern Urämie. Daß die *Eclampsia puerperalis* nur von der Gravidität bzw. von dem Ei abhängt, zeigt die exquisit vorübergehende Wirkung des Leidens auf die angegriffenen Organe: sukzumbiert die Frau nicht, dann kann alles, selbst die tiefstgreifenden Änderungen wieder glatt zur Heilung kommen; es ist eine richtige *restitutio ad integrum*. Dies ist nicht der Fall, wenn die Symptome auf Urämie nach chronischem Nierenleiden beruhen, eben weil die primäre Ursache nicht verschwunden ist.

Wir fassen deshalb die Eklampsie auf als das Endstadium eines unter dem Einfluß der Schwangerschaft sich entwickelnden Intoxikationszustandes, durch ein typisches, von Schmorl, Konstantinowitsch, Bar und anderen festgestelltes pathologisch-anatomisches Bild gekennzeichnet, klinisch sich äußernd durch Blutdruckerhöhung, starke Lipoidämie, Albuminurie, Konvulsionen oder Koma.

Wert einer exakten Umschreibung des Eklampsiebegriffes.

Eine exakte Definition ist hier deshalb von großem Interesse, weil nur eine genaue Umschreibung der Krankheit den sie betreffenden experimentellen Untersuchungen einigen Wert geben kann. Es ist z. B. nicht genug, mit irgendeinem Organextrakt von Schwangeren Krämpfe zu erzeugen, um *urbi et orbi* zu proklamieren, man hätte das ätiologische Moment der Eklampsie gefunden. Es sollen nächst den Krämpfen, die ja nicht immer bei der Eklampsie bestehen müssen, auch alle anderen klinischen und pathologisch-anatomischen Symptome vorhanden sein, um das experimentell geschaffene Bild als das einer Eklampsie bestempeln zu können.

Man soll also von experimentell erzeugter Eklampsie nur dann sprechen, wenn man mit Schwangerschaftsprodukten, sei es von der Mutter oder vom Ei herstammend, beim Versuchstier pathologisch-anatomisch und klinisch das Bild der puerperalen Eklampsie hervorgerufen hat, wobei die Krämpfe an und für sich nicht als einzig vorwiegender Faktor angesehen werden dürfen, sondern hauptsächlich die Thromben und parenchymatösen Änderungen in Leber, Niere, Herz usw. zu berücksichtigen sind.

Kurzer Rückblick auf die früheren Entstehungstheorien der Puerperal-Eklampsie.

a) Eklampsie als reflektorischer Gefäßkrampf aufgefaßt.

Nicht alle Autoren wollen in der Eklampsie einzig die Auswirkung von Giftstoffen sehen. Es gab früher und es gibt jetzt immer noch Anhänger von reflektorischen und mechanischen Theorien. Halbertsma nahm einen Reflex an, der von den gedrückten und dilatierten Uteren ausging. Mijnlief inkriminierte eine plötzlich auftretende intrarenale Spannung als *primum movens*. Jüngstens noch hat Gessner als Ursache einen Zug auf dem unteren Teil der Ureter angenommen, und selbst daraufhin eine besondere Therapie der Eklampsie aufgebaut, die im Durchschneiden der angespannten Ureter gipfelt und mit ihrer Implantation in das Kolon schließt! *Nil mirari!*

Es ist aber bekannt, daß die Ureterendilatation höchstens in 25% der Eklampsiefälle gefunden wird. Von der Prozentzahl der Schwangeren mit Ureterendilatation aber ohne Eklampsie wissen wir eigentlich nichts. Es gibt aber noch Fälle genug — das weiß jeder Urologe —, wo doppelseitige Ureterendilatation oder Spannung nicht die geringsten eklampthischen Erscheinungen hervorbringt.

Aber auch ein guter Kenner der Eklampsie wie Dührssen nimmt für 5% der Eklampsiefälle einen rein reflektorischen Mechanismus an: Dies sind nun gerade Fälle, wo andere Forscher, und nach unserer Ansicht mit Recht, eine *Eclampsia toxissima acuta* annehmen.

Es kann ja in der Ätiogenese der Eklampsieanfälle eine rein reflektorische oder selbst mechanische Komponente bestehen: dies schließt aber darum die primär bestehende toxische Komponente nicht aus. Man muß ja bei diesem komplizierten Syndrom, das man nach einem seiner meist vorkommenden und am stärksten auffallenden Symptome „Eklampsie“ genannt hat, wohl zwischen wirklicher und Gelegenheitsursache unterscheiden können. Daß eventuell ein mechanischer Reiz reflektorisch wirken kann, ist nicht ausgeschlossen; es ist aber deshalb nicht haltbar, diesen selben „provokatorischen Reiz“ als ursächliches Moment zu bestempeln.

b) Mechanische Theorien.

In den letzten Jahren hat man wiederum die Eklampsie als Folge der sogenannten Bluteindickung auf rein mechanischem Wege erklären wollen (Jarzew). Hier wäre die gesteigerte Blutviscosität, eine Folge des gesteigerten Gehaltes des Blutes an Globulinen, der Hauptfaktor. In der Beurteilung solcher Befunde kann man aber nicht vorsichtig genug sein. Blutviscosität läßt sich durch die geringen Prozente vermehrter Globuline nicht in dem Maße steigern, wie es zur Erzeugung solcher Symptome eigentlich nötig wäre. Nur die Zahl und die Größe der geformten Blutbestandteile kann das (Sahli). Es besteht zwar eine ziemlich erhebliche Leukocytose bei Eklampsie (Doi), aber selbst im ungünstigsten Falle muß man noch immer mit größter Reserve, ja selbst, wenn man Sahli glauben will, gar nicht annehmen, daß gesteigerte Blutviscosität Zirkulationsinsuffizienz mit gesteigertem Blutdruck nach sich ziehen muß. Gibt es doch eine Polycythaemia rubra mit stark erhöhter Viscosität ohne gesteigertem Blutdruck (Geisbock). Nach Klinkert ist bei Polycythämie die Hypertension immer Zeichen von Mitleidenschaft der Niere.

Hiermit fällt u. a. aber die Jarzewsche und Engelmannsche Hypothese. Füh und Krönig haben andererseits eine Erhöhung der Blutviscosität bei Eklampsie verneint. Im allgemeinen vermögen also die mechanischen Theorien die Entstehung der Eklampsie gar nicht zu erklären, und wenn sie sich auf wirklich mechanische Momente stützen, so sind diese eher die Folge als die Ursache des eklamptischen Anfalles, wie es der Fall ist für die Mijnliefsche Hypothese.

Die stärkste Widerlegung der mechanischen Theorien findet aber ihren Grund in den pathologisch-anatomischen Befunden.

c) Intoxikationstheorien.

In 1902 konnten Blumreich und Zuntz in einer Kritik damals gangbarer Intoxikationstheorien über Eklampsie schreiben, daß diese sämtlichen Hypothesen, sowohl die der Autointoxikation als die dazumal

aufkommende fötale Stoffwechselschlackentheorie, noch auf schwachen Füßen stünden. Alle Experimente betreffend die Toxizität des Harnes und Blutserums Schwangerer und Eklamtischer wären anfechtbar und zum größten Teil als wertlos erkannt. Gegen die Herkunft des Giftes vom Foetus ließen sich schwerwiegende Gründe und Bedenken vom physiologischen Standpunkt geltend machen: was einzig und allein, sagten sie, in der Flucht der Erscheinungen für die Existenz und die Bedeutung eines Giftes in der Ätiologie der Eklampsie spräche, wären die Erfahrungen der pathologischen Anatomie.

Diese sind aber in der „Flucht der Erscheinungen“ ein so zwingender Umstand, daß man eigentlich nach keinem anderen suchen muß oder kann, und nur die Frage übrigbleibt: Woher kommt das Gift, was ist seine chemische Zusammensetzung, und wie kommt es in gewissen Fällen zu einer Überschwemmung des Blutkreislaufes mit dieser Substanz?

Aber noch andere Gründe sind seit der Aussprache Blumreichs und Zuntzs in den Vordergrund getreten, welche stark für die Existenz und Bedeutung eines Giftes sprechen!

Das Blutbild (Leukocytose mit Zeichen mangelhafter Anlage, Zunahme der Neutrophilen und Arnethsche Verschiebung nach links) (Doi), spricht deutlich im Sinne einer Intoxikation. Die Veränderungen sind ganz analog denen bei Infektionskrankheiten und sind auf den Einfluß eines Giftes zurückzuführen. Grube und Reiferscheid fanden, daß der Alkohol-Ätherextrakt des Blutes Eklamtischer, selbst Schwangerer im allgemeinen genommen, gegenüber Extrakt vom Blute nicht Schwangerer, stark giftig ist. Die nach der Geburt bei Eklampsie auftretende Harntoxizität spricht auch für ein vorhanden gewesenes Gift.

Das durch dieses Gift erzeugte pathologisch-anatomische Bild ist so charakteristisch, daß es gerade mit seiner Hilfe möglich war, die Eklampsiefälle ohne Krämpfe festzustellen. Darum kann man auch in solchen Fällen, wo, auf experimentellem Wege, mit Hilfe eines von Schwangerschaftsprodukten herstammenden Giftes, dasselbe Bild hervorgerufen wurde, behaupten, daß man es mit dem spezifischen, Eklampsie erzeugenden Gifte zu tun hatte, und zwar um so mehr, wenn zu gleicher Zeit es gelingt, damit Krämpfe zu erzeugen. Aber auch in dem Falle, daß keine Konvulsionen entstehen sollten, hätte man doch das Bild der Eclampsia sine eclampsia erzeugt.

Nun konnte Konstantinowitsch, der die Befunde Schmorls, der seinerseits sich an Klebs, Jürgens und Lubarsch anlehnte, befestigt und noch ausführlicher bearbeitet hat, feststellen, daß die Ausdehnung und Schwere der typischen Leberveränderungen gar nicht im direkten Verhältnis, ja sogar im umgekehrten Verhältnis zur

Schwere und zur Häufigkeit der eklamptischen Anfälle steht, und daß bei Eklampsie ohne Krämpfe die Leber manchmal am schönsten die charakteristischen Erscheinungen zeigt.

Der Schluß drängt sich direkt auf: Die Leberveränderungen haben an den Krämpfen selbst keine Schuld (vgl. Bar). Anderseits: diese Tatsachen führten zum Teil aus rein theoretischen Gründen auch Seitz zu der Annahme, daß im Eklampsiegift zwei Komponenten enthalten sind. Er unterscheidet einen allgemein toxischen und einen spasmophilen Faktor. Es hinge vom Überwiegen der einen oder der anderen Komponente ab, ob vorwiegend Schädigungen der parenchymatösen Organe, Leber, Nieren, Herz, oder Reizung der nervösen Zentren hervortreten werden. Unsere eigenen Befunde und Versuche können nur, wie wir des weiteren zeigen werden, diese Hypothese bestätigen.

Quelle der toxischen Stoffe.

1. Niereninsuffizienz?

Über die Quelle der Giftstoffe war man lange Zeit im unklaren. Es dauerte lange, ehe man in der Placenta den eigentlichen Giftfaktor vermutete. Sich stützend auf die Entdeckung Levers, daß in den meisten Fällen von Eklampsie Albuminurie bestand, stellten Frehrichs und Spiegelberg zuerst Eklampsie und Urämie auf dieselbe Linie. Für die Ursache der Nierenschädigung wurden aber verschiedene Erklärungen gesucht. Für Spiegelberg war der Zustand der Nieren die Folge eines reflektorischen, vom Uterus aus aufgeweckten Gefäßkrampfes mit darauffolgender Anämie der Tiere und Epithelentartung. Dagegen nehmen Mijnlief und Ehdebohls, zum Teil sich stützend auf Halbertsmas Ureterendruckhypothese, die wir schon widerlegten, einen reflektorischen, intrakapsulären Überdruck an, mit darauffolgender Epithelschädigung. Es gibt aber Eklampsiefälle, wo die Nieren kaum Spuren einer Entzündung aufweisen, und noch viel mehr Fälle, wo die Nierenveränderungen so gering sind, daß man durch sie gewiß nicht so schwere Krankheitssymptome erklären kann. Dabei hat einer der besten Eklampsieforscher, Zweifel, feststellen können, daß im Blute eklamptischer kein Harnstoff zurückgehalten wird, daß ebensowenig eine Ammoniämie besteht; im Gegenteil, es kommt eher eine Verminderung des NH_3 vor, und Zangemeister stellte eine verminderte Alkaleszenz fest. Der Gefrierpunkt des Blutes eklamptischer weicht dabei nicht wesentlich vom Normalen ab (Füth und Krönig) (Czilli): demnach besteht keine Retention von harnfähigen Stoffen, und die Permeabilität der Niere ist nicht gestört wie bei den meisten Fällen von Urämie. Auch die Befunde De Snoos haben ja diese Behauptung bestätigt; die toxischen Stoffe, die die Eklampsie erzeugen, müssen also in den größeren

Atomgruppen zu suchen sein. Chronische Nierenerkrankungen disponieren nicht zur Eklampsie (Fehling). Aus dem klinischen Bilde kann Franz beweisen, daß die Organschädigung der Nieren nicht die Ursache, sondern die Folge der Giftproduktion ist. Dasselbe hat Eckelt bewiesen. Bei der Analyse der Cerebrospinalflüssigkeit findet man auffallend niedrige Werte von Harnstoff bei Eclampsia puerperalis, das Gegenteil aber bei Urämie (Bütt). Man beobachtet manchmal, daß die Erkrankung ganz hyperakut, auch durch zweimal wöchentlich vorgenommene Harnuntersuchung nicht vorauszuahnen, auftritt (Pompe van Meerdervoort), so daß sie nur durch ein plötzlich im Kreislauf auftretendes Gift erzeugt werden kann und nicht auf einer langvorangegangenen Niereninsuffizienz beruht. Wir erwähnten schon früher, daß Zinsser jeden ätiologischen Zusammenhang zwischen Niere und Eklampsie bestreitet.

Die Auffassung der Eklampsie als Urämie scheint uns hiermit endgültig erledigt, und wir können der Meinung Cammaerts, der letzters noch alle Fälle von Eklampsie als urämische Erscheinungen bei einer sei es akuten, sei es chronischen Nephritis deutet, verneinend gegenüberstehen.

2. Hepatotoxämie?

Die zweite, veraltete und zu einseitige Auffassung ist auf die Autointoxikationstheorien Bouchards gestützt: Eklampsie wird durch Gifte erzeugt, welche meist vom Darm kommen, aber von einer durch die Schwangerschaft insuffizient gewordenen Leber nicht mehr neutralisiert werden können. Pinard und seine Schule (Bouffe de St. Blaise und andere) sprachen zuerst von „Hepatotoxämie“. Selbst nahm Pestalozzi an, daß das konvulsierende Gift in der Leber selbst entstehen könnte durch unvollkommenen Abbau der stickstoffhaltenden Stoffwechselprodukte (Eiweiß). Für Pinard liegt die primäre Ursache des schlechten Funktionierens der Leber in dem Corpus luteum. Hofbauer hat ja auch die Aufmerksamkeit auf die eigentümliche autolytische Degeneration der peripheren Leberacinizellen gelenkt, was auch nach Hofbauer einen Beweis liefern würde, daß das Gift mit der Blutbahn zur Leber geführt und nicht in derselben entstünde. Er sucht es zu identifizieren mit hochaktiven Fermenten (Hämolsine, eiweißspaltende Fermente), deren Ursprung in der Placenta zu suchen ist. Also primär doch eine Schwangerschaftsintoxikation mit placentarem Ursprung, indirekt wäre aber doch die Leber der Hauptfaktor. Heringsdorf widerlegte diese Befunde, wobei er Gelegenheit hatte, 83 Lebern zu untersuchen gegen 5 Untersuchungen Hofbauers. Die sogenannte Leberautolyse (Schwangerschaftsleber Hofbauers) wurde aber vergeblich von Büttner oder Schickele gesucht. Bei den untersuchten Mäusen

wäre Fettfütterung die Ursache von Fettlagerung in den Leberzellen. Ein Grund, um toxische Einwirkungen anzunehmen, liege nicht vor: ganz anders sind in der Tat die Befunde bei Eklampsie und Icterus gravis.

Umgekehrt soll der Satz lauten: Wie bei den Nieren sind die Leberveränderungen nicht die Ursache, sondern die Folge der Vergiftung (Fehling). Es gibt ja Fälle von heftiger Eklampsie, wo zufällig die Leberläsionen so gering sind, daß sie makroskopisch nicht, mikroskopisch aber kaum zu erkennen sind. Die Ausbreitung der Leberänderungen ist gar nicht proportional dem Ernst der klinischen Symptome (Konstantinowitsch, Mayer, Bar).

Hofbauer ist übrigens später zur Placentartheorie übergegangen.

3. Fötale Stoffwechselschlacken als schädlicher Faktor?

Der erste, der eigentlich in den Stoffwechselschlacken des Foetus die Quelle der Vergiftung zu finden glaubte, war van der Hoeven. Kollmann, der fast gleichzeitig den Foetus als ursächliches Moment anschaut, sah als Gift Globuline an, welche durch Behinderung der weiteren Umwandlung der giftigen, faserstoffgebenden und stickstoffhaltenden Stoffwechselprodukte des Foetus das mütterliche Blut überladen. Auch Fehling sah im Foetus den Ursprung der toxischen Stoffe; ihre Anhäufung setzte aber eine mangelnde Nierentätigkeit voraus.

Der fötalen Schlackentheorie wurden physiologische Bedenken gegenübergestellt. Es war kaum denkbar, daß der Foetus Produkte sezernieren sollte, welche viel giftiger sein sollten, als die der Mutter selbst. Alles in allem genommen war es unwahrscheinlich, daß Schlacken von einem Organismus, soviel kleiner als der mütterliche, solche gefährliche Intoxikationen zustande bringen sollte, wo doch die Mutter sich eigentlich ganz allmählich an diese beigefügten Stoffwechselschlacken anpassen konnte; das Ende der fötalen Theorie kam aber bald: von dem Augenblicke an, wo ein Fall von Eklampsie bei Blasenmole, ohne Foetus, beschrieben wurde, war es aus mit ihr. Solche Fälle wurden dann öfters beschrieben; sie haben sich in der Literatur vermehrt! Es war schon a priori unwahrscheinlich, daß die Stoffwechselprodukte eines Organismus, dessen Gewicht zu Ende der Schwangerschaft höchstens 5% von dem der Mutter ausmacht, in Calorien fast gar nichts verbraucht, dabei eine positive Bilanz aufweist, einen einflußreichen Faktor bilden sollten. Symptome schwerster Schwangerschaftsintoxikation können sich schon in früher Schwangerschaft zeigen, und es scheint uns gewagt, die Stoffwechselprodukte des Foetus in Frage zu stellen. Dabei leidet der Foetus selber an der Noxe: er ist in mehreren Fällen das alleinige Opfer. Die früher allgemein als richtig angenommene Ansicht von Winckels, daß der Tod des Foetus die Rettung der Mutter bedeute,

weil dann die Quelle des Giftes versiegte, wurde mit Erfolg durch Lichtenstein als unrichtig erwiesen.

Auch die Fälle von Schwangerschaftseklampsie mit Genesung und Erhaltenbleiben des kindlichen Lebens stimmen schlecht überein mit der Hypothese der fötalen Stoffwechselschlacken. Diese letzteren werden doch immer noch wie vorher abgeschieden. Dahingegen kommt es auch vor, daß der Foetus kurze oder lange Zeit nach Ablauf der Eklampsie abstirbt, oder bzw. am Ende der Schwangerschaft zur Welt kommt, und die Mutter nach der Geburt abermals an Eklampsie erkrankt! (Seydel.)

4. Intoxikations-Hypothese durch parenterale Zufuhr artfremden (fötalen) Eiweißes.

Deshalb suchte man nach anderen toxischen Produkten neben den Stoffwechselschlacken, und man glaubte sie zu finden in der Giftigkeit parenteral zugeführten fremden Eiweißstoffes, dessen Wirkung ja seit der Serumbehandlung im anaphylaktischen Zustande bekannt war.

Veit, sich stützend auf die von Schmorl beschriebenen Zotten-deportationen, wobei Schmorl in Wirklichkeit nur von „Riesenzellen, wahrscheinlich syncytialen Ursprungs“ spricht, war der erste, der hier an eine Antigenwirkung der deportierten Zotten dachte. Es wurden auch in vitro von Scholten und Veit Versuche über eventuelle Syncytiolyse gemacht, welche aber nicht bestätigt wurden.

Die Veitsche Arbeit eröffnet aber, was ich die experimentelle Periode der Eklampsieforschung nennen möchte.

Schmorl hatte schon Placentargewebe Kaninchen intravenös eingespritzt mit dem Zwecke, dessen thrombenerregende Wirkung zu erweisen. Unter dem Einfluß der Veitschen Arbeiten experimentierte aber zuerst Ascoli systematisch über Eklampsie-Pathogenese. Bei subduraler Einspritzung von heterosyncytiolytischem Material beobachtete er Koma und auch Krämpfe, klonische und tonische. Bei Erhitzen auf 60° C fand er starke Einbuße der toxischen Wirkung. Mit iso-syncytiolytischem Material hatte er weniger eindeutige Resultate.

Weichardt änderte die Experimente in dem Sinne, daß er zuerst die Tiere für Placenta sensibilisierte. Sechs Kaninchen vertrugen die Injektionen reaktionslos, drei starben unter Krämpfen, und zwar nach einer Latenzzeit von drei Tagen. Dabei wurden in den Kaninchenlebern alle für Eklampsie charakteristischen Erscheinungen gefunden: anämische und hämorrhagische Lebernekrosen, Thrombosen kleiner Gefäße, albuminös getrübe Nierenepithelien.

Leider konnten diese Versuche von vielen nicht bestätigt werden.

Experimentelles Erzeugen von Eklampsie auf diesem Wege schlug bei manchem fehl. Polak, Wormser und Labhardt, Liepmann,

Viala, Alsberg, Semon konnten entweder keine Syncytiolysine oder keine die Syncytiolyse andeutende Komplementablenkung zeigen. Frank konnte dabei noch feststellen, daß die parenterale Einverleibung von Placenta bei Tieren von derselben Spezies gar keine Isopräcipitine erzeugt, daß das Placentanucleoproteid keine Antikörper entstehen läßt, und daß die Einverleibung blutfreier Placenta durch keine biologische Probe nachzuweisen ist.

Dennoch konnte Freund bei Wiederholung der Versuche Weichardts bei 200 Versuchstieren die toxischen Eigenschaften vom Placentapreßsaft feststellen. Dabei unterscheidet er zwei Komponenten als Todesursache: eine thrombosierende und eine rein toxisch aufs Atemzentrum wirkende. Das Gift ist äußerst unbeständig, wird nach Klärung mit Tierkohle inaktiviert und ist thermolabil, wie es Ascoli schon festgestellt hatte. Da Preßsäfte anderer, drüsiger Organe analog giftig sind, die Säfte nicht drüsiger Organe dagegen nicht, faßt Freund die Placenta als Drüse auf und denkt sich die Giftwirkung so, daß Placentazellen direkt ins mütterliche Blut gelangen und dort Gelegenheit zur schweren Intoxikation geben. Schenck bestätigte diese Befunde und konnte hervorheben, daß ungenügend entblutete Placenten im Vergleich zu ganz entbluteten unwirksam oder doch viel weniger wirksam sind: die verschiedensten frisch gewonnenen Sera wirken auch hemmend.

Da alle diese Versuche mit Placentabrei oder grobem Placentapreßsaft gemacht worden waren, wurden sie heftig bestritten, unter anderen von Lichtenstein, der die todbringende Wirkung auf Rechnung der Verstopfung mehrerer großer Arterienstämmchen der Lunge durch Placentatrümmer zuschrieb: mit Einspritzungen von einfacher Bolus alba bekam er ganz ähnliche Wirkungen. Die benutzten Placenten wären auch nach seiner Ansicht nicht in genügend frischem Zustande gewesen.

Doch hatte Freund den Versuch gemacht, die Placentasäfte von Trümmern zu befreien, und Weichardt konnte mit Erfolg seine Ansicht verteidigen: bei Einspritzung in die Vena mesaraica hatte er dieselben Resultate wie in die Jugularis: das Verstopfen der Lungenarterien war also nicht das gefährliche Moment.

Die Versuche Skrobanskys aber, der mit frischen, artgleichen Placenten, deren Säfte durch Filtrieren mittels mehrschichtigen Marlys unter Druck, eine feinste Emulsion darstellte ohne gröbere Gewebsetzen, bewiesen aber deutlich die spezifische Wirkung von Placentasäften. Selbst nach Zentrifugieren dieser Emulsion erhielt er mit der nun ganz hellen Flüssigkeit dieselben toxischen Wirkungen.

Fast alle Tiere gingen unter Erscheinungen von Asphyxie, eventuell auch Krämpfen, zugrunde, und zwar während oder gleich nach der

Injektion; bei allen war weitgehende Blutkoagulation im ganzen Venensystem und bis im rechten Herzen zu konstatieren. Wurde aber zur Emulsion 2% Citronensäure zugesetzt, so gingen die Tiere erst am dritten bis vierten Tage zugrunde, ohne Thrombosierungsercheinungen.

Auch die wenigen Tiere, welche in der ersten Versuchsreihe nicht sofort nach der ersten Injektion starben, gingen sämtlich, in drei bis vier Tagen, ganz wie die Citronensäuretiere, zugrunde. Es fanden sich bei ihnen verbreitete Fettdegeneration der parenchymatösen Organe, hauptsächlich der Leber und der Nieren. Wie mehrere Vorgänger, konnte auch Freund feststellen, daß verschiedene Placenten erheblich verschieden giftig sind, daß aber alle Tiere, denen ein und dieselbe Emulsion injiziert wurde, von den gleichen Dosen zugrunde gingen. Sein Schluß war, daß die Placenta Giftstoffe enthält, welche gewöhnlich in der Placenta zurückgehalten werden, nur ausnahmsweise in den Kreislauf der Mutter gelangen, um dann aber ihre Giftwirkung entfalten zu können.

Versuche, die spezifischen Gifte zu isolieren. — Die Placenta als endokrine Drüse.

Die bisherigen Experimente wurden also mit Placentabrei oder mit Placentapreßsaft getan. Wie Guggisberg hervorhebt, und wie wir es selber bestätigen konnten, wirken solche Produkte immer giftig, aber in sehr verschiedenem Maße. Es gibt Placenten, die sehr wenig, andere, die äußerst giftig sind. Sitz des Giftes ist wahrscheinlich das Syncytium. Es wurde nun immer deutlicher, daß man es nicht mit einem einzigen Giftstoff, sondern mit einem Komplex zu tun hatte. Guggisberg unterscheidet, wie Freund, eine gerinnende und eine toxische, wahrscheinlich fermentartige Komponente: bei Verdünnung wird die Wirkung geringer, ja selbst aufgehoben. Weder im normalen noch im schwangeren Serum konnte Guggisberg wirksame Gegenstoffe in nachweisbarer Menge finden. Er stellte wohl fest, daß Preßsäfte aus einigen drüsigen Organen bei Kaninchen Vergiftungserscheinungen hervorrufen, daß diese letzten aber, von denen von Placentasäften verursachten, entschieden verschieden sind.

Es wäre nun die Aufgabe gewesen, die verschiedenen Komponenten des Giftstoffes abzusondern: Skrobansky schaltete schon die Gerinnungswirkung des Placentasaftes aus und bewies, daß die spezifische Giftwirkung nicht an die thrombosierende gebunden ist.

Das Isolieren eines spezifisch wirkenden Stoffes ging parallel der Entwicklung der Auffassung der Placenta als „endokrine Drüse“. Es wurde in der Tat immer deutlicher, daß die Placenta als drüsiges Organ anzuschauen war, mit einer viel komplizierteren Rolle als die

eines gewöhnlichen Filters für Stoffwechselbeziehungen zwischen Mutter und Kind.

Es hat lange gedauert, ehe diese Auffassung, die eigentlich von Halban zuerst deutlich formuliert wurde, sich Bahn brechen konnte: was man hierüber weiß, ist noch sehr wenig, nach dem zu urteilen, was in den Handbüchern über innere Sekretion zu finden ist.

Und doch muß diese Rolle äußerst wichtig sein! Denken wir an die merkwürdigen Veränderungen, die im Körper der Schwangeren fast von den ersten Wochen der Schwangerschaft an zutage treten, und berücksichtigen wir — die Parabioseversuche Sauerbruchs und Heydes und das durch den Fall der Geschwister Blatschek gelieferte klinische Experiment haben es ja glänzend bewiesen —, daß diese Veränderungen nicht auf reflektorischem, nervösem Wege zustande kommen können, dann müssen wir eben zu dem Schlusse kommen, daß hier die Wirkung einer mächtigen innersekretorischen Drüse manifest wird.

Was wissen wir bis jetzt von der Placentabiologie?

Bei der Eieinbettung hat zunächst der Trophoblast die Aufgabe, sich durch das mütterliche Gewebe durchzugraben. Ihm ist ein tryptisches Vermögen eigen, er sezerniert ein tryptisches Ferment (Gräfenberg). Hierauf reagiert das mütterliche Blut mit Erhöhung seines antitryptischen Titors und auch mit Leukocytose. Gräfenberg konnte den Trypsingehalt des Chorions anzeigen, während er junge Eihüllen dem Serum von Löfflerplatten gegenüber prüfte und eine auflösende Wirkung feststellte. Dieses Choriontrypsin wird in den Langhansschen Zellen produziert und ist nach $4\frac{1}{2}$ Monaten, mit dem Verschwinden dieser letzten, nicht mehr nachzuweisen.

Decidua und Nitabuchsesches Fibrin wirken antitryptisch. Auch reagiert das mütterliche Blut mit Erhöhung seines antitryptischen Titors (Ardachi), was direkt als diagnostisches Mittel benutzt werden kann. Auch mit Leukocytose beantwortet der mütterliche Organismus diese Fermentwirkung und zum Teil mit Cholesterinämie. Von Anfang an ist eine ausgesprochene Erhöhung des proteolytischen Leukocytenfermentes nachzuweisen, die selbst noch während der Geburt und in den ersten Wochen des Puerperiums bestehen bleibt (Lohmeyer). Nun ist es wahrscheinlich, daß die Leukocyten ihre Fermente nicht selber produzieren, sondern die ins Blut dringenden aufnehmen und so unschädlich machen (vgl. Leukocytose nach Verdauung) (van Calcar). Dabei gehen die Leukocyten selber zugrunde, was durch das Blutbild deutlich wird (Doi).

Wenn die Allantois ihre Gefäße in die Epithelzotten hinein getrieben hat, und das mütterliche Blut die mit Syncytium überall bekleideten Zotten umspült, setzt die eigentliche definitive Placentafunktion ein: ein Scheidungsorgan zwischen fötalem und mütterlichem

Blut. Durch das Syncytium gehen alle Stoffwechselbeziehungen zwischen Foetus und Mutter, teils, für die diffusiblen Stoffe, durch einfache Osmose oder Diffusion — was durch die gleichen kryoskopischen Werte der beiden Sera bewiesen wird —, teils aber, für die Kolloiden, auf Grund der neuen biologischen Forschungen, die dem vitalistischen Prinzip in der Placentabiologie immer mehr Bahn gebrochen haben, auf viel komplizierterem Wege.

In 1901 hob Czempin schon hervor, daß die Placenta ein drüsiges Organ darstellte. Er dachte sie zum Teil bestimmt, um die vom Föten produzierten Gifte zurückzuhalten und chemisch umzuwandeln, und trieb die Forscher dazu, ihre Aufmerksamkeit und Arbeitskraft dem chemischen Studium der Placenta in den verschiedenen Stadien ihrer Entwicklung zu widmen. Halban ging etwas später einen Schritt weiter und schrieb der Placenta, auf Grund der Brustdrüsenanschwellung und Uteruskongestion der Neugeborenen, direkt die Rolle einer endokrinen Drüse zu. Diese Schwellungen, ähnlich denen der Mutter und zeitlich mit ihnen zusammenfallend, konnten nur besonders chemischen Stoffen zugeschrieben werden, die eben von der Placenta sezerniert wurden.

Auch die parabiologischen Versuche Sauerbruchs und Heydes, sowie der Fall der Geschwister Blatschek bewiesen ja, daß während der Schwangerschaft im Blute Stoffe kreisen mit allgemeinen physiologischen, aber ans Pathologische grenzenden Wirkungen. Welche Stoffe dies waren, blieb bisher noch unbekannt.

Inzwischen konnte Hofbaur der Placenta eine blutzerstörende und eisenresorbierende Wirkung nachweisen, was für den Eisenbedarf des Foetus vom größten Interesse war. In 1904 zeigte er, daß bei Verfütterung spezifischer Fette an trächtige Tiere dieselben Fette in dem Foetus wiederzufinden waren: ob das Fett als solches das Syncytium passiert oder nur Fettsäuren übergehen, war nicht zu erweisen. Das Syncytium zeigt sich ja mikrochemisch reich an Fettgranula (van Cauenberghe). Die Aufnahmetätigkeit der Zotten für Fett darf also ziemlich sichergestellt sein.

Kohlenhydrate werden von der Placenta reichlich in der Form von Glykogen aufgespeichert, ganz ähnlich wie es in der Leber geschieht, wo der Zucker ebenfalls als Glykogen aufbewahrt und nach Bedarf an das Blut abgegeben wird.

Über den Eiweißstoffwechsel sind wir weniger gut unterrichtet. Falk entdeckte jedenfalls in der Placenta ein Ferment, das, intracellulär lokalisiert, Peptidverbindungen des Tyrosins spaltet: diese Spaltungen geschehen ebenfalls intracellulär; denn die Placenta sezerniert das Ferment nicht, wie die Leberzelle es tut. Glycerinextrakte der Placenta und pulverisierte Placenta verdauen Fibrin in alkalischer und saurerer

Reaktion und bleiben ohne Wirkung auf andere Eiweiße oder Tropon. Auch konzentrierte Peptonlösungen werden verdaut (Acconci). Savare konnte eine proteolytische, eine amylytische, eine diastatische und eine desamidierende, erepsinartige Wirkung beobachten. Glyoxylsäure wird zum Schwinden gebracht.

Lipasen oder Invertasen konnten nicht festgestellt werden. Vom Trypsingehalt des Chorions haben wir schon gesprochen: er ist mit den Langhansschen Zellen verbunden. Reichlich sind Koagulationsfermente vorhanden.

Diese Tatsachen zeigen uns, wie reich an Fermenten die Placenta ist, und wie mannigfaltig und vielseitig ihre Wirkung sein kann. Nach Hofbauer soll sie noch als Giftfänger fungieren für die toxischen Stoffe, welche durch autolytische Prozesse während der Schwangerschaft in der Leber entstehen sollen.

Lipoide der Placenta.

Wie steht es nun mit dem Lipoidgehalt der Placenta?

Wir haben ja gesehen, daß sie spezifische Fette als solche durchläßt. Auf welche Weise, ist aber noch nicht aufgeklärt. Mikrochemisch lassen sich im Syncytium zahlreiche Fett- und Lipoidtröpfchen nachweisen. Es ist aber die Frage, ob diese Tröpfchen vom Syncytium aufgenommen oder im Syncytium gebildet werden, wie es bei den Tröpfchen und Körnchen von mannigfachen Drüsen der Fall ist. Ballerini hat ja gezeigt, daß gerade bei Schwangerschaftsintoxikationen das Syncytium sich am ausgiebigsten mit Fettkörnchen versehen erweist. Bei der Besprechung meiner eigenen Befunde werden wir später darauf zurückkommen. Bei Abortiveiern, aus welcher Ursache der Abort auch entstanden sein mag, fehlt in den noch vital gebliebenen Zotten jede regressive Umwandlung des Fettes; dort aber, wo celluläres Leben erloschen ist, befindet sich kein Fett. Es ist auch festgestellt worden, daß, was die Art des Fettes anbelangt, die Lipoide vorherrschen, im Gegensatz zum Darm, welcher in seinen Zotten immer echtes Fett enthält. Es scheint mir, daß diese Lipoide im Syncytium selbst entstehen: der Lipoidgehalt des Blutes ist dabei in der Schwangerschaft stark erhöht, und ganz besonders bei Eklampischen ist diese Steigerung geradezu enorm! (Herrmann und Neumann.)

Biochemie des Blutes bei Schwangerschaftstoxikosen.

In der Gravidität besteht eine bedeutende Zunahme der Cholesterinester und des neutralen Fettes im Blut. Der Phosphatidgehalt bleibt nahezu der gleiche wie zuvor; es besteht also eine richtige Lipämie bezw. Cholesterinämie. Das Lipoid wird mit der Milch in der ersten Woche ausgeschieden. Lindemann bestätigte diese Befunde. Auch Pisane

und Savare fanden die Cholesterinämie konstant und noch viel deutlicher als sonst in der Schwangerschaft, in der Eklampsie. Sie erklären dadurch die schwach positive WaR. — die aber niemals vollkommen ist. Die Cholesterinämie geht parallel mit der Schwere des Krankheitsfalles. Merkwürdig ist, daß bei genuiner Epilepsie ähnliche Befunde konstatiert wurden (de Crinis). Dort steigt der Lipoidgehalt des Blutes bis zu einem Maximum, in welchem Zustand dann der Anfall ausbricht, um unmittelbar nach dem Anfall wieder auf das normale Maß zurückzufallen. Auch kommen Steigerungen des Lipoidgehaltes vor, die nicht zu dem Grade kommen, wo der Anfall sich auslöst, und dann von einer Rückkehr zu der Norm gefolgt werden. Vielleicht hat man es hier mit parallelen Zuständen zu tun.

Auch an kobralyseaktivierenden Körpern ist das Serum Eklamp-tischer enorm reich (Fränkel und Richter).

Bei nicht Schwangeren fehlt dieser Stoff; bei Schwangeren ist er vorhanden, aber bei Eklamp-tischen und auch bei Hyperemesis geradezu enorm vermehrt. Auch Römer konnte die vorhandene Kobralyse bestätigen, und sieht in dieser Lipoidreaktion eine typische Reaktion für Schwangere, Kreißende und Wöchnerinnen, mit Ausnahme solcher, die sich in den ersten Monaten der Gravidität befinden. Nach von Graff und von Gubrzinsky soll die Diagnose einer bestehenden Schwangerschaft mit Sicherheit vom Beginne des vierten Monates mit Hilfe der Kobralyse zu stellen sein.

Bei den zahlreichen Krankheitszuständen, wo vermehrter Gehalt an Cholesterin und anderen Lipoiden im Blut zu konstatieren ist, muß man je nach dem Fall verschiedene Ursachen für diesen Zustand suchen.

Landau, ein ausgezeichneter Forscher der Lipoidfrage in bezug zur Funktion der Nebennierenrinde, gibt an, daß Lipoidreichtum des Blutes entsteht 1. bei Kreislaufstörungen, sowohl kardialen wie vasculären und renalen Ursprunges. Die Nephritis selbst spielt hierbei keine Rolle. Die akuten Fälle sind von keiner Lipoidvermehrung begleitet. Die Lipoidvermehrung im Blut geht der Lipoidvermehrung in der Nebenniere parallel oder voraus! Das ursächliche Moment bleibt bis jetzt unentschieden. So kann nicht die mangelnde Sauerstoffversorgung schuld sein: bei perniziöser Anämie besteht ja Lipoidarmut! Eher ist dies Lipoidretention, da bei Kreislaufstörungen sich Neutralfett ebenfalls mit Vorliebe ablagert. Bei Schwangerschaft, n. b. normaler, kann ja von Kreislaufstörung eigentlich nicht die Rede sein. Doch können recht verschiedene Ursachen möglich sein.

2. Alle anderen Zustände von Lipoidämie teilt Landau in zwei Gruppen:

a) Solche, wo gesteigertes Lipoidangebot besteht, z. B. infolge von vermehrter Abgabe von Lipoiden seitens eines Organs, z. B. bei akuter

Leberatrophie, Erkrankungen des Nervensystems, nicht septische eitrige Entzündungen.

b) In einer abgesonderten Gruppe bringt er die Lipoidämie in der Schwangerschaft und im Puerperium, manche Tumorkranke, Diabetes, Inanitionszustände, alles Fälle, wo es schwer ist, einen einheitlichen Zusammenhang zu finden und womit er in Verlegenheit kommt.

Im allgemeinen sieht er hierbei die Lipoidämie als Ausdruck oder Folge jedes größeren Zellmeta- oder -katabolismus an, gefolgt von einer Ausschwemmung von Lipoiden und speziell von Cholesterin ins Blut.

Nun gibt es kaum ein Organ, wo stärkere meta- und selbst katabolische Erscheinungen zustande kommen, wie die Placenta. Fügt man auch noch hinzu, daß die Leber während der Schwangerschaft minderwertig wird, wie Bacmeister und Havers an Gallenfistelhunden demonstriert haben, dann haben wir ja alle Bedingungen für starke Lipoidämie.

Bei trächtigen Hündinnen mit Gallenfistel sieht man in der Tat am Ende der Schwangerschaft den Cholesterinblutspiegel steigen und den der Galle sinken. Unmittelbar nach dem Wurf aber sinkt der erstere und steigt der letztere schnell. Die wenig durchlaßbare Leber wird plötzlich wieder funktionsfähig.

Man kann sich hier also sehr zwanglos einen Circulus vitiosus vorstellen, der im Entstehen der Eklampsie eine besondere Rolle spielen würde.

Frühere Versuche mit Placentalipoiden.

Wenn wir nun sehen, daß Fellner in seinen Untersuchungen über wässrige Ätherextrakte einen Teil der aktiven Stoffe als Lipoiden anspricht, und auch Guggisberg zum Teil den Lipoiden der Placenta aktive Wirkung zuschreibt, daß Grube und Reiferscheid feststellten, daß Ätherauszug vom Blute trächtiger Kaninchen kurz vor und nach dem Partus stark toxisch wirkt, Lähmungen, Krämpfe usw. verursacht, Ätherextrakt nicht trächtiger Kaninchen aber für andere Kaninchen nicht giftig ist, dann drängt sich uns der Schluß auf, daß diese Stoffe doch sehr wahrscheinlich in der Placenta ihren Ursprung haben, und geradezu als Ausdruck der innersekretorischen Wirkung dieses Organes zu gelten haben.

Die Parabioseversuche haben ja auch bewiesen, daß beim Eintritt der Geburt Stoffe im Blute auftreten, die für das nicht schwangere Tier sehr giftig sind.

Ob diese Stoffe nun durch die Geburt zutage kommen, oder ob sie die Geburt umgekehrt in Gang setzen, blieb bis jetzt unentschieden. Das letzte scheint uns aber das wahrscheinlichere, wie wir es später beim Beschreiben unserer eigenen Versuche noch besprechen werden.

Schlußfolgerungen aus den bisherigen Befunden.

Aus all diesen Tatsachen kann man schon den Schluß ziehen, daß während der Schwangerschaft im Blute Stoffe auftreten, welche bei nicht Schwangeren nicht bestehen; sie können nicht durch einfache Nieren- oder Leberinsuffizienz erklärt werden, sind also für die Schwangerschaft spezifisch, und stammen größtenteils wahrscheinlich aus der Placenta. Ein Teil dieser Stoffe sind Fermente und werden von den Leucocyten aufgenommen; ein Teil sind Aminokörper (Guggisberg) und sollen eine physiologische Rolle spielen, analog den Sekretionen endokriner Drüsen; ein Teil endlich sind Lipide, und haben vielleicht eine Hormonnatur, entfalten aber in starker Dosis eine toxische Wirkung: in übermäßiger Dosis Schädlinge, bewirken sie in physiologischer Dosis brunstähnliche Erscheinungen (Fellner und Aschner), wirken auf den Blutdruck (Weymeersch), auf den Uteruston (Weymeersch, Fellner, Aschner, Guggisberg) und auf das Wachstum der Genitalien (Fellner, Aschner, Guggisberg).

In toxischer Dosis sollen sie insbesondere auf die parenchymatösen Organe wirken, dort trübe Schwellung und andere Degenerationen verursachen. Ein Teil der Placentaextrakte hat endlich auch stark thrombosierende Wirkung; daß hier aber, wie Dienst es meint, die alleinige Ursache der Eklampsieerscheinungen sein soll, scheint mir nach den Experimenten Skrobanskys als nicht erwiesen.

Persönliche Untersuchungen.

Es schien mir der Mühe wert, die Lipide der Placenta in ihren toxischen und physiologischen Wirkungen zu untersuchen. Die Gelegenheit hierzu bot sich mir in den Kriegsjahren 1917—18, als ich mit der Leitung der Frauenklinik in Gent beauftragt wurde. Durch die Kriegereignisse wurden meine Versuche und Untersuchungsprogramme unterbrochen und kamen meine Präparate und Aufzeichnungen abhanden, so daß ich bis jetzt zur Publikation keine Gelegenheit fand und auch auf die Fortsetzung meiner Arbeit verzichten mußte.

Es war mir bei unseren Experimenten viel daran gelegen, jede Spur Protein oder Eiweißsubstanz auszuschalten, da ich mit menschlichen Placenten an Tieren experimentierend, jede toxisch wirkende parenterale Eiweißzerfallstoxikosen vermeiden wollte.

Wichtig war es andererseits, die geringste Autolyse oder Fäulnis der benutzten Placenten zu verhindern. Auch sollte nach Möglichkeit jede Spur fötalen oder mütterlichen Blutes entfernt werden.

Es wurden darum nur ganz frische, so sauber wie möglich aufgefangene Placenten verwendet. Wenn sie in der Nacht geboren waren, verblieben sie höchstens ein paar Stunden, bis zum nächsten Morgen, im Eisschrank.

Die Eihäute wurden entfernt, die Placenta in Würfel zerschnitten und in häufig gewechselter, steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, dann sanft ausgedrückt, bis kein Blut im Waschwasser zu sehen war.

Die so gewonnenen Placenta-Stückchen wurden, nach schnellem Abtrocknen in sterilen Tüchern, in der Hackmaschine fein zerteilt, und der Brei zur Antiseptisierung mit 96proz. Alkohol vermenget, um nach einigen Stunden, auf sterilen Emailleplatten ausgebreitet, getrocknet zu werden.

Diese Trocknung geschah bei 35–40° C. Ich habe die Erfahrung gemacht, daß die Placenten, die bei höherer Temperatur getrocknet wurden, viel von ihrer Giftigkeit einbüßten. Eine ganze Serie von meinen Extrakten gab uns verwirrende Resultate, weil der Laboratoriumsdiener, um eine schnellere Eintrocknung zu bekommen, die Temperatur bis 70° C ohne mein Wissen hatte steigen lassen.

Die trockenen, hornharten Bröckelchen ließen sich in Mörsern leicht zu feinem Pulver zerreiben. Dieses Pulver nun wurde zum Bereiten der Extrakte benutzt: So war ich überzeugt, jede Spur von wasserlöslichen Extraktivstoffen auszuschalten.

Es wurden die pulverisierten Placenten entweder in Alkohol oder in Äther, oder in Aceton, oder in Petroleumäther gebracht, 3–4 Tage lang bei Zimmertemperatur in einem Schüttelapparat geschüttelt. Die Extrakte wurden dann bei 30° C langsam verdampft, bis der Rückstand, eine braune, starkkriechende Masse, die sich fettig anfühlte, nicht mehr an Gewicht einbüßte.

Mittelmäßig bekam ich von einer Placenta 30 g Trockenpulver und aus diesem Pulver im Durchschnitt 2 g Extrakt. Diese Zahl schwankte aber ziemlich stark. Sie ging von 1½ bis über 2 g. Die mit Alkohol extrahierten Pulver wurden dann wiederum getrocknet und mit Äther behandelt. Bei anderen Placentapulvern wurde zuerst mit Äther und nachher mit Alkohol extrahiert. Auch kamen Kombinationen Aceton-Alkohol, Äther-Aceton, Petroleumäther-Alkohol vor, und ich bekam so immer eine gewisse Menge zweiten Extraktes, die nicht viel geringer war als die erste Portion, und die, wie es sich herausstellte, auch oft andere Eigenschaften hatte.

Endlich wurden auch noch Glycerinextrakte verfertigt.

Mein erster Gedanke war, nachzuforschen, ob analog dem Befunde von Seitz, Wintz und Fingerhut beim Corpus luteum auch in der Placenta womöglich zwei chemisch verschiedene, auch physiologisch differente Substanzen isoliert werden könnten. Ich konnte auch feststellen, daß je nach dem Extraktionsmittel die Extrakte wirklich verschiedene Wirkungen ausübten, aber nicht in dem Sinne einer antagonistischen Wirkung. Es wollte der Zufall, daß gleich vom Anfang der Versuche

an ein großer Unterschied zwischen Alkohol und Ätherextrakt sich zeigte. Ich hatte die Alkoholextrakte, da sie sich im Wasser schlecht aufschwemmen ließen, zuerst in etwas Glycerin flüssig gemacht und so mit physiologischer Kochsalzlösung eine Suspension bekommen, die sehr gleichmäßig milchig aussah. Da die Quantität des Extraktivstoffes einer Placenta sehr verschieden war, entschloß ich mich, sie für jede Placenta auf je 50 ccm zu verdünnen, um so einigermaßen einen Vergleichspunkt zu haben. Waren z. B. die Extrakte aus zwei Placenten fertiggestellt, dann wurden sie auf 100 ccm verdünnt, usw. Wenn ich also $\frac{1}{2}$ ccm der Aufschwemmung verbrauchte, verspritzte ich $\frac{1}{100}$ Teil der Extraktmenge aus einer Placenta.

Der erste Alkoholextrakt war in 5 g Glycerin aufgelöst und dann in 45 ccm Kochsalzlösung suspendiert.

Da durch die Kriegsverhältnisse die größeren Versuchstiere sehr teuer waren, und auch das Futter nicht zu bekommen war, mußte ich meine Zuflucht zu weißen Mäusen nehmen; auch ein paar Meerschweinchen konnte ich benutzen, bei welchen ich die bei Mäusen gefundenen Tatsachen kontrollieren und bestätigen konnte.

Die ganzen Protokolle zu publizieren nähme zu viel Raum in Anspruch. Da viele Protokolle sich einfach und eintönig wiederholen, werde ich nur ein paar charakteristische wiedergeben.

Maus Nr. 1. Nach Einspritzung, subcutan, von 1 ccm Alkoholextrakt in 10proz. Glycerin-Kochsalzlösung suspendiert an einem weiblichen Mäuschen von 11 g Gewicht, fiel es nach 4 Minuten auf die Seite, nachdem es zuerst stark unruhig herumgelaufen war, und zeigte stark konvulsive Bewegungen. Es starb 5 Minuten später in gewaltiger Cyanose, mit Exophthalmus und Haarsträuben. Das Gehirn zeigte sich enorm kongestioniert, schieferblau. Dieser merkwürdige Befund zeigte sich bei jeder folgenden Einspritzung wieder.

Maus Nr. 4. Weibchen, $9\frac{1}{2}$ g. 0,5 ccm vom selben Extrakt, subcutan. Bald nach der Einspritzung Dyspnöe, Bradypnöe, Niedergeschlagenheit, dann kurze Zeit Exzitationsperiode, ataktischer, schwerer Gang. Eine halbe Stunde später halbes Koma, reagiert wenig. Tachypnoisch, zittert. Zeigt Temperatursteigerung ($38,5^{\circ}\text{C}$), ist stark cyanotisch. Eine Viertelstunde später schwere Konvulsionen, mit starker Cyanose. Das Gehirn schimmert schwarzblau durch das Schädeldach hindurch. Eine Stunde lang liegt das Tier in Koma, von leichten konvulsiven Bewegungen unterbrochen. Exitus letalis.

Bei der Autopsie fand ich ein stark hyperämisches Gehirn, die Hirnhäute voll Blut, Sinus prall gefüllt. Leber dunkelrot, Nieren makroskopisch nicht abnormal. Es bestand Lungenödem.

Die Ätherextrakte zeigten nun eine ganz andere Wirkung. Zu diesen ersten Ätherextrakten benutzte ich eine Lösung in sterilem Olivenöl, auch je 50 ccm für die Placenta. Hier konstatierte ich niemals Konvulsionen. Die Tiere waren aber bei genügender Dosis schwer krank. Bei mittlerer Dosis waren die Mäuse erst eine Zeit lang niedergeschlagen, apathisch, um dann wieder aufzumuntern und sich sehr heftig zu

kratzen, als ob sie von starkem Juckreiz geplagt würden. Hierzu z. B. das Protokoll von

Maus Nr. 5. 20. X. 1917. 0,5 ccm Ätherextrakt in Öl gelöst, unter die Rückenhaut eingespritzt. Am Anfang zeigt sich das Tier wenig krank, läuft und springt herum, als ob nichts geschehen wäre. Eine Stunde später putzt und kratzt es sich mit Gewalt.

Zwei Stunden später fängt es zu trauern an, zeigt Tachypnoë.

Drei Stunden später starke Tachypnoë.

21. X. um 9 Uhr morgens: Das Tierchen ist sehr krank, komatös, wenn man es auf die Seite legt, bleibt es liegen. Hypothermie. Es wird im Brutofen erwärmt, erholt sich, läßt sich nicht mehr auf den Rücken legen, öffnet und schließt die Augen, putzt sich. Es hält zeitweise den Schwanz in S-Form gebogen und aufrecht gehalten, plattet den Bauch gegen die Unterlage und scheint zu pressen (Wehen?). Es wird am Abend wieder munter, frißt und trinkt.

24. X. Zweite Einspritzung: 0,5 ccm Ätherextrakt in Öl gelöst, subcutan. Das Tierchen ist nach 2 Stunden wieder sehr krank mit ähnlichen Symptomen, wie höher beschrieben.

26. X. Dritte Einspritzung: 0,5 ccm, zeigt sehr starken Juckreiz.

28. X. Vierte Einspritzung: 0,5 ccm. Juckreiz, Tachypnoë, Niedergeschlagenheit, Ödeme.

30. X. Fünfte Einspritzung: 1 ccm. Fällt bald in Koma, bleibt komatös, stirbt 3 Stunden später.

Bei der Autopsie, blasses Gehirn, graugefleckte, marmorierte Leber. Blaßgelbe Nieren, in der Zenkerschen Flüssigkeit schwimmend. Hämorrhagische Infarkte in der Lunge, Herzmuskel gelblich. Der Uterus scheint sehr entwickelt, ist kongestioniert, die Arteriae und Venae spermaticae sind hyperämisch.

Ähnliche Protokolle hatten Maus Nr. 3 und 8, die mit demselben Extrakt eingespritzt wurden.

Der Zufall wollte also, daß bei den ersten Versuchen Alkohol- und Ätherextrakte verschieden wirkten. Alkohol gab Krämpfe, Ätherextrakt keine. Jeder Extrakt gab aber im übrigen ernste Intoxikationszustände, die anfangs durch Juckreiz, Tachypnoë, später durch Ödeme und Koma sich auszeichneten.

Die folgenden Versuche haben mir erwiesen, daß dieser Unterschied in der Wirkung kein bloßer Zufall war!

Bei der längeren Einwirkung der Ätherextrakte waren auch die autoptischen Befunde an den parenchymatösen Organen mehr ausgesprochen als bei den akut tödlich wirkenden Alkoholextrakten. Mikroskopisch zeigte sich später, daß die Läsionen im wesentlichen die der Eklampsie waren.

Es war aber klar, daß ich die Wirkung der beiden Extrakte nicht gut vergleichen konnte: das eine war in der Tat in einer Glycerinlösung aufgeschwemmt, das andere in Öl aufgelöst. Ich entschloß mich deshalb, die Extrakte einfach in physiologischer Kochsalzlösung zu emulgieren. Solche Emulsionen ließen sich leicht in einem von mir erbauten Schüttelapparat mit kreisenden Bewegungen herstellen.

Mit diesen Extrakten hatte ich ungefähr dieselben Resultate, in der Weise, daß Alkoholextrakte in genügender Dosis eingespritzt, Kon-

vulsionen erweckten, Ätherextrakte aber keine, sondern Juckreiz, stuporöse Zustände, Ödeme, Koma; die Alkoholextrakte jedoch gaben bei den Konvulsionen nicht diese hochgradige blauschwarze Cyanose, mit gewaltiger Hyperämie des Gehirns, die für die glycerinierten Alkoholextrakte so typisch waren. Die Konvulsionen waren aber ebenso stark und gewaltig. Aber bei der erst folgenden Placenta konnte schon konstatiert werden, daß die Giftigkeit der Extrakte sehr verschieden ausfiel. Mit der ersten Placenta bekam ich starke Konvulsionen bei 0,5 ccm Extraktemulsion; bei der dritten Placenta mußte ich bis 1 ccm einspritzen, wie es das folgende Protokoll zeigt:

Maus Nr. 6. Weibchen, 9,5 g schwer.

24. X. 1917. Es bekommt subcutan 0,5 ccm Alkoholextraktemulsion aus Pl. Nr. 3. Zuerst stellt sich Tachypnoe ein, und dann Bradypnoe. Das Tier bleibt ruhig liegen, ist etwas stuporös, wird eine Stunde lang unruhig, ist ataktisch, macht drehende Bewegungen mit Ataxie des Kopfes; hat abwechselnd Exzitationsperioden und halbstuporöse Zustände. Es springt ungeschickt nach dem Deckel seines Behälters. 4 Stunden später hat das Tier sich scheinbar erholt.

26. X. Es kriegt subcutan 0,5 ccm desselben Extraktes. Das Tier zeigt außer einer gedrückten Stimmung nichts Besonderes.

28. X. 1 ccm. Zwei Minuten später hat es langdauernde, ziemlich träge, abwechselnd tonische und klonische Konvulsionen und stirbt.

Bei den zahlreichen Einspritzungen, die ich gemacht habe, habe ich immer gefunden, daß für ein bestimmtes Extrakt die Konvulsionen sich immer nur bei einer bestimmten, immer gleichen Dosis zeigten; es handelt sich wahrscheinlich hier um einen Schwellenwert, worüber hinaus das Gift sich eigentlich vom Blute aus in den Nervenzellen festankerte. Auf die Dauer konnten wir in der Tat feststellen, daß zur Erweckung von Krämpfen immer eine gewisse Dosis nötig war: wurden z. B. die Emulsionen sehr langsam und progressiv intrapleurale gespritzt, jedesmal mit 0,05 ccm weitergehend, dann stellte sich für ein bestimmtes Extrakt immer nach derselben Dosis (bei gleichem Tiergewicht), die erwartete Wirkung; d. h. starke Krämpfe ein. In vielen nun von diesen vorsichtig hervorgerufenen Krämpfen brauchte die Wirkung nicht gerade tödlich zu sein, sondern es lebten die Tiere wieder auf, erholten sich einigermaßen, um am folgenden Tage, dann aber oft — nicht immer — nach einer geringeren Dosis, den Konvulsionen zu erliegen.

Dies konnte besonders an größeren Tieren, wie z. B. den Meerschweinchen, beobachtet werden. Es mußten hier natürlich viel stärkere Gaben gegeben werden um die gleichen Wirkungen wie bei der Maus zu bekommen, was bei dem viel größeren Gewicht des Versuchstieres nicht wundert. Eigentlich sind verhältnismäßig die Meerschweinchen um vieles empfindlicher. Mit 2—4 ccm Extraktemulsion gingen sie zugrunde, wo man bei der Maus bis 0,5 geben mußte. Im Verhältnis zum Gewicht der Maus hätte die Dosis eigentlich 15 ccm sein sollen.

Bei genügender Dosis sind die Erscheinungen beim Meerschweinchen ganz dieselben wie bei der Maus. Die Konvulsionen sind ebenso stark. Bei vorsichtiger Dosierung aber kann man erzielen, daß die konvulsive Dosis unter der tödlichen bleibt, und man kann an dem folgenden Tage mit geringerer Gabe Exitus letalis hervorrufen.

Meerschweinchen Nr. 21. Männchen.

4. VII. 1917. Progressiv und sehr langsam intrapleurale einspritzend, Acetonextrakt Nr. 42. Beim 6. ccm bekommt es Konvulsionen, fällt auf die Seite, kriegt dann nochmals Krämpfe, wird komatös, aber erholt sich wieder vollständig.

5. VII. Progressiv, sehr langsam intrapleurale, Acetonextrakt Nr. 42. Beim 4. ccm stellen sich schon Krämpfe ein, erst wenig und schwach, dann progressiv immer gewaltigere Konvulsionen, denen das Tier nach 10 Minuten erliegt. Bei der Autopsie findet sich Lungenödem, fleckige Leber mit gelben und tiefroten Stellen (Eklampsieleber). Die Nieren zeigen makroskopisch nichts Besonderes, außer etwas Hyperämie. Das Gehirn ist hyperämisch.

Bei noch geringerer Dosis bekommt das Meerschweinchen bei konvulsionserregenden Extrakten keine allgemeinen Krämpfe mehr, sondern nur klonische Krämpfe der Nackenmuskulatur, mit eigentümlichem Aufderstelletanzen, das dann gewöhnlich eine volle Stunde dauert.

Wir machten in der Folge den Versuch, die Extrakte nicht nur subcutan, sondern auch intravenös einzuverleiben. Bei Mäusen war dies schwierig. Zwar kann man nach Anwärmung der Schwanzvene, mit entsprechend dünnen Nadeln in die Vene einspritzen; aber regelmäßig thrombosierte das Gefäß, oder ging die einzuspritzende Flüssigkeit in die perivenösen Gewebe. Beim Meerschweinchen war das Einspritzen in die Jugularis oder Femoralis leichter, aber dennoch befriedigten die Resultate mich nicht: es entwickelten sich lokale Thromben, wodurch die Analyse der allgemeinen Erscheinungen schwieriger wurde.

Es konnte dann festgestellt werden, daß bei Mäusen eine intrapleurale Injektion, die sich ohne Mühe und ohne Gefahr machen läßt, eine fast ebenso schnelle Wirkung zeigte wie die intravenöse. Bei genügender Vorsicht wurde nur selten das Lungengewebe angestoßen. Auf Hunderte von solchen Einspritzungen hatten wir nur in 2 Fällen Hämothorax zu verzeichnen. Waren die Einspritzungen nicht toxisch, dann vertrugen die Mäuse sehr große Quantitäten, bis 3 ccm. Bei den Autopsien habe ich nie Pleuritis festgestellt. Anfänglich spritzte ich die beabsichtigte Dosis auf einmal, massal ein. Später ging ich sehr vorsichtig progressiv vor, um die Grenze feststellen zu können, wo die konvulsionenerregende Dosis bzw. die tödliche Dosis erreicht wurden.

Auch bei Meerschweinchen war dies die leichteste und sicherste Handlungsweise.

Mit dieser Technik behandelte ich 185 Mäuse und 31 Caviae. Überblickt man die gesamten Resultate, dann zeigt sich, daß die Placenten von ganz verschiedenem Wirkungsgrad sind. Ich war aber sehr er-

staunt, wenn von einer Serie von 15 aufeinander folgenden Placenten keine einzige Extrakte lieferte, wodurch Krämpfe zustande kamen. Die Extrakte waren wohl giftig, die Tiere gingen schließlich alle zugrunde mit starken Entartungen in den parenchymatösen Organen. Autopsisch fand man eklamptische Leber, Nierendegeneration, Glomerulo-Nephrose, und bei genügend langer Einwirkung, Nephritis, Infarkte in den Lungen usw., also alle anatomopathologische Zeichen einer überstandenen Eklampsie, aber keine Krämpfe.

Es gab also krämpfeerregende Extrakte und andere, welche es nicht waren. Aber alle Extrakte schienen darin übereinzustimmen, daß sie parenchymatöse Entartungen hervorriefen. Konvulsionen entwickelten sich bei Alkohol- und bei Acetonextrakten, bei diesen letzteren aber nur bei ersten Extrakten, bei alkoholischen aber ebensogut bei zweiten.

Wie ich es aber oben schon gesagt habe, konnte ich bei einer ganzen Reihe Alkoholextrakten keine Krämpfe erwecken. Zwar waren die Extrakte im allgemeinen sehr verschieden giftig; aber das gänzliche Fehlen einer so charakteristischen Eigenschaft war etwas Auffallendes.

Dies konnte kein Zufall sein, zumal es für eine ganze aufeinanderfolgende Serie galt. Es stellte sich auch bald heraus, daß die Behandlungsweise der Extrakte von Einfluß war. Die ersten Extrakte, die alle von mir persönlich präpariert worden waren, waren bei einer Temperatur getrocknet, die sorgfältig unter 40° C gehalten wurde. Die folgenden, die der Diener bereitete, wurden alle über 80° erhitzt, wodurch wohl eine schnellere Trocknung, aber auch eine Zerstörung des krämpfeerregenden Agens erreicht wurde.

Spätere Kontrollexperimente mit erhitzten, vorher vollwirkenden Extrakten, bestätigten die Thermolabilität des Krampfgiftes.

Mit Ätherextrakten, ob sie erwärmt waren oder nicht, konnten wir niemals Konvulsionen beobachten. Auch nicht mit Petroleumätherextrakt oder zweitem Acetonextrakt. Wohl gab erster Acetonextrakt Konvulsionen. Mit Chloroformextrakt war die Sache weniger deutlich. Am stärksten wirkten aber Glycerinextrakte.

Bei den zahlreichen Versuchen, deren Protokolle zu publizieren zu viel Raum in Anspruch nehmen würde, konnte also festgestellt werden, daß das konvulsierende Gift mit dem Parenchymgift nichts gemein hatte. Das erstere war thermolabil, das letztere nicht. Das erstere war in Alkohol extrahierbar, weniger in Aceton, noch weniger in Chloroform, sehr gut in Glycerin, gar nicht in Äther, Petroleumäther oder Benzin. Mit Glycerin wurde es aktiviert.

Das Parenchymgift löst sich in allen lipoidlösenden Stoffen auf.

Wurde also eine Placenta zuerst mit Äther extrahiert, dann konnte das konvulsierende Gift im übrigbleibenden Placentapulver noch durch Alkohol ausgezogen werden. War eine Placenta zuerst mit Alkohol

extrahiert, dann konnte aus dem Rückstand kein konvulsierendes Gift mehr ausgezogen werden. Ein Pulver aber, das mit Aceton schon krampferregendes Extrakt abgegeben hatte, gab zum zweiten Mal, mit Alkohol extrahiert, noch spasmophiles Gift. Das Aceton hatte also nicht alles ausgezogen.

Nach den Protokollen 104, 105, 107 und 108 verursacht z. B. erster Acetonextrakt von Placenta Nr. 42 Krämpfe bei der Dosis von einem halben Kubikzentimeter. Zweiter Alkoholextrakt derselben Placenta gab auch Konvulsionen, aber erst in der Dosis von 2 ccm und dann erst nach der zweiten Gabe (Prot. Nr. 168). Der größte Teil des konvulsierenden Giftes, wenn auch nicht alles, war also im Aceton aufgenommen worden.

Das Umgekehrte war aber nicht der Fall: Niemals konnte ich bei zweiten Acetonextrakten Konvulsionen erregen, wenn der erste Extrakt ein alkoholischer gewesen war. Das ganze konvulsierende Gift war augenscheinlich in den Alkohol übergegangen.

Aktivierende Wirkung des Glycerins.

Am merkwürdigsten waren die durch Alkoholextrakte erregten Konvulsionen, wenn dem Extrakt kleine Quantitäten Glycerin beigelegt worden waren.

Am besten kann man die Wirkung des Glycerins mit der eines Aktivators vergleichen.

Glycerin, wenn es in konzentrierter und massiver Dosis, z. B. 2 ccm den Mäusen intrapleural eingespritzt wurde, verursachte ebenfalls starke Cyanose und Konvulsionen. Diese waren aber ganz andere als die, welche von den Extrakten verursacht waren: es waren asphyktische, agonale Konvulsionen. Sie hatten weder die Gewalt, noch die Dauer der durch Placentaextrakt erweckten Konvulsionen. Mäuse oder Cavia, welche z. B. 0,2 ccm Glycerin in 3—4 mal so viel Salzwasser aufgelöst intrapleural bekamen, was die eigentliche Verdünnung in den mit Glycerin aktivierten Extrakten war, schienen gar nichts von dieser Glyceringabe zu leiden zu haben.

Glycerinextrakte sind außerordentlich giftig (Prot. 180, 182, 183, 184, 185): mit 0,1 ccm bekommt man schon eine Wirkung, die sonst mit höchstens 0,7 erreicht werden konnte. Erwärmt man nun das Glycerinextrakt, dann erzielt man gerade dieselben Wirkungen wie mit reinem Glycerin. Bei Meerschweinchen bekommt man dieselben Befunde (Prot. 29, 30, 31).

Wie kann man sich nun die Wirkung des Glycerins vorstellen? Glycerin ist, dem Blutkreislauf zugefügt, kein indifferentes Mittel. Es entzieht den Erythrocyten Wasser; wenn nun die osmotisch abnorm gespannten Erythrocyten in Gebiete kommen, welche weniger reich an

Glycerin sind, verfallen sie der Hämolyse (Oppenheim). Es ist aber auch wahrscheinlich, daß parenteral zugeführtes Glycerin abgebaut oder verbrannt wird. Wir wissen ja, daß während bei Anwesenheit von Sauerstoff die hypothetischen Zwischenprodukte der Zuckergärung ebenso wie die des Zuckerabbaus im Tierkörper weiter zu CO_2 und H_2O verbrannt werden, sie sich bei Abwesenheit von oder bei Mangel an diesem Gas, zum Teil in Milchsäure umwandeln. Dies ist natürlich nur Hypothese, wie es Oppenheim selber zugibt, aber viele Tatsachen in der Physiologie stimmen darin überein, daß zwischen dem Stoffwechsel der höheren Lebewesen und dem der Einzelligen ein fundamenteller Unterschied nicht wahrscheinlich ist.

Glycerin zeigt nun im Bau seiner Moleküle viel Ähnlichkeit mit Zucker: ebenso leicht wird es bei ungenügender Oxydation sich in Milchsäure umbauen, durch Verlust eines H-Atoms:

Die Milchsäure ist gerade von Zweifel und seiner Schule bei der Eklampsie regelmäßig, sowohl im Blut als auch im Liquor angezeigt worden.

Da wir in den Kriegszeiten keine Fleischmilchsäure bekommen konnten, war es uns unmöglich, direkte Versuche mit Acidum paralacticum zu machen. Es wäre aber interessant, dem weiter nachzugehen.

Die gewaltige Cyanose, die bei glycerinierten Extrakten zustande kam, jedoch nur soweit Krämpfe eintraten, und die so sehr an die Cyanose bei eklamptischen Anfällen erinnerte, kann nicht als Folge z. B. von Zwerchfellkrämpfen angesehen werden: Ohne Glycerin hatten die Mäuse und Caviar ebenso starke Konvulsionen, tonische und klonische Krämpfe, aber niemals die tiefblaue Verfärbung.

Diese Ergebnisse führten mich dazu, Versuche zu machen mit reinem Glycerinextrakt: dieses gab uns auch typische Bilder, aber schon bei viel geringerer Dosis.

Bei Caviar war dies besonders deutlich: die gewöhnlichen Alkohol-extrakte gaben, bei Meerschweinchen von 250–300 g, intrapleurale eingespritzt, Krämpfe und Exitus letalis nach 4–5 cm. Glycerinextrakt gab solchen schon nach $1\frac{1}{2}$ cm, wiederum mit starker Cyanose und mit Koma-Zwischenpausen. Das Bild war dabei den richtigen Eklampsie-anfällen täuschend ähnlich.

In diesen akut sterbenden Fällen war selbstverständlich das Autopsiebild niemals das der puerperalen Eklampsie. Ganz anders war es, wenn z. B. 3, 4, 8 und mehr Tage lang täglich vorerst mit erwärmtem Alkohol-extrakt, das keine Konvulsionen mehr gab, oder mit Ätherextrakt eingespritzt worden war: dann konnte man an Leber, Niere, Lungen, Herz die typischen Änderungen sehen.

Es wurde also immer wahrscheinlicher, daß puerperale Eklampsie zum mindestens von 2 verschiedenen giftigen Komponenten verursacht wurde.

Hierbei kommt aber noch eine dritte Wirkung der Extrakte hinzu: die thrombosierende.

Seit Schmorl hat man ja den Thromben im pathologisch-anatomischen Bilde der Eklampsie eine sehr große Bedeutung zugemessen. Von einigen Forschern wurde sie wohl übertrieben. Dienst stützt ja mit immer neuen Varianten seine Theorien der Eklampsie-Ätiogenese hierauf. Das Fibrin-Ferment soll die wichtigste Rolle hierbei spielen.

Die Thromben¹⁾ kommen in meinen Präparaten zahlreich vor, nicht nur in der Leber, sondern vorwiegend in der Lunge. Einmal konnte ich in der Niere ein keilförmiges anämisches Infarkt beobachten. In einem anderen Falle war eine Vena mesaraica thrombosiert und hatte eine Nekrose des Ileons auf 6 cm Länge als Folge. In der Lunge waren regelmäßig hämorrhagische Infarkte. Dies sowohl bei Ätherextrakten als bei Alkoholextrakten.

Mit Konstantinowitsch konnte ich feststellen, daß zwischen Thrombose und Zellschaden (Pyknose, Zellauflockerung usw.) in den parenchymatösen Organen gar kein ursächlicher Zusammenhang bestand. Diese letzteren Läsionen waren wohl eine direkte Folge der Wirkung der Placentalipoide.

Auch zwischen Thrombosen und Krämpfen war kein Verband zu finden. Die Ätherextrakte z. B. die viel Thromben gaben, haben niemals Konvulsionen verursacht. Die Bedeutung, welche Dienst dem throm-

¹⁾ Daß bei unserem Alkohol- und Ätherextrakte Thrombosen beobachtet werden, wird verständlich nach den interessanten Mitteilungen von Stuber-Heim: Sich stützend auf die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Cholesterinester (Stuber), wogegen Cholesterin selber unwirksam ist (Zuntz), einerseits, und auf die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Phosphatiden andererseits, nimmt dieser Autor an, daß es wahrscheinlich das gemeinsame Fettsäureradikal ist, das die Brücke zwischen der Wirkung beider Stoffe bildet.

Steapsin wirkt ebenfalls beschleunigend auf die Blutgerinnung, und zwar viel schneller und intensiver, wenn es in Glycerin gelöst ist. Nun enthalten meine Placentaextrakte sehr wahrscheinlich fettlösliche Fermente und auch Steapsin. Die stark aktivierende Wirkung von Glycerin auf das Konvulsionsgift ist ja auch eine merkwürdige Analogie, obwohl ich das konvulsierende und das thrombosierende Gift nicht identifizieren möchte.

bosierenden Faktor in der Ätiogenese der Eklampsie einräumt, kann ich nicht anerkennen.

Thrombose, Zellschaden und Krämpfe sind also jedes für sich die Folge eines spezifischen Giftfaktors. Sie haben untereinander nur dieses gemeinsam, daß sie alle drei in den Placentalipoiden vorkommen.

Ich konnte auch feststellen, daß das Vorhandensein von noch so intensiven Leber- oder Nierenveränderungen und noch so zahlreichen Thrombosen nicht genügt, um Krämpfe hervorzurufen. Diese konnten nur durch ein ganz spezifisches, in Alkohol und Aceton übergehendes Gift, das dabei ziemlich labil ist, in Gang gesetzt werden. Dies erklärt auch, warum Anzahl und Heftigkeit der Krämpfe bei Puerperaleklampsie nicht in parallelem Verhältnis steht mit der Intensität des pathologisch-anatomischen Bildes.

Bei Tieren, welche kurze Zeit (5—20 Minuten) nach der ersten Einspritzung an den Krämpfen zugrunde gegangen waren, waren die makroskopischen Läsionen an den parenchymatösen Organen äußerst geringfügig. Mikroskopisch konnte jedoch schon festgestellt werden, daß die Leberzelle, z. B. schon von Anfang an stark angegriffen war. Die Kerne der Leberzellen befinden sich in der Mehrzahl in einem besonderen Zustand, der keine Pyknose ist, doch damit viel Ähnlichkeit zeigt: das Liningerüst zeigt sich kontrahiert, so daß das Chromatin mehr oder weniger zusammengeballt erscheint, ohne aber zusammengekittet zu sein. Dieser Zustand ist absolut reparationsfähig. Die Niere ist im allgemeinen nicht so schnell angegriffen, obwohl auch hier und da etwas geändert.

Am Gehirn konnte makroskopisch nur bei glyceriniertem Extrakt eine starke cyanotische Hyperämie konstatiert werden. Mikroskopisch schien bei Tieren, die an Konvulsionen zugrunde gingen, die Rinde viele Zellen zu enthalten mit kontrahiertem stark färbbarem Protoplasma. Ganz typisch war dies der Fall für die Purkinjeschen Zellen: an dem Aussehen dieser Zellen konnte man fast feststellen, ob die Tiere an Krämpfen zugrunde gegangen waren oder nicht.

Physiologische Wirkungen der Placentalipoiden.

Nächst ihren toxischen Eigenschaften konnte ich bei meinen Placentaextrakten auch noch sozusagen physiologische feststellen.

Es war mir schon immer aufgefallen, daß nach Alkohol oder Acetonextrakten die Mäuse öfters eine sehr eigentümliche Stellung einnahmen: sie spreizten die Hinterpfötchen, drückten den Leib platt gegen die Unterlage, hoben den Schwanz in S-Form in die Höhe und schienen zu pressen. Beim Einspritzen trächtiger Mäuse war dies noch auffälliger, und regelmäßig beobachteten wir bei trächtigen Mäusen oder Meer-schweinchen, einen oder zwei Tage nach der Einspritzung, Abortus.

Starb aber die Maus z. B. an Konvulsionen vor dem Abortus, dann fanden wir die Eier von Blutungen durchwühlt und abgestorben. Dies war der Fall bei Maus Nr. 3, 29, 31, 37, 45, 56, 59, 60, 168, bei Meerschweinchen 10, 16, mit alkoholischen Extrakten; bei Maus 32, 42, mit Acetonextrakt.

Auf diese uteromimetische Wirkung der Placentaextrakte baut Hüssy nun seine Meinung auf, daß die placentalen Hormone Aminoskörper wären! Dennoch konnte er weder im Blut Schwangerer noch in den Placentaextrakten die chemischen Reaktionen dieser Körper hervorgerufen. Allein aber aus den physiologischen Wirkungen die mutmaßliche Natur von aktiven Körpern festzustellen, scheint uns etwas gewagt.

Es wurde wohl von Löffler und Guggenheim festgestellt, daß am überlebenden Meerschweinchendarm nur proteinogene Amine wirksam sind, dagegen nicht aliphatische Aminosäuren, Eiweißlösungen, Seiden-Pepton, Cadaverin, Lecithin u. a. Doch können wohl noch andere nicht ausprobierte Stoffe wirksam sein.

Normal- und Gravidenserum ist z. B. ohne Wirkung, Toxikosen-(Eklampsie, Nephropathie, Dermatosen) Serum, aber stets ausschlaggebend; bei Ausheilung verschwinden noch außerdem die Ausschläge! Dennoch gelang es nicht mit colorimetrischen Methoden, weder quantitativ noch qualitativ Aminosäuren festzustellen. Es müssen also doch wahrscheinlich andere Stoffe sein.

Im Toxikosenblut sind nun die Lipoide stark vermehrt, und es sind die Ätherextrakte des Serums stark giftig; da die Placentalipoide ähnliche toxische Eigenschaften zeigen, so bleibt der Schluß übrig: Die Blutlipide bei Schwangerschaftstoxikosen und die Placentalipoide sind, wenigstens zum größten Teil, identisch. Wahrscheinlich werden sie von der Placenta sezerniert.

Eine zweite Wirkung, die wir als physiologisch ansehen können und die sich bei Einspritzung von kleinen, nicht tödlichen Mengen beobachten läßt, ist eine starke Kongestion der inneren Genitalorganen. Niemals bekam ich aber eine so prägnante Wirkung als die, welche Herrmann mit seinen Ovariallipoiden bekommen hat. Auf die Mamma schien mir jedoch die Wirkung auch nicht so ausgesprochen. In verschiedenen Reihen von Versuchen wurden den Tieren Extraktquantitäten eingespritzt ohne tödliche Wirkung. Dazu wurden auch weibliche Mäuschen benutzt, welche alle am selben Tage geboren, Genitalia von derselben Größe und Entwicklung hatten (Protokolle 64, 65, 66, 67, 68). Maus 64 und 65 wurden mit Alkoholextrakt, die erste mit 0,2 ccm pro Tag, die zweite mit 0,3 ccm pro Tag subcutan eingespritzt. Maus 66 wurde täglich mit je 0,2 Alkohol plus 0,2 Acetonextrakt eingespritzt, Maus 67 und 68 wurden mit Acetonextrakt, die erste mit 0,2, die zweite mit 0,3 ccm täglich eingespritzt.

Acetonextrakt war erstes Extrakt von Placenta Nr. 25, Alkoholextrakt zweites Extrakt von derselben Placenta.

Maus 66 (Aceton plus Alkoholextrakt) erlag am 4. Tage, nach der dritten Injektion mit starken Leber- und Nierenveränderungen.

Alle anderen Mäuschen wurden mehr oder weniger krank. Die mit Alkoholextrakt eingespritzten zeigten bald ein starkes Ödem der ganzen Kopfhaut, so daß ihnen die Augen fast geschlossen blieben.

Die mit Acetonextrakt eingespritzten zeigten auch fettiges Haar und hatten ziemlich starken Juckreiz.

Sie wurden alle am selben Tage, nach 2 Wochen, getötet, zugleich mit Maus 69, die vom selben Alter, aber nicht eingespritzt, zum Vergleich geopfert wurde.

Es stellte sich heraus, daß die Gebärmutter sämtlicher eingespritzten Tiere $1\frac{1}{2}$ mal so lang war wie die der nicht behandelten. Bei Maus 65 und 68, wo die Dosis am stärksten war, zeigte sich die Hypertrophie weniger deutlich heraus, als bei Nr. 64 und 66: der toxische Faktor hatte sich wahrscheinlich zu stark geltend gemacht.

Mikroskopisch konnte man blutüberfüllte Gefäße und lebhaft wucherndes Epithel mit vielen Mitosen beobachten, sowie ein weites Uteruslumen, das auf starke Sekretion deutete.

Was die Brustdrüse betrifft, konnte ich Herrmanns, Aschners und Fellners Befunde bei den Mäusen nicht bestätigt finden und konnte keine Hyperämie von Bedeutung noch eine Hypertrophie bei den Brustdrüsen unter dem Einfluß der Placentalipoiden konstatieren. Wohl war eine gewisse Kongestion der zur Mamma führenden Gefäße beobachtet worden, aber eine so typische Hyperämie wie sie Fellner aufzeichnet, konnte ich nicht beobachten.

Die Temperatur der eingespritzten Tiere ging gleich nach der Injektion stark herunter, um später wieder über die Norm in die Höhe zu gehen. Bei stark hypothermischen Tieren, welche bei nicht konvulsierenden Extrakten, kurz nach der Injektion komatös waren, genügte manchmal die Erwärmung im Brutofen, um ihnen über die gefährliche Periode hinwegzuhelfen.

Immunisatorische Vorgänge konnte ich nicht wahrnehmen. Die Tiere scheinen mir im Gegenteil eher empfindlicher zu werden. Nach täglich wiederholter Einspritzung z. B. von Extraktmengen, welche nicht genügend waren, um Krämpfe zu erwecken, bekamen sie schließlich doch Krämpfe, bei Mengen, die bei normalen Tieren nicht genügt hätten, um solche zu verursachen. Wir müssen bei diesen Versuchen auch noch in Rechnung stellen, daß, nachdem sie ein paar Tagen gestanden haben, die Extrakte viel von ihrer Toxizität in betreff der konvulsioneerregenden Wirkung verloren! Eine andere Schwierigkeit von langdauernden Versuchen mit diesen Extrakten war die Unmöglichkeit, sie

durch Erhitzung zu sterilisieren. Ich versuchte durch Hinzufügen einiger Tropfen Carbol diese Gefahr zu umgehen. Bei längere Zeit andauernden Versuchen muß dies aber mit berücksichtigt werden.

Es war nun die Aufgabe, den konvulsierenden Faktor zu isolieren. Leider wurden die Untersuchungen durch verschiedene Umstände unterbrochen. Nur Folgendes konnte ich feststellen.

Placenta 59 wurde in einem Gemisch von gleichen Teilen Äther und Alkohol extrahiert. Dieser Extrakt wurde in zwei Hälften geteilt.

Die erste Hälfte wurde zuerst mit Alkohol fraktioniert. Der in Alkohol unlösliche Teil, ein weißes, fettiges Pulver, präzipitierte. Der lösliche Teil krystallisierte aus dem Alkohol in strahlenförmig gereihten Nadeln.

Nennen wir den alkohollöslichen Teil a und den unlöslichen b. Es stellte sich heraus, daß a) konvulsierend wirkte, b) aber nicht.

Die zweite Hälfte des Extraktes wurde nun mittels Äther fraktioniert. Wiederum bekamen wir eine ätherlösliche Portion, die wir c nennen wollen, und ein fast unbedeutendes krystallinisches Präcipitat, das wir d bezeichnen.

Die Fraktion c) gab keine, d) aber wohl Konvulsionen. Die Fraktion d) hatte aber die Löslichkeit in Alkohol verloren!

Ihre Löslichkeit in Alkohol war also nur eine indirekte, von der Gegenwart anderer Lipide abhängig. In Glycerin ist d) aber löslich, und seine Wirkung ist dann noch stärker geworden. Bei Lysinogen, das Ivar Bang als Antigen aus Blutkörperchen extrahierte, zeigt sich ein analoges Verhältnis: es wird mit Äther ausgeschüttelt, ist aber bei weiterer Fraktionierung mit Aceton in Aceton unlöslich, zudem nunmehr in Alkohol und auch in Äther unlöslich.

Albumosenlösungen sollen, nach Michaelis und Rona (zitiert nach Bang), durch Zufügen von Lecithinen, alkohol- und ätherlösliche Produkte liefern (Bang, S. 152).

Ohne nun deshalb zu weitgehenden Analogieschlüssen überzugehen, können wir doch darauf hinweisen, daß Hofbauer bei Injektion von Albumosen heftige klonische Zuckungen und Tod, in den Nieren weitverbreitete fettiggelbgefärbte Rinde, in der Leber peripher gelegene Degenerationszonen mit Zerfall der Leberzellen bis zum völligen Kernschwund beobachtete, wobei auch in einzelnen Capillaren Thromben zu sehen waren. Da wir über die Natur des betreffenden Körpers absolut keine Ahnung haben, können wir nur die weitgehende Analogie mit den Befunden Hofbauers hervorheben. Es ist natürlich möglich, daß andere Substanzen wie Albumosen mit Lipoiden extrahierbar sind, um dann, bei Fraktionierung auszufallen, und einmal aus dem Lipoidenkomplex gezogen, in fettlösenden Stoffen nicht mehr löslich zu sein.

Ich lasse hier ein paar kurzgefaßte Protokolle folgen, die zu diesen fraktionierten Extrakten Beziehung haben:

Maus 172. Extrakt 59a: 28 IX. 0,4 ccm intrapleur. Konvulsionen. Tod kurz nachher.

Maus 173. Extrakt 59d: 28. IX. 0,5 ccm intrapleur. Cyanose, Konvulsionen. Tod.

Maus 174. Extrakt 59d: 28. IX. 0,75 ccm intrapleur. Exophthalmos. Haarsträuben. Bradypnoë, Konvulsionen, am nächsten Morgen Tod.

Maus 175. Extrakt 59b: 28. IX. 1 ccm intrapleur. Bradypnoë, Exzitation. Exophthalmus, Haarsträuben.

29. IX. 1 ccm intrapleur. Bradypnoë, Exzitation. Exophthalmus, Haarsträuben.

Extrakt 59b: 30. IX. 1 ccm intrapleur. Exophthalmos, Haarsträuben.

Extrakt 59b: 1. X. 1 ccm intrapleur. Ödeme, Dyspnöe. Halbkoma.

Extrakt 59b: 2. X. 1 ccm intrapleur. Ödeme, Dyspnöe. Halbkoma. usw. jeden Tag bis mit dem 5. X., wo das Tier, schwerkrank, mit Anasarka und starker Dyspnöe, erliegt.

Autopsie: Dicke weiße Nieren, gefleckte Leber, zum größten Teil fettig entartet, nicht viel Infarkte in den Lungen, atrophische Testes, kranke Haut, Gehirn etwas kongestioniert. Infarkte in der Milz.

Maus 176. Extrakt 59c: 28. IX. 1 ccm intrapleur; das Tier bleibt munter, zeigt nichts Besonderes.

29. IX. 2 ccm. Wie oben.

Am 30. IX. bekommt aber dieselbe Maus subcutan 0,1 ccm Extrakt Nr. 59a mit etwas Glycerin ($\frac{1}{3}$) gemischt; es zeigt zuerst leichte Exzitation, Ataxie, Schreien Durst. Dann, 20 Minuten später, kurzdauernde Konvulsionen, jede 5. Minute ungefähr sich wiederholend, jedesmal 50—60 Sekunden lang. Die Maus hatte 5 Anfälle, zeigte zu allerletzt tonische Streckungskrämpfe und starb schließlich tief cyanotisch.

Cavia Nr. 27. 280 g schwer.

3. X. 1918. Extrakt 59a: 6 ccm + 2 ccm Glycerin intrapleur. Zuerst Stupor, Exophthalmos, gesträubtes Haar, dann starke Konvulsionen, Dyspnöe, Tod.

Autopsie: Gehirn hyperämisch und blau. Lungen blutig ödematös. Blut in der Bauchhöhle: Blutung aus Riß in der Leber.

Meerschweinchen Nr. 28. 285 g schwer.

3. X. 1918. Extrakt 59a: 5 ccm + 2 ccm Glycerin subcutan. Wird stuporös; sonst nichts Besonderes. Hat noch eine Zeitlang gesträubtes Haar.

4. X. 1918. Extrakt 59a: 2,5 ccm + 0,5 ccm Glycerin subcutan. Leicht konvulsiv, tonisch-klonische Bewegungen; erholt sich dann wieder.

5. X. 1918. 5 ccm subcutan: Nach kurzer Zeit starke Konvulsionen, springt rechts und links im Käfig, schreit und ist sehr unruhig. Wird dann stuporös, mit stark gesträubtem Haar, und stirbt 10 Minuten später bei der Temperaturenaufnahme mit kurzen aber sehr starken Krampfanfällen.

Autopsie: Wunderbare Eklampsieleber, nekrotische Plaques und hämorrhagische Infarkte. Leichte peritoneale Blutung aus der Leber. Nieren weißgrau, Hämaturie, blutiger Harn in der Blase. Albuminurie. Cylindrurie, meistens granuliert Zylinder, auch hyaline. Uterus nicht sehr hyperämisch. Lungenödem, Herz bleich, leer und still. Gehirn normales Aussehen.

Diesen Versuchen waren andere vorausgegangen, auch mit fraktionierten Extrakten, aber aus Alkohol- und aus Ätherextrakten. Sie er-

gaben dieselben Resultate und bewiesen ebenfalls, daß das Krampfgift zwar mit Alkohol, nicht aber mit Äther extrahierbar ist.

Der wehenregende Stoff wird ebenfalls vorwiegend mit Alkohol extrahiert. Alkoholextrakt, aus Ätherextrakt fraktioniert, enthält kein Krampfgift, sondern wohl eine utero-mimetische Komponente.

Umgekehrt gibt Ätherextrakt aus Alkoholextrakt fraktioniert keine Konvulsionen, sondern das Krampfgift geht im ganzen in sehr wenig voluminöses, in Äther unlösliches Reliquat über, das stark konvulsiv wirkt (Protokoll 160, 161, 162).

Schlußfolgerungen.

Kurz zusammengefaßt kann man aus diesen Untersuchungen folgende Schlüsse ziehen:

In Alkohol-, Aceton- und Glycerinextrakten von Placenta befindet sich ein krampferregendes Gift, das thermolabil ist und in Äther- oder Petroleumätherextrakte nicht übergeht. Dieser Stoff, wahrscheinlich fermentartiger Natur, ist nur indirekt in Alkohol löslich. Wird ein Alkoholextrakt mit Äther behandelt, so bleibt ein krystallinisches in Wasser wenig, in Glycerin besser löslicher Stoff über, der bei den injizierten Versuchstieren starke Krämpfe verursacht. Eine Stunde lang auf 70° C erhitzt, verliert es seine konvulsierende Wirkung.

Die eigentlichen Lipide und Fette, welche mit allen lipoidlösenden Mitteln extrahierbar sind, sind starke Gifte für die parenchymatösen Organe, und auch für die Gefäßendothelien. Sie sind besonders und elektiv auf Leberzellen wirksam; diese werden schneller angegriffen als die Nierenzellen.

Zunächst wird der Kern angegriffen. Dieser reagiert hierauf mit Zusammenziehung des Liningerüsts, wodurch ein prä-pyknotischer oder besser gesagt ein synaptischer Zustand entsteht. Das Cytoplasma wird erst später angegriffen. Es wird zuerst etwa metachromatisch färbbar und degeneriert schließlich körnig und zeigt Vakuolen und Fetteinschlüsse. Zuletzt ist die ganze Zelle zugrunde gegangen.

Nach längere Zeit dauernder chronischer Gabe von kleinen, nicht tödlichen Dosen kann man in der Leber fast regelmäßig Regenerationsvorgänge beobachten, Bildung mehrkerniger Zellen, zahlreiche Mitosen, und schließlich Riesenzellen mit vielen Kernen im Sinne der von Konstantinowitsch und anderen beschriebenen Zustände.

In den Nierenglomeruli sieht man Schwellung der Endothelien mit Stauung in den Vasa afferentia. Thrombosen kommen meist in den Lungen und in der Leber vor, können aber auch in anderen Gebieten entstehen. Dies sowohl bei Alkohol-, als Äther-, Chloroform- oder Petroleumätherextrakt.

Die eigentlichen Placentalipotide sind also typische Zellengifte; das Hirngift ist wahrscheinlich kein Lipoid, da es nicht in Äther, Chloroform oder Benzin übergeht, in Alkohol nur sekundär löslich ist und sich gut in Glycerin und Wasser lösen läßt.

Es ist wahrscheinlich, daß alle beide Faktoren für das Entstehen der Eklampsie ätiogenetisch von Bedeutung sind. Man kann also unterscheiden

1. ein krämpferregendes, thermolabiles Gift, das wenig voluminös und wahrscheinlich fermentativer Natur ist und durch Glycerin aktiviert wird;
2. ein wehenerregender Faktor, besser gegen die Hitze beständig;
3. ein thrombosierendes Gift, wahrscheinlich von lipoider Natur;
4. ein für die Leber, Nieren und Endothelzellen giftiger Stoff, auch ein Lipoid.

Wie können wir uns nun diese Vorgänge im Zusammenhang mit der Eklampsieätiogenese vorstellen?

Es ist anzunehmen, daß die Lipotide, welche wir aus der Placenta extrahieren können, fortwährend von der Placenta sezerniert werden.

Lipoidtröpfchen und Fetttröpfchen werden in der Placenta, vornehmlich im Syncytium beobachtet (van Cauenberghe, Biondi). Das Blut Schwangerer ist lipoidreich, aber ganz besonders bei Schwangerschaftsintoxikationen. Vorzüglich aber im präeklampsischen und eklampsischen Zustand ist das Schwangerschaftsblut enorm reich an Lipiden und Kobralyse aktivierenden Körpern. Wir wiederholen, daß der Ätherextrakt schwangerer Tiere für nichtschwängere giftig ist, während der Extrakt vom Blute nichtschwangerer dies nicht ist.

Es gibt ja noch Zustände, wo das Blut reich an Lipiden ist. Wir denken hier an die Brightsche Krankheit und an Diabetes mellitus. Die Ursache dieser Lipidämien ist noch nicht sicher bekannt. Es scheint wohl kein Zusammenhang zu bestehen zwischen Urämieerscheinungen bezw. Azidoseerscheinungen in diesen Fällen und dieser Lipidämie. Boon glaubt bei Schwangerschaftslipidämie eine verminderte Exkretion durch die minderwertig gewordene Leber als Ursache der Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute annehmen zu müssen. Er findet ein Argument für seine Auffassung in den Versuchen von Baumeister und Havers, die gleichzeitig den Cholesteringehalt des Blutes und der Galle bei trächtigen Hündinnen mit Gallenfistel feststellen. Gegen Ende der Schwangerschaft stieg der Cholesterinspiegel im Blut, und sank in der Galle, schnell nach dem Wurf sank der erstere und stieg der letztere. Wir können uns also sehr gut vorstellen, daß es so gelegentlich im Blut zu einer Kumulation von allerhand Lipiden kommen kann, bis einmal der schädliche Punkt erreicht wird.

In seiner Monographie über die humoralen Lebensvorgänge beim epileptischen Anfall weist de Crinis (Monographien aus dem gesamten Gebiete der Neurologie und Psychiatrie, Heft 22, 1920) ebenfalls darauf hin, daß der Lipoidgehalt des Blutes, und zwar besonders der Cholesteringehalt, bedeutend zunimmt, und zwar so, daß er regelmäßig vor dem Anfall steigend, mit demselben sein Maximum erreicht, und nach dem Anfall herabsinkend, wieder zu normalen Werten zurückkehrt.

Da nun die Kurve des antitryptischen Titers parallel mit der des Cholesterinspiegels sich ändert, und Antifermente durch Ausschütteln mit lipoidlösenden Mitteln wie Äther, Chloroform usw. entfernt werden, und es nun auch Jobling, Petersen und Eggstein gelungen ist, die alleinige Abhängigkeit des antitryptischen Verhaltens des Serums vom Gehalt desselben an Verbindungen von ungesättigten Fettsäuren mit Lipoidkörpern zu beweisen, sieht der Autor (de Crinis) in der Cholesterinerhöhung eine Ursache der antifermentativen Wirkung des Blutes vor und während des epileptischen Anfalls. Es hat also nach dieser Anschauung den Schein, als ob gerade die Cholesterinanreicherung vielleicht eine Verteidigungsmaßnahme des Organismus gegen eventuelle Fermente wäre.

Dagegen spricht aber, nach meiner Meinung, die Tatsache, daß der Anfall mit dem höchsten Stand des Cholesterinspiegels übereinstimmt, als ob, sozusagen, ein bestimmter Cholesteringehalt für das Auslösen des Anfalls Bedingung wäre. Es kommt ja auch öfters vor, daß bei Epileptikern der Cholesterinspiegel eine schnelle Erhöhung zeigt, aber kein Anfall sich entwickelt, weil eben, nach meiner Ansicht, der Lipoidgehalt wieder zur Norm zurückzukehren Gelegenheit hatte, bevor eine genügend starke Konzentration erreicht wurde, die zur Krise hätte führen können.

Es sind nun nach meiner Meinung zwei Sachen möglich:

Entweder steigt der Cholesteringehalt im Blut, weil auch schädliche Fermente sich häufen, welche durch das Cholesterin neutralisiert werden. Dann muß angenommen werden, daß die Steigerung des Cholesteringehaltes nicht gleichen Schritt mit dem Steigen der Fermentmenge hält, sondern nachhinkt, wodurch zu einem gewissen Zeitpunkt diese letztere groß genug wird, um den Anfall auszulösen. Oder, und dies ist, glaube ich, der richtige Standpunkt: das Lipoid ist selber einer der Faktoren, welche die epileptische Entladung bewirken. Diese entwickelt sich dann bei einer gewissen Konzentration im Blutplasma. Wir haben aber bei unseren Versuchen gefunden, daß die Lipotide selber nicht krämpferregend wirken; sie sind nur ein Parenchymgift. Die Konvulsionen werden von einem Körper bewirkt, der, wahrscheinlich von fermentativer Natur, sekundär mit der Alkoholfraktion extrahierbar, auch mit dem wässrigen und Glycerinextrakt mitkommt.

Da das Cholesterin mit der Äther- und Petroleumätherfraktion extrahiert wird und diese Extrakte nicht krämpfeerregend wirken, spricht für die Auffassung, daß es nicht das Cholesterin ist, welches sich mit dem Gift bindet, sondern ein anderes Lipoid.

Die Tatsache aber, daß direkt nach dem Anfall der Cholesterinspiegel wieder normal wird, läßt vermuten, daß das Cholesterin beim Anfall verbraucht wird.

Es ist eigentlich logisch, anzunehmen, daß eine Entladung, die in dem Moment vorkommt, wo die Überschwemmung des Blutes mit einem besonderen differenten Stoff ihr Maximum erreicht, eine Folge dieser Überschwemmung ist — und dies um so mehr, als nach der Entladung das Blut zum gewöhnlichen, normalen Cholesterinspiegel zurückkehrt: man hat tatsächlich den Eindruck, als ob alles überschüssige Cholesterin im Anfall verbraucht wäre!

Es kann unmöglich geleugnet werden, daß zwischen Krämpfzuständen wie sie bei der genuinen Epilepsie, aber ganz speziell beim Status epilepticus, und denen, welche bei der Eklampsie vorkommen, sehr viel Analogie besteht. In beiden Fällen scheint die Anhäufung eines Giftes im Blute die Veranlassung zu den Krämpfen zu sein. Daß der Stoff in beiden Fällen identisch sein soll, wollen wir nicht behaupten. Daß sie aber nahe verwandt sein müssen, scheint sicher zu sein.

Es ist auch klinisch manchmal sehr schwer, eine Grenze zwischen beiden zu ziehen.

Gerade während der Schwangerschaft hat man hierbei manchmal unüberwindliche Schwierigkeiten. Über das Wesen der genuinen Epilepsie ist man ja noch ganz im unklaren. Janssen beschreibt z. B. in seiner Mitteilung über „Epileptiforme accessen in de graviditeit-Pseudoeklampsie“ (Holländisch in „Psychiatr. en neurol. Bladen“, Nr. 1, 1916), unter dem Namen „Pseudoeklampsie“ Fälle, welche er nicht als echte Eklampsie ansehen will, nur weil bei der Autopsie in der Hirnsubstanz frühere alte Läsionen gefunden wurden. Wir können hier dem Verfasser nicht folgen: In beiden Fällen war wohl vor den Anfällen kein Eiweiß im Harn, aber bei der Sektion wurden sowohl in der Leber als in den Nieren Entartungsänderungen gefunden, welche für einen Zustand schwerer Intoxikation sprechen. Die Läsionen des Gehirns können begünstigend für den „Ausbruch“ der Krampfanfälle gewirkt haben. Als deren Hauptursache muß man aber die Schwangerschaft ansprechen, und man muß die Fälle nicht als Pseudo-, sondern als echte Eklampsie, nur bei vorbereitetem, nervösem, spasmophilem Boden ansehen.

Auch die soeben erschienene Arbeit Engelmanns beweist, wie schwer es fällt, eine exakte Definition der Eklampsie zu finden, und sehr richtig wird hervorgehoben, daß eine scharfe Trennung von Eklampsie und eklamptische Urämie nicht immer möglich oder überhaupt unmöglich ist.

Sehr wahrscheinlich haben also die beiden Symptomenkomplexe ähnliche Noxen als ursächliches Moment, wenn auch die Noxen in beiden Fällen nicht denselben Ursprung haben oder nicht ganz identisch sein müssen.

Daß das als Eklampsie bekannte Krankheitsbild nicht immer eine einheitliche Ätiologie hat, nehme ich gern an.

Beim ersten Blick auf die Protokolle konnte es auffallen, welche verhältnismäßig starke Dosis Extrakt nötig ist, um Krämpfe zu erzeugen. Für manche Placenten war es, bei einer Maus von 12 g schon nötig, 1 ccm Extrakt aufschwemmung einzuspritzen, um Konvulsionen zu verursachen. Dies bedeutet also den 50. Teil der extrahierten Gifte aus einer menschlichen Placenta. Die Placenten sind ja sehr verschieden giftig, auch muß der Labilität der Gifte während der Extraktion Rechnung getragen werden. Mit verbesserter Technik wurden die Extrakte einander immer mehr ähnlich. Auch haben uns klinische Auskünfte über die Frauen, von welchen die Placenten kamen, gefehlt. Es wäre sehr interessant zu erfahren, ob Frauen mit Symptomen von Schwangerschaftsintoxikation z. B. giftigere Placenten hatten als andere, oder auch umgekehrt. Es wäre ganz gut denkbar, daß bei diesen letzten die Placentagifte nicht in die Blutbahn losgelassen worden wären und so in größerer Menge in dem Placentagewebe vorhanden wären. Es stand uns leider keine Eklampsieplacenta zur Verfügung, um solches kontrollieren zu können.

Jedenfalls wäre beim Menschen, vorausgesetzt, daß er dieselbe Empfindlichkeit hätte wie die Mäuse, die ganze Menge des extrahierten Giftes nicht genügend, um Krämpfe zu erzeugen: Diese Empfindlichkeit kann aber eine viel stärkere sein. Die Meerschweinchen sind schon relativ viel empfindlicher und Kaninchen sollen gegenüber Placentagiften noch empfindlicher sein als Cavia.

Man kann sich die Sache aber noch anders vorstellen: es kann, wie früher beschrieben wurde, eine Akkumulation stattfinden, die den Lipoidspiegel des Blutes allmählich steigen läßt, bis zu der Schwelle, wo die Giftwirkungen zutage treten. Das Anhäufen der Gifte wäre dann zu erklären durch die Tatsache, daß sie entweder nicht mehr eliminiert (Leberinsuffizienz) oder nicht mehr zerstört oder neutralisiert würden (Insuffizienz der Endokrine, insbesondere Corpus luteum) (Schockaert) und Thyreoidea (Jeandelize).

Nach unseren Versuchen kann von einer Immunisation oder Gewöhnung nicht mehr die Rede sein. Vielmehr fiel es auf, daß, nachdem einige Tage Einspritzungen mit nicht tödlicher Dosis vorgenommen waren, der Exitus letalis resp. die Krämpfe durch Gaben verursacht wurden, welche eigentlich für nicht vorbehandelte Tiere nicht giftig waren: es ist also eine gewisse Akkumulation möglich. Bei Cavia war dies besonders deutlich.

Schlußbetrachtungen.

Es steht fest, daß bei Schwangeren eine deutliche Lipoidämie besteht, die am meisten bei Eklampischen und Präeklampischen ausgesprochen ist. Die Kobralyseaktivierung kann ja geradezu als diagnostisches Zeichen der Schwangerschaft vom 4. Monat an verwendet werden. Es steht auch fest, daß Eklampsie vor dem 4. Monat äußerst selten vorkommt, und diese sehr frühen Fälle werden auch als Eklampsie sehr bestritten. Viel spricht auch dafür, daß die im schwangeren Blut konstatierten Lipoide zum Teil wenigstens mit unseren Lipoiden identisch sind. Ätherextrakte aus Schwangerenblut ist nach Grube und Reifferscheid toxisch. Bei Nichtschwangeren ist es nicht giftig.

Die Lipoide sind in der Placenta in den ersten 6 Monaten stärker vertreten als in den letzten drei. Dagegen besteht im Blut das geradezu umgekehrte Verhältnis: es ist, als ob die Lipoide aus der Placenta ins Blut hinübergewandert wären (Bienenfeld).

Dalbrain hat dabei gezeigt, daß die Tröpfchen, die im Syncytium am ausgiebigsten vertreten sind, aus Lipoiden bestehen, im Gegensatz zum Darm, wo viel mehr echtes Fett gefunden wird.

Bei Aborten, welche durch Schwangerschaftsintoxikationen verursacht sind, ist in manchen Fällen eine Fettzunahme zu sehen, was bei Aborten nach Krankheiten und Ursachen, die mit der Schwangerschaft nichts zu tun haben, nicht der Fall ist (z. B. zufällige Infektionskrankheiten mit und ohne Fieber).

Nach Abderhalden kreisen im Blute Fermente, welche imstande sind, Placentaeiweiß abzubauen. Gerade bei Eklampsie äußert sich dieser Abbau viel energischer als bei normaler Schwangerschaft: durch einen starken Abbau des Syncytiums kommen ja diese Lipoide in größerer Menge vor.

Vorübergehend kann man die Anaphylaxietheorie kurz erwähnen: Beim anaphylaktischen Schock wäre ein plötzlicher Abbau der Syncytiummasse denkbar. Es war aber vielen Forschern geradezu unmöglich, mit gleichartigem Placentaeiweiß Anaphylaxieerscheinungen hervorzurufen. Auch wurde von den meisten Autoren festgestellt, daß weder fötales Serum noch Eiweiß, noch Placentaaufschwemmungen Anaphylaxie verursachen. Das schwangere Tier lebt nicht in einem Zustande von Hypersensibilisierung.

Die Eklampsie ist dabei nicht ein plötzlich eintretender Zustand, sondern nur das letzte Stadium eines lange Zeit zuvor bestehenden Zustandes, wie es regelmäßige Blutdruckmessungen bewiesen haben (de Snoo). Es steht fest, daß lange Zeit vor dem Ausbruch der Eklampsie ein Zustand des „Eklampsismus“ sich entwickelt, wie Bar ihn benannt hat, mit oder ohne Leberinsuffizienz, mit oder ohne Albuminurie, aber fast immer mit Blutdruckerhöhung.

Meine Versuche haben eine neue Möglichkeit im Mechanismus der Ätiogenese der Puerperal-Eklampsie ans Licht gebracht: es hat bewiesen werden können, daß Glycerin, in kleinen Mengen den Placenta-extrakten zugefügt, die Krämpfe viel früher und in einem ganz gesonderten Charakter auftreten läßt: Sie werden den der echten Eklampsie viel ähnlicher. Glycerin wirkt wie ein Aktivator.

Ob Glycerin zugleich mit den Extrakten, oder einen Tag später oder vor der Einspritzung des Extraktes injiziert wurde, tut nichts zur Sache. Immer zeigt sich dieselbe Wirkung.

War das Tier vorher mit Glycerin eingespritzt, dann genügte eine Menge Extrakt, die sonst absolut unschädlich gewesen wäre, um Krämpfe zu erwecken. War ein Tier auch am Tage zuvor mit einer Menge Extrakt eingespritzt, die sich als unschädlich erwies, so war das Einspritzen von etwas Glycerin genügend, um sogleich einen Anfall auszulösen. Extrakte, welche so schwach waren, daß sie ohne Krampfwirkung zu sein schienen, wurden unter Hinzufügen von Glycerin spasmenerregend.

Es ist möglich, daß nicht das Glycerin an und für sich, sondern nur ein Oxydationsprodukt desselben hier wirksam ist.

Bedenkt man nun, daß es klinisch ziemlich feststeht, daß auch die Diät für die Entstehung der Eklampsie von größter Wichtigkeit ist: Strenge Milchdiät wirkt nach den französischen Geburtshelfern mit Sicherheit prophylaktisch. Die fettarme Diät in Deutschland während der Kriegsjahre hat nach verschiedenen zuverlässigen Statistiken die Zahl der Eklampsiefälle bedeutend niedergedrückt. Es ist also sehr naheliegend, anzunehmen, daß von der Darmwand aus ein nicht geringer Einfluß auf die Entstehung der Eklampsie ausgeübt wird. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Auftreten eines Aktivators im Sinne des Glycerins von dem Darminhalt aus den im Zustande des Eklampsismus verkehrenden Organismus schnell in das Stadium der vollen Eklampsie bringt.

Das Wechselfällige der klinischen Erscheinungen und auch der pathologischen Anatomie bei der Eklampsie (Konvulsionen mit geringen Leber- oder Nierenänderungen oder starke Leber- oder Nierenläsionen mit wenigen Konvulsionen oder gar ohne solche) wird durch den Dualismus der ursächlichen Momente ganz zwanglos erklärt. Unsere Versuche zeigen uns, daß die typische Eklampsie-Leber und -Nieren nicht als Ursache für Konvulsionen angesehen werden können: Weder weitgehende Leberschädigungen noch zahlreiche Thrombosen wirken krämpfeerregend.

Auf Grund der Anatomo-Pathologie wurde dies schon von Schmorl, Konstantinowitsch und Unger festgestellt. Die Ursache der Konvulsionen in der Eklampsie ist nicht die Nieren- oder Leberschädigung, sondern ein Stoff, der zu gleicher Zeit sezerniert wird als die leber- und

nierenschädigende Substanz, aber nicht proportionell mit diesen Stoffen abgeschieden wird.

Berücksichtigt man dazu noch die Möglichkeit eines aktivierenden Stoffes, der vom Darm aus ins Blut gelangen soll, dann wird das Wechsel-fällige im klinischen und pathologisch-anatomischen Bild noch deutlicher erklärlich.

Die Eklampsie tritt mit Vorliebe — nicht immer — bei Gelegenheit der Geburtswehen ein, was oft durch eine Art reflektorischer Wirkung, ausgehend z. B. von der Uterusmuskulatur erklärt wird. Nach unserer Ansicht beweist es nur, daß diejenigen Stoffe, welche den Uterus zur Kontraktion bringen, von der Placenta zu gleicher Zeit mit den gift-führenden Lipoiden sezerniert werden.

Daß nicht immer Eklampsie entsteht, muß darin zu suchen sein, daß bei normalen Fällen höchstwahrscheinlich Gegengifte produziert werden, oder die Gifte zerstört oder eliminiert werden. Wir denken hier an die Wirkung von Endokrinen.

Die Eklampsie entsteht nicht in den frühesten Schwangerschaftsmonaten: auch die Lipoidämie stellt sich erst deutlich vom 4. Monat an ein. Ausnahmen sind immerhin möglich. Ich selber hatte die Gelegenheit, einen Fall von früher Eklampsie zu beobachten.

Eine junge Frau kam zu mir, um feststellen zu lassen, ob sie schwanger war. Ihre Regel war seit 4 Wochen ausgeblieben. Schwangerschaft war wahrscheinlich (Hegars Symptom positiv) und wurde 14 Tage später durch das Anwachsen des Uterus bestätigt. 4 Wochen später vernahm ich, daß die Frau, die also ungefähr 9 Wochen schwanger war, plötzlich des Nachts von Krämpfen überfallen wurde, woran sie nach 6 Stunden starb. Sie hatte 6 Anfälle gehabt. Es stellte sich heraus, daß ihr Gatte nichts von der Schwangerschaft wußte und daß bei ihr von einer Hebamme Abortus provocatus versucht worden war, aber ohne Erfolg. Der Fall ist leider nicht zur Obduktion gekommen. Die Frau, die bisher stets gesund gewesen war, kann an nichts anderem wie an Eklampsie erlegen sein.

Meine Ergebnisse können manches für die Therapie Wichtige er-hellen.

Die Quelle des Giftes ist die Placenta! Durch Akkumulation im Blute erreicht der Giftspiegel im Blute allmählich eine Höhe, die nur wenig überschritten sein muß, um die akuten Symptome der Eklampsie hervor-zurufen: das Abnehmen eines gewissen Quantum Blutes, und Ersetzen z. B. durch Ringersche Lösung wird den Giftspiegel herabsetzen und das Gift womöglich aus den Organen wegspülen, wo es sich verankert hatte. Also, prophylaktischer Aderlaß!

Das Gift scheint für gewisse Organe besondere Affinitäten zu haben: Leber und Niere werden bevorzugt. Es ist also von allergrößter Wichtig-keit, diese Organe beim geringsten Verdacht von Eklampsismus zu schonen! Hier spielt die von der französischen Schule empfohlene abso-lute Milchdiät die Hauptrolle; aber die Kriegererlebnisse lehren uns etwas

anderes: man kann nicht sagen, daß die deutschen Frauen während des Krieges viel an Milchdiät getan hätten, und doch ist Eklampsie unzweideutig an Anzahl weniger häufig gewesen. Das Wichtigste scheint uns doch das Vermeiden von Tierfett und Fleisch: Es ist wahrscheinlich, daß unter gewissen Umständen vom Darne aus gerade diejenigen Aktivatoren geliefert werden, welche das Eklampsiegift paroxysmal aktivieren können: wir denken hier an Glycerin, das von den Fetten geliefert werden kann: die fettreiche Diät wäre deshalb verhängnisvoll, die fettarme dagegen günstig.

In französischen Kliniken, bei Pinard z. B. fängt jede Behandlung der ausgebrochenen Eklampsie mit einem drastischen Abführmittel an. Die Entleerung des Darmes ist auch nach unserer Ansicht von großer therapeutischer Bedeutung.

Auch bei der Puerperiumeklampsie ist diese therapeutische Maßnahme von Bedeutung, und fast immer von günstiger Wirkung. Die Ätiogenie dieser letzten Form wird nun auch besser begreiflich: Wir wissen ja, daß die Schwangerschaftslipoidämie noch mindestens 8 Tage nach dem Partus bestehen bleibt und durch Ausscheidung z. T. durch die Leber, aber zum größten Teil durch die Brustdrüse verschwindet. Der Vorrat an toxischen Substanzen kann ja in den ersten Puerperiumtagen nicht größer werden, aber man kann sich sehr gut vorstellen, daß, bei einem mangelhaften Ausscheiden durch die Milchdrüse und Hinzukommen eines aktivierenden Körpers (evtl. aus dem Darm), die Schwellendosis doch noch überschritten wird, und die Konvulsionen ausbrechen können.

Unter solchen Umständen wird die Therapie wiederum vor allem in Darmentleerung, Aderlaß und evtl. Nierendekapsulation nach Edebohl's bestehen, die gewöhnlich gegebenen Narkotica nicht zu vergessen, zu denen nun auch das Luminalnatrium gehört.

Im großen ganzen lernen wir also die Eklampsie kennen als Ausdruck einer abnormalen inneren Sekretion der Placenta, mit entweder Aufhäufung des Sekretionsproduktes im Kreislauf durch Mangel an Elimination durch die Leber oder mangelhafte Neutralisation durch andere Endokrine. Hier bleiben wir in der Hypothese stehen, denn über den Mechanismus der Elimination des Giftes wissen wir nur wenig. Die Untersuchungen über Harngiftigkeit bei Eklampsie und Schwangerschaftstoxikosen sind ziemlich widerspruchsvoll und schwer zu interpretieren oder miteinander zu vergleichen.

Nach meiner Meinung ist in der Richtung noch vieles zu erforschen, aber auf neuen Grundlagen, wobei Tagesmenge, Konzentration, Lipidgehalt usw. berücksichtigt werden müßten.

Das Auftreten von eventuellen Aktivatoren, wodurch die Wirkung der Placentatoxine exacerbirt wird, ist auch nicht von der Hand zu weisen.

Ich bin auch überzeugt, daß die Lipoidbestimmung im Blut Schwangerer — nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ — bei geringstem Verdacht auf Schwangerschaftsintoxikation einmal die Bedeutung der Urämbestimmung bei Urämie haben wird. Leider besitzen wir keine genügend schnelle und zuverlässige Methode, um die gesamten Extraktstoffe des Blutes dosimetrisch bequem und sicher zu messen. Die mikrometrische Methode Bangs scheint ja versagt zu haben. Es muß die Aufgabe späterer Untersuchungen bleiben, nach besseren und praktischeren Methoden in dieser Richtung zu suchen.

Literatur.

Abderhalden, Freund u. Pincussohn, Serologische Untersuchungen mit Hilfe der optischen Methode während der Schwangerschaft und speziell der Eklampsie. Prakt. Ergebn. d. Geburtsh. u. Gynäkol. 1910. — Abderhalden, Diagnose der Schwangerschaft mit Hilfe der optischen Methode und dem Dialysierverfahren. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 24. — Abderhalden, Über die diagnostische Bedeutung des Nachweises von auf blutfremde Stoffe eingestellten Fermenten. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 25. — Acconci, Die proteolytischen Fermente der Placenta. Ihr biologischer Wert. Ann. di ostetr. e ginecol. 1907, Nr. 7. — Ahlfeld, Genese, Prophylaxe und Behandlung der Eklampsie. München 1901. Seitz u. Schauer. — Alsberg, Zwei Mitteilungen zum Eklampsiethe-ma. Zentralbl. f. Gynäkol. 1910, Nr. 1. — Ardachi, Beiträge zur Schwangerschaftsdiagnostik mittels des Antitrypsinverfahrens. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **76**. — Ascoli, Zur experimentellen Pathogenese der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1902, S. 1321. — Ashner u. Grigeriu, Placentaextrakte. Arch. f. Gynäkol. **94**. — Ballerini, Histochemische Untersuchungen über Fettstoffe und Lipide im Placentargewebe. Arch. f. Gynäkol. **98**. — Bang, Biochemie und Biologie der Lipide. — Bar, Est-il démontré que l'eclampsie est une maladie microbienne? L'Obstétrique Nr. 6, S. 481. 1904. — Bar, Leçons de Pathologie obstétricale. II. Bd. Paris 1907. Ancelin et Houzeau. — Bar et Cammandeur, Pathologie et Thérapie de l'eclampsie puerpérale. L'Obstétrique 1911, Nr. 11 u. 12. — Beuthin, Über den Kohlenhydratstoffwechsel in der Gravidität und bei der Eklampsie. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **37**, H. 3. — Bienenfeld, Beitrag zur Kenntnis des Lipoidgehaltes der Placenta. — Bigler, Zur Frage der therapeutischen Verwendung der Placenta. Schweizerische gynäkol. Gesellsch. Okt. Bern. — Bolaffio, Anaphylaxieversuche in Beziehung zur Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **76**, H. 2. — Boom, Cholesterinaemie by Diabetes mellitus, Rufschrift Amsterdam 1921. — Burkhardt-Socin, Beitrag zur organotherapeutischen Behandlung von Menstruationsstörungen. Korrespbl. f. Schweizer Ärzte 1918, Nr. 43. — Büttner, Untersuchungen über die Nierenfunktion bei Schwangerschaftsnieren und Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **79**, H. 2. — Czempin, Die Entstehung der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1901, S. 593. — de Crinis, Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgänge beim epileptischen Anfall. Berlin 1920. — Dienst, Kritische Studien über die Pathogenese der Eklampsie usw. Zentralbl. f. Gynäkol. 1901, S. 476. — Dienst, Die ätiologische Bedeutung der weißen Blutkörperchen f. die Schwangerschaftsnieren und die Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **90**, H. 3. — Dienst, Das Eklampsiegift. Zentralbl. f. Gynäkol. 1905, Nr. 12. — Dienst, Die Pathogenese der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1908, Nr. 25. — Dienst, Experimentelle Studien über die Ätiologische Bedeutung des Fibrin-

fermentes und Fibrinogens für die Schwangerschaftsnierne und die Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **96**, H. 1. — Dienst, Weitere Mitteilungen über Blutveränderungen bei der Eklampsie und Schwangerschaftsnierne usw. Arch. f. Gynäkol. **99**, H. 1, 1916. — Dienst, Zur Ätiologie der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1911, Nr. 11. — Dienst, Die Eiweißstoffe im Blutplasma unter normalen Verhältnissen in der Schwangerschaft und bei der Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **109**, H. 3. — Dixon u. Frank Taylor, Verhandlungen der Sektion f. Geburtsh. u. Gynäkol. der Royal Soc. of Med. London 1907. Journ. of Obst. and Gyn. — Die, Blutuntersuchungen bei Schwangeren usw. Arch. f. Gynäkol. **98**, 1. — Eisenreich, Biologische Studien über normale Schwangerschaft und Eklampsie usw. Klin. Vorträge, n. F. 1914. Leipzig. — Engelmann u. Sasse, Ein weiterer experimenteller Beitrag zur Frage der Eklampsieätiologie. Gynaekol. Rundschau, H. 19. — Engelmann, Zur Eklampsiefrage. Zentralbl. f. Gynäkol. 1912, Nr. 45. — Engelmann, Einhaltung der mittleren Linie bei Eklampsie? Zentralbl. f. Gynäkol. 1920, Nr. 40. — Esch, Bewirkt das Kind während des intrauterinen Lebens eine Überempfindlichkeit bei der Mutter? Zentralbl. f. Bakteriologie, Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I Orig. **64**. — Esch, Untersuchungen über das Verhalten der Harngiftigkeit in der Schwangerschaft, in der Geburt usw. Arch. f. Gynäkol. **98**, 2. — Falk, Zur Biochemie der Placenta. 80. Versamml. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte Köln 1908. — Fehling, 9. Versammlung der Deutschen Gesellsch. f. Gynäkol. in Gießen 1901. — Fellner, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebsextrakten aus der Placenta usw. Arch. f. Gynäkol. **100**, 3, 1913. — Fellner, Über das spezifische Ovarialsekret. Zentralbl. f. Gynäkol. 1920, Nr. 40. — Frankl, Zur Frage der Placentatoxine. Gynaekol. Rundschau 1909, H. 3. — Frankl u. Richter, Über Kobralyse bei Eklampsie. Gynaekol. Rundschau 1911. — Franck, Der Effekt der Einverleibung placentarer Bestandteile in Tiere derselben und anderer Spezies. Zentralbl. f. Gynäkol. 1907, Nr. 15. — Franz, Über das Verhalten der Harntoxizität in der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Arch. f. Gynäkol. **96**, H. 2. — Franz, Über die Bedeutung der Eiweißzerfallstoxikosen bei der Geburt und bei der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1912, **31**. — Frankl u. Landowsky, Zur experimentellen Placentarforschung. Gynaekol. Rundschau 1909, H. 10. — Freund, Zur Toxikologie der Placenta, mit Demonstration. XII. Dtsch. Gynäkol.-Kongr. Dresden 1907. — Freund, Eklampsie, in Handbuch der Serotherapie von A. Wolff-Eisner. — Freund, Zur placentären Eklampsieätiologie. Berl. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 15. — Freund u. Mohr, Zur Giftwirkung der Placenta. 80. Vers. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte. Köln 1908. — Frommer, Experimentelle Versuche zur parathyreoiden Insuffizienz in bezug auf Eklampsie usw. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **24**, 6. — Fröhinsholz u. Jeandelize, IV. Intern. Kongr. f. Gynäkol. in Rom 1902. — Füh u. Krönig, 9. Vers. d. Dtsch. Gesellsch. f. Gynäkol. Gießen 1901. — Füh, Zur ätiologischen Behandlung der Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **90**, H. 3. — Giofanni, Über die Giftigkeit wässriger Placentaextrakte usw. Pathologia **5**, 1913; Nr. 113. — Gönner, Experimentelle Untersuchungen über die Giftigkeit des Urins. Zentralbl. f. Gynäkol. 1902, Nr. 29. — Gorzing u. Wiesinger, Untersuchungen betreffs die Pathogenese der Eclampsie puerp. Orvosi Hetilap 1909, Nr. 23. — v. Graff, Zum Nachweis hämolytischer Stoffe in der Placenta. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **32**. — v. Graff u. v. Gabrzycki, Die Kobrapferdebluthämolyse in der Schwangerschaft und beim Carcinom. — Gräfenberg, Über die Veränderungen der Toxizität des Serums im Wochenbett. XIV. Gyn.-Kongr. München 1911. — Gräfenberg, Beiträge zur Physiologie der Eienbettung. Zeitschr. f. Gynäkol. **65**, 1. — Grigoriu, Cristea u. Bianca Bienefeld, Über Gerinnung und gerinnungserregende Substanzen bei der Eklampsie. Wien. klin. Wochenschr. 1910. —

Grube u. Reifferscheid, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schwangerschaftstoxikosen. *Med. Klinik* **14**. 1912. — Guggisberg, Beitrag zur Physiologie und Pathologie der Placenta. *Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte* 1918, Nr. 20. — Guggisberg, Experimentelle Untersuchungen über die Toxikologie der Placenta. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **67**, 1. — Guggisberg, Experimentelle Untersuchungen über Beziehungen zwischen Eklampsie und Anaphylaxie. *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap., Orig.* **11**. — Gussakow, Eklampsie ohne Krämpfe. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1911, Nr. 21, S. 781. — Halban u. Landsteiner, Agglutinationsversuche mit mütterlichem und kindlichem Blute. *Wien. klin. Wochenschr.* 1900, Nr. 24. — Halban, Über fötale Menstruation und ihre Bedeutung. *76. Vers. dtsh. Naturforsch. u. Ärzte. Breslau* 1904. Auch *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **53**. — Harf, Die Epithelkörperbefunde, insbesondere bei Eklampsie. 1908. — Herrgott, *Ann. d. Gyn. et d'Obst.* 1902. — Herrmann u. Neumann, Über die Lipoide der Gravidität und deren Ausscheidung nach vollendeter Schwangerschaft. *Wien. klin. Wochenschr.* 1912, Nr. 42. — Hinselmann, Denecke, Fahr, Sioli, Stursberg: Untersuchungen über Eklampsie. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1920, Sept. — Hofbauer, Biologie der menschlichen Placenta. *Wien* 1905. — Hofbauer, Zur Pathogenese und Pathologie der Eklampsie. *XII. dtsh. Gyn.-Kongr. Dresden* 1907. — Hofbauer, Schwangerschaftstoxämie. *Dtsch. med. Wochenschr.* Nr. 36. — v. d. Hoeven, *Inaug.-Diss. Leiden*, Mai 1896; auch: *Nederl. Tijdschr. v. Verl. en Gyn.* 1899, Ref. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1900, S. 70. — Hull u. Rohdenburg, Experimente zur Ätiologie der Eklampsie. *Amer. Journ. of obstet. and diseases of women and children*, Dezember 1914. — Jarzew, Über die Pathogenese der Eklampsie. Versuch einer mechanischen Theorie der Eklampsie. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1911, Nr. 49. — Jarzew, Pathogenese und Behandlung der Eklampsie. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1913, Nr. 9. — Jaworski, Pathologisch-anatomische Veränderungen in der Placenta Eklampischer. *Kronika Lekarska* 1905, Nr. 24. — Johnstone, Eine Experimentalstudie über die anaphylaktische Theorie der Schwangerschaftstoxämie. *Journ. of obst. and gyn.* 1911, Nr. 2. — Kirstein (Marburg), Über den Liquordruck im Rückgratkanal nichtschwangerer, schwangerer und eklampischer Frauen. *Arch. f. Gynäkol.* **110**, 2. — Kollman, *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1897, S. 347. — Konstantinowitsch, Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen bei Eklampsie. *Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat.* **40**, H. 3. 1907. — Krönig, Über Lumbalpunktion bei Eklampsie. *Zentralbl. f. Gynäkol.* **39**. 1904. — Krösing, Das Fibrinogen im Blute von normalen Graviden, Wöchnerinnen und Eklampischen. *Arch. f. Gynäkol.* **94**, 2. — Landau, Die Nebennierenrinde. *Jena* 1919. *Verl. G. Fischer*. — Landsberg, Untersuchungen über den Gehalt des Blutplasmas an Gesamteiweiß, Fibrinogen u. Reststickstoff bei Schwangeren. *Arch. f. Gynäkol.* **92**, 3. — Landsberg, Untersuchungen von Harn und Blut bei Eklampischen usw. *Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **73**, 1. — Liepmann, Zur Dienstlichen Eklampsietheorie. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1905, Nr. 16. — Liepmann, Eklampsie und Anaphylaxie. *Gynaekol. Rundschau* 1913, H. 1—5. — Lichtenstein, Kritische und experimentelle Studien zur Toxikologie der Placenta. *Arch. f. Gynäkol.* **86**, 2. — Lochmann u. Thieß, Über den Katalysengehalt des mütterlichen u. fötalen Kaninchenblutes usw. *Biochem. Zeitschr.* **25**, H. 2—3. 1910. — Lohmayer, Über das Verhalten der proteolytischen Fermente der Leukocyten bei der Gravidität usw. — Mayer, A., Weitere Erfahrungen über die Behandlung von Schwangerschaftstoxikosen mit normalem Schwangerschaftsserum. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1911, Nr. 37. — Mayer, A., Über die klinische Bedeutung des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. *Zentralbl. f. Gynäkol.* 1913, Nr. 32. — Meyer-Rügg, Vorgänge in der Uterusschleimhaut bei Menstruation. *Arch. f. Gynäkol.* **110**, 2. —

Meyer-Wirz, Klinische Studien über Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **71**, 1. — Mohr u. Freund, Über die Rolle der Ölsäure bei der Eklampsie. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **33**, H. 2. — Mohr u. Freund, Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **9**. 1910. — Mohr u. Freund, Berl. klin. Wochenschr. 1918. — Mouton, Zur Geschichte der fötalen Theorie über die Ursachen der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1902, S. 1001 u. Dtsch. med. Wochenschr. 1904, S. 359. — Mijnlief, Intrarenale Spannung als eine der Ursachen von Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1906, S. 359. — Niklas, Zur Frage der placentären Hormone und der Verwendung der Placentarsubstanzen als Laktagoga. Inaug.-Diss. München 1915. — Nusbacher, Experimentelle Studien mit artgleichem Syncytiotoxin und über Schwangerschaftsdiagnose mittels der Epiphaninreaktion. Dtsch. med. Wochenschr. 1911. **22**. — Pisani u. Savare, Cholesterämie u. WaR. bei Eklampthischen. Gynaecologia **10**, 20. — Polano, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **65**. — Pollak, Kritisch-experimentelle Studien zur Klinik der puerperalen Eklampsie. Wien 1904. Franz Deuticke. — Römer, Über den Lipoidgehalt und die kobralsaktivierende Fähigkeit des Serums Schwangerer und Nichtschwangerer. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **71**, H. 1—2. — Rosenthal, Untersuchungen über das biologische Verhalten der fötalen Zellen. Gynaekol. Rundschau 1912, H. 7. — Savare, Untersuchungen über einige fermentative Eigenschaften des Placentagewebes. Gynecologia **11**. 1907. — Sauerbruch u. Heyde, Untersuchungen über die Ursachen des Geburteintrittes. Münch. med. Wochenschr. 1915. — Schenk, Über die Vermehrung der Agglutinine im Wochenbett. Zentralbl. f. Gynäkol. 1905, Nr. 18. — Schenk, Schutzeffekte normaler Sera gegen die Wirkung menschlicher Placentasäfte beim Kaninchen. Zentralbl. f. Gynäkol. 1909, Nr. 39. — Schickele, Beitrag zur Physiologie und Pathologie der Schwangerschaft (Schwangerschaftsleber, atypische Eklampsie). Arch. f. Gynäkol. **92**, 2. — Schmerl, Zur Lehre der Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **65**, 2. — Schockaert, Das Corpus luteum verum und Schwangerschaft. Rev. mensuelle de gyn. et d'obst. **7**, 4. — Scholten u. Veit, Weitere Untersuchungen über Zelldeportationen und ihre Folgen. Zentralbl. f. Gynäkol. 1902, Nr. 7, auch Zeitschr. f. Gynäkol. u. Geburtsh. **49**, 2. — Schröder, Über Blutdruck und Gefrierpunktsbestimmungen bei Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **65**, 3. — Schumacher, Experimenteller Beitrag zur Eklampsiefrage. Beitr. z. Geburtsh. u. Gynäkol. **5**, 2. — Seitz, Über galvanische Nerven-Muskelerregbarkeit in der Schwangerschaft und über Schwangerschaftstetanie. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 13. — Seitz, Zur Klinik, Statistik und Therapie der Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **87**, 1. — Seitz, Wintz u. Fingerhut, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 30. — Senon, Eklampsie und Wassermannreaktion. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **67**, 3. — Sippel, Schonende oder forcierte Entbindung bei Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. **27**. 1904. — Skrobansky, Ein Versuch zur experimentellen Bearbeitung der Frage über die Pathogenese der Eklampsie. Journ. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1910, S. 76 (russisch). — de Snoo, Zwangerschap en verhoogde bloeddruk. Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 1919. — de Snoo, Hypertensie en Zwangerschap. Nederlandsch. Tijdschr. v. Geneesk. **2**. 1920. — Stange, Zur Eklampsiefrage. Zentralbl. f. Gynäkol. 1913, Nr. 9. — Stepp, Über Cholestearin-gehalt des Blutes bei verschiedenen Formen der Brightschen Krankheit. Gießen, Mediz. Klinik. — Stuber-Heim, Über Fettsäuren und Blutgerinnung. Münch. med. Wochenschr. 1914, S. 1661. — Szili, Neuere Mitteilungen über Eklampsia gravidarum. Wien. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 23. — Thiess, Vorläufige Mitteilung zur Theorie der Eklampsieätiologie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1910, Nr. 23. — Thiess, Zur Ätiologie der Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **92**, H. 2. — Veit, Verschleppung von Zotten und ihre Folgen. Zentralbl. f. Gynäkol. **1**. 1904. — Vertes, Zur Pathogenese der Eklampsie. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **40**, 3 u. 4. —

Viana, Über die Methode der Deviation der Komplemente bei der geburtshilflichen Physiopathologie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1909, Nr. 21. — Ward u. Grey, The relation of the intern secretions to the female generationsorgans. Clin. sect. of the New-York post-graduate med. school **28**, Nr. 7. — Weichardt, Dtsch. med. Wochenschr. 1902; Münch. med. Wochenschr. 1901 u. 1902; Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 39; Arch. f. Gynäkol. **87**, H. 2—3. 1909. — Weichardt u. Pilz, Experimentelle Studien über die Eklampsie. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 48. — Weichardt, Zur placentären Theorie der Eklampsieätiologie. Arch. f. Gynäkol. **87**, 3. — Weymeersch, Experimente über die kardiovasculäre Wirkung des Extraktes der menschlichen Placenta. Bull. de la soc. roy. de sciences méd. de Bruxelles. Juli 1907. — Wormsner, Zur modernen Lehre der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. **1**. 1914. — Zangemeister, Über Eklampsieforschung. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. VI. Heft. — Zangemeister, Über den Ammoniakgehalt des Harnes in Schwangerschaft usw. Hegars Beiträge **5**, H. 2. 1902. — Wolf-Eisner, Über Eklampsie. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 45. — Zinsser, Über die Toxizität des menschlichen Harnes im puerperalen Zustande und bei der Eklampsie. Zentralbl. f. Gynäkol. 1913, Nr. 14. — Zinsser, Über die Schädigung der Niere bei Eklampsie. Gesellschaft f. Geburtsh. u. Gynäkol. Berlin, Januar 1913. — Zweifel, Zur Aufklärung der Eklampsie. Arch. f. Gynäkol. **76**, H. 3.