Untersuchungen über den Stoffwechsel bei progressiver Paralyse. III.¹⁾

Über den Gesamtstoffwechsel.

Von

Rudolf Allers (München).

Mit 13 Textfiguren und 2 Blatt Tabellen.

(Eingegangen am 15. Juni 1913.)

Inhaltsübersicht:

Vorbemerkung (S. 1).

I. Das Problem der Paralyse (S. 2).

II. Die Literatur über Stoffwechsel und Organveränderungen bei Paralyse (S. 25).

A) Der Stoffwechsel (S. 26).

B) Die Organveränderungen (S. 57).

C) Die trophischen Störungen (S. 61).

III. Plan und Methoden der Untersuchung (S. 61).

IV. Versuchsprotokolle (S. 69).

A) Stoffwechselversuche (S. 69).

B) Der Ätherextrakt der Faeces (S. 120).

C) Die Basen des Harnes (S. 122).

D) Lipoide und Reststickstoff des Blutserums (S. 128).

V. Zusammenfassung und Diskussion der Versuchsergebnisse (S. 130).

VI. Hypothetisches und Programmatisches (S. 154).

VII. Schluß (S. 175).

Literaturverzeichnis (S. 177).

Tabellen (S. 187).

Vorbemerkung.

Die folgende Darstellung der bisher in der Literatur niedergelegten Untersuchungen über den Stoffwechsel der Paralytiker und meiner eigenen Versuche bedarf hinsichtlich einiger formaler Punkte der Entschuldigung. Da sich dieselbe einerseits an die Psychiater wendet, andererseits auch von der Stoffwechselpathologie beachtet zu werden hofft, war es notwendig, mit Rücksicht auf die einen, Theorien und Tatsachen der Biochemie ausführlicher zu behandeln, als den andern erwünscht sein mag, mit Rücksicht auf diese aber, Hypothesen und Beobachtungen aus der Psychiatrie eingehend auseinanderzusetzen, die dem Irrenarzte mehr oder weniger selbstverständlich erscheinen dürften.

So habe ich der Bedeutung des Stoffwechsels für die Pathologie

¹⁾ Zum Teil mit Unterstützung der kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.

in der Einleitung, der Erörterung der theoretischen Grundlagen meiner Schlußfolgerungen in dem letzten Abschnitte einen unverhältnismäßig großen Raum zugewiesen und anderseits das Kapitel über das Problem der Paralyse länger gestaltet als in psychiatrischen Fachorganen sonst angebracht erscheinen könnte.

Leidet für beide Leserkreise, deren Interesse ich zu erregen hoffe, dadurch die Flüssigkeit der Darstellung, so denke ich, daß eine klare, in der Inhaltsübersicht erkennbare Disposition das Überschlagen der dem einen oder anderen überflüssig erscheinenden Abschnitte erleichtern wird.

Es sei gleich hier bemerkt, daß alle rein hypothetischen Erwägungen in einen besonderen Abschnitt verwiesen worden sind. Ist dadurch eine Sonderung der tatsächlichen Befunde von den möglichen Interpretationen erreicht worden, so sind andererseits Wiederholungen nicht immer zu vermeiden gewesen. Ich glaubte aber die Klarheit der Darstellung durch diese Trennung zu fördern.

I. Das Problem der progressiven Paralyse.

Wir sind heute auf Grund der statistischen Erhebungen und vor allem infolge der Aufklärungen, die uns die serologische Untersuchung gebracht hat, in der Lage, die ausschließlich syphilitische Ätiologie der progressiven Paralyse und der Tabes behaupten zu können. Wenn noch hie und da Stimmen laut werden, die von einer progressiven Paralyse auf tuberkulöser, auf rheumatischer Basis oder als Folge des Saturnismus sprechen, so können wir diese Angaben den Irrtümern zählen. Solche sind teils aus ungenügenden anamnestischen Nachforschungen, teils aus ungenauen histologischen Untersuchungen, vielfach aber auch aus dem Herrschen gewisser Vorurteile und althergebrachter Lehrmeinungen zu erklären.

Für die moderne Psychiatrie läßt sich der Stand dieser Frage mit den Worten Plauts in folgender Weise zusammenfassen: „Ohne vorausgegangene Syphilis gibt es keine Paralyse.“ Alle die Erfahrungen, die uns zur Aufstellung dieser These berechtigen, noch aufzuführen, dürfte wohl überflüssig sein. Es mag genügen, wenn hier die Hauptmomente, die dieser Anschauung zugrunde liegen, kurz angedeutet werden. Eine ausführliche Diskussion derselben findet sich in dem von Plaut erstatteten Referate und in Kraepelins Lehrbuch.

„Zunächst sind es die Resultate der Statistik, die einen solchen Schluß schon zu einer Zeit nahe legten, zu der ein exakter Nachweis auf biologischer Grundlage noch ausstand. So ist es bekanntlich Heiberg gelungen auf Grund eines Ansteigens der Syphilisfälle in Dänemark — es bestand dort die ärztliche Anzeigepflicht für Syphilis — im Jahre 1886 eine Zunahme der Todesfälle an progressiver Paralyse für das

Jahr 1902 vorausszusagen, nachdem er ein gleiches Verhalten für die Jahre 1869 und 1884 beobachtet hatte.

Die statistische Verarbeitung der anamnestischen Erhebungen an verschiedenen Orten ergaben, daß in 80—90% der Erkrankungen Syphilis nachgewiesen werden konnte, sei es, daß das Überstehen einer Infektion oder eine spezifische Behandlung angegeben wurde, sei es, daß Aborte und Totgeburten zu verzeichnen waren. Daraus aber konnte zunächst nur geschlossen werden, daß die Syphilis die überwiegende Mehrheit der Erkrankungen an progressiver Paralyse verursache. Das Defizit von etwa 10—20% blieb noch unerklärt. Doch haben schon damals mehrere Autoren darauf aufmerksam gemacht, daß ein ganz ähnlicher Widerspruch sich auch bei der tertiären Lues finde; so hat z. B. Hirschl an dem Materiale der Langschen Klinik für venerische Erkrankungen in Wien bereits 1896 feststellen können, daß 36,5% der an tertiärer Syphilis Leidenden von einer Infektion nichts anzugeben wußten. Demnach konnten die Anhänger der ausschließlich syphilitischen Ätiologie den Umstand, daß in etwa 20% die Lues anamnestisch nicht gefunden worden war, als unbedeutend hinstellen. Dennoch aber bildete diese Diskrepanz zwischen Theorie und Erfahrung für eine Reihe von Autoren ein unüberwindliches Hindernis.

Eine vollkommene Änderung erfuhr die Sachlage, als die serologische Diagnose der Syphilis durch die Wassermannsche Reaktion zur Lösung der Frage herangezogen wurde. Seit den ersten Arbeiten auf diesem Gebiete, unter denen vor allem die Monographie von Plaut zu nennen ist, hat die Zahl der einschlägigen Veröffentlichungen eine gewaltige Höhe erreicht. Es ist ausgeschlossen, auch nur auszugsweise diese Literatur zu referieren. Eine ausführliche Darstellung derselben bis zum Jahre 1910 hat Plaut in einem kritischen Sammelbericht gegeben. (S. auch meine Zusammenstellung Zeitschr. f. Chemotherapie (Ref.) 1. 1912.)

Die Differenzen in den Angaben der verschiedenen Autoren dürften sich wohl durchwegs auf — größtenteils unzweckmäßige — Abänderungen der Methodik zurückführen lassen, z. T. vielleicht auch darauf, daß unter den Paralyse auch andersartige Krankheitsfälle mitgezählt worden sind, da bei weitem nicht für alle Fälle die histologische Bestätigung vorliegt. Im Großen und Ganzen läßt sich sagen, daß sich fast ausnahmslos bei den Paralytikern im Serum, wie in der Cerebrospinalflüssigkeit positive Wassermannsche Reaktion findet. Im Jahre 1909 schon konnte Plaut über 183 positiv reagierende Fälle berichten, denen ein einziger negativ reagierender gegenüberstand; mit Einschluß der Arbeiten anderer Autoren findet Plaut, daß die Reaktion im Serum bei 345 Fällen positiv, bei 14 negativ ausfiel, im Liquor cerebrospinalis positiv bei 276, negativ bei 21. Bei Anwendung der Originalmethode

sind jedenfalls die negativen Reaktionen ganz außerordentlich selten.

Es muß als über jeden Zweifel erhaben angesehen werden, daß die Paralyse einer überstandenen Lues ihre Entstehung verdankt.

Mit dieser Feststellung haben wir auch einen wesentlichen Schritt weiter in der Erkenntnis der progressiven Paralyse getan; es ist eine Grundlage gesichert, auf der weitere Untersuchungen fußen können. Keineswegs aber ist damit das Problem der Paralyse gelöst.

Denn nunmehr begegnen wir zwei Fragen, deren Beantwortung bisher nicht gelungen ist, wenn wir auch mancherlei Anhaltspunkte besitzen, die uns den Weg hierzu weisen. Diese Fragen könnten vielleicht so formuliert werden:

1. Wenn die Syphilis, wie wir nun wissen, die Ursache der progressiven Paralyse ist, warum erkranken nicht alle Infizierten schließlich an der Hirnkrankheit?

2. Und was hat es mit dem so auffallend langen Zeitraum, der zwischen Infektion und Ausbruch der Paralyse zu verstreichen pflegt, für eine Bewandnis?

Wir werden sehen, daß der Weg zu der Beantwortung dieser Fragen durchaus noch nicht gebahnt und gangbar ist, daß sich vielmehr noch eine Reihe von Vorfragen einschieben, die eine nach der anderen erledigt werden müssen, ehe der Versuch zu einem einheitlichen Verständnis der bei der Pathogenese der progressiven Paralyse wirksamen Faktoren Aussicht auf Erfolg haben kann.

Die erste Frage, warum nicht alle Syphilitiker paralytisch werden, erfordert zunächst die Beantwortung der Frage nach den nosologischen Beziehungen zwischen den beiden Erkrankungen. Es muß festgestellt werden, ob die Paralyse eine Form der Syphilis ist, oder ob überhaupt zugleich mit der Paralyse Syphilis zu bestehen pflegt oder bestehen kann. Daß Syphilis und progressive Paralyse koexistieren können, ist durch eine Reihe von Beobachtungen sicher gestellt. Ich erinnere hier nur z. B. an die von Sträussler beschriebenen Fälle von Kombination der paralytischen Hirnveränderung mit Lues cerebri (Gummen). Auch kann man gelegentlich Fälle sehen, wo ein Paralytiker Gummen sonst irgendwo — am Bein etwa — aufweist.

Anders aber steht es mit der Frage nach dem regelmäßigen Bestehen syphilitischer Prozesse bei der Paralyse. Hier gehen die Meinungen der Autoren auseinander; es hängt deren Stellungnahme zum großen Teil ab von der jeweiligen Auffassung, die sie von Wesen und Bedeutung der Wassermannschen Reaktion haben. Diejenigen, denen die Komplementablenkung der sichere Nachweis aktiver syphilitischer Prozesse ist, stehen natürlich auf dem Standpunkte, daß die Paralyse, wenn nicht

selbst eine syphilitische Erkrankung, so doch stets mit einer solchen vergesellschaftet sein müsse.

Die Paralyse ohne weiteres der tertiären Lues zu analogisieren ist wohl nicht angängig. Erstens spricht dagegen, wie Kraepelin (l. c. S. 507ff.) ausführt, der Unterschied in den Zwischenzeiten zwischen Infektion und Gehirnerkrankung. Während die Hirnsyphilis zumeist 4—5 Jahre nach Akquisition des Primäraffektes, nach dem siebenten Jahre nur mehr sehr vereinzelt vorkommt, fällt der Ausbruch der überwiegenden Mehrheit der Paralysen in das zehnte bis zwölfte Jahr nach der Infektion. Höchstens könnte man die Paralyse (und Tabes) als „quaternäre Syphilis“ ansprechen, wie das ja auch geschehen ist. (Lesser.)

Auch die anatomischen Befunde an den erkrankten Gehirnen scheinen die Auffassung der Paralyse als tertiär syphilitische Erkrankung nicht zu stützen. Wenn man auch vielleicht über die Mannigfaltigkeit aller Veränderungen, die die Syphilis selbst im Zentralnervensystem erzeugen kann, noch nicht ausreichend unterrichtet ist und nicht zu sagen vermag, welche Kriterien eine pathologische Veränderung zu einer syphilitischen stempeln, und welche eine solche ausschließen, so steht doch fest, daß die paralytische Hirnveränderung ein eigenartiges und der Paralyse eigentümliches Bild ist. So ist auch O. Fischer zu dem Schlusse gekommen, daß „die progressive Paralyse vom anatomischen Standpunkte einstweilen nicht als eine direkt syphilitische Veränderung aufgefaßt werden könne“.

Es ist aber auch anzumerken, daß es Fälle vonluetischer Meningomyelitis und Meningoencephalitis gibt, bei denen die anatomische Differentialdiagnose der progressiven Paralyse gegenüber sehr schwierig sein kann. Die scharfe Trennung der anatomischen Bilder gilt nur für die typischen Fälle. Man wird demnach dem anatomischen Argument keine allzu große Beweiskraft beimessen können. (Nach einer mündlichen Mitteilung von Professor Alzheimer.)

Ferner machen die Gegner der Anschauung, daß im Organismus des Paralytikers syphilitische Prozesse sich abspielen sollen, die Unbeeinflussbarkeit der Erkrankung durch die antiluetische Behandlung geltend. Nun ist zwar zu sagen, daß der Erfolg einer solchen auch bei gar manchem Falle von echter Hirnsyphilis ausbleibt. Dennoch aber ist die Wirksamkeit der antisymphilitischen Therapie in vielen Fällen cerebrospinaler Lues nicht zu bezweifeln; hat man doch sogar seinerzeit aus diesem Verhalten ein diagnostisches Hilfsmittel ex juvantibus für die Unterscheidung zwischen Paralyse und Hirnsyphilis konstruiert. Hingegen versagt die Therapie bei der Paralyse vollkommen; weder Jod, noch Quecksilber haben hier nennenswerte Erfolge zu zeitigen vermocht. Auch die Salvarsanbehandlung scheint bisher nicht zu besseren Resul-

taten geführt zu haben, wenn es auch zweifelsohne verfrüht ist, darüber ein abschließendes Urteil abzugeben.

Als einen weiteren Unterschied zwischen Hirnsyphilis und progressiver Paralyse führt Kraepelin das verschiedene Verhalten der Komplementablenkung in der Cerebrospinalflüssigkeit bei beiden Erkrankungen an. In der Tat hatte Plaut nur bei der progressiven Paralyse positive Wassermannsche Reaktion im Liquor cerebrospinalis gefunden, so daß darin ein differentialdiagnostisches Kriterium von hoher Bedeutung erblickt werden konnte. Wenn nun auch die Wassermannsche Reaktion in dieser Hinsicht für die Psychiatrie an Wert keineswegs verloren hat, so scheint es doch, als ob die auf ihr Verhalten gegründete scharfe Trennung zwischen Hirnsyphilis und Paralyse durch neuere Forschungen einigermaßen zweifelhaft geworden wäre. Es sind Arbeiten der Hamburger Schule gewesen — in erster Linie von Hauptmann —, die gezeigt haben, daß die Differenz zwischenluetischer und paralytischer Hirnerkrankung nur bei der üblichen Konzentration der zu prüfenden Lumbalflüssigkeit bemerkbar ist, daß aber auch bei Lues cerebri die Wassermannsche Reaktion positiv wird oder werden kann, wenn man größere Quanten von Liquor verwendet (Auswertungsmethode nach Hauptmann). Demnach scheint in diesem Punkte zunächst nur ein Unterschied des Grades, nicht aber des Wesens vorzuliegen.

Auch bei sekundärer Lues dann, wenn sich meningitische Prozesse abspielen, und bei perineuritischen Affektionen des Acusticus wird, wie neuerdings Knick und Zaloziezki betont haben, bei höherer Konzentration die Komplementablenkung im Liquor cerebrospinalis beobachtet.

Sprechen nun die hier aufgezählten Gründe mehr oder weniger stark gegen eine Identität von Paralyse und tertiärer Syphilis und gegen die Auffassung der Paralyse überhaupt als einer direkt syphilitischen Erkrankung, so werden anderseits von den Gegnern einige Argumente beigebracht, die der Beachtung bedürfen. Vor allem hat Plaut gewichtige Gründe dafür geltend gemacht, daß die Paralytiker Spirochätenträger seien, und während des paralytischen Prozesses das Virus tätig im Organismus vorhanden sei. Plaut zieht vor allem die Ergebnisse der experimentellen Syphilisforschung heran; gestützt auf die Beobachtungen Neißers an Affen, die zeigten, daß bei Syphilis Immunität mit Kranksein gleichbedeutend sei, und jene bekannten Versuche v. Krafft-Ebings, der über den negativen Erfolg von Syphilisinokulationen bei 9 Paralytikern berichten konnte, hält er das Fortbestehen des syphilitischen Prozesses im Paralytiker für wahrscheinlich. Der Umstand, daß der Nachweis der Spirochäte in dem Gehirn von Paralytikern damals nicht gelungen war, schien ihm nicht gegen diese Auffassung zu sprechen; denn einmal gelingt dieser Nachweis auch in den sicherluetischen Gummen des Zentralnervensystems nicht

und ebensowenig in denluetisch erkrankten Gefäßen bei der Mesoortitis, und zweitens müßte sich die Suche nach den Spirochäten nicht allein auf das Zentralnervensystem erstrecken, sondern auch die übrigen Organe berücksichtigen. Das dritte Glied in der Beweiskette wird für Plaut durch den positiven Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei der progressiven Paralyse geliefert; denn er sieht mit Neißer in derselben das Anzeichen für die Anwesenheit von Spirochäten. Es kann nun hier die Frage nach dem Wesen der Komplementablenkung und deren Zusammenhang mit der Anwesenheit der Spirochäte im Organismus unmöglich diskutiert werden. Ein kurzes Eingehen auf diese Dinge ist jedoch kaum zu vermeiden.

Angesichts der kontroversen Meinungen ist Plaut nicht geneigt, ein irgend abschließendes Urteil über diese Frage zu fällen. Immerhin macht er folgende Punkte geltend: die Wassermannsche Reaktion setzt ein mit dem Beginne der Allgemeinerkrankung; ist sie bei beginnendem Primäraffekt nur in wenigen Fällen nachweisbar und bei einer größeren, aber noch immer nicht bedeutenden Anzahl zur Zeit der Ausbildung des Primäraffektes; so steigt die Zahl der positiven Fälle mit dem Beginne der Allgemeinerkrankung auf 90% und mehr. Ist die Reaktion verschwunden, so wird sie bei neuerlichen Eruptionen wiederum manifest. Durch die spezifische Therapie wird die Reaktion entschieden beeinflußt. Auch das Verhalten der Reaktion bei Spätsyphilitikern kann in diesem Sinne verwertet werden. Schließlich ist das Verhalten der Häufigkeit der Reaktion ein Hinweis auf die Anwesenheit der Spirochäte, wie aus folgenden Ausführungen Plautes (l. c. S. 350) hervorgeht. „Ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens der Reaktion in den verschiedenen Stadien der Syphilis läßt nämlich erkennen, daß die Paralytiker serologisch nicht übereinstimmen mit den symptomlosen Spätluetikern, sondern durchaus die Verhältnisse darbieten, wie die floriden Luesstadien.“

Die von Plaut aufgezählten Gründe entbehren nun gewiß nicht des Gewichtes. Dennoch aber möchte es scheinen, als ob sich einige Einwendungen erheben ließen, die nicht aus den pathologischen Unterschieden zwischen Hirnsyphilis und progressiver Paralyse hergeleitet, sondern auf allgemeine biologische Erwägungen gegründet, vielleicht doch die Anschauung von der nichtsyphilitischen Natur der Paralyse und dem Fehlen syphilitischer Prozesse bei derselben hätten stützen können.

Nun ist allerdings seit der Niederschrift dieser Zeilen der Nachweis der Spirochäte gelungen. Inwieweit durch diesen höchst bedeutsamen Befund Noguchis unsere Anschauungen eine Änderung erfahren werden oder erfahren müssen, soll weiter unten noch zur Sprache kommen.

Vor allem hätte man fragen können, ob denn die Wassermannsche Reaktion im Serum der Paralytiker und die im Serum Luetischer miteinander identisch seien oder sein müßten. Diese zunächst auf einer ganz willkürlich erscheinenden Annahme gegründete Frage ist meines Erachtens vielleicht nicht so ohne weiteres von der Hand zu weisen. Es ist klar, daß die Reaktionen in einem so komplizierten System, wie es bei der Komplementablenkung vorliegt, nicht leicht übersehbar sind, und daß ein und dasselbe Endresultat möglicherweise auf verschiedenen Wegen erreicht werden kann. Wenn man in der Komplementablenkung ein kolloidchemisches Phänomen sehen will, so ist die Möglichkeit einer Entstehung auf verschiedenen Wegen nicht undenkbar. Bechhold (l. c. S. 198) glaubt in den Beobachtungen von Sachs und Rondoni den strengen Beweis für die kolloidchemische Natur der fraglichen Erscheinung erblicken zu dürfen. Die Tatsache, daß der Extrakt spirochätenhaltiger Organe¹⁾ durch zahlreiche hydrophile Kolloide („Lecithin“, glykocholsaures, ölsaures, palmitin- und stearinsaures Natrium, Vaseline) ersetzt werden kann, d. h. daß diese Kolloide mit luetischem Serum komplementbindende Ausflockungen (Elias, Neubauer, Porges und Salomon) bilden, und der Parallelismus zwischen Komplementbindungs- und Ausflockungsreaktion sprechen zugunsten der kolloidchemischen Auffassung. Den Beweis dafür ergibt nach Bechholds Ansicht die von Sachs und Rondoni gefundene Abhängigkeit der Reaktion von der Art der Verdünnung mit Kochsalzlösung; man erhält bei raschem Zusatz des Extraktes zu der Kochsalzlösung eine trübe, nicht oder schwach bindende, bei langsamem, tropfenweisem Zusatz eine klare, starkbindende Flüssigkeit. Es liegen demnach hier zwei Systeme vor, die sich nur durch die Oberflächen der suspendierten Lipide unterscheiden. Auch die Verstärkung der Reaktion durch Säure, ihre Abschwächung durch Alkalien können in diesem Sinne verwertet werden. So sagt auch Bruck (l. c. S. 14), daß diese Erklärung, die die Komplementbindungsreaktion als eine nicht spezifische Kolloidreaktion hinstellt, viel Bestechendes habe.

Es handelt sich wahrscheinlich um eine kolloide Fällungsreaktion zwischen gewissen hydrophilen Kolloiden und den Globulinen nahestehenden Eiweißkörpern.

Wenn dem so ist, so kann man von vornherein die Möglichkeit nicht ausschließen, daß die hydrophilen Kolloide im Syphilitikerserum mit anderen Globulinen reagieren, als im Serum der Paralytiker, oder

¹⁾ Bechhold schreibt „Spirochätenextrakt“, welcher Ausdruck ungenau ist; es handelt sich in den Arbeiten v. Wassermanns und seiner Schule um Extrakte aus infektiös-luetischen, spirochätenhaltigen Organen, ohne daß über die Herkunft der wirksamen Stoffe näher etwas ausgesagt wurde. Vgl. Plaut, l. c. S. 10.

daß die fraglichen kolloiden Substanzen in beiden Fällen voneinander verschieden sind. Wir werden später noch sehen, daß in der Tat einige Arbeiten auf Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung des Paralytiker- und Syphilitikerserums hinweisen.

Wenn aber diese Möglichkeit überhaupt als nicht von vornherein unsinnig hingestellt werden kann, so wäre auch der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion nicht als ausschlaggebender Beweis für das Fortbestehen syphilitischer Prozesse anzusehen gewesen. Damit ist keineswegs ausgesprochen, daß die oben aufgeführten Argumente widerlegt seien; es soll nur angemerkt sein, daß die Lage der Dinge noch völlig unentschieden ist.

Auch heute noch, nach der Entdeckung Noguchis ist, wie ich glaube, diese Überlegung noch nicht vollkommen hinfällig geworden.

Wir werden übrigens auf das Verhältnis zwischen Syphilis und Paralyse noch zurückkommen, wenn wir uns mit den Theorien befassen werden, die für das Wesen des paralytischen Prozesses aufgestellt worden sind.

Vorderhand müssen wir daran festhalten, daß uns die Betrachtung der fraglichen Koexistenz des paralytischen mit syphilitischen Krankheitsprozessen in der Erkenntnis der Ursachen der Paralyse — außer der Lues natürlich — nicht zu fördern vermag.

Wir wollen nunmehr versuchen, das Problem von noch anderen Seiten anzugreifen. In der Fragestellung wollen wir wiederum dem schon mehrfach angezogenen Referate Plaüts folgen. Es könnte sein, daß die Bedingungen für die spätere Entwicklung der Paralyse schon in dem Augenblicke der Infektion gegeben sind und zwar entweder durch eine besondere Varietät des Virus, dem eine besondere Affinität zum Nervensystem zukommen würde — Syphilis à virus nerveux der Autoren — oder durch eine Prädisposition des Infizierten.

Was zunächst die Hypothese der Syphilis à virus nerveux anbelangt, so erscheint es eigentlich unwahrscheinlich, daß ein nerven-affines Virus nicht in überwiegendem Maße echteluetische Veränderungen im Zentralnervensystem erzeugen sollte. Für die Fälle von Lues cerebri scheint, soweit ich die Literatur zu übersehen vermag, eine besondere Spielart des Virus bisher nicht in Anspruch genommen worden zu sein. Auch Plaüt gibt ähnlichen Erwägungen Raum. Wenn es eine Syphilis à virus nerveux gäbe, so müßten meines Erachtens die Fälle von Kombination und Aufeinanderfolge von Lues cerebri und progressiver Paralyse weit häufiger sein. Es haben jedoch Mattauschek und Pilez unter 116 Fällen von Lues cerebrospinalis nur 2 finden können, die später an Paralyse erkrankten. Nun sind auch die Gründe, die für die Annahme jener Syphilis à virus nerveux angeführt worden sind, keineswegs als stichhaltig zu bezeichnen. Diese Gründe sind: das konjugale und familiäre Auftreten der Tabes und Paralyse, und die

Häufung der Erkrankungen bei Personen, die sich an ein und derselben Quelle infiziert hatten.

Plaut macht dem ersten dieser Gründe gegenüber darauf aufmerksam, daß die konjugalen und familiären Erkrankungen doch relativ seltene Vorkommnisse darstellen; im Falle es eine derartige besondere Varietät der Spirochäte gäbe, müßten doch diese Fälle in weit größerer Zahl auftreten. Die relative Seltenheit derselben geht auch aus den jüngst veröffentlichten Untersuchungen von Göring und Plaut und von Hauptmann über die Familien der Paralytiker hervor, nachdem Plaut schon in seiner Monographie 1909 einschlägige Beobachtungen mitgeteilt hatte. Vor allem verdient die von den Autoren gemachte Beobachtung von positiver Wassermannscher Reaktion im Blute des nicht paralytischen Ehegatten Beachtung. Da auch die sorgfältigste Untersuchung bei diesen Fällen keine Anzeichen einer zentral-nervösen Erkrankung aufdecken konnte, ergibt sich offenbar der Schluß, daß weit mehr Ehegatten von solchen Infizierten, die später tabisch oder paralytisch erkranken, angesteckt werden, als der Tabes oder Paralyse verfallen. Es ist wohl anzunehmen, daß eine umfassendere Statistik die Häufigkeit der Paralyse unter den konjugal Infizierten kaum höher erscheinen lassen würde, als die der Paralytiker unter den Syphilitischen überhaupt. Ganz die gleichen Verhältnisse ergaben sich bei Untersuchung der Kinder von Paralytikern. Demnach können die konjugale und familiäre Paralyse (und Tabes) nicht als Stütze der Lehre von der syphilis à virus nerveux angesehen werden.

Was nun die Häufung der paralytischen Erkrankungen bei Individuen betrifft, die sich an ein und derselben Quelle infizieren, so ist dieses Vorkommnis noch bedeutend seltener, als die konjugalen Erkrankungen. Wir können mit Plaut derartige Ereignisse als bloße Kuriosa der Zahl der zufälligen Konstellationen mit Fug und Recht anreihen.

Findet also die Annahme der Syphilis à virus nerveux keine Stütze¹⁾ in den vorliegenden Beobachtungen, so ist nunmehr das Problem der Prädisposition zu erwägen.

Bevor wir zur Diskussion dieser Frage eintreten, wird es sich empfehlen, die vorliegenden Angaben über die Häufigkeit der Paralyse unter den Syphilitikern kurz aufzuführen. Bekanntlich variiert diese Häufigkeit sehr bedeutend nach ethnischen und sozialen Verhältnissen. Während in Gegenden abendländischer Kultur die Paralyse im allgemeinen heute nicht selten ist, fehlt sie in manchen anderen vollkommen, oder sie findet sich nur in ganz vereinzelt Fällen. Ferner bestehen nicht

¹⁾ Auf die unlängst erschienene Untersuchung von O. Fischer, der den statistischen Nachweis einer Lues nervosa beigebracht zu haben glaubt, kann ich leider nicht mehr eingehen (s. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **16**, 120; 1913).

unbeträchtliche Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern, welche Unterschiede wiederum in den verschiedenen Ländern großen Schwankungen unterliegen.

Für einen Stand haben jüngst Mattauschek und Pilcz genaue Erhebungen mitteilen können; ihre Berechnungen stützen sich auf ein Material von 4134 syphilitisch infizierten Offizieren des österreichischen Heeres. Die Autoren finden, daß mindestens 4,67% der Infizierten später an progressiver Paralyse erkranken.

Dieses Prozentverhältnis läßt sich vielleicht auch als ein unterscheidendes Merkmal zwischen Paralyse und tertiärer Syphilis des Gehirne verwerthen; nach Untersuchungen von Henschen trat die letztere unter 754 Syphilitikern 112 mal auf, was einem Prozentsatz von 17,85% entsprechen würde.

Die Paralyse ist häufiger in den Städten, als auf dem Lande, häufiger bei den Männern, als bei den Frauen, sie fehlt z. B. nach Rüdins persönlichen Nachforschungen nahezu vollkommen in Algier. Aber auch die irische Landbevölkerung bleibt von ihr verschont.

Auf diese Unterschiede der Häufigkeit bei den einzelnen Völkern und auf den verschiedenen Kulturstufen werden wir noch gelegentlich der Besprechung der Belastungsfrage zurückgreifen müssen.

Vorderhand genügt die Feststellung, daß nur eine geringe Minderheit der Syphilitiker später an Paralyse erkrankt. Die Zahl der „metasyphilitischen“ Erkrankenden erhöht sich natürlich, wenn auch die Tabesfälle hinzugezählt werden, wozu uns die Identität der Ätiologie und des anatomischen Bildes, das nicht selten gleichzeitige Auftreten beider Affektionen berechtigen. Aber auch dann ist es nur ein kleiner Bruchteil sämtlicher Syphilitiker, welcher der Metasyphilis zum Opfer fällt. Aus diesem Verhalten ergibt sich offenbar, daß zu der Syphilis noch ein oder mehrere andere Faktoren hinzutreten müssen, um das Zustandekommen der progressiven Paralyse zu ermöglichen¹⁾.

Diese Erscheinung zu erklären sind nun einige Hypothesen — abgesehen von der bereits erledigten Lehre der Syphilis à virus nerveux — aufgestellt worden.

Zunächst wurde für die Paralyse die hereditäre Belastung als determinierendes Moment in Anspruch genommen. Den schärfsten Ausdruck fand diese Anschauung bei Nücke, der geradezu von einem „paralitico nato“ sprach und eine anatomische Minderwertigkeit des Gehirns

¹⁾ Neuerdings hat Robertson berechnet, daß der Prozentsatz der Paralytiker unter den luetisch Infizierten viel höher ausfällt, wenn man ihn auf die Zahl der nach Ablauf des durchschnittlichen Intervalles zwischen Infektion und Metalues Überlebenden bezieht; Robertson findet so etwa 20%; dieselbe Häufigkeit komme z. B. auch den postdiphtherischen Lähmungen zu und beruhe offenbar auf individuellen Eigenheiten (Journ. of mental Sc. 1913).

der Paralytiker zu erweisen versuchte. In ähnlicher Weise äußert sich auch Sibelius, der einen hohen Prozentsatz von Bildungsfehlern und Entwicklungshemmungen im Rückenmarke von Paralytikern fand, wie er im Kontrollmateriale nicht angetroffen wurde. Wenn sich diese Beobachtung bestätigen sollte, so war darin meiner Ansicht ein Hinweis auf eine besondere Veranlagung allerdings zu erblicken, die aber darum noch lange nicht mit psychopathischer Belastung identisch oder auch nur verwandt sein müßte. Es muß dies angesichts der Bestrebungen, in der Aszendenz der Paralytiker Psychosen nachzuweisen, ausdrücklich betont werden. Aber auch andere Autoren haben mehr oder weniger großes Gewicht auf die ererbte Disposition gelegt. Wollen wir uns über diesen Punkt Klarheit verschaffen, so müssen wir uns vor allem fragen, was hier unter Disposition und Belastung verstanden werden soll. Die Autoren, welche diese Hypothese von der Bedeutung der Belastung zu stützen versuchten, haben sich bemüht, in der Aszendenz und Verwandtschaft der Paralytiker Geisteskrankheit nachzuweisen. Die Angaben darüber schwanken (wie die aller bisherigen Hereditätsstatistiken) beträchtlich. Meines Erachtens ist es gar nicht bewiesen — und vielleicht auch gar nicht anzunehmen — daß eine ererbte Disposition zu progressiver Paralyse mit einer solchen für Geisteskrankheit identisch sein muß. Erst eine genaue Analyse der Struktur der Familien, aus denen die Paralytiker stammen, könnte hierüber Aufschluß geben. Eine solche ist natürlich auf dem Wege der Familienforschung durchführbar. Aus den Resultaten einer derartigen Untersuchung würde sich erst entnehmen lassen, ob nicht ganz andere Erbfaktoren, als die Veranlagung zu irgendwelchen Geisteskrankheiten hier in Betracht kommen. Aus diesem Grunde halte ich dafür, daß vorderhand den Belastungsziffern keinerlei Bedeutung zuerkannt werden kann. Auch Plaut will in einer Disposition zur Paralyse nicht eine Gehirndisposition, sondern eine primäre abnorme Reaktion des Gesamtorganismus auf den Syphilis-erreger sehen.

Anders stünde es, wenn sich in der Aszendenz und Verwandtschaft der Paralytiker eine Häufung von Erkrankungen an Paralyse auffinden ließe. Aber auch wäre, wie ich glaube, das Ergebnis schwerlich eindeutig; vielleicht, daß ein sehr großes Material, das nicht nur alle Fälle von Paralyse, sondern auch alle innerhalb der Familie an Syphilis Erkrankten verzeichnen würde, Aufschluß zu geben imstande wäre. Denn das Vorkommen von Paralyse bei Eltern und Kind wird wohl in der Mehrheit der Fälle nicht der Vererbung einer Disposition, sondern der der Syphilis entspringen. Und die große Verbreitung der Lues dürfte die statistische Verarbeitung familiärer Paralyseerkrankungen sehr erschweren.

Hingegen läßt die persönliche Vorgeschichte der Paralytiker mit

einiger Regelmäßigkeit Momente erkennen, denen eine pathogenetische Bedeutung schwer abgesprochen werden kann. In der Darstellung derselben will ich im wesentlichen der oben bereits zitierten Untersuchung Mattauschek und Pilcz folgen.

Erstens scheint es vollkommen festzustehen, daß „die Syphilis bei Personen, die späterhin an metasymphilitischen Affektionen erkranken, auffallend milde verläuft“ (Plaut). Fournier hat für diese Anschauung zuerst eine exakte Grundlage geschaffen, indem er den Verlauf der Lues bei 83 Paralytikern und die weiteren Schicksale von 243 schwer verlaufenden Fällen von Syphilis verfolgte. Ein noch größeres Krankematerial haben Mattauschek und Pilcz zur Verfügung gehabt.

Für die Frage der Rezidive konnten sie 1865 Fälle berücksichtigen. Unter den Kranken mit wiederholten Rezidiven wurden 11 Paralytiker, 1,83% gefunden, unter 1063 Fällen mit einem Rezidive $38 = 3,57\%$, unter 87 Luetikern, deren Syphilis anscheinend ganz milde, ohne jedes Rezidiv verlaufen war, erkrankten jedoch $37 = 42,53\%$ späterhin an Paralyse. Selbstverständlich aber ist es nicht ausgeschlossen, daß auch Individuen, deren Lues malign verlaufen ist, später noch paralytisch werden, wenn auch selten; sieht man doch ab und zu Fälle von progressiver Paralyse mit den Anzeichen schwerer und rezidivierender Lues, als Gaumendefekten und ähnlichen Symptomen.

Fournier sah die Ursache dieser Gefährdung der leicht erkrankten Syphilitiker nicht in der Art der Infektion, sondern darin, daß derartige Kranke eben infolge des Mangels intensiverer Erscheinungen und der Rezidive einer nur ungenügenden antiluetischen Therapie unterzogen würden; Kranke hingegen, bei denen die Erscheinungen der Infektion die Veranlassung zu energischer Behandlung Anlaß gaben, sind nach Fourniers Auffassung eben deswegen weniger gefährdet. Nun erkrankten zwar auch genügend behandelte Syphilitiker zuweilen an Paralyse. Dennoch aber scheint es, als ob die Erhebungen der beiden Wiener Autoren die Anschauung von Fournier bestätigen würden. Denn die Paralyse ist unter den ungenügend und zwar nur lokal Behandelten mit 23,23% (23 unter 99), unter den nur ein einziges Mal Behandelten mit 30,61% (98 : 30), unter den ausreichend Behandelten mit 3,47% (863 : 30) vertreten, während der Durchschnittswert, wie schon angeführt wurde, 4,67% beträgt. Die Autoren betonen auch ferner, daß eine weitere Stütze dieser Auffassung aus dem Verhalten der einzelnen Jahrgänge zu entnehmen sei. Bekanntlich hat die Intensität der Syphilistherapie in den letzten Zeiten stets zugenommen und in Sonderheit hat die chronisch-intermittierende Behandlung immer mehr an Umfang gewonnen. Mattauschek und Pilcz haben den Prozentsatz an Paralytikern in den Jahrgängen 1880—1884 und 1895—1899 untereinander verglichen. Dabei ergab sich für den ersten Zeitraum eine

Häufigkeit der Paralyse von 9,72%, in dem zweiten eine solche von 3,25%.

Wenn Plaut in den Erfahrungen, die man über den Verlauf der Syphilis und die Seltenheit der Paralyse bei gewissen Völkerstämmen gemacht hat, einen Widerspruch gegen die Fourniersche Hypothese sehen will, so vermag ich ihm hierin nicht völlig beizustimmen. Es ist gewiß richtig, daß die Therapie bei den Eingeborenen Algiers z. B. keine irgend nennenswerte Rolle spielt, und daß die Lues dort zum großen Teile mit heftigen Erscheinungen und vielen Rezidiven verläuft, die progressive Paralyse aber nahezu vollkommen fehlt; daraus folgert Plaut, daß nicht die Therapie, sondern doch wohl die Verlaufsart der Infektion den Hauptfaktor ergeben dürfte. M. E. aber kann man kaum die Verhältnisse unter den Kabylen Algiers und die in den Städten Europas miteinander vergleichen, weil hier und dort gewiß eine Reihe von Momenten mitspielt, die wir gar nicht zu überblicken vermögen. Eine Widerlegung der Fournierschen Annahme wäre m. E. nur dann möglich, wenn gezeigt werden könnte, daß mit intensiven Symptomen verlaufende, ungenügend behandelte Fälle von Syphilis in unseren Breiten und Milieubedingungen ein geringeres Kontingent an Paralytikern stellen, als die ungenügend behandelten Fälle von benigner Lues.

Andererseits ist es aber auch nicht möglich die Ansicht von der ausschlaggebenden Rolle der Verlaufsart zu widerlegen; es mag sein, daß beide Momente, sowohl der Verlauf wie die unzulängliche Therapie, ursächlich in Betracht kommen. Auch hier muß die Erörterung dieser Frage mit einem Zweifel und der Hoffnung auf die Resultate weiterer Untersuchungen abschließen.

Es fragt sich nun, ob irgendwelche Einwirkungen, die sich in den Zeitraum zwischen Infektion und den Ausbruch des Gehirnleidens einschieben, als ausschlaggebend angesehen werden können, also ob exogene Schädigungen als auslösende Momente gedacht werden können, oder auch eventuell einen gewissen Schutz zu gewährleisten vermögen.

Ein Moment kann, wie Plaut betont, von vorneherein gegen die Bedeutung exogener Faktoren ins Feld geführt werden: das ist die juvenile Paralyse, die ohne Alkoholismus, ohne die Anstrengungen des Konkurrenzkampfes und der Hast des modernen Lebens, ohne intellektuelle Überarbeitung, nur auf dem Boden der Heredosyphilis entsteht. Man wird aber vielleicht die Reaktion eines während der Entwicklung von den Spirochaeten überschwemmten Organismus nicht ohne weiteres der eines nach Abschluß der Entwicklung infizierten analogisieren dürfen; die juvenile Paralyse nimmt ja auch sonst in klinischer Beziehung eine Sonderstellung ein.

Der Alkoholismus kann möglicherweise als unterstützender Faktor in Frage kommen; dafür spricht vielleicht die Tatsache, daß die Para-

lyse mit dem Vordringen der Kultur und des in ihrem Gefolge schreitenden Alkoholmißbrauches in den vorher paralysefreien Ländern aufzutreten beginnt. So war auch einer der zwei Fälle von progressiver Paralyse, die Rüdin in Algier auffinden konnte, Alkoholiker; der zweite betraf eine Prostituierte, der man wohl auch reichlichen Alkoholgenuß zutrauen darf. Man muß sich aber auch darüber klar sein, daß der Alkoholismus nicht die einzige Begleiterscheinung der Kultur ist, wenn er auch zweifelsohne in vielen neu erschlossenen Ländern am meisten unter allen Wirkungen des Kontakts mit der Zivilisation in die Augen springen mag. Statistische Erhebungen über die relative Häufigkeit des Alkoholismus unter den Geisteskranken überhaupt und unter den einzelnen Psychosen haben ein Überwiegen desselben bei den Paralytikern nicht ergeben. Übrigens ist, wie ich glaube, auf diesem Wege die Frage gar nicht zu lösen. Man müßte, um darüber Klarheit zu bekommen, den Alkoholismus der nichtparalytischen Luetiker mit dem der Paralytiker vergleichen. Dazu darf man aber kaum die Erfahrungen der Irrenanstalten und psychiatrischen Kliniken heranziehen, weil man es ja hier mit einem ausgelesenen Material und nicht mit einem „random sample“¹⁾ der sämtlichen Syphilitiker zu tun hat. Unter solchen Umständen hat das Fehlen eines Unterschiedes in der Häufigkeit des Alkoholismus keine ausschlaggebende Bedeutung. Stellt man sich auf den Standpunkt, daß die ererbte Konstitution die Hauptursache des Alkoholmißbrauches sei — etwa im Sinne der biometrischen Schule²⁾ — so wird man gegen solche statistische Erhebungen einwenden können, es sei eben unter paralytischen wie nicht paralytischen Geisteskranken die degenerative Disposition zum Alkoholismus gleich häufig vertreten; sieht man aber im Alkohol eine Ursache der Degeneration und der psychischen Erkrankungen, so wird man sagen können, die ursächliche Bedeutung des Alkoholismus liege in seinem schwächenden Einfluß auf die nervöse Gesundheit, und er determiniere daher die eine oder die andere Psychose je nach der Konstitution des Individuums und den sonstigen exogenen Momenten.

Immerhin scheint mir aber, daß diese Einwendungen noch mehr gegen einen Vergleich des Alkoholismus bei verschiedenen Formen der Geisteskrankheiten geltend gemacht werden können, also jene Berechnungen, die Plaut herangezogen hat, als gegen den Vergleich der Häufigkeit des Alkoholmißbrauches bei Paralytikern und sonstigen luetisch infizierten Geisteskranken. Ich habe deshalb aus den Krankengeschichten der Münchner Klinik eine Zusammenstellung gewonnen, deren Wert, wie

¹⁾ Etwa: eine Teilprobe einer Population, in der trotz kleinerer Zahl von Individuen die gleichen Verteilungsverhältnisse herrschen wie in der Gesamtheit.

²⁾ Das Galton-Eugenic-Laboratory: K. Pearson und seine Schüler.

gesagt, ein beschränkter, aber doch vielleicht höher zu veranschlagen ist als der jener anderer Berechnung.

Es wurden Hilfe der Protokolle des serologischen Laboratoriums der Klinik alle jene Fälle ausgesucht, bei denen die Wassermannsche Reaktion im Blute positiv und in der Cerebrospinalflüssigkeit (bei gewöhnlicher Konzentration) negativ ausgefallen war. Die Zusammenstellung umfaßt die Jahre 1908 bis einschließlich 1911. Positiv reagierende Fälle wurden 229 gefunden (146 Männer, 83 Frauen). Als Alkoholismus wird im folgenden ein Alkoholkonsum von täglich mindestens 2 l Bier oder einem entsprechenden Quantum anderer alkoholischer Getränke verstanden.

Es fand sich Alkoholismus unter 146 Männern bei $92 = 63\%$, unter 83 Frauen bei $17 = 20,24\%$ insgesamt unter 229 Kranken bei $109 = 47,6\%$.

Ich glaube aber nur die Angaben über die Männer verwerten zu können, weil die anamnestischen Erhebungen über Alkoholismus bei diesen anscheinend ausführlicher gemacht worden sind. Überdies ist die Zahl der Frauen sehr klein.

An Paralytikern waren in den Jahren 1908—1911 466 Männer, 245 Frauen aufgenommen worden (es sind nur die klinisch und serologisch einwandfreien Fälle mit Anschluß der juvenilen Paralyse berücksichtigt). Angaben über Alkoholismus fanden sich bei 191; es wurden jene Fälle dabei nicht mitgerechnet, bei denen der Alkoholabusus offensichtlich unter dem Einfluß der Psychose erst entstanden war. Demnach wurde Alkoholismus unter 148 paralytischen Männern bei $118 = 79,7\%$, unter 43 paralytischen Frauen bei $31 = 72\%$, insgesamt unter 191 Paralytikern bei $149 = 78\%$ der Kranken erhoben. Diese Zahl ist wahrscheinlich zu hoch, weil leider häufig negative Befunde in den Krankengeschichten nicht verzeichnet werden.

Wenn man (unter all den oben begründeten Vorbehalten) diese Rechnung für die Beurteilung der Rolle des Alkoholismus in der Ätiologie der progressiven Paralyse verwerten will, so würde sich ein nennenswerter Unterschied nicht ergeben. Vergleichen wir die Zahlen bei den Männern, so finden wir eine Differenz von nur 16% , die angesichts der Ungenauigkeit der Statistik nicht ins Gewicht fallen kann. Für die Frauen freilich ergab sich ein bedeutender Unterschied. Wollen wir demselben irgendeine Bedeutung beilegen, so kann er m. E. schwerlich für die Annahme einer ätiologischen Rolle des Alkoholismus verwertet werden. Vielmehr glaube ich annehmen zu dürfen, daß es sich um ein Zusammentreffen der den Alkoholismus und die Paralyse zugleich begünstigenden sozialen und Erwerbsfaktoren handeln möchte.

Ich meine daher, daß auch diese unzulängliche Statistik die Schlußfolgerungen Plauts zu stützen geeignet ist.

Andere Gifte exogener Art, besonders gewerbliche Gifte, wie das Blei, sind wohl in ihrer Wirkung auf allzu kleine Kreise beschränkt, als daß ihnen eine Stelle unter den ätiologischen Faktoren eingeräumt werden könnte. Es mag sein, wenn es auch nicht bewiesen ist, daß unter Umständen das Blei und andere Gifte den Ausbruch der Gehirnerkrankung fördern; es treten aber jedenfalls diese Fälle gegenüber der großen Mehrheit, bei denen sich derartige Einwirkungen nicht nachweisen lassen, ganz zurück.

Ebensowenig kann dem Trauma irgend größere Bedeutung beigegeben werden. Ob und wann das Trauma als auslösende Ursache in Betracht kommen kann, können wir nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nicht sagen. Jedenfalls ist seine Rolle eine nebensächliche da es nur für einige wenige Fälle wirksam sein kann, und es handelt sich zunächst darum, die notwendigen Ursachen, die in allen Fällen wirksam sind, ausfindig zu machen.

Als Ursache werden ferner geistige und gemütliche Überanstrengungen, die Aufregungen des modernen Konkurrenzkampfes u. a. angeführt. Was nun speziell die geistige Arbeit anlangt, so ist von Kraepelin betont worden, daß im allgemeinen Übung und Betätigung ein Organ nicht zu schwächen, sondern zu stärken pflegen. Allerdings kann man im Falle der progressiven Paralyse sagen, daß es sich bei den Syphilitikern — und besonders bei jenen, die vielleicht von vornherein den Keim zu der später ausbrechenden Gehirnerkrankung in sich tragen — möglicherweise nicht um ein intaktes Nervensystem mehr handelt; und daß lädierte Organe auch mäßigen Ansprüchen nicht gewachsen sind, sondern denselben bald erliegen, ist ebenso verständlich wie bekannt.

Die Frage nach der Rolle der Aufregungen des modernen Lebens ist natürlich eindeutig nicht zu beantworten, weil diese mit allen anderen Faktoren der Zivilisation mannigfach verquickt sind. Für die Bedeutung dieser Momente meinte man das schon mehrfach erwähnte Verhalten der luetisch durchseuchten Naturvölker und die angebliche Zunahme der progressiven Paralyse in den Kulturstaaen, sowie endlich den Unterschied der Häufigkeit in deren Auftreten bei dem männlichen und weiblichen Geschlecht heranziehen zu können.

Was nun zunächst den letztgenannten Punkt anlangt, so scheint es in der Tat, als ob die Frauen nunmehr häufiger an Paralyse erkrankten wie früher. Allerdings wird man bei einer Bewertung dieser Beobachtung einer möglichen Zunahme auch der Lues des weiblichen Geschlechts Rechnung tragen müssen und nur sehr vorsichtig Schlüsse ziehen dürfen.

Es scheint zwar in der Tat unbestreitbar zu sein, daß die Zahl der weiblichen Paralysefälle, — sagen wir vorsichtiger die Zahl der weiblichen Aufnahmen in Anstalten wegen progressiver Paralyse — im Zunehmen begriffen ist. Genauere Zahlen hierüber hat Kirchhoff aus

den Schleswiger Anstalten mitgeteilt. Diesem Autor zufolge betrug das Verhältnis der Männer zu den Frauen unter den Paralytikern in den Jahren 1820—1870 in Prozenten der Gesamtaufnahmen ausgedrückt: 4,65% der Männer, 0,40% der Frauen, zusammen 2,67%. In den Jahren 1871—1909 waren die Prozentzahlen 12,90 für die Männer, 2,54 für die Frauen, zusammen 7,72%. Daraus sehen wir, daß die Paralysefälle unter den männlichen Aufnahmen sich um das 2,73fache, die unter den weiblichen aber um das 6,67fache vermehrten, während die Gesamtzunahme der Aufnahmen etwas mehr als das Dreifache ausmacht.

Nun wird man diesen Zahlen gegenüber (auch wenn man der Verfeinerung der Diagnostik — warum sollte auch diese übrigens gerade für die Frauen so sehr ins Gewicht fallen — keinen allzu großen Einfluß einräumen will) darauf hinweisen können, daß der Eintritt immer größerer Scharen von Frauen in das Berufsleben keineswegs auf dem Wege der Krankheitsbeförderung zu einer solchen stärkeren Zunahme der Paralyseerkrankungen unter den Frauen geführt zu haben brauche; man wird sagen können: in dem Maße als die Frau am Erwerbsleben teilnimmt, steigen auch für sie die sozialen Indikationen zur Anstaltsbehandlung. Es ist das jenes Argument, das den Behauptungen von einer Zunahme der Geisteskranken überhaupt stets entgegengehalten wird. Auf dem Gebiet der Gesamtstatistik der Psychosen läßt sich dieser Hervorkehrung der sozialen Indikationen mancherlei erwidern; es sei an die interessanten Erhebungen von H. W. Maier über die Zunahme der geistig Abnormen in der Schweiz erinnert. Exakte Angaben für die progressive Paralyse liegen m. W. nicht vor. Doch scheint es erstens, daß die sonstigen Psychosen der Frauen nicht die gleiche Zunahme aufweisen. Und zweitens könnte man vielleicht die vielfach wiederholte Behauptung sich zunutze machen, daß die progressive Paralyse jetzt im allgemeinen milder zu verlaufen pflege als noch vor wenigen Jahrzehnten; wenn dem so ist, so möchten wohl die strengeren sozialen Indikationen zum Teil durch den milderen Verlauf der Erkrankung wettgemacht werden können.

Für die Annahme einer krankheitsbefördernden Macht des anstrengenden Erwerbslebens spricht auch die Beobachtung von Oekonomakis, nach welchem die Paralyse unter Frauen in Griechenland nur äußerst selten vorkommt; den einzigen Fall aber konnte dieser Autor bei einer angestrengt arbeitenden Frau konstatieren.

Als Hauptstütze aber der Lehre von der Bedeutung des Kultureinflusses überhaupt hat die Tatsache des Fehlens der Paralyse unter den Naturvölkern und ihre offenbar außerordentliche Seltenheit auch in Europa noch lange Zeit nach der Einschleppung der Syphilis zu gelten. Dieser letztere Punkt, den Kraepelin hervorgehoben hat, ist durch die umfänglichen Literaturstudien und die Akten des Zucht- und Toll-

hauses zu Celle, die Mönkemöller veröffentlicht hat, wohl so ziemlich sichergestellt.

Es ist noch geboten, den Verhältnissen bei den Naturvölkern einige Worte zu widmen. Eine ziemlich vollständige Zusammenstellung der Literatur findet man bei Révész. Der persönlichen und daher wertvollsten Nachforschungen Rüdins wurde schon Erwähnung getan.

Die meisten Autoren, so Kraepelin, Rüdin u. a. stimmen dahin überein, daß es der Unterschied im Kulturzustande sei, der das Auftreten und das Fehlen der progressiven Paralyse bedinge. In welcher Weise die einzelnen Faktoren, aus denen die „Kultur“ zusammengesetzt ist, wirksam werden, ist wohl nicht zu bestimmen; Alkoholismus, Konkurrenzkampf und Erregungen einerseits, die Hemmung der natürlichen Auslese und die Unterdrückung der natürlichen Instinkte durch die Domestikation andererseits sind wohl die hauptsächlichsten unter ihnen.

Eine abweichende Ansicht hat Urstein geäußert, dem Révész sich anschließt. Urstein wurde durch seine Erfahrungen unter den Bewohnern des Kaukasus und Zentralasiens zu der Betrachtung des Problems angeregt. Er meint klimatische Unterschiede und solche der Bekleidung verantwortlich machen zu sollen; indem die durch die hohen Temperaturen und den Mangel schützender Bedeckung begünstigte reichliche Schweißsekretion die Toxine der Lues aus dem Organismus eliminiert, soll nach Ursteins Auffassung die Gefahr der metaluetischen Erkrankung hintangehalten werden. Diese Hypothese erscheint mir aus mehreren Gründen vollkommen unhaltbar. Erstens fehlt die Paralyse nicht nur bei den Bewohnern tropischer und subtropischer Regionen; es wurde bereits ihre Seltenheit unter der Landbevölkerung Irlands angemerkt. Zweitens scheint eine besonders aktive Elimination aller Luestoxine aus dem Organismus auch bei den Naturvölkern nicht stattzufinden, da die Krankheit doch meist sehr heftig und mit zahlreichen Rezidiven verläuft. Drittens müßte unter solchen Umständen eine energische antiluetische Behandlung der Paralyse unter allen Umständen vorbeugen können, was einstweilen nicht der Fall zu sein scheint.

Wenn uns nun auch alles zu der Annahme drängt, daß es die durch die moderne Kultur gesetzten Milieubedingungen sind, die das Zustandekommen der progressiven Paralyse begünstigen, so sind wir dadurch in der biologischen Erkenntnis des Zusammenhanges zwischen Syphilis und Paralyse um keinen Schritt weiter gekommen.

Auch die Beobachtungen, die von einem Überwiegen verschiedener Berufe unter den Paralytikern zu berichten wissen, vermögen uns nicht zu fördern.

Bisher haben wir demnach wohl hier und da bemerkenswerte Hinweise, auch Möglichkeiten, aber nirgends eine abschließende Antwort auf unsere erste Frage finden können. Es scheint fast, als ob von diesem

Punkte aus derzeit ein aussichtsreicheres Studium des Problems nicht zu erwarten wäre. Vorderhand müssen wir festlegen, daß wir einen Grund, warum nur 4—5% der Syphilitiker an Paralyse erkranken, nicht anzugeben wissen.

Die zweite Frage ist die nach der Bedeutung und Ursache des so auffallend langen Intervalles zwischen Infektion und progressiver Paralyse. Auch ihre Beantwortung setzt voraus, daß wir über den Zusammenhang zwischen Lues und Metalues Bescheid wissen. Ist die Paralyse eine syphilitische Erkrankung — was bedeutet der lange Zwischenraum? ist sie eine metaluetische, was spielt sich inzwischen ab, so daß nach so langer Zeit noch eine Nachkrankheit einsetzt?

Wenn man die progressive Paralyse als eine Manifestation der Syphilis selbst ansehen will, so kann man ja schließlich sagen: bei der tertiären Lues dauert das Intervall Monate und Jahre, bei der „quaternären“ eben Jahre und Jahrzehnte; das eine ist nicht rätselhafter wie das andere. Warum das so ist, wissen wir hier nicht und dort nicht, aber jedenfalls kann uns diese Erscheinung nicht veranlassen, die Anschauung von der direkt luetischen Natur des paralytischen Krankheitsprozesses fallen zu lassen. Diesem Gedankengange kann man Berechtigung nicht absprechen. Nur: ist die Paralyse ein syphilitischer Prozeß?

Die Anhänger der Anschauung von der metasymphilitischen Natur der Paralyse haben, um die oben aufgeworfene Frage zu beantworten, verschiedene Hypothesen aufgestellt. Zum Teil stützen sich diese auf serologische Erwägungen, allerdings mehr spekulativ als tatsächlich gegründet, zum Teil auf Schlüsse, die sich aus dem Krankheitsbilde der progressiven Paralyse selbst zu ergeben scheinen.

Die erste Gruppe von Hypothesen, in die die Annahme eines Zellzerfalles und giftiger Eiweißabbauprodukte von Weil und Braun, die von der Lipoidaffinität der Toxine u. a. m. gehören, soll hier übergangen werden, weil die Prüfung ihrer Grundlagen — soweit sie experimenteller Prüfung überhaupt zugänglich sind — mit anderen Methoden und Fragestellungen angegangen werden muß, als die es sind, welche den im folgenden zu berichteten Versuchen zu Gebote standen.

Einer eingehenden Berücksichtigung hingegen bedarf die zweite Anschauung, die ihre prägnanteste Fassung durch Kraepelin erhalten hat. Diese Anschauung nimmt an, daß die Syphilis irgendwelche Veränderungen im Organismus erzeuge, eine Umstimmung der Gewebe, und daß dadurch schließlich die Erkrankung des Zentralnervensystems bewirkt werde.

Es sei hier eingeschaltet, daß diese Anschauung wohl der Hypothese einer Disposition des Organismus bedarf, da offenbar nur gewisse Organisationen auf die Infektion mit jener Umstimmung reagieren werden. Es sei denn, daß bestimmte exogene Faktoren als notwendige

Ergänzung der Syphiliswirkung angenommen werden sollen. Die exogenen Schädlichkeiten, soweit dieselben sich nicht schon vor der Ansteckung als dispositionsschaffend geltend gemacht haben, kann aber diese Anschauung nur gering veranschlagen, weil ein Einfluß doch nur so lange denkbar ist, als noch das syphilitische Virus im Organismus kreist. Nur wenn man annehmen wollte, daß die „Umstimmung“ bei jedem Individuum eintrete und nur durch gewisse exogene Faktoren entweder so gesteigert oder in ihrem Ausgleiche so behindert würde, daß es zur Paralyse kommen würde, könnte man auch den nach der Infektion einwirkenden Schädlichkeiten Bedeutung zuerkennen. Diese Annahme erscheint mir aber vorderhand zu kompliziert, um Anerkennung zu finden.

Kraepelin legt das Hauptgewicht darauf, daß die progressive Paralyse „in noch ausgeprägterer Form, als die sonstigen syphilitischen Erkrankungen, eine schwere allgemeine Ernährungsstörung darstelle“, von der die Hirnerkrankung nur eine Teilerscheinung bilde (l. c. S. 510ff.) Gestützt erscheint ihm diese Auffassung durch die bei der Paralyse zu beobachtenden Organveränderungen des Herzens, der Nieren, der Knochen — die man sonst nur bei der Tabes ebenso brüchig finde — durch die Schwankungen des Körpergewichtes, Veränderungen des Blutes, Senkungen der Körperwärme, die Kraepelin für möglicherweise toxisch bedingt hält, durch die paralytischen Anfälle.

„Alle die angeführten Erfahrungen,“ fährt Kraepelin fort, „werden, wie ich meine, nur dann verständlich, wenn die Paralyse, indem sie die gesunden Ernährungsvorgänge und nach Umständen eine Reihe von Organen, Gefäße, Herz, Nieren, Knochengewebe, in Mitleidenschaft zieht, zugleich ein Gift erzeugt, das weite Bezirke des Nervensystems vernichtet. Kein Gebiet scheint völlig unverletzlich zu sein, doch bestehen hinsichtlich der Widerstandsfähigkeit der einzelnen Gebiete und Zellen vielfache Unterschiede. Dergleichen Erfahrungen begegnen wir bei anderen Vergiftungen, z. B. derjenigen mit Alkohol . . . Wie es scheint, gelangt das paralytische Gift, ähnlich dem urämischen und dem diabetischen, nicht dauernd oder doch nicht immer in größeren Mengen in die Blutbahn. Vielmehr dürfte zeitweise ein Stillstand in seiner Erzeugung eintreten, während zu anderen Zeiten reichlichere Mengen den Organen zugeführt werden. So wenigstens würden sich am einfachsten die Nachlässe und Besserungen der Krankheit einerseits, die Anfälle und die Verschlimmerungen andererseits erklären.“

„ . . . Als die Quelle des den ganzen Körper in Mitleidenschaft ziehenden eigenartigen Giftes kann man Wandlungen im Verhalten der syphilitischen Krankheitserreger ansehen, die zur Erzeugung wesentlich neuartiger Stoffe führen. Näher scheint mir jedoch zurzeit, solange wir nichts näheres über die Lebensvorgänge der Spirochäten wissen, die

Annahme, daß wir es bei der Paralyse mit einer Stoffwechselerkrankung zu tun haben, die zwar durch die Syphilis innerhalb längerer Zeiträume auf irgendeine Weise entsteht, aber ihr nicht mehr unmittelbar zugehört. Nehmen wir ferner an, daß diese dann ihrerseits jenes Gift erzeugt, in dem wir die letzte Ursache der paralytischen Veränderungen zu sehen haben, so würde diese Auffassung, soviel ich sehe, allen besprochenen Schwierigkeiten der Erklärung heute am besten gerecht werden.“

Wir würden nach dieser Anschauung also in den metasymphilitischen Erkrankungen Nachkrankheiten der Syphilis zu sehen haben, die mittelbar infolge einer oder verschiedener durch die Syphilis gesetzten Organläsionen entstünden. Eine gewisse Analogie zu einem derartigen Zusammenhange kann man mit Kraepelin in der Stellung der Alkoholpsychosen — des Delirium tremens und der polyneuritischen Psychose Korsakoffs in erster Linie — zu der chronischen Alkoholvergiftung sehen. Auch hier ist von mehreren Autoren — z. B. von v. Wagner-Jauregg, Redlich u. a. — ein hypothetisches Zwischenglied postuliert worden, welches durch die dem Alkohol unmittelbar entspringenden Organveränderungen erzeugt, seinerseits das autotoxische Syndrom der genannten Störungen hervorrufen soll.

v. Strümpell hat auf die postdiphtherischen Lähmungen als ein Analogon zur Metalues hingewiesen¹⁾.

Wie nicht anders möglich, bestehen zwischen den Verhältnissen bei den obengenannten Zuständen, trotz gewisser Berührungspunkte, tiefgreifende Unterschiede. Die postdiphtherische Lähmung schließt sich, wenn sie auch ein ganz andersartiges Bild bietet wie die Infektion, doch unmittelbar an diese an, nicht anders wie die Nephritis an den Scharlach; freilich wird für die postdiphtherische Lähmung ein anderes, erst von den Mikroorganismen ausgeschiedenes Gift als Ursache in Anspruch genommen, während die postscarlatinöse Nephritis durch die Erreger des Scharlachs erzeugt werden dürfte. Aber der unmittelbare zeitliche Zusammenhang und die Abhängigkeit von der Anwesenheit der Erreger sind hier wie dort gegeben. Das Delirium und die polyneuritische Psychose der Alkoholiker sind zwar nicht direkte Folgen des Alkoholmißbrauches, aber sie kommen doch nur zustande, wenn derselbe fort dauert. Es wurde doch schwerlich jemals einer delirant, der Jahre hindurch getrunken, Jahre darauf aber abstinert gelebt hat.

Die Paralyse aber tritt nach der oben auseinandergesetzten Hypothese auf in einem Organismus, der nicht mehr syphilitisch sein soll und es offenbar schon seit Jahren nicht mehr ist. Man muß annehmen, daß durch die Syphilis ein schleichender Prozeß im Organismus in Szene gesetzt wird, der lange Zeit, ohne äußerlich merkbliche Erscheinungen zu

¹⁾ Robertson (s. o.) hat anscheinend unabhängig von v. Strümpell denselben Vergleich angestellt.

erzeugen, die Widerstandsfähigkeit des Nervensystems und der anderen Organe unterwühlt, so daß schließlich ein Geringes den Zusammenbruch herbeizuführen vermag.

Welcher Art dieser Zwischenprozeß sein mag, ist uns noch völlig unbekannt, und wir können uns auch keine Vorstellung davon machen. Über einige Gedanken, die in dieser Richtung geäußert worden sind, werden wir bei Besprechung der Organveränderungen noch kurz zu sprechen kommen.

Wenn wir über die Aussichten der oben dargelegten Anschauung Kraepelins die Paralyse einheitlich zu erklären, uns eine Meinung bilden wollen, müssen wir vor allem den Begriff der Allgemeinerkrankung in seiner Anwendung auf die progressive Paralyse genauer betrachten. Im einzelnen wird das nur möglich sein, wenn ein Überblick über die Stoffwechsel- und Organveränderungen, die bei dieser Erkrankung beschrieben worden sind, gewonnen ist; die Darstellung der bisher in der Literatur niedergelegten Angaben soll dem folgenden Abschnitte vorbehalten sein. Hier wollen wir uns fragen, ob gegen die von Kraepelin entwickelte Auffassung nicht prinzipielle Einwendungen möglich sind.

Kraepelin begnügt sich nicht damit, die Paralyse als eine Allgemeinerkrankung anzusehen, sondern er betont ausdrücklich, daß die Gehirnerkrankung eine — allerdings hervorstechende — Teilerscheinung bilde. Hier könnten Bedenken laut werden, die sich auf den pathologisch-histologischen Befund bei der progressiven Paralyse stützen dürften. Und zwar wären es die entzündlichen Prozesse, die herangezogen werden könnten. Man könnte der Meinung Ausdruck geben, daß Entzündungen durch Stoffwechselstörungen gemeinhin nicht erzeugt werden.

Bekanntlich spielen sich, wie aus den grundlegenden Untersuchungen Alzheimers hervorgeht, bei der progressiven Paralyse (und der Tabes) zweierlei Prozesse im Zentralnervensystem ab. Einmal ein entzündlicher und zweitens ein Untergang des nervösen Gewebes auch da, „wo man vergeblich nach so erheblichen entzündlichen Veränderungen an den Gefäßen sucht, daß sie als eine hinreichende Ursache der Schädigung des Nervengewebes angesehen werden können. Es muß vielmehr angenommen werden, daß das nervöse Gewebe unabhängig von der Gefäßerkrankung zugrunde geht“ (Alzheimer, l. c. S. 138ff.). Für die Degeneration des Nervengewebes hält auch Alzheimer die Annahme einer toxischen Genese für durchaus begründet, um so mehr, als sich ähnliche Veränderungen des nervösen Gewebes auch bei echten Intoxikationen — Pellagra, Ergotismus — finden.

Es steht mir nicht zu, die Frage zu entscheiden, ob Entzündungen derart, wie sie bei der Metalues des Zentralnervensystems beobachtet werden, toxischer Art sein können. „Jedenfalls“, sagt Alzheimer,

„stellen die Gewebsveränderungen . . . einen eigenartigen Entzündungsvorgang dar, der sich ganz wesentlich von anderen Entzündungen der Hirnrinde unterscheidet.“ Daß entzündliche Prozesse am Nervensystem von toxischen Ursachen ausgelöst werden können, zeigen verschiedene experimentelle Erfahrungen, wie die Neuritis der Hühner nach Oxalsäurevergiftung oder die Versuche Lotmars mit Dysenterietoxin. Auch Stoffwechselerkrankungen scheinen entzündliche Erkrankungen der nervösen Apparate nach sich ziehen zu können; es sei an die Neuritis bei dem Diabetes mellitus erinnert.

Es scheint also, als ob die Anwesenheit entzündlicher Prozesse nicht die Kraepelinsche Auffassung zu stürzen vermöchte.

Ich glaube aber, daß selbst dann dieselbe gerechtfertigt sein dürfte, wenn man in den entzündlichen Veränderungen im Zentralnervensystem die direkte Wirkung infektiöser Prozesse, der Syphilis also, sehen will. Denn, wie wir aus den Bemerkungen Alzheimers entnehmen konnten, es ist der degenerative Prozeß, der sich im Zentralnervensystem bei der progressiven Paralyse und der Tabes abspielt, von den Entzündungsvorgängen als unabhängig zu denken. Folgende Auffassung würde sich m. E. als möglich darstellen: Gewisse Individuen reagieren auf die Lues mit latent verlaufenden, schleichenden Prozessen, deren einer sich als Entzündung im Zentralnervensystem kennzeichnet. Diese, im Gesamtorganismus oder vielleicht in einzelnen Organen sich abspielenden Prozesse erzeugen mit der Zeit, sei es durch Ausfall gewisser Organfunktionen, sei es durch „Dysfunktionen“ einen Zustand allgemeiner Insuffizienz, der sich in dem durch die Entzündung invalidisierten Zentralnervensystem durch die erwähnten degenerativen Veränderungen kund gibt. Damit wäre sowohl der Anwesenheit der Entzündung, als auch allen jenen Momenten, die zu der Annahme einer Allgemeinerkrankung drängen, Rechnung getragen.

Im Einklange mit einer solchen Hypothese würde jene Befunde stehen, die das jahrelange Bestehen entzündlicher Prozesse der Leptomeninx als Vorläufer der progressiven Paralyse nahelegen. Die Beobachtung, daß Lymphocytose in dem Liquor cerebrospinalis während der floriden Lues (Nonne), aber auch in scheinbar normalen Perioden, wo die Infektion latent bleibt (Ravaut), bestehen kann, würden die oben skizzierte Auffassung stützen. Dieselbe wäre eine Vereinigung der Anschauung Kraepelins und der Plauts; wir hätten es dann mit einerluetischen Entzündung und einer metaluetischen Allgemeinerkrankung zu tun.

Nebenbei bemerkt, würde die durch Annahme einer Fortdauer der syphilitischen Prozesse die Analogie mit den „metalkoholischen“ Psychosen eine engere.

An diesen Ausführungen ist m. E. nichts zu ändern, trotzdem seit

ihrer Niederschrift die Frage nach der Anwesenheit der Spirochäten im paralytischen Gehirne in bejahendem Sinne — wenigstens für einen gewissen Prozentsatz der Fälle — beantwortet worden ist. Ich glaube nicht, daß durch diesen Befund die Paralyse einfach zu einer Manifestation der Syphilis gestempelt wird. Es kann zwar der Umstand, daß die Paralyse anders verläuft, wie die sonstigen syphilitischen Prozesse nicht für ein Mitwirken anderer Faktoren geltend gemacht werden; denn wir wissen, daß jeder Periode der Lues ihre eigentümliche Symptomatologie zukommt, die im Falle der „quaternären“ Lues eben in Gestalt der Paralyse erscheinen könnte. Wohl aber sprechen die großen Unterschiede im Verlaufe der Lues cerebri und der Paralyse zugunsten einer wesentlichen Verschiedenheit. Es stirbt der Hirnsyphilitiker nicht an seinem Hirnleiden, während die Paralyse zum Tode führt. Und auch die Allgemeinerscheinungen (s. den nächsten Abschnitt) scheinen doch der Paralyse eigentümlich zu sein. Man mag ja auch darin eine spezifische Äußerung der quaternären Lues sehen — es bleibt doch die Tatsache bestehen, daß es sich um einen von anderenluetischen Erkrankungen wesentlich verschiedenen Prozeß handelt. Insbesondere glaube ich, die dargelegte Formulierung auch mit Rücksicht auf die Befunde von Noguchi aufrechterhalten zu dürfen; es scheinen sich dieselben vielmehr zwanglos dieser Auffassung einzufügen.

Wenn wir uns auf den soeben dargelegten Standpunkte stellen, so werden wir vor allem als Begründung desselben den Nachweis zu erbringen haben, daß die progressive Paralyse in der Tat eine Allgemeinerkrankung ist. Erst wenn dieser Nachweis gelingt, wird es möglich sein, alle weiteren Fragen, die sich an unsere Hypothese knüpfen, zu erörtern.

Auch der Beantwortung der Frage, ob die Paralyse eine Allgemeinerkrankung im Sinne Kraepelins ist, d. h. ob die cerebralen Prozesse — nach unserer Auffassung vielleicht allein die degenerativen — eine Teilerscheinung der Gesamterkrankung sind, muß eine Untersuchung darüber vorangehen, ob überhaupt eine Allgemeinerkrankung vorliegt oder nicht.

Die weiter unten mitzuteilenden Untersuchungen sind in der Absicht angestellt worden, hierüber, wenn möglich, einige Klarheit zu erlangen. Bevor ich aber an deren Darlegung gehe, soll das bisher über die einschlägigen Erfahrungen Bekannte zusammengefaßt werden.

II. Die Literatur über den Stoffwechsel und über Organveränderungen bei der progressiven Paralyse.

In der Darstellung der Angaben über den Chemismus der progressiven Paralyse (und der wenigen mir bekannten Angaben über die Tabes) möchte ich nach dem gleichen Prinzip vorgehen, das ich in meinem

Sammelbericht über den Stoffwechsel bei der Epilepsie befolgt habe. Es sollen die einzelnen Teilgebiete des Stoffwechsels der Reihe nach durchgesprochen (sowie jene Arbeiten, die sich auf Detailfragen des Chemismus beziehen, wie Zusammensetzung des Blutes), und zum Schlusse eine Zusammenfassung versucht werden. Daran anschließend möchte ich mit einigen Worten die Organveränderungen morphologischer und chemischer Natur berühren.

A. Der Stoffwechsel.

Ein abnormes Verhalten des **Körpergewichtes** bei der progressiven Paralyse war den Irrenärzten schon frühzeitig aufgefallen. Erlenmeyer gab an, eine Zunahme in der ersten, eine Abnahme des Körpergewichtes in der zweiten Periode der Erkrankung beobachtet zu haben („Periode des Gehirnhaut- und Periode des Gehirnleidens“ in Erlenmeyers Terminologie). Nasse, der sich übrigens der Erlenmeyerschen Einteilung des Krankheitsverlaufes in vier Perioden nicht anschließen will, findet das umgekehrte Verhalten; auch Simon widerspricht den Angaben Erlenmeyers. Mendel meint, daß das Körpergewicht im melancholischen Zustands sinke, im maniakalischen zunehme, außer wenn dieser sich zu tobsüchtiger Erregung steigere. In der terminalen Periode verbleibe das Gewicht zunächst konstant, um dann sub finem rapide zu fallen. Auch Mendel konnte die von Erlenmeyer beschriebene Gesetzmäßigkeit nicht beobachten, während Stern wiederum dieselbe mehrfach fand und als Regel hinstellt.

Obersteiner, der zahlreiche Wägungen angestellt hat, sieht es als Regel an, daß das Körpergewicht im Prodromalstadium sowie in den Anfangszuständen erheblich sinke; ebenso sinkt es während depressiv-hypochondrischer und während manischer Zustandsbilder. Im Stadium der ruhigen Demenz kann das Gewicht erheblich ansteigen und trotz vorübergehender Schwankungen, die durch schwere Anfälle bedingt werden, lange Zeit konstant bleiben. Im terminalen Stadium sinkt das Gewicht rasch. Aber nicht nur die dementielle Phase, sondern auch Remissionen gehen mit Gewichtszunahme einher.

Ganz ähnlich lautet die Schilderung, die Kraepelin von dem Verlaufe der Gewichtskurve gibt.

Neben diesen lange andauernden, sich über ganze Phasen des Krankheitsverlaufes erstreckenden Veränderungen des Körpergewichtes gibt es aber auch solche, die sich innerhalb von Tagen abspielen und auf die Kauffmann besonders hingewiesen hat. Da man aber in Übereinstimmung mit diesem Autor diese Schwankungen mit größter Wahrscheinlichkeit als den Ausdruck einer Störung des Wasserhaushaltes anzusehen hat, sollen sie weiter unten besprochen werden.

In jüngster Zeit hat Reichardt eine große Anzahl von Beobach-

tungen über das Körpergewicht der Hirnkranken mitgeteilt, die eine viel eingehendere Beurteilung deshalb zulassen, weil das Gewicht zur Körpergröße in Beziehung gesetzt worden ist.

Nun hat Reichardt nicht die progressive Paralyse — oder sonst eine Krankheitsform — gesondert behandelt, sondern er betrachtet die Gewichtsverhältnisse bei Hirnkranken überhaupt, insonderheit mit Rücksicht auf den Eintritt des Todes. Inwieweit eine solche globale Behandlung der Hirnkrankheiten berechtigt ist, soll hier weiter nicht untersucht werden. Wir wollen den Reichhardtschen Kurven entnehmen, was sich aus ihnen für die progressive Paralyse zu ergeben scheint.

Die Methode Reichhardts basiert auf einer Prozentberechnung, indem das für eine bestimmte Körpergröße als Durchschnittsgewicht an Gesunden gefundene Gewicht gleich 100 gesetzt und das bei dem Kranken erhobene darauf bezogen wird; es wird demnach der Kranke für seine Körpergröße um *soundsoviel* Prozente zu leicht oder zu schwer gefunden¹⁾.

Im großen und ganzen läßt sich aus den Kurven Reichhardts dasselbe Verhalten herauslesen, wie es Obersteiner oder Kraepelin beschreiben. Besonders aber verdient eine Tatsache hervorgehoben zu werden, deren Erkenntnis nur durch die oben erwähnte Berechnungsweise ermöglicht worden ist, nämlich, daß zuweilen die Paralytiker trotz anscheinender starker Abmagerung bei annähernd normalem Körpergewicht sterben. Ferner muß man im Auge behalten, daß nach Reichardt die Paralytiker — oder die Hirnkranken überhaupt — offenbar nicht an der Abmagerung sterben.

Auf einige der theoretischen Anschauungen von Reichardt werden wir noch zurückkommen. Worauf die Gewichtszunahme in der dementiellen Phase beruht und wodurch der Gewichtssturz gegen das Ende zustande kommt, vermögen wir derzeit nicht anzugeben. Reichardt spricht von einem „endogenen Gewichtssturz“ trotz reichlicher Ernährung, den er — wenn ich ihn recht verstehe — für wahrscheinlich zentral bedingt hält. Ich habe bereits an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß wir über diese Frage ohne Kenntnis der Resorptionsverhältnisse nicht urteilen können.

Höchstwahrscheinlich hängen auch manche von diesen Gewichtsveränderungen von Störungen des **Wasserhaushaltes** ab. Wenn zwar der Eindruck, den man von den gemästeten Kranken bekommt, zuweilen durchaus einen wahren Fettansatz glaublich macht, so mag doch dabei, und noch mehr bei den Gewichtsstürzen der Wassergehalt der Gewebe eine bedeutende Rolle spielen; einige Erfahrungen **Kauffmanns** weisen

¹⁾ Eine ausführliche Darstellung dieser sehr empfehlenswerten Methode habe ich Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Ref. 4, 744, 1912, gegeben.

darauf hin. Es ist Kauffmanns Verdienst, diese Deutung, wie schon bemerkt, für die kurz dauernden Gewichtsschwankungen nahezu sicher gestellt zu haben. Will man derartige Veränderungen des Körpergewichtes aufdecken, so ist es erforderlich, die Kranken täglich unter gleichen Bedingungen (nach dem Harnlassen, vor dem Frühstück und unter Berücksichtigung der Stuhlverhältnisse) zu wägen. Bei der Wasserverarmung der Paralytiker handelt es sich nicht um eine mangelnde Resorption der Flüssigkeiten, sondern um eine Behinderung in dem Wasserbindungsvermögen der Gewebe; dies geht daraus hervor, daß auch durch reichliche subcutane Kochsalzinfusionen das Gewicht nicht gehoben werden konnte. Hingegen gelang es, durch Darreichung größerer Mengen eines schwer verbrennlichen Salzes — milchsauren Natriums — eine Gewichtszunahme zu erzielen. Kauffmann glaubt eine höhere Avidität der Gewebe infolge der durch die Anhäufung des Salzes gesetzten höheren molekularen Konzentration als Erklärung annehmen zu sollen.

Die Harnmenge ist nach den Anfällen vermehrt, in der dementiellen Phase verringert (Mendel). Auch Merson findet Oligurie. In der zweiten Periode soll Polyurie nach Klippel und Serveaux die Regel sein. Marandon de Montyel sah Polyurie in expansiven Stadien; Grégevin beschreibt polyurische Krisen.

Die Ausscheidungsfähigkeit der Nieren, soweit sie sich durch die Methylenblauprobe prüfen läßt, ist nach Tissot herabgesetzt, verlangsamt und ungleichmäßig.

Ein vielfach abnormes Verhalten zeigt auch die **Körpertemperatur** der Paralytiker. Abgesehen von den durch die paralytischen Anfälle erzeugten Temperatursteigerungen finden sich Abweichungen von der Norm 1. im Sinne eines „aseptischen Fiebers“, und 2. tritt nicht so selten der Typus inversus der täglichen Temperaturkurve auf (zuerst von Burkhardt beschrieben). Auf solche Störungen macht Kraepelin aufmerksam. Coleburn hat in einer ausführlichen Arbeit die verschiedenen Typen der täglichen Temperaturkurve einer Analyse unterzogen. Diese letzte mir bekannt gewordene Arbeit soll vorerst besprochen werden.

Diesem Autor zufolge ist die Körpertemperatur in den Anfangsstadien der Erkrankung normal und wird durch Nahrungsaufnahme, Tageszeit, Arbeit und Schlaf wie bei Gesunden beeinflusst; in vorgeschrittenen Stadien erzeugen Erregung, Anfälle, geringfügige interkurrente Erkrankungen ganz unverhältnismäßig große Ausschläge. Manche Steigerungen gehen mit deutlicher Leukocytose einher und sind wohl mit Schüben der Gehirnerkrankung in Zusammenhang zu bringen, während andere, die nicht von einer Leukocytose begleitet sind, einer noch unbekannten Ursache entspringen dürften.

Im folgenden seien einige Angaben der älteren Literatur über diese Dinge zusammengestellt.

Was zunächst die Temperatursteigerungen — das aseptische Fieber — betrifft, so hat man schon seit langem beobachtet, daß Erregungszustände mit Erhöhung der Körpertemperatur einherzugehen pflegen. Solche Befunde haben schon Bayle und Calmeil erhoben, sie wurden später von L. Meyer und von Magnan bestätigt. Meyer glaubte in den Temperatursteigerungen den Ausdruck von Exazerbationen der von ihm angenommenen Meningitis sehen zu dürfen und faßt die Erregungszustände als Folge der erhöhten Körpertemperatur auf. Westphal machte hingegen darauf aufmerksam, daß bei einer Reihe der Meyerschen Beobachtungen komplizierende körperliche Erkrankungen vorgelegen hatten, wie Tuberkulose, infizierte Verletzungen, Erysipel; auch betonte er, daß zwischen Temperaturerhöhung und Aufregungszuständen keinerlei fester Zusammenhang bestehe, daß vielmehr Temperaturschwankungen, zum Teil periodisch verlaufend, auch unabhängig von Erregungszuständen vorkämen.

Zu der gleichen Anschauung kam Kroemer, der besonders in der letzten Phase der Erkrankung bei durchschnittlich höherer Temperatur große Schwankungen beobachten konnte. Er konstatierte ferner, daß einem gleichartigen Verhalten der Körpertemperatur ein Gleichbleiben des physischen Verhaltens entspreche; auch nimmt er eine Periodizität der Insulte und Erregungszustände an, welche letzteren er als Äquivalente auffassen möchte.

Eine mir nur dem Titel nach bekannte Arbeit von Maccabruni scheint hierher zu gehören.

Ganz besonders umfängliche Untersuchungen hat Reinhardt angestellt; er konstatierte außerordentlich häufige Temperaturschwankungen, die meist ganz plötzlich einsetzten, selten sich über mehrere Tage erstreckten. Diese Temperatursteigerungen koinzidieren meist mit Erregungszuständen, und zwar pflegen die ersteren früher zu beginnen.

Auch Mickle fand eine Erhöhung der Eigenwärme während der Erregungszustände, aber auch unabhängig von solchen. Wirsch sah Temperatursteigerungen hauptsächlich bei manischen Zuständen mit Größenideen. Nach Savage, Clouston und nach Crichton - Brown ist die durchschnittliche Temperatur, besonders in den Frühstadien über der Norm. Hingegen halten Peterson und Langdon die Durchschnittstemperatur wie auch die Tagesschwankungen für normal und glauben, daß die Steigerungen nicht von den sichtbaren Krankheitssymptomen abhängig seien. Sorokovekoff hält die Erhöhung der Temperatur für eine Folge cerebraler Reizung.

Wie der epileptische, so erzeugt auch der paralytische Anfall eine Steigerung der Temperatur; die einzelnen Beobachtungen hierüber auf-

zuzählen, dürfte wohl überflüssig sein. Nach Mendel, bei dem sich die ältere Literatur hierüber findet, ist die Temperatursteigerung keine konstante Begleiterscheinung des Anfalles. Hingegen verdienen noch jene Fälle Erwähnung, bei denen exzessive Hyperthermien, sei es gelegentlich im Verlaufe der Krankheit, sei es sub finem beobachtet worden. Über einen Fall der ersten Art hat v. Krafft - Ebing berichtet. Beobachtungen agonaler Hyperthermien veröffentlichte z. B. Reichardt, ferner Rogues de Fursac und Vallet.

Worauf die Temperatursteigerungen zurückzuführen sind, läßt sich mit Sicherheit nicht sagen. Wahrscheinlich ist es, daß denselben eine einheitliche Ursache nicht zukommt. Zur Klärung dieser Frage tragen wesentlich einige Versuche bei, die Kauffmann über den Einfluß körperlicher Arbeit auf die Eigenwärme der Paralytiker angestellt hat. Er fand gelegentlich nicht unbeträchtliche Steigerungen. Da er aber auch durch alimentäre Einflüsse solche hervorzurufen vermocht hat, würden wir den Versuch weiter unten abzuhandeln haben. Ich möchte aber die sich daran anknüpfenden Fragen nicht anschnitten, weil sie uns zu einer allzuweit führenden Erörterung der Wärmeregulation führen würden, die sich in anderem Zusammenhange vielleicht wird einmal diskutieren lassen.

Neben den Steigerungen der Körpertemperatur sind auch mehrfach Hypothermien beschrieben worden. So kann den paralytischen Anfällen eine Senkung der Eigenwärme vorangehen (Obersteiner, Krömer), was aber keineswegs immer stattfinden muß, da auch präparoxysmale Temperatursteigerungen beobachtet wurden (Reichardt, Mickle, Riva).

Riva führt diese Temperatursteigerungen, wie übrigens auch die vorher besprochenen Schwankungen, auf Reizzustände im Bereiche des Wärmезentrums zurück. Parsons beobachtete einen Fall, bei dem die Steigerung der Temperatur von den Anfällen ganz unabhängig war. Der Abfall der postparoxysmalen Hyperthermie kann ebenfalls bis zu subnormalen Temperaturen hinabgehen, wie das Rottenbiller beschreibt. Agonale Temperatursenkungen sind nicht selten. Aber auch während des ganzen letzten Stadiums kann die Temperatur tief bleiben, was Kroemer und nach ihm besonders Hitzig beschrieben haben. In neuerer Zeit hat man besonders bei juvenilen Paralysen ausgesprochene Hypothermie beobachtet (Voisin, Voisin et Rendu).

Wenden wir uns nunmehr dem Gebiete des Stoffwechsels selbst zu, so ist an erster Stelle die **Stickstoffbilanz** zu besprechen. Es muß hier vorausgeschickt werden, daß Bilanzversuche nur sehr wenige vorliegen, da die meisten älteren Untersuchungen nicht nur mit oft unzulänglichen Methoden, sondern auch unter ungenügenden Bedingungen angestellt worden sind.

Meines Wissens haben wirkliche Bilanzversuche nur Otass und nach ihm Kauffmann unternommen. Denn auch die bedeutsamen Untersuchungen von Folin, die vielleicht den bisher wertvollsten Beitrag zur Stoffwechselpathologie der Paralyse bringen, befassen sich nur mit den Verhältnissen im Harn.

Die Arbeit von Otass ist leider in russischer Sprache erschienen und es können hier nur deren Schlußfolgerungen angeführt werden, ohne daß eine Beurteilung der Zuverlässigkeit möglich wäre.

Otass bemerkt, daß er bei sämtlichen von ihm untersuchten Kranken — mit einer Ausnahme — qualitative und quantitative Abweichungen des Stoffwechsels habe beobachten können. Die Kranken befinden sich nach den Versuchsergebnissen dieses Autors nicht im Stickstoffgleichgewicht, die Stickstoffbilanz ist vielmehr negativ. Es scheint, daß Otass diese Erscheinungen zum Teil auf eine Störung der Resorption zurückzuführen geneigt ist, da er in seiner Schlußzusammenfassung bemerkt, daß die Resorption der Eiweißkörper bei dreien von vieren daraufhin untersuchten Kranken herabgesetzt gewesen sei.

Ich will hier sofort einschalten, daß eine genauere Beurteilung der Otassschen Angaben über die Stickstoffbilanz wegen Unkenntnis der gereichten Nahrung mir nicht möglich ist.

Kauffmann hat außerordentlich umfängliche Stoffwechselversuche an 7 Kranken mit progressiver Paralyse vorgenommen; ein Fall wurde zweimal, das zweite Mal $1\frac{1}{2}$ Jahre später untersucht.

Ich habe gegen verschiedene Angaben Kauffmanns schon bei anderer Gelegenheit eine Reihe methodologischer und theoretischer Bedenken geäußert, bei denen ich mich allerdings nur, soweit sie sich auf die Angaben Kauffmanns über den Stoffwechsel der Epileptiker bezogen, auf eigene Erfahrungen stützen konnte. Ich möchte hier eine Kritik der Kauffmannschen Untersuchungen, soweit als irgend zugänglich, unterlassen. Es wird sich bei der zusammenfassenden Besprechung der Ergebnisse meiner eigenen Versuche und der daraus vielleicht zu gewinnenden theoretischen Anschauungen noch die Gelegenheit ergeben, auf die Befunde und Theorien Kauffmanns zurückzugreifen.

Das Verhalten der Stickstoffbilanz ist bei den Versuchspersonen Kauffmanns ein verschiedenes. Dies ist auch wohl kaum anders zu erwarten, wenn man sich vor Augen hält, daß die progressive Paralyse eine relativ sehr chronisch verlaufende Erkrankung ist und in den verschiedenen Stadien klinisch differente Bilder zeigt. Man wird vermuten dürfen, daß diesen verschiedenen Stadien auch Unterschiede im Stoffwechsel entsprechen. Abgesehen aber von dem Einflusse des Krankheitsstadiums erscheinen die Werte für die Stickstoffbilanz in den einzelnen Versuchen Kauffmanns auch deshalb nicht ohne weiteres als vergleichbar, weil der Autor seinen Kranken nicht durchweg die gleiche

Menge Stickstoff pro Kilogramm Körpergewicht verabfolgt hat, und wir zunächst nicht wissen, wie die Paralytiker auf stickstoffreiche und stickstoffarme Kost reagieren.

Die erste Versuchsperson *Kauffmanns* war ein Fall von progressiver Paralyse mit Polyphagie; es wurden ihm annähernd 0,2 g Stickstoff und 58 Kalorien pro Kilogramm Gewicht, insgesamt 14,4 g gereicht; er retinierte durchschnittlich 3,4 g in einer 14tägigen Versuchsperiode, während welcher das Körpergewicht von 72,3 auf 76,0 kg anstieg. In einer darauffolgenden 4tägigen Inanitionsperiode, während welcher das Gewicht auf 72,7 kg zurückging, verlor der Kranke täglich durchschnittlich 13,11 g Stickstoff. Wie *Kauffmann* hervorhebt, ist diese Stickstoffretention kaum als abnorm zu bezeichnen; die Resorption ist, wie aus dem Stickstoffwerte des Kotes — 2,05 g — zu ersehen ist, als ausreichend zu bezeichnen. Auffallend sind die Tagesschwankungen des Harnstickstoffes, der sich zwischen 6, 18 und 11,74 g bewegt.

Bei dem zweiten Kranken wurde ebenfalls eine Stickstoffretention — von durchschnittlich 3,68 g — bei einer täglichen Zufuhr von 0,18 g Stickstoff (insgesamt 11,9 g) und 67 Kalorien pro Kilogramm gefunden. Ein paralytischer Anfall und Fieber waren, wie *Kauffmann* meint, auf die Stickstoffausfuhr ohne Einfluß. Während einer länger — 11 Tage — dauernden Abstinenzperiode verlor der Kranke durchschnittlich 8,61 g Stickstoff an einem Tage. Bei einer Kalorienmenge von 46 Kalorien pro Kilogramm, aber bei einer Stickstoffmenge von nur 0,116 g pro Kilogramm wurde die Stickstoffbilanz negativ (—0,27 g). Ein Anfall, der während dieser Periode eintrat, blieb nach *Kauffmanns* Ansicht wiederum ohne Einfluß auf die Stickstoffausscheidung. Ich vermag hier dem Autor nicht unbedingt beizustimmen. Diese Versuchsperiode dauerte 4 Tage. Am ersten Tage findet sich eine Unterbilanz von 1,06 g Stickstoff, was vielleicht mit der unmittelbar vorhergehenden Inanitionsperiode zusammenhängen könnte, am zweiten bereits eine Retention von 0,3 g, am Anfallstage und dem nächsten aber ein Stickstoffverlust von 0,24 und 0,07 g. Es ist nicht mit Sicherheit zu sagen, ob hier nicht doch ein Einfluß des Anfalles zu konstatieren ist; nicht sicher deshalb, weil, wie bemerkt, Schwankungen auch sonst vielfach zu beobachten sind.

Derselbe Kranke wurde nach $1\frac{3}{4}$ Jahren abermals in den Stoffwechselversuch genommen. Er erhielt 0,27 g Stickstoff und 58,8 Kalorien pro Kilogramm und retinierte dabei durchschnittlich 6,76 g Stickstoff. Die Resorption war gut; das Gewicht stieg in 13 Tagen um 2,35 kg. Auch bei diesem Falle finden sich in den Harnstickstoffwerten der einzelnen Tage erhebliche Unterschiede.

Ganz ähnliche Verhältnisse zeigten sich in dem dritten Falle. Auch hier findet der Organismus mit der an sich nicht so geringen Stickstoff-

menge von 8,43 g täglich d. h. 0,11 g Stickstoff pro Kilogramm trotz eines Kalorienwertes von 3071 (43,45 pro Kilogramm) nicht sein Auskommen.

Bei diesem Kranken wurden wiederholt zugleich mit der Retention von Stickstoff Temperatursteigerungen beobachtet.

Ein Fall von progressiver Paralyse, der während einer Remission untersucht werden konnte, verhielt sich hinsichtlich der Stickstoffbilanz normal, nur daß das Körpergewicht in 6 Tagen trotz erheblicher Retention (4,99 g durchschnittlich) während einer Mästungsperiode nur um etwa 0,5 kg zunahm, was nicht ganz der Norm entspricht. Hingegen ist die Anpassungsfähigkeit des Organismus an verschiedenen hohen Kalorien- und Stickstoffgehalt der Nahrung erhalten; auch mit 0,124 g Stickstoff und 51,94 Kalorien pro Kilogramm hält sich der Kranke nicht nur im Stickstoffgleichgewicht, sondern er retiniert noch im Mittel 1,59 g.

Ein weiterer Kranker, den Kauffmann als „expansive Autopsychose mit anfänglichen Angstzuständen“ bezeichnet, wurde unter verschiedenen Bedingungen untersucht. In einer ersten Periode erhielt er 0,19 g Stickstoff und 59 Kalorien pro Kilogramm und retinierte durchschnittlich 3,84 g bei einer Gewichtszunahme um 2,52 kg, was im großen und ganzen als normal angesehen werden darf. Die tägliche Stickstoffausscheidung zeigte auch bei dieser Versuchsperson große Schwankungen (6,62—10,28 g im Harne).

Bei einer täglichen Zufuhr von 0,11 g Stickstoff und 51 Kalorien pro Kilogramm retinierte der Kranke im Mittel 1,2 g; auch während dieser Periode war die Stickstoffausscheidung von Tag zu Tag verschieden (3,42—7,63 g). Demnach vermochte dieser Kranke sich der geringen Stickstoffzufuhr anzupassen. Bemerkenswert ist nach Kauffmann, daß die gereichte Kalorien- und Stickstoffmenge ausreichend war, wiewohl der Kranke sich in einem Zustande tobsüchtiger Erregung befand. Die folgende 16tägige Inanitionsperiode ergibt keine eindeutigen Resultate, weil sie, wie auch Kauffmann hervorhebt, auf zwei Perioden ziemlich bedeutender Stickstoffretention folgte und daher die Stickstoffverluste nicht unbedingt auf einem wahren Verlust an Körpereweiß beruhen müssen. Die letzte Versuchsperiode zeigte, daß der motorisch stark erregte Kranke auch bei der ungenügenden Kalorienzufuhr von 35 Kalorien pro Kilogramm und einer Stickstoffmenge von 0,18 g noch immer Stickstoff retinierte (+ 4,09 g im Mittel).

Der Fall F. Kauffmanns ist kompliziert durch zwei infektiöse Perioden; es traten nacheinander eine Angina und ein Erysipel auf. Beide Male wurde die Stickstoffbilanz negativ.

Bei dem letzten Falle, einer beginnenden Paralyse wurde die Bilanz nicht untersucht.

Überblickt man die Ergebnisse dieser Versuche Kauffmanns, so ergeben sich die folgenden Schlüsse. Vor allem sehen wir, daß die beim Normalen (bei konstanter Ernährung) vorhandene Konstanz der täglichen Stickstoffausscheidung fehlt und daß die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnstickstoffes großen Schwankungen unterworfen ist. Ferner daß das „aseptische Fieber“ und der paralytische Anfall anscheinend die Stickstoffausfuhr nicht zu beeinflussen vermögen, während infektiöse Temperatursteigerungen die Bilanz negativ machen. Endlich, daß manche Kranke trotz starker Erregung und Muskeltätigkeit mit einer geringen Kalorienmenge auskommen und — bei genügender Stickstoffzufuhr — noch Stickstoff retinieren, während andere wiederum (Fall B) bei genügender Kalorienzufuhr und geringer Stickstoffmenge sich nicht in Stickstoffgleichgewicht zu setzen imstande sind.

Viel zahlreicher sind die Untersuchungen, die sich auf quantitativen Verhältnisse des Harnstickstoffes allein und auf die Verteilung desselben auf die einzelnen stickstoffhaltigen Verbindungen beziehen.

Vor allem ist hier die große Arbeit von Folin zu nennen, die in mancher Hinsicht bedeutungsvoll ist und auch im Laufe unserer Darstellung noch vielfach wird herangezogen werden müssen. Folin's Versuche, die auffallenderweise in Deutschland keine Beachtung gefunden haben und auch Kauffmann entgangen zu sein scheinen, stützen sich auf eine große Reihe von Normalversuchen, die mit der gleichen Diät wie die Versuche an den Kranken ausgeführt wurden. Daher sind die Zahlen unmittelbar untereinander vergleichbar. Folin hat 46 Paralytiker untersucht und in seiner Arbeit einige der Versuche in extenso mitgeteilt.

Die von Folin verabreichte Diät bestand aus 500 ccm Vollmilch, 300 g Sahne, 450 g Eier, 20 g Zucker, 200 g Horlicks Malted Milk, 7,5 g Chlornatrium (75 ccm einer 10 proz. Lösung) und 900 ccm Wasser.

Auch Folin konnte bei seinen Kranken große Unregelmäßigkeiten in der täglichen Stickstoffausscheidung feststellen; es wurde bei der gewählten — stickstoffarmen — Diät bald Stickstoff retiniert, bald ein Überschuß ausgeführt.

Barnes hat mit der gleichen Versuchsanordnung wie Folin an 5 Kranken den Stoffwechsel untersucht. Er gibt an, die Stickstoffausscheidung im allgemeinen niedrig gefunden zu haben.

Die meisten älteren Untersuchungen haben nicht den Gesamtstickstoff des Harns ermittelt, sondern sich mit der Bestimmung des Harnstoffes begnügt. Wenn nun zwar der Harnstoffwert unter normalen Verhältnissen ein ziemlich zuverlässiges Maß der Stickstoffausscheidung zu geben vermag, so versagt eine solche Berechnung vollkommen, sobald die Harnstoffsynthese gestört oder pathologische stickstoffhaltige Verbindungen im Harn erscheinen.

Aus einer Reihe von Untersuchungen, die wir sofort besprechen werden, geht nun hervor, daß gerade auf diesem Gebiete des Stickstoffumsatzes bei der progressiven Paralyse pathologische Verhältnisse vorzuliegen scheinen. Ich glaube daher an dieser Stelle, wo es sich nicht um eine Aufzählung aller einschlägigen Arbeiten, sondern nur um die Darlegung einigermaßen verlässlicher Resultate handeln kann, von einer Erörterung derartiger, mit ungenügenden Methoden ausgeführter Untersuchungen absehen zu dürfen.

Normalerweise erscheint weitaus die größte Menge des Harnstickstoffes in Gestalt von Harnstoff; es beträgt der im Harnstickstoff enthaltene Stickstoff etwa 80—90% des Gesamtstickstoffes. In den Normalversuchen von Folin z. B. wurden 87,46% in Gestalt von Harnstoff ausgeschieden.

Bekanntlich stehen Harnstoff- und Ammoniakausscheidung zueinander in inniger Beziehung, indem eine Vermehrung des Harnammoniaks mit einer Verminderung des Harnstoffes einhergeht. Die Ammoniakvermehrung ist eine Folge einer Säureüberladung des Organismus; wenn solche Stoffe in größerer Menge auftreten oder eingeführt werden und die verfügbaren Alkalien — Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium — an sich gebunden haben, so wird zur Neutralisation der noch vorhandenen Säure Ammoniak verwendet, welches dadurch der Umwandlung in Harnstoff entzogen wird. Dieses ist, wie N. W. Janney erst jüngst auf Grund umfänglicher Versuche ausgesprochen hat, die einzige Funktion des Ammoniaks. Wenn man reichlich Alkalien (Natron) verabfolgt, so verschwindet das Ammoniak bis auf geringfügige Spuren vollkommen aus dem Harn.

Eingeführte Mineralsäuren bedingen beim Menschen und bei fleischfressenden Tieren eine Vermehrung des Harnammoniaks, während organische Säuren leicht verbrannt werden oder, wie die Benzoëssäure z. B., andersartige Umwandlungen erfahren. Entstehen aber im Organismus reichliche Mengen organischer Säuren, so tritt eine Vermehrung des Ammoniaks im Harn ein; so z. B. im Koma der Diabetiker, bei Leberkrankheiten, bei Inanition. Da in solchen Zuständen im Organismus ein Säureüberschuß herrscht, wird ein sauer reagierender Harn ausgeschieden.

Die experimentelle Begründung dieser Sätze hier darzulegen, dürfte sich erübrigen. Ich verweise auf die ausführliche Darstellung dieser Dinge bei Magnus-Levy.

Hier kommt es nur darauf an, daß eine Azidosis eine Verminderung des Harnstoffes und Vermehrung des Harnammoniaks bei saurer Reaktion des Harnes zur Folge hat. Normalerweise macht das Harnammoniak je nach der Art der Kost 3—6% des Gesamtstickstoffes aus.

Kauffmann hat bei seinen Kranken ein außerordentlich wechsell-

des Verhalten der Harnstoff-Ammoniak-Gesamtstickstoffrelation gefunden. Da er auf diese Befunde eine Hypothese der Oxydationsstörung und konsekutiven Azidose bei der progressiven Paralyse gründet, müssen wir uns näher mit seinen Versuchen befassen.

Der höchste von ihm gefundene Ammoniakwert beträgt 25,67%; es wurden in diesem Harne nur 49,18% des Stickstoffs als Harnstoff bestimmt. Diese Ammoniakzahl ist durchaus nicht die höchste in der Stoffwechselpathologie bekannte; im diabetischen Koma sind gelegentlich noch bedeutend höhere beobachtet worden. An sich wäre also dieser Befund keineswegs geeignet, Bedenken zu erregen. Das Bedenkliche aber ist, daß Kauffmann diese Ammoniakvermehrung in einem alkalisch reagierenden Harne fand. Auch die Werte von 25,26% Ammoniak und 49,51% Harnstoff-Stickstoff wurden in einem alkalisch reagierenden Harne gefunden. Ebenso Werte von 13,55% und 52,06%.

Bei einer weiteren hohen Ammoniakzahl — 15,69% Ammoniak- und 68,92% Harnstoff-Stickstoff — gibt Kauffmann an, daß der Harn auf Zusatz von Säure Kohlensäure entwickelte. Bei Versuchen, die Werte von 20,92 und 11,86% des Stickstoffes als Ammoniak, 62,9 und 63,0% Harnstoffstickstoff ergaben, finden sich keine Angaben über die Reaktion des Harnes; einmal reagierte auch ein Harn, der 10,57% des Stickstoffes als Ammoniak, 47,41% als Harnstoff enthielt, schwach sauer.

Nach dem oben Ausgeführten können solche Resultate nun nicht, wie es Kauffmann will, zugunsten der Annahme einer Azidose verwertet werden. Schon Rohde hat gelegentlich (Centralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie 1910) einer Besprechung der Kauffmannschen Versuche über den Stoffwechsel der Epileptiker darauf hingewiesen, daß derartige Befunde — Ammoniakvermehrung und Harnstoffverminderung in alkalisch reagierenden Harnen — ziemlich eindeutig dafür sprechen, daß die untersuchten Harne bereits der Zersetzung verfallen waren.

In der Tat geht die bakterielle Zersetzung des Harnes in Gestalt einer ammoniakalischen Gärung vor sich, indem der Harnstoff zu Kohlensäure und Ammoniak zerlegt wird. Dadurch entsteht sowohl eine alkalische Reaktion, als natürlich eine Vermehrung des Ammoniakes und Verminderung des Harnstoffes, sowie ein Aufbrausen des Harnes auf Zusatz von Säure.

Derartige Befunde müssen natürlich auch die anderen Zahlen für Ammoniak und Harnstoff, die in Kauffmanns Arbeit enthalten sind, als unsicher erscheinen lassen.

Ein anderer sehr hoher Ammoniakwert bei saurer Harnreaktion — (25,15%) und 61,73% des Stickstoffes als Harnstoff — erklärt sich wohl aus dem Umstande, daß der Kranke (Fall C) sich in einer Inanitionsperiode befand. Ein Befund von 17,19% Ammoniak- und 50,0% Harnstoffstickstoff in einem sauren Harne bei der Versuchs-

person E. dürfte mit der motorischen Unruhe und dem Auftreten eines Krampfanfalles (s. w. u.) zusammenhängen.

In sauer reagierenden Harnen fand Kauffmann gelegentlich auch eine Herabsetzung des Harnstoffwertes (62,08, 67,82, 74,13, 72,61%), ohne daß das Ammoniak zugleich entsprechend vermehrt gewesen wäre. Diese Befunde scheinen mir die Annahme zu stützen, daß die hohen Ammoniakzahlen Kauffmanns der Untersuchung zersetzter Harnen ihre Entstehung verdanken. Wenn tatsächlich eine relative Verminderung des Harnstoffes bei der progressiven Paralyse vorkommen sollte, so dürfte sie wohl kaum auf eine Azidose zurückzuführen sein.

Davon auszunehmen ist jene Vermehrung des Harnammoniaks, die man nach Krampfanfällen, während der Inanition oder der Kachexie finden kann. Daß Krampfanfälle eine Oxydationsstörung und damit eine Azidose erzeugen können, ist schon lange bekannt. Bekanntlich hat Araki zuerst auf die Bildung von Milchsäure im epileptischen Anfall aufmerksam gemacht, welcher Befund dann von Inouye und Saiki und einer Reihe anderer Forscher bestätigt worden ist. Hinsichtlich der einschlägigen Literatur verweise ich auf meinen Sammelbericht über den Stoffwechsel bei der Epilepsie und auf die Arbeiten von Türkel und von Fries, wo sich die Literatur auch zusammengestellt findet. Daß es übrigens in der Tat der Sauerstoffmangel ist, der zur Säurebildung führt, geht aus den unlängst veröffentlichten Untersuchungen von Ryffel hervor, der die Säuerung durch reichliche Sauerstoffzufuhr hintanzuhalten vermochte.

Außerdem können natürlich interkurrente Störungen den Stoffwechsel modifizieren, wie das auch in Kauffmanns Untersuchungen bei einem Kranken der Fall war, der an Angina und an Erysipel erkrankte.

Folin fand gelegentlich eine Vermehrung des Ammoniaks und eine Verminderung des Harnstoffes, die aber niemals so bedeutend war, wie sie jene zweifelhaften Zahlen Kauffmanns ergeben würden. Der höchste Ammoniakwert betrug 16,7%. Leider fehlen in Folin's Tabellen ausführlichere Krankengeschichten, so daß man außerstande ist, zu beurteilen, ob diese Ammoniakvermehrung etwa mit Anfällen oder Erregungszuständen zusammengehangen hat.

Die Angaben von Otass, daß der Harnstoff relativ vermindert sei, kann hier nur eben registriert werden. Ammoniakbestimmungen scheint dieser Autor nicht gemacht zu haben. Labbé und Gallais haben den Harnstoffwert zumeist normal gefunden und nur in der terminalen Periode eine Verminderung beobachten können. Dementsprechend fanden sie auch normale Ammoniakwerte und nur in der letzten Phase der Erkrankung eine Erhöhung bis auf 32%. Dies könnte mit der Kachexie zusammenhängen. Allerdings verzeichnen Labbé und Gallais für diese Periode alkalische Reaktion des Harnes. Es mochte wohl eine

Cystitis vorgelegen und der Harn sich schon in der Blase zersetzt haben. Übrigens verfallen auch diese Autoren in den Fehler, aus einer Ammonurie bei alkalischer Harnreaktion eine Azidose folgern zu wollen.

Es sind für die Bewertung der Stoffwechselvorgänge aber nicht allein Relationen, sondern wie v. Müller betont hat, die absoluten Werte der ausgeschiedenen Stoffe von Bedeutung. Speziell für das Ammoniak gilt dieser Ausspruch. Um die Bedeutung der absoluten Zunahme des Ammoniaks zu beurteilen, ist es aber notwendig, die Größe des Eiweißumsatzes zu kennen, weil — wie Magnus-Levy bemerkt — eine Ammoniakmenge von 1,5—2 g bei einem Umsatz von 100 g Eiweiß pathologisch ist und die Anwesenheit organischer Säuren wahrscheinlich macht, bei einem Umsatz von 180—200 g Eiweiß aber durchaus der Norm entspricht; denn mit der Höhe des umgesetzten Eiweißes steigt die Menge der ausgeschiedenen Schwefelsäure und damit die des zur Neutralisation mit herangezogenen Ammoniaks.

Suchen wir die absoluten Werte des Ammoniaks aus den Analysen Kauffmanns heraus — was infolge der Unübersichtlichkeit der Darstellung einige Schwierigkeit bereitet —, so finden wir im großen und ganzen Verhältnisse, die zu den gleichen Schlüssen berechtigen, wie die Prozentwerte. Natürlich scheiden die Ammoniakzahlen der alkalisch reagierenden Harne aus.

Die von Folin gewählte Diät ist stickstoffarm, und daher glaube ich, daß seine Ammoniakwerte, solange man nur die Relation zum Gesamtstickstoff in Rechnung zieht, zu hoch erscheinen müssen. Absolut genommen sind die Ammoniakmengen nicht so groß; trotzdem ist den Normalversuchen, die mit der gleichen Diät aufgestellt wurden, gegenüber eine Zunahme der Ammoniakausscheidung nicht zu verkennen.

Folin gibt an, daß Alkaligaben die Ammonurie seiner Paralytiker nicht zu beeinflussen imstande gewesen seien; es scheint mir zweifelhaft, ob die gereichten Alkaligaben groß genug waren¹⁾. (Vgl. die schon erwähnte Arbeit von Janney.)

Zusammenfassend können wir sagen, daß wie die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs, so auch die Verteilung desselben auf Harnstoff und Ammoniak von Tag zu Tag schwanken kann, daß gelegentlich eine relative Verminderung des Harnstoffes ohne gleichzeitige Zunahme des Ammoniaks vorkommt, und daß auch Zustände von Säuerung, die sich in Vermehrung des Ammoniaks und Verminderung des Harnstoffes kundgeben, zur Beobachtung gelangen.

Eine weitere Komponente des Eiweißumsatzes ist der **Schwefelstoffwechsel**. Bei der Besprechung desselben sind zweierlei Tatsachen zu unterscheiden. Erstens die Relation Stickstoff:Schwefel, zweitens

¹⁾ Genauere Angaben über Menge und Verabfolgungsweise des Alkalis fehlen bei Folin.

die Verteilung des Harnschwefels auf die verschiedenen Verbindungen; der Harnschwefel erscheint nämlich bekanntlich teils als Schwefelsäure an Alkali gebunden, teils als veresterte Schwefelsäuren (gepaarte Schwefelsäuren, Ätherschwefelsäuren) in Verbindung mit Phenol, Kresol, Indoxyl usw. und schließlich als sog. Neutralschwefel in komplexen organischen Verbindungen, wie z. B. den Oxyproteinsäuren.

Normalerweise tritt die überwiegende Menge des Harnschwefels in Form von Schwefelsäure auf, von der wiederum der größte Teil in Gestalt von schwefelsauren Salzen ausgeschieden wird, der kleinere als gepaarte Schwefelsäure. Nur ein geringer Teil des Harnschwefels erscheint als Neutralschwefel. (Dies gilt für die gewöhnliche mehr oder weniger stickstoffreiche Kost; über den Einfluß der stickstoffarmen Ernährung s. w. u.)

Eine Vermehrung des Schwefels geht meist einer des Stickstoffs parallel und ist der Ausdruck eines größeren Eiweißumsatzes. Dementsprechend bleibt auch die Relation Stickstoff. Schwefel beim Normalen unter gleichen Ernährungsbedingungen außerordentlich konstant. In den Versuchen Folins an Gesunden schwankte dieser Quotient nur zwischen 20,4 und 19,1. (Diese Zahlen stellen den Quotienten $\frac{N}{SO_3}$ dar.)

Bei sämtlichen von Folin untersuchten Paralytikern erwies sich dieser Quotient kleiner als bei den Gesunden; er war bei ein und demselben Kranken großen Schwankungen unterworfen. So betrug er bei Folins Versuchsperson I in vier Perioden des Versuches im Mittel: 18,3; 19,7; 19,9; 19,96; bei der Versuchsperson II: 18,8. Barnes hat hingegen bei seinen Versuchspersonen eine Erhöhung des Quotienten gefunden. Kauffmann hat die Relation Stickstoff—Schwefel nicht berechnet. Wenn man aus seinen Zahlen dieselbe berechnet, so findet man Werte, die sehr voneinander abweichen. Zum Teil beruht dies auf der Einschaltung von Inanitionsperioden sowie dem häufigen Wechsel der Diät überhaupt. Da Normalversuche mit der gleichen Ernährung fehlen, läßt sich Abschließendes hierüber nicht sagen. Gelegentlich sind die Werte für den Quotienten sehr hoch.

Auf die theoretische Bedeutung dieser Relation und die Ursachen ihrer Verschiebung bei den Kranken möchte ich hier nicht eingehen, weil ich auf diese Frage bei der Erörterung meiner eigenen Versuche ausführlicher zu sprechen komme, wobei sich auch Gelegenheit zur Würdigung der Folinschen Befunde ergeben wird.

Der zweite zu besprechende Punkt ist die Verteilung des Harnschwefels auf die verschiedenen Komponenten. Der Kürze wegen sollen die Fraktionen als Sulfatschwefel, Ätherschwefelsäure und Neutralschwefel bezeichnet werden.

Die mittlere Menge an Ätherschwefelsäure im Harn des Gesunden

bei gemischter Kost etwa 0,094—0,620 g in 24 Stunden. Nach L. Hess werden täglich unter normalen Verhältnissen an neutralem Schwefel 0,0644—0,0128 g ausgeschieden. Die Verteilung auf die drei Fraktionen ist etwa die folgende: Sulfatschwefel = 70—80%, Ätherschwefelsäure: 8—15%, Neutralschwefel: 10—20%.

Eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren ist zumeist eine Folge einer gesteigerten Bildung von Phenolen (und von Indoxyl), die von einer regeren Darmfäulnis bedingt wird. Man pflegt daher häufig eine Zunahme der Ätherschwefelsäuren — und andererseits der Phenole und des Indikans — als pathognomonisch für eine gesteigerte Darmfäulnis anzusehen. Doch liegen, wie wir noch erörtern werden, die Dinge nicht ganz so einfach. Nur große Steigerungen der Ätherschwefelsäureausscheidung lassen mit ziemlicher Sicherheit einen Rückschluß auf die Höhe der intestinalen Zersetzungs Vorgänge zu.

Kauffmann hat wiederholt eine erhebliche Vermehrung des Neutralschwefels gefunden. Diese ist keineswegs konstant und wechselt in ihrer Größe auch bei ein und demselben Kranken. Manchmal wurde auch bleischwärzender Schwefel beobachtet; so einmal 0,0336 g, entsprechend 3,55% des Gesamtschwefels.

Ohne zunächst diese Befunde Kauffmanns in Zweifel ziehen zu wollen, möchte ich eine mir auffallend erscheinende Bemerkung des Autors anführen, die er über die Methodik der Schwefelbestimmung in seiner später erschienenen Untersuchung über den Stoffwechsel bei funktionellen Psychosen¹⁾ macht. Dort führt Kauffmann nämlich als methodisch wichtige Beobachtung die Tatsache auf, daß bei Auswaschen des Baryumsulfatniederschlags mit warmer Salzsäure Spuren des Sulfats in Lösung gehen; eine Tatsache, die ja eigentlich allbekannt ist und der man, sowie der (bedeutend geringeren) Löslichkeit des schwefelsauren Baryums in heißem Wasser durch Filtration erst nach dem Erkalten des Wassers, Rechnung zu tragen pflegt. Wenn nun — worüber eine Angabe nicht vorliegt, was aber aus den zitierten Bemerkungen hervorzugehen scheint — Kauffmann bei seinen früheren Untersuchungen über die progressive Paralyse und die Epilepsie sich der Auswaschung des Niederschlages mit warmer Salzsäure bedient haben sollte, so wäre es erklärlich, wieso er so geringe Werte für den oxydierten (Schwefelsäure-)Schwefel erhalten hat.

Zwar ist auch nach Folin der Neutralschwefel nicht selten vermehrt, doch fand dieser Autor niemals so exzessiv hohe Werte, wie Kauffmann; letzterer verzeichnet z. B. 55,83% des Gesamtschwefels als Neutralschwefel, sogar gelegentlich 88%.

In welcher Form diese großen Mengen Neutralschwefel ausgeschieden werden, vermag Kauffmann nicht anzugeben. Daß er gelegentlich

¹⁾ Jena 1910.

Sulphydrylschwefel nachweisen konnte, wurde schon erwähnt. Doch gelang niemals die Isolierung von Zystin.

Auch die Ätherschwefelsäurefraktion ist nach Kauffmann zuweilen beträchtlich vermehrt. Da deren Menge offenbar nicht unmittelbar von dem Eiweißumsatz, sondern von sekundären Momenten abhängt, so wollen wir die Erörterung dieser Befunde an anderer Stelle vornehmen.

Die Deutung, die Kauffmann seinen Befunden gibt, ist die, daß es sich um eine tiefgreifende Störung der Oxydationsvorgänge handelt, wie er sie auch aus der von ihm beobachteten Ammonurie und Herabsetzung der Harnstoffausscheidung zu schließen sich berechtigt glaubt. Wir werden auch darauf noch zurückkommen.

Eine Sonderstellung nehmen unter den stickstoffhaltigen Ausscheidungsprodukten bekanntlich die Purinkörper ein: die Harnsäure, die Purinbasen und das Allantoin. Um den Nucleinstoffwechsel beurteilen zu können, ist es, wie man weiß, erforderlich, die Kranken mit purinfreier Diät zu ernähren und bekannte Mengen Purin zuzulegen; auf diese Weise erfährt man die Größe des endogenen und des exogenen Purinumsatzes. Ferner sollte die mit dem Stuhl ausgeschiedene Menge an Purinstoffen nicht unberücksichtigt bleiben.

Genügen die älteren Untersuchungen infolge der mangelnden Unterscheidung zwischen exogenem und endogenem Purinstoffwechsel den ebengenannten Bedingungen nicht, so haben auch die neueren Arbeiten uns keine entscheidende Aufklärung bringen können, weil in keiner die Purinstoffe der Faeces bestimmt worden sind und häufig der exogene Nucleinumsatz nicht untersucht wurde. Otass scheint, soweit ich dies zu beurteilen vermag, seine Kranken nicht mit purinfreier Kost ernährt zu haben; seine Angabe einer Vermehrung der Harnsäure kann also zu keinerlei Schlüssen berechtigen.

Folin hat sich auf die Bestimmung der ausgeschiedenen Harnsäure beschränkt, aber weder die Basen des Harns, noch die des Stuhles untersucht. Auch seine Angaben können daher nicht verwertet werden; wenn er die Harnsäureausscheidung gelegentlich normal, gelegentlich größer findet (bezogen auf den Gesamtstickstoff des Harnes), so sind die Ursachen dieses Verhaltens infolge der genannten Mängel gar nicht zu übersehen.

Kauffmann hat Bestimmungen von Harnsäure und Purinbasen vorgenommen, doch hat auch er den Puringehalt des Faeces nicht ermittelt. Während also die Vollständigkeit der Bestimmungen hier eine größere ist, so erhebt sich ein methodisches Bedenken. Kauffmann hat sich nämlich zur Bestimmung der Harnsäure der Methode von Hopkins-Wörner bedient, zu der der Purinbasen aber der Methode von Salkowski. Wenn auch nun jede einzelne dieser Methoden Vortreffliches leistet, so ist es doch mißlich, die Resultate derselben miteinander zu

vergleichen. Es empfiehlt sich angesichts des Umstandes, daß die Purinbasen normalerweise nur einen geringen Bruchteil der gesamten Purinausscheidung betragen, Harnsäure und Basen nebeneinander nach der gleichen Methode zu bestimmen; denn es ist klar, daß sonst die verschiedene Art der Fehlerquellen die Resultate in ganz unkontrollierbarer Weise beeinflussen würde.

Demnach können die Werte, welche Kauffmann erhoben hat, nur unter Vorbehalt berücksichtigt werden.

Kauffmanns Untersuchungen erstrecken sich ausschließlich auf den endogenen Purinstoffwechsel; sehr zahlreich sind die vorliegenden Angaben nicht. Ich glaube aus denselben — Kauffmann selbst scheint dem Purinstoffwechsel keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt zu haben — folgende Tatsachen herauslesen zu können. Erstens, daß die endogene Harnsäureausscheidung großen Schwankungen unterworfen ist; so finden sich bei einem Kranken Werte, die sich zwischen 0,07288 g und 0,259 g Stickstoff in 24 Stunden bewegen, wobei nicht ein Parallelgehen zu der Gesamtstickstoffausscheidung angenommen werden kann, da auch die Prozentwerte die gleichen Differenzen aufweisen (1,17—3,94%). Die auffallend große Menge von 0,259 g Stickstoff als endogene Harnsäure wurde nach einem paralytischen Anfall ausgeschieden. Ein Zusammenhang mit diesem ist gewiß nicht ausgeschlossen, da der Einfluß epileptischer Krämpfe (siehe z. B. Rohde und die Literatur in meinem Sammelbericht) und von Krampfständen überhaupt (Goundberg) auf die Harnsäureausscheidung bekannt ist. An Purinbasen wurden an diesem Tage 0,00943 g ausgeschieden. Ein anderes Mal wurden an einem Anfallstage zwar nur 0,1159 g Stickstoff (1,72 %) als Harnsäure, aber 0,1354 g Purinbasenstickstoff ausgeschieden. Bei demselben Kranken findet sich auch ein ganz besonders niedriger Harnsäurewert von 0,0626 g Stickstoff; zugleich sind die Purinbasen auf 0,0126 g vermehrt. Dieser Wert wurde während der Inanitionsperiode beobachtet und mag wohl auch daraus zu erklären sein. Auch bei einem anderen Kranken ist während der Inanition der niedrige Wert von 0,103 g Harnsäure gefunden worden. Während eines Erregungszustandes schied ein Kranker (C.) einmal 0,8616 g Basenstickstoff aus; eine ungewöhnlich große Menge.

Im allgemeinen scheint nach Kauffmanns Angaben die endogene Harnsäureausscheidung der Paralytiker etwas herabgesetzt zu sein. Der nahezu höchste Wert (0,32 g) wurde bei einem Kranken in Remission gefunden.

Ob die Verminderung der Harnsäure durch eine entsprechende Vermehrung der Purinbasen ausgeglichen wird, läßt sich aus den Kauffmannschen Versuchen nicht entnehmen, weil zu wenig Bestimmungen der Basen mitgeteilt werden. Es ist demnach nicht zu entscheiden, ob

es sich um eine Verlangsamung des Purinstoffwechsels im Sinne einer Hemmung der Harnsäurebildung handelt, oder ob der Purinstoffwechsel bei qualitativer Intaktheit als Ganzes eingeschränkt ist.

Nach Labbé und Gallais ist die Gesamtpurinausscheidung meist ungestört und nur in der terminalen Phase vermindert; hingegen soll die Harnsäure relativ vermindert sein, was also auf die erste der eben angeführten Erklärungsmöglichkeiten hinweisen würde.

Mit dem Purinstoffwechsel ist der **Phosphorstoffwechsel** innig verknüpft, da die Phosphorsäure der Nucleine, worin sie mit den Purinen verbunden enthalten ist, eine der Hauptquellen des ausgeschiedenen Phosphors darstellt.

Die Phosphorausscheidung ist exakt auch nur dann zu beurteilen, wenn die in den Faeces enthaltene Phosphorsäure bzw. der organisch gebundene Phosphor mit bestimmt werden, welche Vorsichtsmaßregel bisher kaum jemals eingehalten worden ist.

Bekanntlich hat die Entdeckung des Phosphors im Zentralnervensystem zu den abenteuerlichsten Spekulationen über dessen biologische Bedeutung geführt und schon frühe das Interesse der Psychiater für die Ausscheidungsverhältnisse der Phosphorsäure geweckt. Die meisten der älteren Untersuchungen aber dürfen an dieser Stelle übergangen werden. Mendel hat eine Zunahme der Phosphorsäure nach epileptiformen und apoplektischen Anfällen, eine Abnahme während der Erregungszustände gefunden; das letztere beobachtete auch Lailler.

Im Harn erscheint der Phosphor größtenteils als Phosphorsäure, zum geringen Teile in organischer Bindung. Das Vorkommen des organisch gebundenen Phosphors war bis vor nicht langer Zeit noch von verschiedenen Seiten bestritten worden. Den Arbeiten des Hofmeister'schen Laboratoriums verdanken wir die Aufklärung, daß in der Tat ein Bruchteil des Harnphosphors in organischer Bindung erscheint; diese Fraktion kann unter pathologischen Bedingungen nicht unbeträchtlich vermehrt sein.

Die ausgeschiedene Phosphorsäure ist nach Folin nicht selten in bezug auf den Gesamtstickstoff vermindert. Den organisch gebundenen Phosphor hat Folin nicht bestimmt, sondern nur die Phosphorsäure mit Uranacetat titriert. Eine interessante Feststellung konnte dieser Autor bei einem Fall von progressiver Paralyse machen; es zeigte sich ein der Periodizität des Zustandsbildes streng folgender Wechsel der Quotienten Stickstoff zu Phosphorsäure und Schwefelsäure zu Phosphorsäure. So bildet der erstgenannte Quotient die Reihe: 23,0, 19,0, 21,6, 17,5, 22,9, 19,1 usw., der zweite: 114, 95,6, 113, 95,2, 116,7, 103,0 usw. Leider hat Folin nicht untersucht, worauf diese Schwankungen der Phosphorsäureausscheidung im Harn beruhen; es fehlen

einmal die Werte für die Phosphorsäure des Stuhles und zweitens die für die Purinausscheidung.

Nach Labbé und Gallais ist die Phosphorausscheidung stets geringer als die Phosphorzufuhr. Auch diese Autoren haben nur den Harn untersucht und offenbar nur die Phosphorsäure bestimmt.

Symmers beschrieb 1904 eine Vermehrung des organisch gebundenen Phosphors bei organischen Nervenkrankheiten, also auch bei der progressiven Paralyse.

Die Beurteilung der Kauffmannschen Zahlen wird wesentlich dadurch erschwert, daß die Phosphorwerte bald als Phosphor, bald als Phosphorsäureanhydrid berechnet sind; so daß ein unmittelbarer Vergleich der einzelnen Versuche untereinander nicht möglich ist. Kauffmann scheint zwar gelegentlich auch den Phosphorgehalt des Stuhles bestimmt zu haben, doch teilt er nur wenig Angaben darüber mit.

Zunächst läßt sich den Kauffmannschen Versuchen entnehmen, daß, wie die anderen Harnbestandteile auch der Phosphor großen Schwankungen unterworfen ist. So finden sich nacheinander Werte von 0,560, 0,3876, 0,1156, 0,0754 g Phosphor verzeichnet.

Weiter läßt sich aus diesen Versuchen entnehmen, daß gelegentlich der organische Phosphor absolut und relativ sehr stark vermehrt sein kann. Am größten war diese Zunahme bei dem Falle B nach einem Anfall während einer Inanitionsperiode. Es betrug die Gesamtphosphorausscheidung 4,3975 g P_5O_5 , die der Phosphorsäure aber nur 1,7808 g, infolgedessen die des organisch gebundenen Phosphors 2,5664 g, d. h. 59% des Gesamtphosphors. Übrigens ist der Gesamtphosphor auch absolut vermehrt, was bei einem anderen Anfall desselben Kranken, der während einer Periode reichlicher Ernährung eintrat, nicht beobachtet wurde.

Auch ohne daß Krampfanfälle aufgetreten wären, war der organische Phosphor zuweilen vermehrt. Bei einem Kranken, der sich in Remission befand, wurden normale Verhältnisse konstatiert.

Inwieweit die Schwankungen der Phosphorsäureausscheidung jenen des Purinstoffwechsels parallel gehen, ist auf Grund der Tatsachen in Kauffmanns Arbeit nicht mit Sicherheit zu sagen. Kauffmann befolgt leider überhaupt das System, seine Versuche nicht vollständig mitzuteilen, sondern nur die ihm bedeutsam erscheinenden Abweichungen herauszustellen.

Über das Verhalten des organisch gebundenen Phosphors verdanken wir zwei wertvolle Untersuchungen S. Loewe, der an die bereits erwähnten Forschungen des Straßburger Instituts anknüpfte. Loewe konnte zeigen, daß der Krampfanfall regelmäßig zu einer relativen und absoluten Zunahme des organisch gebundenen Phosphors führt. (Über einige ältere einschlägige Untersuchungen, die sich aber sämtlich

auf die Epilepsie beziehen, vgl. meinen schon mehrfach zitierten Sammelbericht.) Allerdings ist die von Loewe beobachtete relative Erhöhung niemals so bedeutend, wie sie jener oben erwähnte Befund Kauffmanns erscheinen läßt. Der höchste prozentuale Wert, der in Loewes Tabellen verzeichnet ist, beträgt für den Epileptiker 25,657%, für den Paralytiker 17,2%. Es mag sein, daß die Inanition der Versuchsperson Kauffmanns hierbei mit eine Rolle gespielt hat. Die von Loewe untersuchten Paralytiker zeigen kein einheitliches Verhalten. Erstens zeigt sich, daß auch bei ein und denselben Kranken die absoluten und relativen Werte für den organisch gebundenen Phosphor sehr stark von Tag zu Tag variieren können, und daß auch Anfälle nicht immer die Ausscheidung beeinflussen. Zweitens, daß bei manchen Kranken, auch ohne daß Krampfanfälle aufgetreten wären, gelegentlich eine Erhöhung dieser Phosphorfraktion beobachtet werden kann. Drittens, daß das Krankheitsbild wesentlich von Bedeutung für das Vorkommen dieser Erhöhung ist. Denn nur erregte, verwirrte, expansive Zustandsbilder gingen mit einer Zunahme des organisch gebundenen Phosphors einher.

Im übrigen ist zu den gewiß wertvollen Untersuchungen Loewes zweierlei zu bemerken. Erstens, daß aus der Darstellung des Autors nicht ersichtlich ist, welche Mengen Harn er verarbeitet hat und welche Methoden jeweils angewendet wurden, so daß die Vergleichbarkeit der Resultate miteinander und die Fehlergröße nicht bekannt ist. Zweitens wurden die Versuchspersonen nicht bei purinfreier Kost ernährt, so daß die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß die Vermehrung des organischen Phosphors auf einer Ausscheidung komplexer, aber exogener Spaltlinge der Nucleine beruhen könnte.

Einer Bemerkung über die absonderlich langen Zahlen (bis 7 Dezimalien) Loewes bin ich durch eine vor kurzem veröffentlichte Besprechung durch Goldschmidt enthoben. Es sei auf diese (Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Ref. 4, 1912) verwiesen.

Aus dem bisher Angeführten dürfte es wohl klar sein, daß wir keineswegs imstande sind, uns ein Bild von dem Verhalten des Purin- und Phosphorstoffwechsels bei der progressiven Paralyse zu machen.

Wir wenden uns nun den übrigen stickstoffhaltigen Verbindungen des Harnes zu.

Der **Aminostickstoff** wurde bisher nur von Kauffmann untersucht. Er arbeitete mit der Naphthalinsulfochloridmethode nach Fischer und Bergell resp. Ignatowski. Nennenswerte oder bestimmbare Mengen konnten auf diesem Wege nicht isoliert werden. Kempner, der sich mit der Aminostickstoffausscheidung nach Krampfanfällen befaßte, fand wie bei anderen Insulten, so auch nach dem paralytischen eine Vermehrung.

Das Verhalten des Kreatins scheint bisher noch nicht untersucht worden zu sein. Folin hat allein das Kreatinin colorimetrisch, Kauffmann es mittels der Chlorzinkfällung bestimmt.

Berechnet in Prozenten des Gesamtstickstoffes beträgt nach Folin die **Kreatininausscheidung** 3—4%. Es muß bemerkt werden, daß es sich dabei nur um das endogene Kreatinin handelt, da Folins Diät vollkommen kreatinfrei gewesen sein dürfte. (Die Zusammensetzung der *maltes milk* ist mir nicht bekannt; vermutlich enthält das Präparat kein Kreatinin oder Kreatin; es ist aber unlängst von Sullivan, sowie von Schreiner, Sorrey, Sullivan und Skimer auf den Kreatininhalt mancher Vegetabilien aufmerksam gemacht worden.) Aus den Folinischen Tabellen ergibt sich, daß die obere Grenze des relativen Kreatininwertes des Gesunden von seinen Versuchspersonen niemals erreicht, die untere jedoch sehr oft überschritten wurde; Werte wie 2,66, 2,9, 2% kehren häufig wieder, während der höchste verzeichnete prozentuale Kreatininwert 3,6% beträgt. Dabei ist zu bedenken, daß Folins Versuchspersonen entsprechend der stickstoffarmen Kost nur wenig Stickstoff ausschieden. Kauffmann hat seine Kranken ebenfalls mit kreatinfreier Kost ernährt; er beobachtete vor allem erhebliche Schwankungen der täglichen Ausscheidung. Da Kreatinbestimmungen nicht gemacht wurden, ist es natürlich nicht zu entscheiden, wodurch diese Schwankungen zustande kommen. Sehr oft fand Kauffmann auffallend niedrige Kreatininausscheidung.

Hingegen hat Smyth mit einer allerdings nicht zulänglichen Methode und ohne auf die Kost zu achten, bei seinen Fällen von progressiver Paralyse das Kreatinin vermehrt gefunden.

Auch aus den Untersuchungen zweier englischer Autoren, Wallis und Goodall geht hervor, daß die Kreatininausscheidung (colorimetrisch nach Folin ermittelt) bei der progressiven Paralyse (aber auch bei anderen Psychosen) zuweilen erheblich vermindert sein kann. Diesen Autoren zufolge wird die Kreatininausscheidung durch warme Bäder und gleichzeitige Einwirkung von Elektrizität gesteigert. Die Verminderung der Kreatininausscheidung hat Wallis noch in einer zweiten Arbeit bestätigt. Skutetzky untersuchte drei Fälle von Tabes und fand bei zweien derselben eine sowohl absolut herabgesetzte Kreatinin- + Kreatinausscheidung, als auch die Menge Kreatinin pro kg Körpergewicht („Kreatininkoeffizient“) vermindert.

Die **Hippursäure** fand Kauffmann in einem Falle bei gemischter Kost vermehrt. Er glaubt, daß sich intermediär pathologischerweise größere Mengen von Benzoësäure gebildet haben könnten, die als Hippursäure ausgeschieden würden.

Über die **Oxyproteinsäuren** des Harnes bei progressiver Paralyse hat meines Wissens nur Domansky einige Angaben veröffentlicht.

Er bediente sich der Methode nach Salomon und Saxl; diese Autoren hatten für den Oxyproteinsäurenstickstoff bei Gesunden und Kranken Werte von 1,3—2% des Gesamtstickstoffes gefunden und nur bei Carcinomkranken und Graviden eine Erhöhung feststellen können. Domansky fand bei einem Gesunden 0,96%, einem chronisch Paranoiden 1,1% und bei einem Hebephrenen 0,90%; unter 7 untersuchten Fällen von progressiver Paralyse wurden bei vieren normale Werte (1,03—1,68%) gefunden; einer zeigte eine abnorm niedrige Ausscheidung von nur 0,44%, zwei eine Erhöhung auf 3,1 und 4,08%. Doch war die Paralyse bei dem zuletzt genannten Falle kompliziert durch eine rezente Tuberkulose, der die Kranke zwei Wochen darauf auch erlag. Der zweite Fall mit erhöhter Ausscheidung war eine Tabesparalyse in einer Periode starker Gewichtsabnahme. Warum bei einem Falle die Ausscheidung so abnorm niedrig war, konnte nicht ermittelt werden.

Nach Bauer soll das **Trimethylamin** des Harnes bei degenerierenden Nervenkrankheiten überhaupt und insbesondere bei der progressiven Paralyse und der Tabes vermehrt sein; den Normalgehalt des Harnes an Trimethylamin gibt Bauer mit 0,016 g an. Es sei bemerkt, daß neueren Forschungen zufolge der normale Harn überhaupt kein Trimethylamin enthält (Takeda, Erdmann). Bei Paralyse will Bauer bis 0,037 g gefunden haben.

Nebst den hier aufgezählten Verbindungen kommen im Harn bekanntlich noch eine Reihe anderer stickstoffhaltiger Stoffe vor, die z. T. bekannt sind, wie manche der Basen, oder noch in ihrer Natur nicht erforscht wurden, wie z. B. das Urochrom u. a. Einige derselben könnten wohl bestimmt werden, doch pflegen sie einen so geringen Bruchteil des Gesamtstickstoffes auszumachen, daß deren quantitative Untersuchung meist als überflüssig angesehen werden darf. Daher sind in dem sogenannten **Reststickstoff** des Harnes nicht allein hochkomplizierte Verbindungen enthalten, sondern je nach dem Umfange der vorgenommenen quantitativen Bestimmungen auch etwa Kreatin oder Hippursäure. Wenn man unter dem Reststickstoff des Harnes nur die den isolierenden Methoden nicht zugänglichen und z. T. unbekannten Substanzen verstehen will, so kann man über die Größe dieser Fraktion nur auf Grund umfassender quantitativer Untersuchungen ein Urteil abgeben.

Es ist daher ganz wertlos, wenn Barnes von einer beträchtlichen Zunahme des Reststickstoffes spricht, ohne sogar nur die Purinstoffe bestimmt zu haben.

Mit weit mehr Berechtigung kommt Folin zu dem gleichen Schlusse. Bei der von ihm gewählten Diät betrug der Reststickstoff beim Gesunden 3,75% des Gesamtstickstoffes, während bei Paralytikern sich eine bedeutende Erhöhung finden ließ (bis auf 7,86%, was bei der

geringen Stickstoffausscheidung eine absolut große Menge bedeutet). Auch hier zeigen sich bei ein und demselben Kranken erhebliche Schwankungen; so schied die erste Versuchsperson Folins in vier aufeinanderfolgenden Perioden im Mittel 5,9, 7,3, 7,86, 5,16% des Gesamtstickstoffes als Reststickstoff aus.

Auch Kauffmann beobachtete nicht selten eine manchmal noch bedeutendere Vermehrung dieser Fraktion.

Unter den stickstoffhaltigen Verbindungen ist noch das **Indoxyl** aufzuführen, mit dem gemeinsam auch die **Phenole** und die an dieselben gekuppelte Schwefel- und Glykuronsäure besprochen werden mag. Bekanntlich knüpft sich an diese Stoffe ein besonderes Interesse deshalb, weil man aus der Erscheinung der Indoxylurie und Phenolurie auf eine Steigerung der intestinalen Zersetzungen zu schließen sich berechtigt glaubte. Ist schon diese Schlußfolgerung nicht ohne weiteres als begründet anzusehen, so ist natürlich die weiter daraus gezogene Konsequenz, daß mit der Aufdeckung dieser angeblich vermehrten Darmfäulnis auch ein pathogenetisches Moment aufgefunden sei, gänzlich unhaltbar. Die Theorie und Bedeutung der Phenolurie usw. werden wir in der zusammenfassenden Darstellung der Versuchsergebnisse und die Frage nach der „intestinalen Autointoxikation“ in dem Abschnitte über die möglichen Hypothesen noch kurz erörtern. Hier wollen wir nur die veröffentlichten Befunde aufzählen.

Viele Untersucher, die sich mit der Indikanurie befaßt haben, begnügten sich mit dem qualitativen Nachweise des Indikans, ohne irgend den Bedingungen der Erscheinung weiter nachzugehen. Bekanntlich sind Verdauungsstörungen bei Geisteskranken und insbesondere bei der Paralyse ein nicht seltenes Vorkommnis, und die Konstatierung einer Indikanurie an und für sich daher für die Charakterisierung des paralytischen Prozesses ganz belanglos.

Nur eine Untersuchung bei konstanter Diät und genauer Kontrolle der Verdauungstätigkeit kann verlässliche Resultate ergeben. Derartige Untersuchungen sind nur äußerst wenige angestellt worden. Sie allein können hier Berücksichtigung finden.

Auch die Indikanausscheidung ist bei den Paralytikern außerordentlich ungleichmäßig. Folin beobachtete zuweilen eine Vermehrung, zuweilen ganz normale oder auch auffallend geringe Ausscheidung. Die Vermehrung der Ätherschwefelsäuren, die manchmal zu konstatieren ist, geht der des Indikans nicht parallel; offenbar deshalb, weil einerseits Phenole verschiedener Art die Schwefelsäure für sich in Anspruch nehmen, andererseits auch Glykuronsäure zur Paarung herangezogen wird.

Kauffmann hat zahlreiche Indikanbestimmungen vorgenommen und eine häufige Vermehrung desselben sowie auch gelegentlich der Phenole konstatiert. Besonders das Indikan ist oft ganz exzessiv vermehrt,

welche Vermehrung auch bei länger dauernder Inanition anhalten kann. Die Ätherschwefelsäuren waren nur selten vermehrt. Glykuronsäurebestimmungen hat Kauffmann nicht vorgenommen; es war übrigens zu der Zeit, da er seine Versuche anstellte, eine brauchbare Methode noch nicht angegeben worden.

Die Anschauung, die Kauffmann sich von der Genese der Indoxylurie der Paralytiker gebildet hat, soll, wie bemerkt, weiter unten besprochen werden.

Aceton wurde gelegentlich, wie bei allen Inanitionszuständen, so auch in kachektischen und erregten Phasen der Paralyse gefunden (Rivano, Hoppe u. a.).

Ganz besonders oft hat Kauffmann deutliche Ketonurie bei seinen Kranken nachweisen können; Aceton und β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure wurden sogar trotz reichlicher Kohlehydratzufuhr gefunden.

Über die **flüchtigen Fettsäuren** siehe die Arbeit von J. Dahm.

Zucker ist bei Paralytikern von älteren Untersuchern selten gefunden worden. Mendel, Lailler, Greppin berichten nur über negative Resultate; Siegmund fand bei einer paralytischen Kranken erhebliche Mengen von Zucker, positiven Ausfall der Reduktionsproben unter 711 Untersuchungen 22 mal, vorübergehende Glykosurie bei 52,38% der Fälle (Naunyn nennt diesen Prozentsatz auffallend hoch), Bond fand bei 10%, Strauß bei 9% der Paralytiker Glykosurie. Naunyn sah häufig eine Koinzidenz von progressiver Paralyse und Diabetes mellitus. Arndt konnte mehrfach positiven Ausfall der Reduktionsproben, dagegen niemals der Gärungsprobe finden. Da die Reduktionsprobe durch allerlei Stoffe, als Glykuronsäure, Kreatinin, Harnsäure, beeinflußt werden kann, so erlauben diese Angaben keine nähere Beurteilung. Jones fand häufig Zucker.

Labbé und Gallais beobachteten zweimal echte Glykosurie.

Kauffmann fand bei Angstzuständen, und zwar besonders bei paralytischen Frauen, häufig eine leichte Glykosurie; die Anwesenheit von Traubenzucker konnte durch die Gärungsprobe und die Darstellung des Phenylglykosazons erhärtet werden. Aber auch Männer zeigten bei Angstzuständen gelegentlich Zuckerausscheidung.

Bei einem Falle von Tabes, der mit Glykosurie einherging und bei dem die Assimilationsfähigkeit für Kohlehydrate kaum alteriert war, nimmt Meyer als Ursache eine Läsion des Bulbus an, analog dem Zuckerstiche.

Eine derartige Abhängigkeit der Glykosurie von depressiv-ängstlichen Zustandbildern haben auch Schultze und Knauer beobachtet; eine „Angstglykosurie“ hat schon v. Noorden beschrieben. Auch Rouillard betont den Zusammenhang zwischen depressiven Zustands-

bildern und Glykosurie, ebenso F é r é, der aber hauptsächlich Tabiker untersuchte.

Eine Reihe von Arbeiten befassen sich mit der Frage der alimentären Glykosurie. Kauffmann konnte eine solche nicht beobachten. Tintemann kann einen strengen Zusammenhang zwischen Affektlage und Zuckerausscheidung nicht anerkennen. Raimann, Laudenheim, Ehrenberg, Alter, Graziani berichten über einschlägige Erfahrungen. Alimentäre Laevulosurie fand Jach bei 72,5% der Paralytiker gegenüber nur 20% der Gesunden. Lugiato, der allerdings eine geringere Zahl von Fällen untersuchte, fand einen niedrigeren Prozentsatz. Wahrscheinlich hängen die alimentäre Laevulosurie und vielleicht die Glykosurie von den nicht seltenen Leberläsionen ab.

Albuminurie ist bei progressiver Paralyse nicht selten; m. W. wird sowohl über Eiweißausscheidung überhaupt, als insbesondere nach paralytischen Anfällen berichtet. Diese letztere Erscheinung ist offenbar mit der postparoxysmalen Albuminurie der Epileptiker wesensgleich. Zuerst wurde die postparoxysmale Albuminurie der Paralytiker, sowohl nach epileptiformen, wie nach apoplektischen Insulten, von Huppert beschrieben. Diesem Autor zufolge sollen bei den Anfällen der Paralytiker im Gegensatz zu denen der Epileptiker rote Blutkörperchen in den Harn übertreten. v. Rabenau hat mittels der Hellerschen Probe bei 29 Fällen unter 36 Eiweißausscheidung gefunden, jedoch niemals Cylindrurie. Es schien sich eine Beziehung zu dem körperlichen Zustande der Kranken insoweit herauszustellen, als bei Zurückgehen desselben die Albuminurie auftrat und sich bei Hebung wieder zurückbildete. De Witt hat die Beobachtungen der genannten Autoren bestätigt. Richter hingegen fand Eiweiß überhaupt nur selten und vermißte es nach den Anfällen; ebenso Rabow und Mendel. Turner fand bei 7,6% der Kranken — er untersuchte freilich nur 13 Fälle — Albuminurie; Vassale und Chiozzi beobachteten Cylindrurie häufig, selten bloße Albuminurie.

Folin erwähnt, daß er gelegentlich geringe Mengen von Eiweiß fand. Kauffmann scheint dergleichen nicht gesehen zu haben. Hingegen fanden Labbé und Gallais häufig Eiweiß, ebenso Péju und Wies.

Neben der Albuminurie wird von einigen Autoren „Peptonurie“ beschrieben. Marro wollte diese Erscheinung bei 100% der Paralytiker gefunden haben und schrieb ihr eine große differentialdiagnostische Bedeutung zu. Hingegen konstatierten Meyer und Weber, daß die Reaktion durchaus nicht immer positiv ausfalle. Ob Köppen und Fronda Peptonurie oder Albuminurie beobachteten, läßt sich aus ihrer Darstellung nicht mit Sicherheit entnehmen. Meyer und Meine fanden mit der Hofmeisterschen Methode Peptonurie bei 50% der Paralytiker, bei 41% der anderen Psychosen. Ziveri wies zwar Albumosen

bei allerlei Psychosen, insbesondere bei Pellagra nach, vermißte sie aber gerade bei progressiver Paralyse, und Maccabruni glaubte, daß die Albumosurie immer durch komplizierende Erkrankungen bedingt sei.

Bei Erregungszuständen ist Albuminurie nicht selten (Köppen, Marandon de Montyel).

Für die postparoxysmale Eiweißausscheidung gilt wohl die gleiche Deutung, die ich für die gleiche Erscheinung bei der Epilepsie versucht habe; d. h. sie ist als eine Säurequellungsalbuminurie im Sinne von M. H. Fischer aufzufassen. Auch für die Albuminurie mancher erregter und mancher marantischer Kranker dürfte diese Auffassung zutreffen.

Die Häufigkeit der Albuminurie bei Paralytikern auch außerhalb der Krampfanfälle hängt wohl wahrscheinlich mit den häufigen konkomitierenden Nierenläsionen zusammen; wir werden über die betreffenden Angaben alsbald berichten.

Einen **abnormen Bestandteil** paralytischer Harne, dessen Anwesenheit pathognomonisch sein sollte, glaubte Butenko aufgefunden zu haben, dessen Angaben von Beisele bestätigt wurden. Es sollte diesen Autoren zufolge die Schwarzfärbung des mit Liquor Bellostii, einer schwach salpetersauren Lösung von Merkuronitrat, in jedem Harne entstehenden Niederschlages beim Erhitzen für progressive Paralyse charakteristisch sein. Die Behauptungen der genannten Autoren werden jedoch durch Alvisi und Volpi-Ghirardini, Cohn, Schwarz, Soltecz, Stern, Stucken, Titus, Tomaschny, Trapet und Wolter und Wiener widerlegt. Teils wurde die Reaktion bei vielen Paralytikern vermißt, teils bei vielen anderen geistig und körperlich Kranken und auch bei Gesunden aufgefunden.

Der gelegentlich positive Ausfall der Reaktion mit **p-Dimethylaminobenzaldehyd** ist nach Butenko auf komplizierende körperliche Erkrankungen zu beziehen. Diese Reaktion weist bekanntlich auf die Anwesenheit von Urobilinogen hin (O. Neubauer). Das Urobilinogen ist, wie aus den Untersuchungen von H. Fischer und seinen Mitarbeitern hervorgeht, mit dem von diesem Autor dargestellten Hemibilirubin identisch. Neue Versuche von Fischer und Meyer-Betz erlauben die Bedingungen der Urobilinurie genauer zu kennzeichnen. Das Hemibilirubin entsteht, wie schon v. Müller gezeigt hatte, durch die Einwirkung der Darmbakterien auf Bilirubin. Es scheint, daß die Substanz von Lebergesunden resorbiert und zerstört wird, wogegen sie beim Leberkranken zur Ausscheidung gelangt. Da die Leber bei den Paralytikern nicht selten Veränderungen aufweist, so kann der gelegentliche positive Ausfall der Ehrlichschen Reaktion nicht wundernehmen.

Bilirubin ist im Harne der Paralytiker nach Labbé und Gallais nicht selten anzutreffen.

Über die **Harnkolloide** liegen Untersuchungen vor von S. Loewe, die in der Fragestellung und Methodik sich an die Forschungen der Hofmeisterschen Schule (Savaré, Ebbecke, Loewe) anschließen. Loewe konnte bei der progressiven Paralyse — aber auch, und hauptsächlich bei der Epilepsie, ferner bei Katatonie, Hebephrenie, Delirium tremens — eine Zunahme der adialysablen Harnbestandteile nachweisen, und zwar bei der Paralyse nur nach Krampfanfällen. Diese Kolloide erwiesen sich als sehr toxisch im Tierversuch, erzeugten jedoch nicht, wie die aus dem Harne von Epileptikern isolierten epileptiforme Krampfanfälle. Ein Parallelismus zwischen der Vermehrung des Adialysates und der des organisch gebundenen Phosphors ergab sich bei der progressiven Paralyse — im Gegensatze zu der Epilepsie — bisher nicht. Welcher Art die kolloiden Stoffe sind, hat sich noch nicht entscheiden lassen; auch geht aus Loewes Tabellen und Kurven nicht hervor, ob und inwieweit ein Einfluß sonstiger Ausscheidungen besteht. Es wäre von Interesse, zu wissen, ob etwa das Verhältnis zum Gesamtstickstoff ein konstantes ist, wie dies von Salomon und Saxl für die Oxyproteinsäuren angegeben wird.

Über die Toxizität des Paralytikerharnes überhaupt gibt es eine ziemliche Anzahl von Untersuchungen, die uns aber hier, als nicht der Stoffwechselpathologie im eigentlichen Sinne angehörig, nicht zu beschäftigen brauchen.

Der **Mineralstoffwechsel** der Paralytiker hat, soweit mir bekannt, bisher nur von Kauffmann Beachtung gefunden, wenn man von jenen älteren und unzulänglichen Untersuchungen über das Verhältnis der Erd- und Alkaliphosphate absieht. Aber auch Kauffmann hat nur vereinzelte Versuche angestellt, aus denen sich ein Gesamtbild unmöglich konstruieren läßt.

Seine Versuche beziehen sich außerdem der Mehrzahl nach auf jenen Kranken, der eine Angina und ein Erysipel durchmachte, sind also schon darum nicht ohne weiteres für die Stoffwechselpathologie der Paralyse nutzbar zu machen.

Es ergibt sich, daß die Chlorausscheidung oft erheblich hinter der Einfuhr zurückbleiben kann (was auch Labbé und Gallais bemerkten), sowie daß Kalzium und Magnesium zuweilen nur in sehr geringer Menge im Harn erscheinen. Eine Bilanz der alkalischen Erden ist aber aus Kauffmanns Analysen nicht zu entnehmen, weil die Untersuchung der Fäkalien fehlt.

Ein Parallelgehen von Chlor- und Stickstoffausscheidung scheint nicht zu bestehen, wiewohl auch die tägliche Menge der Chloride des Harnes große Schwankungen aufweist.

Gelegentlich treten im Harne größere Mengen von Oxalsäure auf.

Die **Stickstoffausscheidung mit dem Kote** scheint keinerlei Besonder-

heiten zu zeigen. (Abgesehen von den Angaben Otass.) Hingegen haben sich mehrere Autoren mit dem Ätherextrakte des Stuhles befaßt und zwar vornehmlich mit seinem Gehalt an „Lezithin“.

Peritz hatte nämlich bei Paralytikern und Tabikern eine Zunahme des „Lezithins“, d. h. der im Ätherextrakt (bzw. Alkohol-Chloroform-extrakt) enthaltenen Phosphorsäure gefunden und darauf seine Theorie der Lezithinverarmung bei der Metalues sowie eine Therapie durch Lezithininjektionen gegründet. Um die Phosphatide aus dem Trockenkot herauszulösen, bediente sich Peritz der Alkohol-Chloroform-Ätherextraktion nach Rosenfeld. Normalversuche hat er nicht angestellt, sondern einige Zahlen der Zuntzschen Monte-Rosa-Expedition und zwei Angaben von v. Müller über den Kot bei Ikterus zum Vergleiche herangezogen. Er nahm für den Gesunden eine tägliche Ausscheidung von 0,06 g Phosphorsäureanhydrid an, während er bei zwei Fällen von Tabesparalyse 0,355 und 0,218, bei einem Tabiker 0,2739, bei einer tabischen Frau 0,041 und 0,135 g fand. Nach Lezithininjektionen sanken diese Werte erheblich.

Eine Nachprüfung erfuhren diese Angaben durch Beumer, der zunächst bei vollständiger Extraktion auch beim Gesunden eine weit größere Menge Phosphorsäure in dem Extrakte finden konnte, nämlich 0,1217 g; bei einem Leukämiker wurden 0,1441 g bestimmt. Ein Unterschied zwischen der Ausscheidung bei Tabes und im Normalzustand konnte nicht wahrgenommen werden. Auch ließ sich keine Beeinflussung durch Lezithininjektionen nachweisen, und Beumer macht darauf aufmerksam, daß die Ausscheidung an „Lezithin“ auch beim Gesunden offenbar durchaus nicht gleichmäßig erfolge. Auch Kauffmann fand zuweilen bei Paralytikern ziemlich große Mengen Phosphorsäure in dem Ätherextrakt des Stuhls; er bemerkt aber ausdrücklich, daß er ganz ebenso hohe Werte auch bei anderen Kranken beobachten konnte.

Die von Peritz behauptete therapeutische Wirksamkeit konnte von Zouboff, sowie von mir und Fischer (am Materiale der Prager Klinik) nicht bestätigt werden.

Kauffmann hat auch einige Versuche mit **Verfütterung körperfremder Stoffe** ausgeführt, um die Oxydationsvorgänge und Synthesen zu prüfen. Benzoësäure scheint zwar vollständig zu Hippursäure gepaart zu werden, doch erfolgt die Ausscheidung abnorm langsam. Nach der Verfütterung von β -Oxybuttersäure trat im Harn keine unveränderte Säure auf, jedoch wurden größere Mengen von Glykuronsäure gefunden (nicht quantitativ bestimmt), von der Kauffmann glaubt, daß sie aus der β -Oxybuttersäure entstanden sein könne, was zunächst noch als fraglich bezeichnet werden muß. Es könnte sich wohl auch um ein zufälliges Zusammentreffen handeln.

Die Oxydation von Benzol zu Phenol ist nach Kauffmann im

paralytischen Organismus verlangsamt. Nach Verfütterung von Kampher wird Kampherglykuronsäure nicht gebildet, und es geht eine nach Kampher riechende Substanz in den Harn über, welche aber nicht identifiziert wurde.

Es erübrigt, noch den **respiratorischen Stoffwechsel** zu besprechen. Untersuchungen hierüber haben Bornstein, Kauffmann und Grafe angestellt. Die beiden erstgenannten Autoren arbeiteten mit dem Apparat von Zuntz-Geppert, während Grafe sich der von ihm konstruierten Respirationskammer bedienen konnte.

Bornstein konnte im Gaswechsel der Paralytiker irgendwelche Abweichungen von der Norm nicht auffinden.

Kauffmann hat bei einem Kranken Respirationsversuche angestellt; es ist dies der Fall G. seiner Arbeit, eine beginnende Paralyse. Der Respirationsquotient betrug (Nüchternwert) an fünf aufgenommenen folgenden Tagen: 0,828, 0,923, 0,900, 0,955, 0,932; an den beiden letzten Tagen bestanden Durchfälle. Die Inkonstanz des Quotienten ist auffallend. Auf Dextrosezufuhr stieg der Respirationsquotient prompt; auf Darreichung von Laevulose trat nur langsam die Reaktion ein. Weitergehende Schlüsse aus diesem Versuche zu ziehen, lehnt Kauffmann ab.

Entsprechend seiner speziellen Fragestellung hat Grafe nur stuporöse Kranke untersucht; unter seinen Versuchspersonen befinden sich zwei Paralytiker. Die Versuche dauerten 7 und 11½ Stunden. Der respiratorische Quotient betrug 0,833 und 0,865, der Kalorienwert pro 1 qm Körperoberfläche 768,1 und 654,8. Bei dem zweiten Kranken findet sich demnach ein Zurückbleiben der Wärmeproduktion um 20% gegenüber der Norm, eine deutliche Stoffwechselverlangsamung.

Ich möchte Gewicht darauf legen, daß bei einer der Versuchspersonen sich normale Verhältnisse zeigten. Ferner ist hervorzuheben, daß die zweite Versuchsperson sich in einer Periode der Körpergewichtszunahme befand.

Außer den Stoffwechseluntersuchungen sind noch einige Arbeiten über die **Chemie des Blutes** zu berücksichtigen. Auf die Frage nach den Alterationen des Liquor cerebrospinalis soll hier nicht eingegangen werden. Bornstein sowie Kauffmann haben eine Erhöhung des „Lezithinspiegels“ im Blute der Paralytiker konstatiert. Doch ist diese Vermehrung der Phosphatide — wie man wohl richtiger anstatt Lezithin sagen sollte —, keineswegs für die Paralyse charakteristisch. Insbesondere hat sie Bornstein auch bei Epileptikern deutlich ausgeprägt gefunden.

Schwankungen in der Zusammensetzung des Blutes, die Kauffmann beobachtet hat, können nach diesem Autor auf Veränderungen der Konzentration beruhen, die ihrerseits mit dem pathologischen Verhalten des Wasserhaushaltes zusammenhängen.

Nach Bornstein ist der Ammoniakgehalt des Blutes, sowie das Verhältnis von Serumalbumin und Serumglobulin bei der progressiven Paralyse normal. Das Fibrin wurde unter 6 Fällen zweimal vermehrt gefunden.

Cholin konnte Kauffmann im Blute entgegen den Behauptungen von Claude und Blanchetière nicht nachweisen.

Der Reststickstoff scheint nicht vermehrt zu sein. Der Restkohlenstoff wurde von Maass mittels der Methode von Mancini untersucht. Dieser Autor fand bei Paralyse eine in ihrer Höhe wechselnde Vermehrung des Restkohlenstoffes. (Als Reststickstoff und Restkohlenstoff bezeichnet man bekanntlich den im Serum nicht in Form von Eiweißkörpern vorhandenen Stickstoff und Kohlenstoff.) Nach Mancini beträgt der Restkohlenstoff im Mittel 0,0756% (Gramme Kohlenstoff in 100 ccm Blut). Maass fand bei Paralyse Werte bis zu 0,2125. (Maass huldigte übrigens auch der schon oben erwähnten Methode der unbrauchbar vielen Dezimalen; ich habe die zitierte Zahl abgekürzt.)

Pighini hat das Cholesterin und Oxycholesterin — letzteres nur qualitativ — des Serums bestimmt und bei Paralyse nicht selten eine Vermehrung des ersteren und die Anwesenheit des zweiten nachweisen können. In Parenthesi sei bemerkt, daß mir die Existenz des Liftschützschens Oxycholesterins als chemisches Individuum einstweilen noch zweifelhaft zu sein scheint. Im autolysierten Paralytikerblute ist der nicht koagulable Stickstoff nach Takamura vermehrt; bei Luetikern ist er normal.

Es sei hier eingeschaltet, daß nach den Untersuchungen von Spiegler und denen von Winternitz sich bei rezenter Lues ein von der Norm verschiedenes Verhalten der Eiweißkörper des Blutserums findet. Eine Gesetzmäßigkeit hat sich bislang aus diesen Analysen nicht entnehmen lassen; es scheint, daß das Verhältnis der einzelnen Eiweißkörper zu einander nach verschiedenen Richtungen verschoben sein kann. Wie diese Dinge bei späteren Stadien der Lues sich verhalten, ist, soviel ich weiß, nicht untersucht worden. Es wären derartige Nachforschungen nicht ohne Interesse, weil sich daraus vielleicht Anhaltspunkte für Differenzen in der individuellen Reaktion auf die Infektion entnehmen ließen. Über den Ätherextrakt des Serums rezent Syphilitischer sind mir Untersuchungen nicht bekannt. Auch solche sind natürlich sehr zu wünschen.

Die Fermente des Serums wurden von Pighini sowie von Juschtschenko untersucht. Juschtschenko fand die Katalase bei der progressiven Paralyse vermehrt. Das Gleiche beobachtete er aber auch bei senilen und anderen organischen Erkrankungen, bei Epilepsie und Dementia praecox; die Nuklease soll nach diesem Forscher vermehrt sein und nur im paralytischen Marasmus eine Herabsetzung erfahren;

auch das Antitrypsin des Serums soll vermehrt sein. Juschtschenko hat 12 Fälle untersucht.

Pighinis Untersuchungen über die Nuklease scheinen mir zuverlässiger zu sein, weil die von diesem Autor ausgearbeitete optische Methode es erlaubt, unmittelbar die Fermentwirkung zu verfolgen, während Juschtschenko die durch die Nuklease aus den Nucleinen abgespaltene Phosphorsäure bestimmte. Pighini fand bei der progressiven Paralyse keine Abweichung von der Norm.

Die Katalase ist nach Pighini herabgesetzt. Das Antitrypsin wurde von Jach untersucht, der eine starke Erhöhung des antitryptischen Titers fand. Simonelli fand normale Werte; eine Erhöhung war nur bei einem Falle mit zahlreichen Anfällen nachweisbar. Juschtschenko beobachtete hier wiederum eine beträchtliche Erhöhung.

Schultz fand in der Reaktion des Blutes, gemessen nach der Indikatorenmethode, keine Abnormitäten. Bornstein fand ebenfalls die Hydroxylionenkonzentration normal; durch Krampfanfälle wird dieselbe herabgesetzt, offenbar infolge der Anwesenheit von Milchsäure. Bei der Titration der Gesamtalkaleszenz mit $\frac{1}{20}$ n-Weinsäure in 1,2proz. Kochsalzlösung gegen Lakmoid wurde bei der Paralyse eine Verringerung gefunden. Die Werte bewegen sich zwischen 270—336 Äquivalente Natriumhydroxyd, während bei Normalen und anderen Psychosen Werte von 360—430, sogar bis 560 sich ergaben. Pugh hat ebenfalls eine Herabsetzung beobachtet. Dagegen gibt Kauffmann an, daß die Alkaleszenz erhöht sei.

Die Viskosität des Blutes fand Zilochi bei vorgeschrittenen Fällen von progressiver Paralyse unter der Norm.

Wesentliche Abweichungen des osmotischen Druckes, gemessen an der Gefrierpunktniedrigung, ergaben sich bei 8 Fällen, die Nizzi und Pighini untersuchten, nicht.

Glikin fand eine Lecithinverarmung des Knochenmarkes, von der aber nicht sicher zu sein scheint, daß sie nicht mit der Kachexie — in der ja doch die meisten Paralytiker sterben — zusammenhängt; denn auch im Greisenalter hat Glikin das gleiche beobachtet.

Mit der vorstehenden Übersicht dürften wohl alle wichtigen Angaben, die über den Chemismus bei der progressiven Paralyse vorliegen, erschöpft sein, wenn ich auch nicht daran zweifle, daß mir die eine oder andere Arbeit entgangen sein mag.

Fragen wir uns nun, ob aus den bisher erhobenen Befunden sich ein Urteil über den Stoffwechsel bei der progressiven Paralyse gewinnen läßt, so müssen wir dies verneinen. Wenn zwar eine Reihe von Störungen mit größerer oder geringerer Sicherheit nachgewiesen erscheint, so ist es doch unmöglich, über den Zusammenhang derselben unter-

einander etwas Bestimmtes auszusagen, geschweige einen Schluß auf ihre Stellung in dem Gesamtbilde der Erkrankung zu ziehen.

Vorderhand läßt sich der Stand der Dinge noch immer mit den Worten zusammenfassen, mit denen Folin seine Untersuchungen abgeschlossen hat: „That in general Paralysis we have a disease which may be associated at one stage or another with some demonstrable metabolism disorder.“

B. Die Organveränderungen.

In der nun folgenden Übersicht über die pathologisch-anatomischen Befunde bei der progressiven Paralyse sehen wir selbstverständlich vollkommen von den Veränderungen des Zentralnervensystems ab, deren Besprechung weder in den Rahmen unserer Aufgabe fällt, noch uns zusteht.

Wir wollen die Befunde an den übrigen Organen der Reihe nach besprechen.

Über eine abnorme Knochenbrüchigkeit bei der progressiven Paralyse liegen schon aus älterer Zeit Beobachtungen vor. Genaue anatomische Untersuchungen über eventuelle Veränderungen des Knochens und des Knochenmarkes sind mir nicht bekannt, weshalb auch wohl eine Aufführung aller dieser Arbeiten unterlassen werden darf.

Die Muskeln sind nach Mott nur bei Kranken mit Anfällen fettig degeneriert.

Die Aorta ist sehr häufig erkrankt. Pilez fand Atherom der Aorta unter 896 Kranken in 240 Fällen (31,36%), Straub 69 mal unter 84 Sektionen (62,14%), Alzheimer 136 mal unter 170 Fällen (80%). Lukács sah Aortitis in 66% der Fälle.

Das Herz wurde von Kraepelin unter 56 Sektionen 11 mal entartet, 4 mal in brauner Atrophie gefunden; Fettherz wurde bei 3, Endokarditis bei 4 Fällen, Perikarditis bei 1 Fall angetroffen. Strecher sah Veränderungen des Herzens in 44,62% der Fälle. Pilez verzeichnet unter seinen 896 Autopsien braune Atrophie 58 mal, einfache Atrophie 217 mal, fettige Degeneration 104 mal; Fettherz 70 mal, Klappenfehler infolge von Endokarditis 53 mal, Myokarditis 51 mal, insgesamt also Veränderungen in 453 Fällen oder in 50,5%. Herzerkrankungen fand Lukács bei sämtlichen von ihm untersuchten Fällen. Periarteriitische Veränderung in Leber und Niere beschreibt Angiollella.

Klippel wollte eine mehr oder weniger spezifische Leberveränderung gefunden haben, die er als foie vasoparalytique bezeichnete und 9 mal unter 14 Fällen beobachten konnte. Pilez konstatierte die häufige Anwesenheit von Leberläsionen; und zwar wurden solche in 328 Fällen bemerkt (einfache und braune Atrophie und fettige Degeneration), wozu noch 8 Fälle von Lebercirrhose kommen. Histologisch hat Pilez die Leber 8 mal untersuchen können und dabei bei 5 Fällen Veränderungen im Sinne eines Umbaues beobachtet; es fanden sich zahlreiche kleinzellige Herde und zweikernige Zellen, so daß man einen andauernden Regenerationsprozeß annehmen muß, der nicht anders denn als Reaktion auf Degenerationen des Organes — vermutlich toxischen Ursprungs — aufgefaßt werden kann. Hingegen konnte Pilez die von Klippel beschriebenen Veränderungen nicht finden. Verfettung der Leber verzeichnet Alzheimer in 67,6%, Schrumpfleber in 20% der Fälle. Auch Kraepelin sah gelegentlich parenchymatöse Veränderungen der Leber. Lombardo fand außer der von Angiollella schon

erwähnten perivasculären Entzündung auch sklerotische Veränderungen; ähnlich äußert sich auch Schmiergeld.

Laignel-Lavastine und Vigouroux, sowie Marie und Dide sahen häufig Fettleber, ebenso Catola, der außerdem bei 2 Fällen interstitielle Hämorrhagien und Infiltrationen mit Lymphocyten und Plasmazellen beschrieben hat. Den letzteren Befund konnte Parhon an 2 Fällen von 5 untersuchten gleichfalls erheben. Mongeri hält die von ihm konstant gefundenen Leberläsionen für ursächlich bedeutungsvoll. Klinisch konnten Dupré und Sebilliau keine Anzeichen einer Leberinsuffizienz entdecken. Dupré stimmt aber mit Klippel hinsichtlich des histologischen Befundes überein.

Die Milz ist nach Lukácz und Pilez (25,3%) häufig atrophisch. Laignel-Lavastine sah starke Vasodilatation, wie auch Schmiergeld. Letzterer und Parhon fanden zahlreiche Hämorrhagien und Bindegewebswucherung, was auch Catola beschrieben hat.

Auch die Nieren weisen sehr häufig allerlei Läsionen auf. Atrophie derselben wurde von Pilez, Lukácz, Séguin, Kaes gefunden. Vassale fand häufig Nephritiden (die allerdings oft ascendierend durch Infektionen der abführenden Harnwege entstanden sein mögen). Fettige Degeneration fand Pilez 86 mal, atherosklerotische Schrumpfnieren 19 mal, einfache Atrophie 225 mal, zusammen demnach Nierenläsionen in 330 Fällen (19,4%). Das Vorkommen von Schrumpfnieren beobachteten auch Klippel, Dupré, Schmiergeld, Marie und Dide und Catola. Letztgenannter Autor wie auch neuerdings Parhon fanden Vasodilatation. Die Häufigkeit der Nieren- und Gefäßveränderungen dürfte wohl auch an der, wie wir eben sahen, nicht seltenen Albuminurie Schuld tragen, ebenso wie man mit großer Wahrscheinlichkeit die alimentäre Glykosurie und Lävulosurie mit den Leberveränderungen in Zusammenhang bringen kann.

Eine exakte Bewertung dieser Veränderungen wäre eigentlich nur dann möglich, wenn der Zustand der verschiedenen Organe auch bei alten Syphilitikern genau untersucht würde. Wie auf allen Gebieten, so hat sich auch hier das Interesse in den letzten Jahren immer mehr den Drüsen mit innerer Sekretion zugewandt. Bevor wir über die pathologisch-anatomischen Befunde berichten, sei erwähnt, daß Eppinger und Heß bei organischen Hirnleiden und so auch bei der progressiven Paralyse eine paradoxe Reaktion auf die von ihnen inaugurierte Prüfungsmethode des autonomen Nervensystems mit Atropin-, Pilocarpin- und Adrenalininjektionen fanden. Es wurde nämlich eine Koexistenz von erhöhtem Vagotonus und erhöhtem Sympathicotonus beobachtet. Auf die Theorie der beiden Autoren kann hier nicht näher eingegangen werden; es muß auf deren Schrift über Vagotonie verwiesen werden. (Übrigens habe ich seinerzeit eine kurze Darstellung der Eppinger-Heßschen Versuche und Hypothesen gegeben.)

Zusammenfassend sind die Läsionen der innersekretorischen Organe bei der progressiven Paralyse 1908 von Laignel-Lavastine und 1910 von Parhon behandelt worden; beide Publikationen sind aber schwer zugänglich und es dürfte daher die folgende Aufzählung nicht ganz überflüssig erscheinen.

Parhon erwähnt eine mir unzugängliche Mitteilung von Obregia über das Verhalten der Schilddrüse bei der progressiven Paralyse als eine der ersten Arbeiten über diese Frage; doch geht aus den Ausführungen des Autors nicht

hervor, was Obregia gefunden hat. Unter Obregias Leitung aber entstand 1896 eine Dissertation von Volberg, der eine kongestive Hyperämie, Infiltrationen und Extravasate, Verkleinerung sogar bis auf ein Viertel des normalen Volumens und mikroskopisch Verdickung der bindegewebigen Kapsel und der Septen sowie verschiedene Alterationen der Zellstruktur beschrieb; Volberg fand zahlreiche stark lichtbrechende Granulationen von fettiger Natur, Verminderung des Kolloids.

Amaldi fand 5 mal unter 9 Fällen Zeichen der Hypofunktion der Drüse; ähnlich äußern sich Perrin de la Touche und Dide. Hingegen bestreiten Ramadie und Marchand sowohl die Häufigkeit als die Bedeutung der beschriebenen Veränderungen.

Schmiergeld hat die Schilddrüse von 5 Paralytikern untersucht; das Organ war teils normal, teils verkleinert. Zalla beschreibt Sklerose, Laignel-Lavastine vasoparalytische Hyperämie.

Parhon hat 12 Fälle untersucht, ohne zu einem abschließenden Ergebnis zu kommen.

Die Glandulae parathyreoideae waren bei einem Falle Schmiergelds verändert (Type compact von Alquier). Parhon sah eosinophile Granulationen und Vasodilatation.

Die Gefäße der Hypophysis cerebri sind nach Vigouroux und Laignel-Lavastine bei der progressiven Paralyse erweitert. Nach Schmiergeld sind die Befunde außerordentlich inkonstant; Reichtum und Verarmung an Kolloid, Vermehrung und Verminderungen der cyanophilen Zellen, Verkleinerung und normale Größe der Drüse wurden gleicherweise beobachtet. Auch Zalla konnte keinerlei einheitliche Bilder ermitteln. Nach Parhon ist das Gewicht der Hypophyse ein normales, die Zahl der eosinophilen Zellen vermindert, die der cyanophilen vermehrt. Marie fand das Aussehen des Organes normal.

Beadle beschrieb bei einem Falle kleinzellige Infiltration in der Rinde und um die Gefäße des Markes, sowie Blutaustritte in den Nebennieren. Nach Laignel-Lavastine ist Vasodilatation der tieferen Rindenschichten ein nahezu konstanter Befund; ebenso ein besonders zahlreiches Auftreten von „Spongocyten“. Marie und Dide fanden die Nebennieren teils normal (5 Fälle), teils hyperämisch (1 Fall), teils beschreiben sie eine „zentrale Sklerose“ (3 Fälle). Levi hat 8 Fälle von progressiver Paralyse untersucht und bei diesen die Nebennieren normal gefunden; auch ein weiterer Fall mit Tuberkulose der Nebennieren scheidet aus; eine Hämorrhagie bei einem weiteren war offenbar erst sub finem entstanden. Nur bei zwei Fällen war eine Bindegewebswucherung nachweisbar; in einem bestanden außerdem herdförmige, miliare Blutungen und Nekrosen. Schmiergeld konnte über die Befunde bei 5 Fällen berichten; einmal war das Aussehen des Organes normal; bei den anderen Fällen fand sich eine Atrophie des Markes und reichliche Pigmentbildung; einmal auch Veränderungen der Rinde. Vasodilatation sah Parhon unter 9 Fällen 5 mal, 1 mal Sklerose, 1 mal mikrocellulare Herdchen in der Rinde. Zwei daraufhin untersuchte Fälle gaben positive Vulpian'sche Reaktion. Pilcz hat die Nebennieren von 13 Paralytikern und 8 anderen Geisteskranken histologisch untersucht. Er findet bei der Paralyse regelmäßig eine Verfettung der Rindenschicht, wie sie sonst nur bei schweren Kachexien beobachtet wird und durch die Todesursache nicht erklärt werden kann. Einen ähnlichen Befund konnte Pilcz unter den Kontrollfällen nur bei einer tabischen Frau erheben.

Die Ovarien sollen nach Venturi atrophisch sein. Bei einer Kranken mit vorzeitiger Menopause fanden Parhon und Goldstein die Ovarien ohne Follikel und corpora lutea. Schmiergeld beschrieb cystische Degeneration und skleroti-

sierende Atrophie bei zwei Fällen. Nach Parhon und Gheorghian ist Amenorrhöe bei Paralyse häufig. D'Abundo glaubt, daß die innere Sekretion der Ovarien die Seltenheit der Paralyse bei der Frau bedinge.

Veränderungen der Hoden haben Venturi, Marchand und Schmiergeld beschrieben; es handelt sich zumeist um sklerosierende Prozesse mit Destruktion des generativen Epithels und gelegentlicher Wucherung der Zwischensubstanz. Parhon berichtet über 5 Fälle; er fand ähnliche Verhältnisse und eine Anhäufung lipoider Stoffe in den interstitialen Zellen.

Das Pankreas zeigt nach Schmiergeld nur geringe Veränderungen (Sklerose); nach Laignel-Lavastine sind die Langerhansschen Inseln groß, die Gefäße erweitert, was Parhon nicht bestätigen kann.

Den Einfluß der Syphilis auf verschiedene innersekretorische Organe behandelt Delpy in seiner Thèse (1911); derartige Untersuchungen wären — wenn man dem Gedanken der „Umstimmung“ des Gesamtorganismus durch die Syphilis Raum geben will — in größerem Umfange sehr erwünscht.

Delpy findet, daß zu Ende der sekundären Periode zuweilen Schilddrüenschwellungen mit einem der Basedowschen Krankheit sehr ähnlichen Syndrom auftreten können; gerade diese Erscheinung scheint diesem Autor zufolge einer Tabes nicht selten vorauszugehen.

Damit wäre die Aufzählung der Arbeiten über Organveränderungen bei der progressiven Paralyse beendet. Wenn man schon zugeben muß, daß sich aus all den divergenten Daten keinerlei pathologisch-anatomisches Gesamtbild der progressiven Paralyse entwickeln läßt, so ist doch hinwiederum unverkennbar, daß zahlreiche Anzeichen für ein tatsächliches Mitergriffensein des ganzen Organismus bestehen, also die die Annahme einer Allgemeinerkrankung auch durch diese Organbefunde entschieden nahe gelegt wird.

In welcher Weise die Gehirnkrankheit und die Organveränderungen zusammenhängen, kann man derzeit nicht bestimmen. Es ist vollkommen verfrüht, irgendeine Abhängigkeit konstruieren zu wollen.

Auch sind wir nicht in der Lage zu unterscheiden, wieviel von den beschriebenen Läsionen der inneren Organe der Kachexie und dem Marasmus, in dem viele (aber nicht alle) Paralytiker sterben, zuzuschreiben ist, und wieviel auf Rechnung des Krankheitsprozesses selbst kommt. Auch inwieweit die überstandene Syphilis an der Entstehung aller dieser Veränderungen beteiligt ist, dürfte sich derzeit nicht entscheiden lassen.

Um so weniger ist es begreiflicherweise möglich, die eventuelle pathogenetische Bedeutsamkeit der einen oder der anderen Läsion oder des Zusammenwirkens mehrerer zu erkennen. Es ist auch vorderhand nicht bekannt, inwieweit eine chronische Erkrankung des Zentralnervensystems auf die Struktur und Funktion der verschiedenen Organe rückwirken kann. Ich erinnere aber daran, daß Ceni durch Verletzungen und Exstirpationen von gewissen Gehirnteilen histologisch charakterisierbare Läsionen an den Hoden (bei Hähnen) erzeugt haben will. Jedenfalls ist die Frage nicht so weit geklärt, daß sich irgendwelche

Schlüsse daraus ziehen ließen. Es sind daher auch die verschiedenen geäußerten Anschauungen über die Rolle der Leber, der innersekretorischen Organe usw. in der Pathogenese der progressiven Paralyse in den Tatsachen gar nicht begründet, und es erübrigt sich wohl, diese Hypothesen einzeln durchzusprechen.

C. Die trophischen Störungen.

Anhangsweise soll hier noch — ohne daß Vollständigkeit zu beanspruchen wäre — über einige klinische Beobachtungen berichtet werden, die gemeinhin als trophische Störungen bezeichnet werden. Es soll dabei abgesehen werden von der mehrfach — zuerst wohl von Joffroy — beschriebenen Entwicklungshemmung bei juveniler Paralyse: Persistenz der Epiphysenfugen, körperliches Zurückbleiben usw., weil ähnliche Bilder bei Heredosyphilis auch ohne das Hinzutreten der Paralyse beobachtet werden.

Zu den trophischen Störungen zählt zunächst die schon erwähnte Knochenbrüchigkeit bei Paralyse und bei Tabes. Hierüber die Literatur, die ohnehin mehrweniger nur Kasuistik enthält, aufzuführen, dürfte wohl nicht notwendig sein. Ebenso bedarf es nur eines Hinweises auf die Arthropathien bei Paralyse und Tabes.

Ferner werden Hauterkrankungen verschiedener Art beschrieben: Herpetiforme Eruptionen, echter Herpes zoster (der wohl auf entzündlichen Prozessen in den Spinalganglien beruhen dürfte), bullöse Ablösungen der Epidermis u. a. m. Es ist, da genaue dermatologische Untersuchungen nicht vorliegen und auch, soweit mir bekannt, keinerlei histologische Befunde erhoben worden sind, sehr schwer zu zeigen, wann es sich bei diesen Beobachtungen um echte Dermatosen, wann um akzidentelle Läsionen und wann um wahre trophische Störungen gehandelt hat.

Endlich sind noch zu nennen: Ausfall der Zähne, Haare und Nägel, Veränderungen der letzteren und das Mal perforant.

Für die Hypothese der Allgemeinerkrankung hätten derlei, selbst sichergestellte Befunde, ohnehin keine Bedeutung. Vielmehr könnten sie der Lehre von dem Einflusse des erkrankten Zentralnervensystems auf den Gesamtorganismus als Stütze dienen, welche Auffassung ja der erstgenannten Theorie keineswegs widerspricht. Denn es können sehr wohl beide Arten der Abhängigkeit — wie höchst wahrscheinlich — nebeneinander bestehen.

III. Plan und Methodik der Versuche.

Wie aus der vorstehenden Übersicht über die Literatur des Stoffwechsels bei der progressiven Paralyse hervorgeht, zeigen sich wohl hier und da Andeutungen, die auf tiefgreifende Veränderungen hin-

weisen; doch sind wir weit von einer detaillierten Kenntnis dieser Störungen entfernt und können ein allgemeineres Verständnis von deren Wesen und ihrer Beziehung zu dem Krankheitsbilde einstweilen überhaupt nicht erhoffen.

Es schien mir daher angebracht, möglichst umfangreiche Stoffwechselversuche an Paralytikern vorzunehmen, um zunächst Klarheit darüber zu erlangen, ob sich konstante und charakterisierbare Alterationen des Chemismus würden auffinden lassen.

Dementsprechend beanspruchen die im nachstehenden mitzuteilenden Untersuchungen, wie ich schon hier ausdrücklich betonen will, durchaus nicht, eine der progressiven Paralyse eigentümliche oder gar eine den Krankheitsprozeß bildende oder erklärende Stoffwechselerkrankung aufzudecken. Es handelt sich vielmehr einzig und allein um die Beantwortung der Frage: Ist bei der progressiven Paralyse der Stoffwechsel überhaupt gestört?

Ich habe daher auch von allen Komplikationen der Versuche, wie Einführung verschiedener Nahrung, körperfremder Substanzen, Einschaltung von Inanitionsperioden usw. vollkommen abgesehen. Derartige Untersuchungen sind höchst wertvoll und geeignet, uns weitere interessante und aufklärende Resultate zu liefern; sie vermögen dies aber nur dann, wenn sie sich auf die Kenntnis des Stoffwechsels ohne derartige komplizierende Einflüsse stützen können.

Darum habe ich mich auch gar nicht bemüht, den Stoffwechsel des paralytischen Anfalles zu untersuchen. Wenn auch zweifellos der Anfall eine wesentliche Erscheinung des Krankheitsprozesses ist und daher vielleicht der Stoffwechsel in einer Anfallsperiode besondere Abweichungen aufweisen könnte, so ist anderseits zu bedenken, daß mit dem Krampfanfall vielerlei Veränderungen gesetzt werden können, die die eigentlich der Krankheit angehörenden zu verdecken imstande sein möchten. Insbesondere gilt dies von der postparoxysmalen Periode.

Alle diese Erwägungen haben mich veranlaßt, meine Aufmerksamkeit dem Stoffwechsel der möglichst unkomplizierten Phasen der progressiven Paralyse zuzuwenden. Ich habe daher auch nicht besonders auffallende Zustandsbilder untersucht, sondern meine Versuchspersonen tunlichst unter den Kranken, die in keiner Weise vom Typus der Mehrheit abwichen, ausgewählt. Eine Ausnahme macht vielleicht der Fall IV; doch scheint mir derselbe, wie man der weiter unten mitgeteilten Krankengeschichte entnehmen kann, eigentlich nur recht häufige Erscheinungen in gesteigertem Maße darzubieten.

Hingegen war ich bemüht, den Stoffwechsel der Kranken in möglichstster Vollständigkeit zu untersuchen. Es wurden daher folgende Bestimmungen vorgenommen: Gesamtstickstoff des Harnes und Kotes, Harnstoff, Ammoniak, Aminostickstoff, Harnsäure und Purinbasen des

Harnes und (manchmal) Purinstoffe der Faeces, Phosphorsäure und organisch gebundener Phosphor des Harnes, Schwefelsäure und Gesamtschwefel, Indikan, Glykuronsäure, Kreatin und Kreatinin; ferner wurden einigemal die Oxyproteinsäurefraktion, der Ätherextrakt des Stuhles und die darin enthaltene Phosphorsäure und die Phenole des Harnes bestimmt.

Einige Versuche wurden außerdem über den Cholesterin- und Phosphatidgehalt des Blutes und dessen Reststickstoff angestellt.

Eine Untersuchung, über die in einem besonderen Abschnitte berichtet werden soll, befaßte sich mit den basischen Verbindungen des Harnes; es wurden die mit Phosphorwolframsäure fällbaren Basen genauer studiert. Für die Durchführung dieser Versuche wurden mir die Mittel von der Kgl. Bayerischen Akademie der Wissenschaften zur Verfügung gestellt; nur dadurch war es möglich, die für die genauere qualitative und quantitative Untersuchung notwendigen Mengen an Phosphorwolframsäure, Silbernitrat, Platin- und Goldchlorid zu beschaffen. Ich möchte es nicht unterlassen, auch an dieser Stelle der Königlichen Akademie und ihrem Präsidium für die mir zuteil gewordene Unterstützung ergebenst zu danken.

Die Versuchspersonen wurden durchwegs mit purin- und kreatinfreier Kost ernährt (Milch, Reis, Mehl, Butter, Eier, Zucker). Zum Studium des exogenen Purinstoffwechsels wurden 10 g Natrium nucleinicum (Merck) zugelegt; das Präparat wurde morgens, in Milch gelöst, verabfolgt.

Das Körpergewicht wurde täglich vor dem Frühstück und nach dem morgendlichen Harnlassen bestimmt. Die nebst der vorgeschrittenen Kost zugeführten Flüssigkeitsmengen wurden genau gemessen. Die Abgrenzung des Harnes geschah um 6 Uhr morgens.

Die Harnportionen wurden stets frisch gelassen in den Eisschrank gebracht und erst am Morgen des folgenden Tages mit Beginn der Analyse vereinigt. Kauffmann hat es vorgezogen, die Harnen unter Zusatz konservierender Substanzen (Thymol, Chloroform) bei Zimmertemperatur aufzubewahren. Er meint, daß bei dem längeren Stehen im Eisschranke aus konzentrierten Harnen Harnsäure sich an den Gefäßwänden ausscheide, die so der Bestimmung entgehe. Diesem Übelstande ist aber leicht dadurch abzuhelpen, daß man die Gefäße mit etwas erwärmtem Harn auswäscht. Der Stuhl wurde mittels Kohle oder Karmin abgegrenzt. Zur Bestimmung der einzelnen Stoffe kamen folgende Methoden zur Anwendung.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt, und zwar in der Milch, dem Reis usw., der Nahrung und im Stuhle unter Zusatz von Quecksilber, im Harn — in 5 ccm — unter Zusatz von Kupfer- und Kaliumsulfat. Bei Anwendung von Quecksilber wurde zur Destillation

nach dem Vorschlage von Neuberg xanthogensaures Kalium zugeben. Titriert wurde — wie überhaupt — mit $\frac{1}{10}$ n-Natronlauge. Alle Bestimmungen wurden, wenn nicht ausdrücklich das Gegenteil bemerkt ist, doppelt ausgeführt.

Der Harnstoff wurde teils nach Mörner - Sjöquist (Modifikation nach Folin), teils nach Pflüger - Bleibtreu in 50 ccm des Harnes bestimmt. Beide Methoden ergaben, wie viele Parallelversuche lehrten, gut übereinstimmende Werte; Spieß hat mit der Phosphorwolframsäurefällung nach Pflüger - Bleibtreu bekanntlich etwas niedrigere Zahlen als nach Mörner - Sjöquist gefunden; die Differenz soll 0,09 bis 0,19% betragen; ein Unterschied also, der kaum ins Gewicht fällt. In Parallelversuchen, die ich angestellt habe, fand ich die durchschnittliche Differenz 0,1%, niemals eine über 0,15%. Der Grund, warum ich schließlich der Pflüger - Bleibtreu - Schöndorffschen Methode den Vorzug gegeben habe, liegt darin, daß sich bei den Harnen der Paralytiker eine Vermehrung der mit Phosphorwolframsäure fällbaren Stickstofffraktion ergeben hatte. Da von vornherein die Möglichkeit nicht auszuschließen war, daß manche dieser fällbaren Substanzen in Alkohol-äther löslich sein könnten, schien mir die Methode nach Mörner - Sjöquist weniger empfehlenswert. Bei der Bestimmung des Ammoniaks und des Aminostickstoffes folgte ich im wesentlichen den Angaben von Frey und Gigon. Das Ammoniak wird nach dem Vorgange von Spiro u. a. aus dem alkalisch gemachten Harn mittels eines kräftigen Luftstromes ausgetrieben. Es wurden je 50 ccm Harn mit 1,5 g Barythydrat versetzt und durch längere Zeit (mindestens 6 Stunden) Luft hindurchgesaugt. Wenn ich nicht mit Fuchs übereinstimme, der noch nach 6 und 8 Stunden eine Zunahme des übergetriebenen Ammoniaks bei weiterer Durchlüftung zu finden angibt, so kann ich andererseits auch nicht der Behauptung von Frey und Gigon beipflichten, daß schon nach 2 Stunden das Ammoniak quantitativ entfernt sei. Versuche, die ich und die Herr Kempner in dem Laboratorium der Klinik angestellt haben, zeigten, daß nach 4—5 Stunden die Übertreibung des Ammoniaks beendet ist. Vorsichtshalber wurde der Versuch stets über 6 Stunden ausgedehnt. Die Formoltitration geschah genau nach Frey und Gigon. Daß durch die längerdauernde Einwirkung des Bariumhydroxyds das Resultat nicht beeinflußt wird, wurde durch besondere Versuche, die sich über 12 und 24 Stunden erstreckten, festgestellt.

Die Harnsäure und die Purinbasen wurden nach Krüger - Schmid bestimmt. Es wurden dazu bei einer 1600 ccm übersteigenden Tagesmenge des Harnes 400 ccm, sonst der 4. Teil der Tagesmenge benützt. Die Harnsäure wurde nach Kjeldahl bestimmt, die Purinbasen als Kupferoxydulverbindungen gefällt. Es empfiehlt sich meiner Erfahrung nach, den ersten Kupferniederschlag erst nach dem Erkalten zu filtrieren

und zum Zurückspritzen in den Kolben möglichst heißes Wasser zu verwenden. Die Methode gibt konstante und, wie auch J. Hefter bestätigt, verlässliche Werte. Die Purinbasen machen nach Brugsch und Schittenhelm sowie Frank und Schittenhelm 7,07—11,56% des Gesamtpurinstickstoffes aus. Diese Zahlen beziehen sich auf die endogenen Purine. Bei zwei körperlich und geistig Gesunden (Untersuchungsgefangenen) erhob ich folgende Werte für die endogenen Purine:

Harnsäure-N	Purinbasen-		
	N	% des Ges.-Purin-N	Ges.-Purin-N
1. 0,1085	0,0067	7,42%	0,1172
2. 0,0937	0,0106	10,33%	0,1045

Diese Werte stehen mit denen der genannten Autoren in guter Übereinstimmung, so daß man wohl die Methode von Krüger - Schmid als die geeignetste ansehen darf. Die Purinbasen des Stuhles wurden nach Aufschließung mit Schwefelsäure, Enteiweißung mit Essigsäure unter Zusatz von Oxalsäure mit Kupfersulfat und Natriumbisulfid gefällt (Krüger - Schittenhelm). Den Angaben der Autoren zufolge werden täglich etwa 0,05—0,2 g Basenstickstoffe ausgeschieden. Da die Werte bei den Kranken nicht anders ausfielen, so habe ich keine Normalversuche angestellt.

Das Kreatinin und Kreatin wurden colorimetrisch im Autenrieth-Königsbergerschen Colorimeter bestimmt. Die genaue Beschreibung der Methode findet sich bei Autenrieth und Müller. Das Colorimeter wurde mittels einer Lösung von Kreatinin - Merck (bei 110° zur Gewichtskonstanz getrocknet) geeicht.

Die Phosphorsäure wurde in üblicher Weise mit Uranacetat titriert. Der Gesamtphosphor wurde nach A. Neumann bestimmt, d. h. es wurden 20—25 ccm Harn mit Schwefelsäure und Ammoniumnitrat versetzt und die entstandene Phosphorsäure mit Uran titriert. (Eine genaue Beschreibung siehe bei S. Fränkel in Neubergs Sammelwerk: Der Harn, S. 145.)

Die anorganisch gebundene und die Ätherschwefelsäure wurden in bekannter Weise mit Chlorbarium direkt und nach Aufschließen mit Salzsäure am Wasserbad gefällt. Der Gesamtschwefel wurde teils durch Veraschen mit rauchender Salpetersäure, teils mit Natriumsuperoxyd nach Abderhalden - Pringsheim als Schwefelsäure bestimmt.

Ich möchte hier auf eine bequeme und meiner Erfahrung nach verlässliche titrimetrische Methode zur Bestimmung der drei Schwefelfractionen aufmerksam machen, die von E. Freund herrührt und von S. Fränkel (l. c. S. 143) mitgeteilt wird.

Man versetzt 25 ccm Harn mit 8 Tropfen einer 1 proz. wässrigen Lösung von alizarinsulfonsaurem Natron, titriert mit $\frac{1}{4}$ n-Salzsäure bis zum Auftreten einer Orangefärbung und versetzt mit $\frac{1}{10}$ des Volums 5 proz. Essigsäure, worauf

die Farbe wieder in Gelb umschlägt. Nunmehr titriert man mit einer Lösung von Bariumacetat bis zu neuerlicher Rotfärbung; die Lösung enthält 12,74 g im Liter; es entspricht 1 ccm 0,004 g SO_3 . Durch Entnahme einer Probe, die man mit einem weiteren Tropfen der Bariumacetatlösung versetzt, überzeugt man sich, daß die Rotfärbung nicht mehr zunimmt. Schließlich filtriert man 5 ccm ab und versetzt eine Hälfte des Filtrates mit einigen Tropfen der essigsäuren Barytlösung, die andere mit einigen Tropfen einer 0,1 proz. Lösung von Natriumsulfat; hierdurch erfährt man, ob alle Sulfate gefällt sind oder ob Bariumacetat im Überschuß vorhanden ist. Die verbrauchte Menge von Bariumacetat gestattet die Berechnung des Sulfatschwefels.

50 ccm Harn werden mit 5 ccm 20 proz. Salzsäure am Wasserbade auf ein Fünftel des Volumens eingeeengt, mit 8 Tropfen einer 10 proz. Tanninlösung entfärbt¹⁾, mit reiner Kalilauge neutralisiert, filtriert, auf 100 ccm aufgefüllt. In der Hälfte des Filtrates wird unter Zusatz von 8 Tropfen der Lösung von alizarinsulfonsäurem Natrium die Bestimmung wie oben ausgeführt. Durch Subtraktion des ersten Wertes von dem nunmehr erhaltenen erfährt man die Menge der Ätherschwefelsäure. Weitere 50 ccm Harn werden mit je 10 ccm einer 20 proz. Lösung von Natriumcarbonat und von Ammoniumnitrat versetzt und verascht, der Rückstand in Salzsäure und Wasser gelöst, mit 16 Tropfen der Indikatorlösung versetzt und nach Neutralisieren mit Natriumcarbonat auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt, worauf in einem aliquoten Teil die Titration vorgenommen wird. Die drei Bestimmungen ergeben also den Sulfatschwefel, den Sulfat- und Ätherschwefelsäureschwefel und den Gesamtschwefel.

Bei einiger Übung gibt die Methode sehr gut übereinstimmende Resultate und erlaubt ein schnelleres Arbeiten als die gewichtsanalytischen Bestimmungsmethoden. Über die Brauchbarkeit der Freund-schen Methode mögen folgende Zahlen orientieren; die Werte sind als SO_3 und für die Tagesmenge berechnet:

Gesamtschwefel		Sulfatschwefelsäure		Ätherschwefelsäure	
nach Freund	nach Schulz-Konschegg	nach Freund	gewichts-analytisch	nach Freund	nach Salkowski
2,532	2,530	2,035	2,033	0,256	0,255

Die Werte stimmen demnach sehr gut überein. Allerdings bedarf es größerer Übung, um diese Genauigkeit zu erzielen. Das Indikan wurde mit Kaliumpermanganat nach dem Vorgange von Wang-Maillard als Indigo titriert. Bekanntlich gibt diese Methode keine sehr befriedigenden Resultate. Die colorimetrischen Methoden, insbesondere die jüngst von Autenrieth und Funk angegebene, scheinen zuverlässiger zu sein. Immerhin dürften die Ergebnisse der Titration hinlänglich genau sein, da es sich zumindest bei der gegenwärtigen Untersuchung nicht um die Frage der Indikanbildung handelt. Parallelbestimmungen geben übrigens ganz gute Übereinstimmung (Fehler von 1,5—2%).

Die Phenole wurden nach Kossler und Penny (Modifikation von Neuberg) destilliert und mit Jod titriert. Einige Versuche ergaben keinen wesentlichen Vorteil der Mossler'schen Versuchsanordnung.

Die Oxyproteinsäuren wurden nach Salomon und Saxl bestimmt.

¹⁾ Bei phenolreichen Harnen benötigt man etwas mehr Gerbsäure.

Die Glykuronsäure läßt sich ziemlich genau nach dem Ausfalle der Tollensschen Naphthoresorcin-Salzsäurereaktion abschätzen; wo es angängig war, habe ich aber die Destillation derselben und Bestimmung des Furfurol-Phloroglucids vorgezogen. Die Methode und der Apparat sind bei C. Tollens genau beschrieben und abgebildet.

In parenthesi möchte ich hier bemerken, daß es mir niemals gelungen ist, mit Hilfe der von C. Neuberg angegebenen Methode zur Überführung der Glykuronsäure in Zuckersäure durch Oxydation mittels Broms brauchbare Resultate zu erzielen. Woran dies liegen mag, kann ich nicht entscheiden.

Abgesehen von den aufgezählten quantitativen Untersuchungen wurden selbstverständlich eine Reihe qualitativer Proben vorgenommen. Auf Eiweiß wurde nicht nur mit der üblichen Kochprobe und Essigsäure-Ferrocyankaliumreaktion geprüft, sondern stets auch die Fällungsprobe mit Spieglerischem Reagens angestellt; zum Zuckernachweis diente die Fehlingsche Probe und der Versuch der Darstellung des Phenylglukosazons.

Besondere Aufmerksamkeit war mit Rücksicht auf die Befunde Kauffmanns dem Nachweise von Aceton und Acetessigsäure zuzuwenden. Neben der gebräuchlichen Legalschen Probe bediente ich mich zum Acetonnachweise der Reaktion mit Salicylaldehyd und Kaliumhydroxyd nach Frommer; diese Reaktion zeigt nach ihrem Entdecker noch mit 0,001 mg Aceton in 8 ccm Harn, nach Behrisch noch bei einem Acetongehalt von 0,001% deutliche Resultate. Auch Embden (Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden) hebt die Empfindlichkeit der Reaktion hervor.

Jedenfalls beweist der negative Ausfall der Reaktion, daß irgend beträchtliche Mengen an Aceton nicht vorhanden sein können. Man versetzt 10 ccm Harn mit 1 g festem Ätzkali und 10 Tropfen einer alkoholischen Lösung von Salicylaldehyd und wärmt auf 70° an; bei Anwesenheit von Aceton entsteht an der Berührungsstelle beider Schichten ein purpurroter Ring. In zweifelhaften Fällen empfiehlt es sich, eine kleine Menge Harn abzudestillieren und im Destillat die Probe zu wiederholen.

In jedem Harn wurde der Ausfall der Diazoreaktion und der Ehrlichschen Aldehydprobe (p-Dimethylaminobenzaldehyd) sowie der Urobilinreaktion festgestellt.

Nun ist es natürlich, daß die oben aufgezählten Bestimmungen und Reaktionen noch lange nicht einen vollständigen Stoffwechselversuch darstellen. Es ist aber einem einzelnen Arbeiter nicht möglich, alle Untersuchungen gleichzeitig durchzuführen.

Mit Absicht habe ich Aciditätsbestimmungen des Harnes unterlassen, weil die einfachen Methoden doch recht unsichere Ergebnisse liefern

und die exakten, von denen die Indikatorenmethode Friedenthals zunächst in Betracht kommen dürfte, besondere Übung und mehr Zeit beanspruchen, als neben den anderen Analysen mir zu Gebote stand.

Da ich meine Untersuchungen fortzusetzen hoffe, sollen die verschiedenen Lücken nach und nach ausgefüllt werden.

Einige Bestimmungen, die nicht bei allen Versuchen vorgenommen wurden, sind hier nicht aufgezählt worden, sondern sollen später bei Darstellung der Versuchsergebnisse angeführt werden; dies gilt insbesondere von der Untersuchung des Blutes.

Über einige Bestimmungen des Aminostickstoffes berichtet Kemper; die Ausscheidung der flüchtigen Fettsäuren und deren Verhalten bei Verfütterung im Paralytikerorganismus bildeten den Gegenstand der II. Mitteilung dieser Reihe.

Schließlich sind einige Worte notwendig über die gewählte Darstellung der Versuchsergebnisse.

Da ich einerseits, wie schon bemerkt, ganz „gewöhnliche“ Fälle zu meinen Versuchspersonen genommen habe, glaube ich von einer ausführlichen Wiedergabe der Krankengeschichte absehen zu können; andererseits liegt es mir auch ferne, jetzt schon zwischen etwaigen Schwankungen der Stoffwechselvorgänge und den Veränderungen im Zustandsbilde der Kranken irgendeinen Zusammenhang ableiten zu wollen. Ich glaube, es ist durchaus verfrüht, eine gelegentliche bedeutendere Abweichung von der Norm — etwa eine Verminderung der Harnstoffausscheidung — mit dem Hinweis auf Erregung, Angst oder Depression erklären zu wollen. Ich habe durchaus den Eindruck, als ob derartige Zusammenhänge in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mehr oder weniger willkürlich konstruiert seien; wenigstens habe ich die Erfahrung gemacht, daß man bei einigem guten Willen für jede Abweichung auf dem Gebiete des Stoffwechsels irgendeine Änderung im Zustandsbilde verantwortlich machen kann; daß aber auch auf der anderen Seite, wenn man darauf achtet, anscheinend ganz gleichartige Schwankungen des klinischen Bildes auftreten können, ohne daß parallele Verschiebungen der chemischen Vorgänge zu entdecken wären.

Nur dort, wo es sich um besondere dauernde Zustände handelt oder das Gesamtbild eine wesentliche Änderung aufwies, soll dies vermerkt werden.

Einige Wiederholungen werden sich nicht vermeiden lassen. Es wird notwendig sein, in dem zusammenfassenden Abschnitte das oder jenes, das schon bei den einzelnen Stoffwechselversuchen gesagt wurde, noch einmal zur Sprache zu bringen.

In der Darstellung des einzelnen Versuches habe ich vorgezogen, nicht die einzelnen Tage zu analysieren, sondern die Einzelgebiete des Stoffwechsels. Der Gang der verschiedenen Ausscheidungen ist in Kur-

ven so weit als tunlich graphisch dargestellt. Erst der Gesamtüberblick über den Versuch wird dann zeigen, ob vielleicht vorhandene Abweichungen auf den einzelnen Gebieten miteinander zusammenhängen und parallel gehen.

Diesen Überblick der wechselseitigen Abhängigkeiten sollen die am Schlusse beigegebenen synoptischen Tabellen erleichtern; ich habe in denselben die gesamten Resultate in absoluten und prozentualen Werten eingetragen. Ich veröffentliche diese Tabellen, weil es mir erwünscht zu sein scheint, daß jeder Nachprüfer die nackten Zahlen ohne die von mir gegebene Deutung vor Augen haben kann.

IV. Versuchsprotokolle.

A. Stoffwechselversuche.

Versuch 1.

Die Versuchsperson war ein 46 Jahre alter, an progressiver Paralyse erkrankter Mann. Die Diagnose war klinisch und serologisch sicher gestellt. Weder der körperliche, noch der psychische Befund bieten irgendwelche Besonderheiten. Der Kranke hat vor 17 Jahren Lues akquiriert; die Psychose war nach Aussage der Ehefrau erst kurz vor der Aufnahme manifest geworden, klinisch aber sehr ausgeprägt.

Nach einer dreitägigen Vorperiode begann der Stoffwechselversuch am 18. Mai 1911.

Der Kranke wog zu Beginn des Versuches 73,2 kg; er war vollkommen ruhig und lag andauernd zu Bett. Nach der üblichen Berechnung waren ihm demnach, um eine genügende Ernährung zu gewährleisten, 30 Calorien und etwa 1,5 g Eiweiß oder 0,2 g Stickstoff pro Kilogramm Körpergewicht zu verabfolgen. Die von dem Kranken willig genommene Kost hatte folgende Zusammensetzung:

		g Stickstoff	Calorien
Milch	ccm 2225	11,80	1256,5
Eier	g 90	0,18	150,0
Reis	g 40	0,40	142,8
Butter	g 40	—	216,0
Zucker	g 40	—	40,0
Weißbrot	g 200	2,20	530,0
Mehl	g 40	0,64	142,8
Zusammen		15,22	2478,1

Es ist also sowohl die Calorienzahl wie die Stickstoffzufuhr reichlich bemessen; der Kranke hatte an den Vortagen durchschnittlich 15—16 g Stickstoff mit dem Harne ausgeschieden, welcher Wert der Berechnung zugrunde gelegt war. Es war mir darum zu tun, irgendwelche starke Änderungen der Stickstoffzufuhr zu vermeiden.

Die folgende Tabelle I orientiert nun über den Verlauf der Stickstoffausscheidung, den Gang des Körpergewichtes, die Menge und das spezifische Gewicht des Harnes, sowie über die außer der vorgeschriebenen Kost aufgenommenen Flüssigkeitsquanten.

Tabelle I.

Ver- suchs- tag	Körper- gewicht	Harn- menge	Spezi- fisches Gewicht	Aufge- nommene Flüssig- keit	Harn- stickstoff	Kot- stickstoff	Gesamt- stickstoff	Stick- stoff- zufuhr	Stick- stoff- bilanz
Vorperiode.									
1	73,4	1510	1,015	750	14,0790	1,4021	15,4811	15,22	—0,26
2	73,3	1100	1,021	650	15,4164	1,4021	16,8185	15,22	—1,59
3	73,0	1310	1,018	750	18,1383	1,4021	19,5404	15,22	—4,32
4	73,7	1200	1,017	850	18,5497	1,4021	19,9518	15,22	—4,73
5	73,7	—	—	750	—	1,4021	—	15,22	—
6	73,8	1530	1,015	750	16,5969	1,3965	17,9934	15,22	—2,77
7	73,7	1285	1,017	500	15,7253	1,3965	17,1218	15,22	—1,90
Mittel	73,5	1322	1,018	715	16,4176	1,4005	17,8181	15,22	—2,60
Nucleinperiode.									
8	73,6	1270	1,017	1450	22,3176	1,5021	23,7141	16,57	—7,14
9	74,3	1560	1,015	600	18,5360	1,5021	20,0381	15,22	—4,82
10	74,3	2000	1,012	750	15,6032	1,5021	17,1053	15,22	—1,89
Mittel	74,0	1610	1,015	933	18,8189	1,5021	20,3210	15,67	—4,65
Nachperiode.									
11	74,3	1490	1,015	750	15,7500	1,5021	17,2521	15,22	—2,03
12	73,7	1250	1,017	750	16,4010	1,5021	17,9031	15,22	—2,68
13	74,0	1100	1,021	800	16,4212	1,4103	17,8315	15,22	—2,61
14	74,6	1160	1,021	800	17,8945	1,4103	18,3048	15,22	—3,08
15	75,0	1550	1,015	900	17,9365	1,4103	19,3468	15,22	—4,12
Mittel	74,3	1310	1,019	800	16,8806	1,4470	18,1272	15,22	—2,90
Mittel	73,4	1360	1,017	790	17,0953	1,4363	18,4215	15,31	—3,11

In dieser Tabelle sind die nucleinfreien Perioden als Vor- und Nachperiode von der Nucleinperiode geschieden. Wiewohl nur an einem Tage Nucleinsäure der Kost zugelegt wurde, war es notwendig, infolge der weiter unten zu besprechenden Erscheinungen und insbesondere der Verzögerung der exogenen Purinausfuhr die Nucleinwirkung auf drei Tage zu veranschlagen. In der untersten Horizontalreihe erscheinen die Durchschnittswerte für den ganzen Versuch.

Die graphische Darstellung der in obenstehender Tabelle verzeichneten Verhältnisse findet sich weiter unten als Fig. 1.

Das Natrium nucleinicum enthält, wie mir die chemische Fabrik E. Merck in Darmstadt auf Grund neuerlicher Analysen mitteilte, 13,5% Stickstoff und

7,5% Phosphor. Eine von mir ausgeführte Analyse ergab für den Stickstoffgehalt 13,48% (nach Kjeldahl bestimmt).

0,1236 g Substanz verbrauchen 11,9 ccm $\frac{1}{10}$ N-Säure, entsprechend 0,01666 g Stickstoff.

Eine Zulage von 10 g nucleinsaurem Natrium bedeutet demnach eine solche von 1,348 g Stickstoff.

Schon ein Blick auf die Tabelle und noch deutlicher einer auf die Kurven der Fig. 1 lehrt, daß die Stickstoffausscheidung ganz ungleichmäßig erfolgt. Die Resorption der stickstoffhaltigen Nahrungsbestandteile ist eine gute, wie sich aus dem Stickstoffgehalte des Kotes ergibt, der — vollkommen der schlackenarmen Nahrung entsprechend — niedrig ist. Das Mittel beträgt 1,4363 g Stickstoff in 24 Stunden und wesentliche Abweichungen von diesem Durchschnittswerte sind nicht zu verzeichnen.

Sämtliche Unregelmäßigkeiten der Gesamtstickstoffausscheidung fallen demnach dem mit dem Harne ausgeschiedenen Anteil zur Last. Sehen wir einstweilen von der auf die Zulage der 10 g nucleinsaures Natrium folgenden und übrigens durch deren Stickstoffgehalt nicht gedeckten Steigerung der Stickstoffausfuhr am 8. und 9. Versuchstage ab und auch von der relativ niedrigeren Stickstoffzahl des 10. Tages, so ergibt sich, daß die Stickstoffausscheidung zwischen 15,4811 und 19,9518 g, der Harnstickstoff zwischen 14,0790 und 18,5497 g schwankt, ein Verhalten, das von dem normalen vollkommen abweicht.

Es geht nicht an, den niedrigen Stickstoffwert des 1. Versuchstages auf eine noch ungenügende Anpassung an die Kost des Versuches aufzufassen, weil, wie bemerkt, die gewöhnlich von dem Kranken genossene Kost keineswegs stickstoffarm war. Auch zeigte sich in den 3 Tagen des Vorversuches kein gleichmäßiges Absinken der Stickstoffausscheidung; es wurde zwar nur der Harn untersucht, doch darf man diesen wohl nach den Ergebnissen des Hauptversuches als maßgebend ansehen.

Somit begegnen wir Schwankungen der Gesamtstickstoffausfuhr, welche sich um 2,7175 g nach unten und um 1,9932 nach oben von dem Mittelwerte¹⁾ entfernen; für den Harnstickstoff betragen die Abweichungen vom Mittelwerte 2,5499 bzw. 1,9208.

Ein Zusammenhang zwischen Stickstoffausscheidung und Harnmenge läßt sich nicht finden; wie man aus Fig. 1 sieht, laufen die beiden Kurven durchaus nicht parallel.

Die Harnmenge zeigt übrigens auch allerlei Schwankungen, die nicht unmittelbar mit Verschiedenheiten der Flüssigkeitsaufnahme zusammenzuhängen scheinen. Ob man den Umstand, daß auf die größte Flüssigkeitsaufnahme von 1450 ccm erst 2 Tage später eine Steigerung der Harnmenge auf 2000 ccm auftritt, aus einer Retention von Wasser

¹⁾ Dem Mittelwerte; nämlich der beiden nucleinfreien Perioden, der 17,9586 und 16,6289 beträgt.

erklären kann, scheint deshalb nicht ganz sicher, weil diese Erscheinung sich in der Periode der Nucleinwirkung abspielt, die mit allerlei verschiedenartigen Einflüssen vergesellschaftet ist; darüber später. Für die Annahme einer einfachen Retention läßt sich geltend machen, daß an dem Tage zwischen der maximalen Flüssigkeitszufuhr und -abgabe das Körpergewicht den höchsten Stand erreicht und darauf wieder absinkt.

Im Laufe des Versuches zeigt sich eine allmähliche Zunahme des Körpergewichtes, mit der die Tatsache nicht im Einklange steht, daß die Stickstoffbilanz der ganzen Versuchsperiode negativ ist; die Differenz zwischen der mittleren Ausfuhr und der eingeführten Stickstoffmenge beträgt 3,11 g täglich. Der tägliche Stickstoffverlust wird geringer, wenn man die 2 Tage der Nucleinsäurewirkung ausschaltet; er beträgt dann nur mehr 2,49 g, immerhin eine beträchtliche Menge. Der Gesamtstickstoffverlust in der 14tägigen Versuchsperiode macht 42,98 g aus.

Es fragt sich nun, ob wir für diese Gegensätzlichkeit von Stickstoffbilanz und Körpergewicht eine Erklärung finden können. Kauffmann hat, wie wir in dem 2. Abschnitt sahen, besonders auf den Einfluß der Wasserretention auf das Körpergewicht der Paralytiker aufmerksam gemacht. Es ist also zu versuchen, ob nicht auch in unserem Falle aus dem Verhalten der Wasseraufnahme und -abgabe der Gang der Körpergewichtskurve verständlich werden könnte.

Nun kennen wir ja die Wasserabgabe nicht vollständig, denn es entgeht uns einmal die mit der Atemluft ausgeatmete Menge und zweitens die in den Fäkalien, dem Schweiß und sonstigen Sekreten enthaltene. Allerdings wissen wir auch nicht, wieviel Wasser außer dem als solches oder als Milch getrunken in den Speisen enthalten war; doch dürfte dies nicht sehr ins Gewicht fallen, insbesondere da wasserreiche Nahrungsmittel (Fleisch, Gemüse) nicht verabreicht wurden.

Betrachten wir zunächst die Gesamtwasserzufuhr, soweit wir sie kennen; sie beträgt 44 275 ccm. Die Gesamtharnmenge beträgt 19 012 ccm; es übertrifft also die Zufuhr die Ausfuhr um 25 443 ccm; die tägliche Differenz zugunsten der Zufuhr beträgt 1817 ccm.

Der Stuhl des Kranken war sehr konsistent; Schweißausbrüche wurden nicht beobachtet. Wir dürfen also wohl diese Teile der Wasserabgabe mit Rücksicht auf die in den übrigen Nahrungsmitteln enthaltenen Wassermengen vernachlässigen. (Die in der Tagesmenge der Faeces enthaltene Wassermenge erreichte niemals 100 ccm, die gewiß durch die in den Speisen enthaltenen gedeckt wird.)

Es verbleibt also einzig und allein die Wasserabgabe mit der Atemluft. Nach Rubner gibt ein etwa 70 kg schwerer Mann bei körperlicher Ruhe stündlich 42 g Wasser ab, also in 24 Stunden 1008 g. Die Bedingungen — Körpergewicht und Ruhe — treffen für unsere Versuchs-

person zu. Nehmen wir also an, daß 1008 ccm ausgeatmet werden, so verbleibt für jeden Tag ein Rest von 809 ccm Wasser, für die ganze 14tägige Versuchsperiode also eine Menge von 11 326 ccm.

Soviel Wasser ist nun offenbar nicht retiniert worden; wahrscheinlich war die Wasserabgabe durch die Lungen eine höhere. Diese Berechnung zeigt aber trotz ihrer Ungenauigkeit, daß die Körpergewichtszunahme wohl anstandslos aus einer Wasserretention erklärt werden darf.

Wir haben also in dieser Versuchsperiode eine Koinzidenz von

Fig. 1.

Wasserretention und Stickstoffabgabe anzunehmen. Ähnliche Verhältnisse werden bekanntlich beim Fieber beobachtet.

Eine weitere Erörterung dieser Verhältnisse soll hier unterbleiben. Wir wollen uns hier allein mit der Registrierung der Tatsachen begnügen und über dieselben nur so viel sagen, als zur Klarstellung dienlich ist. Am Schlusse der Besprechung der einzelnen Versuche sollen die Ergebnisse zusammengefaßt werden, deren Kritik und Deutung aber in einem besonderen Abschnitt zur Sprache kommen.

Auch möchte ich vorderhand die Wirkung des nucleinsäuren Natriums nicht weiter besprechen, sondern nur erwähnen, daß einer Steigerung der Stickstoffzufuhr um 1,348 g Stickstoff eine der Ausfuhr auf 23,7141 g

am 1. und 20,0381 am 2. Tage folgte, so daß die Differenz zwischen dem vorhergehenden Tage und dem Tage der Nucleinwirkung 6,5923 g beträgt.

Hier sei bemerkt, daß der Harn stets deutlich sauer reagierte, eiweiß- und zuckerfrei war; die Diazo- und Aldehydreaktion waren stets negativ. Auch Aceton wurde niemals beobachtet.

Wir wenden uns nunmehr den einzelnen Teilen des Stickstoffumsatzes zu. Tabelle II stellt die Verteilung des Harnstickstoffes auf Harn-

Tabelle II.

Ver- suchs- tag	Harnstick- stoff	Harnstoff- stickstoff	Ammo- niakstick- stoff	+ 100 U-N Ges.-N	100 NH ₃ -N Ges.-N	Ammo- niak g	Amino- stickstoff	100 Am.-N Ges.-N
Vorperiode.								
1	14,0790	9,2412	2,1980	65,64	15,61	2,6600	0,3060	2,17
2	15,4164	12,8260	0,6020	83,16	3,90	0,7303	0,2849	1,84
3	14,1383	14,5990	0,6975	80,04	3,84	0,8461	0,4030	2,22
4	18,5497	15,1882	0,4480	81,87	2,41	0,5434	0,3203	1,72
5	—	—	—	—	—	—	—	—
6	16,5969	11,6935	0,7152	70,45	4,32	0,8675	0,6471	3,89
7	15,7253	13,1274	0,6320	84,75	4,02	0,7662	0,2978	1,95
Mittel	16,4176	12,7792	0,8821	77,83	5,37	1,0709	0,3765	2,35
Nucleinperiode.								
8	21,3176	18,3429	0,8105	83,03	3,66	0,9831	0,4985	2,25
9	18,5360	15,6600	0,6432	84,48	3,47	0,7802	0,5960	3,21
10	15,6032	12,8958	0,5423	82,64	3,47	0,6578	0,6405	4,10
Mittel	18,8189	15,6462	0,6653	83,14	3,53	0,8077	0,5783	3,07
Nachperiode.								
11	15,7500	12,6500	0,5095	80,63	3,23	0,6180	0,2712	1,72
12	16,4010	13,3150	0,2971	81,18	1,81	0,3604	0,0478	0,29
13	16,4212	13,0660	0,6258	79,56	3,81	0,7591	0,0834	0,50
14	17,8945	15,0770	0,5557	84,25	3,10	0,6741	0,1935	1,08
15	17,9365	14,2352	0,6553	79,36	3,65	0,7955	0,3065	2,04
Mittel	16,8806	13,4686	0,5287	83,34	3,13	0,6418	0,1805	1,60
Mittel	17,0953	13,9646	0,6920	80,10	4,04	0,8401	0,3784	2,27

stoff, Ammoniak und Aminostickstoff dar. Ob nun zwar der Amino- stickstoff mit Recht an dieser Stelle abgehandelt wird, muß dahin- gestellt bleiben. Denn wir wissen von seiner physiologischen und patho- logischen Bedeutung noch recht wenig. Begründet ist seine Einführung in diese Tabelle durch die bei den Versuchen angewandte Methodik, bei der ja (siehe oben) Ammoniak und Aminostickstoff in ein und derselben Harnportion bestimmt werden; daher sind im wesentlichen die Fehler-

quellen die gleichen, und es dient daher der Vereinfachung der Darstellung, beide Bestimmungen zusammen zu besprechen.

Die Gramme Harnstoff zu berechnen erschien mir nicht vonnöten, da ja doch nur die Relation Harnstoff : Gesamtstickstoff von Interesse ist. Hingegen habe ich das Ammoniak auch als solches in die Tabelle eingestellt.

Betrachten wir die Analysenresultate der Tabelle II und die in Fig. 2 wiedergegebenen Kurven, so sehen wir außer den schon erwähnten Ungleichmäßigkeiten der Gesamtstickstoffausscheidung und deren un-

Fig. 2.

verhältnismäßig hohen Anstieg nach der Verabfolgung des nucleinsäuren Natriums allerlei Schwankungen, die weit über die Grenzen des Normalen hinausgehen.

Wenn auch die Ausscheidung des Harnstoffes im großen und ganzen der des Gesamtstickstoffes parallel geht, so ergeben sich doch gewisse Diskrepanzen, was aus dem auf- und absteigenden Verlauf der Kurve für die Prozente Harnstoffstickstoff (bezogen auf den Gesamtstickstoff) leicht ersichtlich ist. Der tiefste Stand dieser Kurve mit 63,64 % findet sich an dem ersten Versuchstage; eine solche Depression wird nicht wieder erreicht; denn im weiteren Verlauf sinkt der Harnstoff-

wert nicht unter 70,45%, welche Zahl aber gleichfalls bereits als pathologisch angesehen werden darf.

Angesichts dieses gelegentlichen Defizits an Harnstoff beansprucht die Ammoniakausscheidung größeres Interesse. In der Tat finden wir an dem ersten Tage eine Erhöhung der absoluten und relativen Ammoniakzahl. Auch an anderen Tagen niedrigerer Harnausscheidung ist die Ammoniakmenge vermehrt, doch keineswegs derart, daß sie die Verminderung des Harnstoffes vollständig erklären würde. Soweit diese Zahlen in Betracht kommen, ist demnach kein Anhaltspunkt für die Annahme einer Verminderung des Harnstoffes ausschließlich infolge von Acidosis gegeben. Bleiben doch die absoluten Ammoniakzahlen in normalen Grenzen, abgesehen von dem ersten Tage, an welchem man eine Säuerung zu vermuten berechtigt sein dürfte.

Wir müssen also annehmen, daß die Harnstoffsynthese hier durch andere Faktoren als durch das Auftreten größerer Säuremengen beeinträchtigt ist.

Die Aminostickstoffausscheidung zeigt ebenfalls absolut wie relativ größere Schwankungen. Ein Zusammenhang gelegentlicher relativer Vermehrung mit der Verminderung des Harnstoffes scheint nicht zu bestehen; zwar erreicht die Menge des Aminostickstoffes an dem sechsten Tage des Versuches, an welchem der Harnstoffstickstoff nur 70,45% des Gesamtstickstoffes ausmacht, eine Höhe von 3,89%, sie bleibt aber andererseits an dem ersten Tage (65,64% Harnstoffstickstoff) auf 2,17% und steigt auf 4,10% an einem Tage, dem zehnten, an dem 82,64% des Stickstoffes als Harnstoff ausgeschieden werden. Auch ein Zusammenhang mit der Ammoniakausscheidung läßt sich nicht erweisen. Vielleicht verdient — worauf wir noch zurückkommen werden — die Erhöhung des Aminostickstoffes auf 3,21% und 4,10% nach der Verabreichung der Nucleinsäure und das darauffolgende Absinken auf 1,72% und 0,29% einige Aufmerksamkeit.

Die Tabelle III hat die Ausscheidung des Schwefels zum Gegenstand und berichtet über die Verteilung und Menge des Schwefels im Harn sowie über dessen Beziehungen zu der Stickstoffausscheidung. Eine exakte Schwefelbilanz hätte zur Voraussetzung, daß erstens die Nahrung genau auf ihren Gehalt an Schwefel untersucht, zweitens die mit den Fäkalien ausgeschiedene Schwefelmenge bestimmt worden wäre. Ich habe von dieser letzteren Bestimmung Abstand genommen, weil sie bei Fehlen der Nahrungsanalysen — welche neben einem Stoffwechselversuch durchzuführen wohl schwerlich einem einzelnen Arbeiter gelingen dürfte — zur Genauigkeit des Stickstoff-Schwefel-Quotienten nicht viel beitragen können. Man hat ja übrigens vielfach — und auch Folin geht so vor — der Berechnung dieses Quotienten den im Harne ausgeschiedenen Schwefel zugrunde gelegt. Irgendwelche wesentliche Ab-

weichungen werden — normale Zusammensetzung des Stuhles angenommen — auch bei dieser Berechnung zutage treten. Daß der Stuhl keine pathologisch großen oder pathologisch geringen Schwefelquanten mit sich führt, darf man mit einiger Wahrscheinlichkeit aus seinem vollkommen normalen Stickstoffgehalt schließen. (Siehe oben Tabelle I.)

Demnach verzeichnet die folgende Tabelle: Gesamtstickstoff des Harnes, Gesamtschwefel, anorganisch und organisch gebundene Schwefelsäure, Neutralschwefel und den besprochenen Quotienten sowie die prozentualen Werte für die einzelnen Schwefelfractionen. Die Zahlen für den Schwefel sind, wie üblich, als Schwefelsäureanhydrid berechnet.

Tabelle III.

Ver- suchs- tag	Harn- stickstoff	Gesamt- schwefel (als SO ₂)	Sulfat- schwefel (als SO ₂)	Äther- schwefel (als SO ₂)	Neutral- schwefel (als SO ₂)	100 Su.-S Ges.-S	100 Ä.-S Ges.-S	100 Neu.-S Ges.-S	N:S
Vorperiode.									
1	14,0790	3,7725	3,0257	0,2455	0,5013	80,3	6,5	13,2	8,5
2	15,4164	4,0775	3,3990	0,1545	0,5240	83,5	3,7	12,8	8,0
3	18,1383	4,2799	3,6297	0,1537	0,4965	84,5	3,5	11,6	9,0
4	18,5497	4,2740	3,5068	0,2487	0,5185	82,2	5,7	12,1	9,2
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	16,5969	4,0060	3,3328	0,1640	0,5092	83,4	4,1	12,5	9,8
7	15,7253	3,5301	2,9218	0,1514	0,4569	82,9	4,2	12,9	10,5
Mittel	16,4176	3,9900	3,3029	0,1863	0,5008	82,9	4,6	12,5	9,1
Nucleinperiode.									
8	22,3176	3,9616	3,4529	0,1459	0,3636	87,1	3,8	9,1	13,9
9	18,5360	4,2241	3,6728	0,1811	0,3702	87,1	4,2	8,7	9,3
10	15,6032	4,0297	3,0872	0,2484	0,4941	81,7	6,1	12,2	8,3
Mittel	18,8189	4,0718	3,4709	0,1918	0,4091	84,9	4,7	10,4	10,5
Nachperiode.									
11	15,7500	4,1105	3,3771	0,1406	0,5928	82,2	3,4	14,4	8,1
12	16,4010	3,7687	3,1042	0,1400	0,5245	82,2	3,9	13,9	9,2
13	16,4212	3,1889	2,5290	0,1536	0,5063	79,4	4,8	15,8	10,9
14	17,8945	4,8843	3,4981	0,1487	0,5375	82,7	3,5	12,8	9,0
15	17,9365	4,1286	3,4836	0,1498	0,4952	84,5	3,6	11,9	9,2
Mittel	16,8806	3,8761	3,1984	0,1465	0,5312	82,6	3,7	13,7	9,3
Mittel	17,0953	3,9668	3,3073	0,2089	0,4506	83,5	5,2	11,3	9,6

Aus der Tabelle III geht zunächst hervor, daß auch in der Gesamtschwefelausscheidung ähnliche Schwankungen der täglichen Ausscheidung herrschen, wie wir sie schon bei dem Stickstoff kennen gelernt haben; dieselben gehen denen des Harnstickstoffes ziemlich parallel, worauf die annähernde Konstanz des Quotienten N/S schließen läßt.

Die Ätherschwefelsäure wird nicht vermehrt ausgeschieden und ihre Ausscheidung zeigt keine besondere Unregelmäßigkeiten. Ihr höchster

Wert wurde am ersten Tage des Versuches beobachtet. Der Neutralschwefel ist keineswegs vermehrt, an zwei Tagen sogar deutlich vermindert (9,1 und 8,7%); diese beiden Tage entsprechen der Nucleinwirkung.

Dementsprechend ist die Menge des oxydierten (Schwefelsäure) Schwefels vollkommen normal; sie beträgt im Mittel 83,7% des Gesamtchwefels; während der Nucleinperiode erreicht sie sogar 84,9%.

Der Quotient N/S ist auffallend niedrig, was auf eine Steigerung der Schwefelausscheidung gegenüber der des Stickstoffes hinweist. Eine Steigerung erfährt dieser Quotient am achten Versuchstage, dem Tage der Nucleinverabreichung. Um diesen Quotienten beurteilen zu können, ist eine, wenn auch annähernde Berechnung desselben für die gereichte Kost erforderlich. Eine tabellarische Aufstellung, wie wir sie für den Stickstoffgehalt usw. der Nahrungsmittel in dem Königschen Werke zur Verfügung haben, ist mir für den Schwefelgehalt nicht bekannt. Für die Milch ist die Berechnung einfach, da der Schwefelgehalt derselben fast ausschließlich auf Rechnung des Caseins zu setzen ist. Dieses enthält nach Hammersteen 14,97% Stickstoff und 1,117% Schwefel. Demnach erhält man den Schwefelgehalt durch Multiplikation der Stickstoffzahl mit 0,0746.

Der Schwefelgehalt der Eier kann nur ungenau ermittelt werden. Im Eigelb beträgt das Verhältnis 15 : 1,09, im Vitellin 16 : 1,09. Da aber im Eigelb noch andere stickstoffhaltige Verbindungen (Phosphatide) enthalten sind, wird der erstgenannte Quotient eine ungefähre Berechnung erlauben. Auch für Pflanzeneiweiße genügt annähernd die Multiplikation mit 0,07.

Aus den oben mitgeteilten Analysen der Nahrung hatte sich ein Stickstoffgehalt von 15,22 g berechnen lassen. Der Quotient N/S für die Nahrung stellt sich also auf 12,3, wesentlich höher als das Mittel des aus der Ausfuhr berechneten Quotienten. Demnach wird relativ — auf die Stickstoffausfuhr bezogen — mehr Schwefel abgegeben. Auch die absolute Schwefelausfuhr übertrifft die Einfuhr; der Mittelwert von 3,9793 g SO₃ entspricht nämlich 1,8742 g Schwefel; die Differenz gegenüber der Zufuhr beträgt demnach täglich 0,6377 g.

Die Schwefelbilanz ist also negativ, was dem Verhalten des Stickstoffes entspricht.

Der Nucleinstoffwechsel ist in der nebenstehenden Tabelle IV ersichtlich. Angesichts des obenerwähnten Zusammenhanges zwischen Purin- und Phosphorsäureausscheidung ist diese in dieselbe Tabelle aufgenommen worden.

Übersichtlicher werden die in Tabelle IV verzeichneten Ausscheidungen in der Fig. 3 dargestellt, in der die Periode der exogenen Purinausscheidung durch einen stärker ausgezogenen Rahmen begrenzt wird.

Tabelle IV.

Versuchs- tag	Harn- stickstoff	Harn- säure- stick- stoff	Harn- säure g	Purin- basen- stick- stoff	Gesamt- purin- stick- stoff	100 Bas.-N Pu.-N	100 Pu.-N Ges.-N	Purin- stick- stoff der Faeces	Gesamt- P ₂ O ₅	Anor- ganisch. P ₂ O ₅	Or- ganisch. P ₂ O ₅	100 org. P ₂ O ₅ Ges.-P ₂ O ₅
Vorperiode.												
1	14,0790	0,1490	0,4470	0,0504	0,1994	25,2	1,41	0,1030	2,8374	2,7753	0,0621	2,1
2	15,4164	0,1202	0,3606	0,0237	0,1439	16,4	0,93	0,1030	2,1797	2,1065	0,0732	3,3
3	18,1383	0,1236	0,3707	0,0512	0,1748	29,2	0,94	0,1030	2,2617	2,1982	0,0635	2,7
4	18,5497	0,2999	0,7776	0,0452	0,3451	12,8	1,84	0,1030	2,4652	2,4060	0,5592	2,4
5	—	—	—	—	—	—	—	0,1030	—	—	—	—
6	16,5969	0,1178	0,3534	0,0186	0,1364	13,6	0,82	0,1060	2,3077	2,2328	0,0759	3,2
7	15,7253	0,1306	0,3918	0,0190	0,1496	12,6	0,93	0,1060	2,4700	2,3423	0,1277	5,1
ittel	16,4176	0,1568	0,4704	0,0347	0,1915	18,6	1,18	0,1038	2,4202	2,3435	0,0767	3,1
Nucleinperiode.												
8	22,3176	0,1080	0,3241	0,0415	0,1495	27,6	0,64	0,1320	2,5551	2,4510	0,1041	4,0
9	18,5360	0,2560	0,7680	0,0923	0,3483	26,5	1,89	0,1320	2,8473	2,5871	0,2602	9,1
10	15,6032	0,1800	0,3600	0,0702	0,2502	24,0	1,62	0,1320	2,8500	2,6800	0,1700	6,3
ittel	18,8189	0,1813	0,5439	0,0680	0,2493	27,2	1,32	0,1320	2,7508	2,5727	0,1781	7,2
Nachperiode.												
11	15,7500	0,0835	0,1907	0,0392	0,1227	31,9	0,77	0,1060	2,3761	2,2946	0,0815	3,4
12	16,4010	0,1498	0,4494	0,0040	0,1538	2,6	0,93	0,1060	2,4252	2,3500	0,7752	3,1
13	16,4212	0,1111	0,3333	0,0359	0,1470	24,4	0,89	0,1060	2,2875	2,2110	0,0765	3,3
14	17,8945	0,1225	0,3675	0,0362	0,1587	22,8	0,88	0,1060	2,3834	2,3250	0,0584	2,4
15	17,9365	0,1266	0,3798	0,0252	0,1518	14,6	0,84	0,1060	2,4020	2,3365	0,0655	2,7
ittel	16,8806	0,1187	0,3561	0,0281	0,1468	19,1	0,86	0,1060	2,3768	2,3034	0,0743	3,1
ittel	17,0953	0,1484	0,4452	0,0394	0,1878	20,9	1,09	0,1002	2,4755	2,3780	0,0975	3,9

Wenn wir zunächst den exogenen Nucleinstoffwechsel ins Auge fassen, so belehrt uns ein Blick auf die achte Kolonne der Tabelle IV, daß die Ausscheidung an Purinstoffen mit den Fäkalien sich in normalen Grenzen bewegt und auch nicht weiter sehr ins Gewicht fällt.

Die endogene Purinausscheidung mit dem Harn unterliegt beträchtlichen Schwankungen.

Zur Beurteilung derselben ist eine Heranziehung des Ganges der Harnausscheidung notwendig, weil bekanntlich die Harnsäure durch große Flüssigkeitsmengen ausgeschwemmt werden kann. Die Harnmenge ist daher in der Fig. 3 eingezeichnet.

Wir sehen nun in der Tat, daß die Gipfel der Purinstickstoffkurve und der Harnmengekurve nahe aneinander fallen. Demnach wird man vielleicht die Steigerung der Ausscheidung am vierten Versuchstage (erster Gipfel) als eine Ausschwemmungsfolge ansehen dürfen.

Anders steht es mit dem zweiten Maximum, das zwar ebenfalls mit einer Steigerung der Harnmenge koinzidiert, aber zugleich in die Periode

der Nucleinwirkung fällt. Diese, den exogenen Nucleinstoffwechsel, werden wir aber alsbald für sich besprechen.

Über die endogene Purinausscheidung ist noch zu bemerken, daß ein unverhältnismäßig hoher Prozentsatz der Purinstoffe in Gestalt von Purinbasen erscheint und daß die Relation Basenstickstoff zu Gesamt-

Fig. 3.

purinstickstoff ebenfalls inkonstant ist, indem sie sich zwischen 2,6 und 27,2 bewegt.

Der exogene Purinstoffwechsel nun zeigt gleichfalls einige Besonderheiten. Normalerweise erscheint der größte Teil, sogar bis 95% des verfütterten Nucleinstickstoffes in Gestalt von Harnstoff, nur etwa 2,1% als Basen und 5% als Harnsäure, wobei der Puringehalt der Faeces mit inbegriffen ist. In unserem Falle lassen sich nur die beiden letztgenannten Zahlen ermitteln, weil, wie wir sahen, die Nucleindarreichung eine ganz unverhältnismäßige Steigerung der Stickstoffausfuhr nach sich gezogen hat.

Aber auch diese Werte sind kaum zu berechnen, weil die Schwankungen der endogenen Purinausscheidung zuweilen so beträchtliche sind,

daß sie die Steigerung, die durch die Zulage von 10 g nucleinsaurem Natrium, d. h. 1,48 g Purinstickstoff erreicht werden könnte, nicht hervortreten lassen.

Immerhin beträgt die mittlere Purinausscheidung während der drei als Nucleinperiode aufgefaßten Tage 0,2793 g Stickstoff, also um 0,0578 g mehr als das Mittel der Vorperiode, demnach würden 0,1734 g des zugeführten Nukleinstickstoffes in Gestalt von Harnpurinen erscheinen. Es wären dies 11,7%, also eine die Norm übersteigende Menge. Jedoch muß diese Berechnung aus den aufgeführten Gründen mit Vorbehalt aufgestellt werden.

Wir sehen aber doch, wenn wir die Kurven der Fig. 3 betrachten, am Tage nach der Nukleindarreichung eine erhebliche Steigerung, die wohl auf die exogenen Purine bezogen werden muß, um so mehr als sie nicht mit einem Gipfel der Kurve für die Harnmenge zusammenfällt.

Die Purine des Kotes sind nach der Nucleindarreichung nur unwesentlich vermehrt, so daß das nucleinsaure Natrium wohl ganz resorbiert worden ist.

Die Phosphorsäureausscheidung hingegen weist, wie vorweg genommen werden mag, eine deutliche Zunahme am zweiten und dritten Tage auf. Zugleich aber steigt der organische Phosphor sowohl absolut als auch in bezug auf den Gesamtphosphor.

Sonst bietet die Phosphorausscheidung, abgesehen von geringen Schwankungen, wenig Besonderheiten. Der organische Phosphor ist nur einmal, und zwar am neunten Versuchstage sowohl absolut, als auch prozentuell (auf die Gesamtphosphorausscheidung bezogen) merklich vermehrt.

Die Berechnung des Quotienten Stickstoff zu Phosphor habe ich unterlassen, weil die erreichbaren Angaben über den Phosphorgehalt der Nahrung noch unzulänglicher sind als die für den Schwefel, und auch diesem Quotienten keine besondere Bedeutung zukommt.

Schließlich vereinigt die Tabelle V einige Analysen, die untereinander keinen Zusammenhang aufweisen.

Weder die Indigomengen, noch die Glykuronsäureausscheidung zeigen irgendwelche auffällige Abweichungen. Da sowohl die Ätherschwefelsäuren (siehe oben Tabelle III) als das Indican sich in normalen Grenzen bewegen, wurde von einer Bestimmung der Phenole abgesehen.

Der Oxyproteinsäurestickstoff erreicht gelegentlich vielleicht etwas höhere Werte als der Norm entspricht, doch ist die Zunahme keineswegs groß.

Die Kreatininausscheidung ist absolut und relativ sehr gering. Das Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin ist normal. Nur am Tage der

Tabelle V.

Ver- suchs- tag	Harn- stick- stoff	Oxyprotein- säuren- stickstoff	100 Ox.-N Ges.-N	Indigo	Glykuron- säure- anhydrid	Gesamt- Krea- tinin	Kreatin als Krea- tinin	Prä- form. Krea- tinin	Krea- tinin- stick- stoff	100 Kr.-N Ges.-N
Vorperiode.										
1	14,0790	0,1830 ¹⁾	1,3	0,0055	—	0,2131	0,0120	0,2111	0,0862	0,62
2	15,4164	—	—	—	—	0,3045	0,0130	0,2615	0,1266	0,82
3	18,1383	0,2176 ¹⁾	1,2	0,0060	—	0,3050	0,0125	0,2935	0,1268	0,69
4	18,5497	—	—	—	0,5130 ¹⁾	0,3250	0,0140	0,3110	0,1351	0,72
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	16,5969	0,2157 ¹⁾	1,3	—	—	0,2980	0,0130	0,2850	0,1239	0,76
7	15,7253	—	—	—	—	0,2630	0,0125	0,2505	0,1094	0,69
Mittel	16,4176	—	—	—	—	0,2844	0,0128	0,2716	0,1180	0,72
Nucleinperiode.										
8	22,3176	—	—	0,0025	0,5200 ¹⁾	0,6230	0,0225	0,6005	0,2590	1,15
9	18,5360	0,2595 ¹⁾	1,4	—	0,5849 ¹⁾	0,5055	0,0175	0,4880	0,2102	1,18
10	15,6032	0,2184 ¹⁾	1,4	—	—	0,3000	0,0160	0,2840	0,1247	0,79
Mittel	18,8189	—	—	—	—	0,4761	0,0186	1,4575	0,1979	1,05
Nachperiode.										
11	15,7500	—	—	—	—	0,3255	0,0145	0,3110	0,1353	0,85
12	16,4010	0,1968 ¹⁾	1,2	—	—	0,3600	0,0160	0,3440	0,1497	0,91
13	16,4212	—	—	0,0040	—	0,3510	0,0150	0,3360	0,1259	0,76
14	17,8945	—	—	0,0045	—	0,3210	0,0140	0,3070	0,1335	0,75
15	17,9365	0,2152 ¹⁾	1,2	—	—	0,3200	0,0100	0,3070	0,1331	0,74
Mittel	16,8806	—	—	—	—	0,3391	0,0139	0,3252	0,1391	0,82
Mittel	17,0953	—	—	—	—	0,3450	0,0150	0,3520	0,1435	0,89

¹⁾ Einfache Bestimmung.

Nucleindarreichung, dem achten Versuchstage und noch am folgenden sieht man einen Anstieg sowohl des absoluten, wie des relativen Kreatininwertes.

Von Interesse ist es endlich, über den Reststickstoff des Harnes einiges zu erfahren. In der Tabelle VI ist derselbe berechnet, indem die bestimmten Stickstoffmengen addiert und die Summe von der Gesamtstickstoffausscheidung des Harnes subtrahiert wurden. Die zweite Kolonne verzeichnet als die Summe den Stickstoffgehalt von Harnstoff, Ammoniak, Aminosäuren, Purinkörpern, Oxyproteinsäure, Indican, Kreatin und Kreatinin. Für die Tage, an welchen Bestimmungen des Oxyproteinstickstoffes nicht vorgenommen wurden, ist derselbe mit dem Mittelwert von 1,2% in Rechnung gesetzt worden.

Der Reststickstoff des Harnes ist demnach zeitweise ganz erheblich vermehrt. Bemerkenswert erscheint es, daß das Minimum der Rest-

Tabelle VI.

Versuchs- tag	Harn- stickstoff	Bestimmter Stickstoff	Rest- stickstoff	100 Rest-N Ges.-N
Vorperiode.				
1	14,0790	12,2138	1,8652	13,2
2	15,4164	14,1744	1,2420	8,0
3	18,1383	16,2227	1,9156	10,5
4	18,5497	16,6593	1,8904	10,1
5	—	—	—	—
6	16,5969	13,5298	3,0671	18,4
7	15,7253	14,5049	1,2204	7,7
Mittel	16,4176	14,5508	1,8668	11,2
Nucleinperiode.				
8	22,3176	20,3682	1,9294	8,6
9	18,5360	17,7172	0,8188	4,4
10	15,6032	14,6723	0,9309	5,9
Mittel	18,8189	17,5859	1,2330	6,5
Nachperiode.				
11	15,7500	13,6887	2,0613	13,0
12	16,4010	14,1334	2,2676	14,0
13	16,4212	13,6593	2,7619	16,8
14	17,8945	16,3330	1,5615	8,7
15	17,9365	15,6969	2,2396	12,4
Mittel	16,8806	14,7022	2,1774	12,9
Mittel	17,0953	15,2534	1,8419	10,7

stickstoffausscheidung in die Nachperiode der Nucleinwirkung fällt. Die Vermehrung ist um so auffallender, als in diesen Versuchen stickstoffhaltige Verbindungen bestimmt wurden, die sonst in den Reststickstoff einbezogen zu werden pflegen, so der Aminostickstoff, das Kreatin, die Oxyproteinsäuren.

Einer gesonderten Besprechung bedarf die Wirkung der Nucleinzufuhr auf die Ausscheidung, abgesehen von dem exogenen Purinstoffwechsel.

Was zunächst die mehrfach erwähnte bedeutende Erhöhung der Stickstoffausfuhr betrifft, so ist es angesichts der großen Schwankungen, welche dieselbe auch sonst aufweist, schwer zu sagen, ob man berechtigt ist, darin eine Folge der Verabfolgung des Nucleins zu sehen. Immerhin ist es bemerkenswert, daß das überhaupt während des Versuches beobachtete Maximum auf den Tag der Nucleindarreichung fällt.

Eine Erhöhung des Ammoniaks wäre mit Rücksicht auf die gesteigerte Zufuhr an Phosphorsäure zu erwarten gewesen. Ob eine solche

eingetreten ist, kann nicht festgestellt werden, da der Ammoniakgehalt schon des Vortrages ein relativ hoher ist.

Auf das eigentümliche Verhalten des Ammoniakstickstoffes wurde schon oben hingewiesen; der Nucleinfütterung folgte — allerdings erst am dritten Tage — eine ziemliche Vermehrung und dieser ein sehr tiefes Absinken.

Auch das Maximum des Stickstoff-Schwefel-Quotienten fällt in die Nucleinperiode. Der Neutralschwefel wurde nicht beeinflusst.

Der Reststickstoff zeigte während der Nucleinwirkung, wie aus obiger Tabelle hervorgeht, ein Absinken.

Fassen wir schließlich die Resultate dieses Stoffwechselversuches zusammen, um für die spätere Diskussion sämtlicher Versuchsergebnisse eine Basis zu gewinnen, so läßt sich folgendes Bild der Stoffwechselvorgänge geben.

Es zeigte sich eine auf Wasserretention beruhende Gewichtszunahme.

Die Stickstoff- und Schwefelbilanz waren negativ. Der Quotient N/S war auffallend klein. Das Ammoniak war gelegentlich vermehrt, doch nur einmal so, daß man von einer Azidosis sprechen kann.

Der Harnstoff war zuweilen auch unabhängig von einer Zunahme des Ammoniaks vermindert.

Der Aminostickstoff des Harnes war manchmal etwas vermehrt, manchmal vermindert.

Die tägliche Ausscheidung fast sämtlicher Harnbestandteile schwankt in ziemlich weiten Grenzen. Die Purinbasen waren relativ vermehrt, die Gesamtpurinausscheidung niedrig.

Von exogenen Purinstoffen wurde vielleicht mehr als normal in Gestalt von Harnsäure und Purinbasen ausgeführt; das Verhältnis der Basen zum Gesamtpurin-Stickstoff bleibt auch für die exogenen Purine des Harnes abnorm.

Der organische Phosphor trat zeitweise und zwar hauptsächlich in der Nucleinperiode in größerer Menge auf. Im allgemeinen bot die Phosphorausscheidung keine Besonderheiten.

Indikan, Ätherschwefelsäuren und Glykuronsäure waren nicht vermehrt. Auch die Oxyproteinsäure schien meist in normaler Menge ausgeschieden zu werden.

Die Kreatininausscheidung war vermindert, das Kreatin weder absolut, noch in bezug auf das Kreatinin vermehrt.

Der Reststickstoff des Harnes war zeitweise vermehrt. Die Resorption der Nahrung — wenigstens was den Stickstoff anbelangt — war eine gute.

Acetonurie wurde nicht beobachtet; ebensowenig Eiweiß- oder Zuckerausscheidung.

Die Verfütterung von 10 g nucleinsaurem Natrium scheint eine

Steigerung der Stickstoff- und Schwefelausfuhr und eine — später einsetzende — Verminderung des Aminostickstoffes nach sich gezogen zu haben, ebenso eine Zunahme der Kreatinin- (Kreatin + Kreatinin-) Ausscheidung.

(Über die Untersuchung des Ätherextraktes des Stuhles soll weiter unten im Zusammenhange mit mehreren gleichartigen Bestimmungen berichtet werden.)

Versuch II.

Der Kranke war 43 Jahre alt. Wann die Infektion stattgefunden hat, konnte nicht ermittelt werden. Die Psychose läßt sich an Hand der Anamnese zumindest ein Jahr zurückverfolgen. Psychisch und somatisch erweckt der Kranke den Eindruck eines bereits vorgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, doch besteht keine Kachexie. Irgendwelche Organerkrankungen lassen sich nicht nachweisen.

Während des Versuches befindet sich der Kranke andauernd in euphorischer Stimmung. Meist liegt er zu Bett, geht aber auch manchmal herum. Erregungszustände wurden nicht beobachtet. Der Versuch dauerte vom 23. Juni bis zum 3. Juli 1911.

Zu Beginn des Versuches wog der Kranke 63,2 kg. Nach den Erfahrungen, die bei dem ersten Kranken gemacht worden waren, schien es wünschenswert, die Stickstoffzufuhr möglichst hoch zu wählen, um Stickstoffgleichgewicht zu erreichen. Daher wurde der Zusammenstellung der Kost der Wert von 0,25 g Stickstoff pro Kilogramm Körpergewicht zugrunde gelegt und der Calorienwert mit 40 Calorien veranschlagt.

Die Kost hatte folgende Zusammensetzung:

		g Stickstoff	Calorien
Milch	2325 ccm	12,25	1510
Eier	90 g	0,18	150
Mehl	40 „	0,64	142,8
Reis	40 „	0,40	142,8
Butter	40 „	—	316
Zucker	10 „	—	40
Weißbrot	200 „	2,20	530
Summe		15,67	2831,6

Der Harn reagierte an allen Tagen deutlich sauer; Eiweiß, Zucker oder Ketonkörper wurden niemals aufgefunden. Die Diazo- und Aldehydreaktion fielen negativ aus.

Über die allgemeinen Versuchsergebnisse, Stickstoffbilanz, Körpergewicht, Wasserhaushalt, Resorption der stickstoffhaltigen Nahrungsbestandteile usw. gibt die umstehende Tabelle VII Auskunft, deren Resultate in der Fig. 4 kurvenmäßig wiedergegeben sind.

Tabelle VII.

Ver- suchs- tag	Körper- Gewicht	Harn- menge	Spezif. Gewicht	Aufge- nomm. Flüssig- keit	Harn- Stickstoff	Kot- Stick- stoff	Gesamt- Stickstoff	Stick- stoff- Zufuhr	Stickstoff- Bilanz
Vorperiode.									
1	63,2	1430	1,014	500	14,6101	1,5230	16,1331	15,67	—0,46
2	63,4	1120	1,017	500	14,3000	1,5230	15,8230	15,67	—0,15
3	63,5	1140	1,016	750	14,3070	1,5230	15,8320	15,67	—0,16
4	63,5	1020	1,022	900	14,6564	1,5230	16,1794	15,67	—0,51
Mittel	63,4	1200	1,017	660	14,4688	1,5230	15,9918	15,67	—0,32
Nucleinperiode.									
5	63,0	1430	1,014	750	17,1367	1,5355	18,6722	17,15	—1,52
6	63,4	1040	1,022	750	16,8896	1,5355	18,4271	15,67	—2,76
7	63,4	1200	1,016	750	17,6400	1,5355	19,1735	15,67	—3,50
Mittel	63,4	1220	1,017	750	17,2221	1,5355	18,7576	16,16	—2,60
Nachperiode.									
8	63,3	1180	1,017	750	15,9950	1,5002	16,4952	15,67	—0,82
9	63,4	1220	1,016	500	14,3425	1,5002	15,6427	15,67	+0,03
10	63,4	1190	1,017	500	14,7857	1,5002	16,2859	15,67	—0,62
11	63,4	1340	1,015	750	14,2892	1,5002	15,7894	15,67	—0,12
Mittel	63,4	1230	1,016	620	14,8531	1,5002	16,0533	15,67	—0,38
Mittel	63,4	1220	1,017	670	15,1776	1,5130	16,6956	15,80	—0,89

Wie ersichtlich blieb das Körpergewicht während des ganzen Versuches konstant.

Die Harnmenge weist nur geringe Schwankungen auf.

Eingehender muß die Stickstoffbilanz erörtert werden. Wir sehen, daß das Mittel der Ausfuhr das der Einfuhr übertrifft, die Bilanz also negativ würde. Tatsächlich aber ist dieses Verhalten durch die infolge der am fünften Versuchstage gereichten Nucleinsäure eingetretene Erhöhung der Stickstoffausfuhr bedingt. Wenn man nämlich die drei Tage der Nucleinwirkung aus der Berechnung ausschaltet, so wird die Differenz zwischen Ausfuhr und Einfuhr sehr gering. Das Mittel der Ausfuhr beträgt für die Vorperiode 15,9918 g Stickstoff, für die Nachperiode 16,0533 g und die Differenz zugunsten der Stickstoffabgabe demnach nur 0,32 und 0,38 g. An einem Tage besteht sogar eine minimale Stickstoffretention.

Es scheint demnach, daß der Kranke es vermocht habe, sich ins Stickstoffgleichgewicht zu setzen, daß aber die Verabreichung von 10 g nucleinsaurem Natrium eine unverhältnismäßige Steigerung der Stickstoffausfuhr nach sich gezogen habe. Die mittlere Stickstoffausscheidung der drei Nucleintage beträgt nämlich 18,7576 g, die mittlere Zufuhr 16,16 g, die Differenz also 2,60 g im Durchschnitt.

Ein Einfluß der Harnmenge auf die Stickstoffausscheidung läßt sich aus den angeführten Zahlen nicht entnehmen.

Das Gewicht sinkt auch in der Periode der stärkeren Stickstoffausfuhr nicht ab.

Wenn auch nicht sehr ausgeprägt, sind doch gewisse Ungleichmäßigkeiten der Stickstoffausfuhr zu bemerken, auch abgesehen von den Er-

Fig. 4.

scheinungen der Nucleinperiode. Der Stickstoffgehalt der Faeces ist als normal zu bezeichnen.

Die Verteilung des Stickstoffes im Harn auf die verschiedenen Verbindungen bietet einige interessante Besonderheiten. Zunächst behandeln die umstehende Tabelle VIII und die Fig. 5 das Verhalten von Harnstoff, Ammoniak und Aminostickstoff.

Während der Gesamtstickstoff des Harnes einige nicht sehr ausgiebige Schwankungen erfährt, ändert sich der Gehalt an Harnstoff viel bedeutender; wir sehen denselben sich zwischen 64,66% und 81,14% bewegen. Wenn nun auch die Ammoniakkurve entsprechend entgegengesetzte Ausschläge zeigt, so lehrt doch der Vergleich der Prozentzahlen, daß die gelegentlich vorkommende Zunahme nicht imstande ist, das Defizit an Harnstoff zu bestreiten. Demnach kann eine Azidose nicht,

Tabelle VIII.

Ver- suchs- tag	Harnstick- stoff	Harnstoff- Stickstoff	Ammo- niakstick- stoff	+ 100 U.-N. Ges. N.	100 NH ₃ -N Ges. C.	Ammo- niak g	Amino- stickstoff	100 Am.-N Ges. N.
Vorperiode.								
1	14,6101	11,8550	0,4324	81,14	2,91	0,5251	0,2302	1,57
2	14,3000	11,1700	0,4255	78,11	2,97	0,5179	0,3449	2,42
3	14,3090	11,1750	0,2909	78,23	2,03	0,3536	0,3906	2,72
4	14,6564	11,2995	0,4192	75,66	2,86	0,4634	0,5790	4,00
Mittel	14,4685	11,3848	0,3670	78,68	2,53	0,4650	0,3861	2,67
Nucleinperiode.								
5	17,1367	14,0954	0,4046	81,96	2,36	0,4914	0,2785	1,62
6	16,8896	10,9200	0,9504	64,66	5,62	1,5037	1,0560	5,66
7	17,6400	13,8075	0,2344	74,30	1,32	0,2746	0,6720	3,80
Mittel	17,2221	13,9243	0,5298	75,10	3,07	0,7565	0,6688	3,88
Nachperiode.								
8	15,9950	12,0084	0,4350	75,07	2,71	0,5281	0,2200	1,37
9	14,3425	11,3325	0,3215	76,64	2,24	0,4986	0,1555	1,08
10	14,7857	11,4060	0,3604	77,14	2,45	0,4375	0,2249	1,52
11	14,2892	11,0475	0,4126	77,31	2,88	0,5009	0,2405	1,66
Mittel	14,8531	11,4486	0,3846	77,07	2,59	0,4912	0,2102	1,41
Mittel	15,1776	11,8278	0,4178	77,92	2,75	0,5072	0,3901	2,63

Fig. 5.

oder nur zum Teil ursächlich in Frage kommen, um so weniger als die größte Zunahme des Ammoniaks auf den Tag nach der Nucleindarreichung fällt, also füglich auch der vermehrt ausgeschiedenen Phosphorsäure wenigstens zum Teil zugeschrieben werden darf. Die starke Mehrausscheidung an Stickstoff nach der Einverleibung von 10 g Natrium nucleicum wurde bereits erwähnt. Der Harnstoff aber macht diese Bewegung nicht vollkommen mit, sondern es fällt sogar der tiefste Punkt der Harnstoffkurve in diese Periode während allerdings auch dem Gipfel der Stickstoffkurve am ersten Tage der Nucleinperiode auch ein solcher der Harnstoffkurve entspricht. Der Aminostickstoff des Harnes ist gelegentlich (4. Versuchstag) vermehrt. Der Nucleindarreichung folgt eine stärkere Zunahme und darauf ein allerdings nicht sehr bedeutendes Absinken. Bemerkenswert scheint es, daß die Menge des Aminosäurenstickstoffes an drei Tagen die des Ammoniaks übersteigt. Nicht so deutlich wie in dem ersten Versuch ist auch eine Erhöhung der Aminostickstoffausscheidung während der Nucleinperiode und ein Absinken in den folgenden Tagen zu bemerken; besonders deutlich wird dies durch den Vergleich der drei Mittelwerte.

Die Ausscheidung an Schwefel ist in Tabelle IX ersichtlich.

Tabelle IX.

Ver- suchs- tag	Harn- Stickstoff	Gesamt- Schwefel (als SO ₃)	Sulfat- Schwefel (als SO ₃)	Äther- Schwefel (als SO ₃)	Neutral- Schwefel (als SO ₃)	100 Su.-S. Ges.-S.	100 Ä.-S. Ges.-S.	100 Neu.-S. Ges.-S.	N : S
Vorperiode.									
1	14,6101	3,0505	2,2555	0,3222	0,4724	79,0	10,5	15,5	10,1
2	14,3000	3,2184	2,3432	0,2956	0,4795	76,0	9,1	14,9	9,3
3	14,3090	3,2000	2,3444	0,2500	0,4056	76,4	7,8	15,8	9,4
4	14,6564	3,2368	2,2601	0,5045	0,5622	68,3	14,8	16,9	9,3
Mittel	14,4688	3,2352	2,4008	0,3430	0,4914	74,5	10,6	15,1	9,4
Nucleinperiode.									
5	17,1367	3,1425	2,2977	0,4520	0,3928	73,2	14,3	12,5	11,5
6	16,8896	2,9850	2,1081	0,3708	0,5061	70,6	12,4	17,0	12,0
7	17,6400	2,9767	2,2944	0,3251	0,3572	77,2	10,8	12,0	12,5
Mittel	17,2221	3,0347	2,2334	0,3821	0,4187	73,6	12,6	13,8	12,0
Nachperiode.									
8	15,9950	3,4211	2,6028	0,3257	0,4926	76,1	9,5	14,4	9,5
9	14,3425	3,4060	2,5072	0,2893	0,6095	74,0	8,4	17,6	9,5
10	14,7857	3,3275	2,4088	0,3521	0,5666	77,6	15,11	17,3	9,3
11	14,2812	3,4005	2,4887	0,3269	0,5849	73,2	9,6	17,2	9,5
Mittel	14,8531	3,3887	2,5018	0,3235	0,5634	73,9	9,5	16,6	9,4
Mittel	15,1776	3,2363	2,3921	0,3465	0,4977	75,9	10,7	15,4	9,9

Betrachten wir zunächst das Verhältnis des Stickstoffes zum Schwefel, so sehen wir auch hier den Quotienten in der Ausfuhr hinter dem der Nahrung, den wir mit etwa 12 (s. o.) zu veranschlagen haben, zurückbleiben. Für die Zeit der Nucleinwirkung nähert sich der Wert des Quotienten dem der Nahrung und übertrifft ihn sogar um ein geringes. Die Schwefelbilanz kann annäherungsweise berechnet werden. Unter Zugrundelegung des Quotientenwertes 12 für die Nahrung berechnet sich deren Schwefelgehalt mit etwa 1,3 g; die mittlere Ausfuhr von 3,2231 g SO_3 entspricht einer von 1,5 g Schwefel. Demnach ist die Ge-

Tabelle X.

Versuchs- tag	Harn- Stickstoff	Harn- säure- Stick- stoff	Harn- säure g	Purin- basen- Stick- stoff	Gesamt- Purin- Stick- stoff	100 Bas. N Ges. PuN	100 Pu-N Ges. N	Purin- Stick- stoff der Faeces	Gesamt- P_2O_5	Anorg. P_2O_5	Organ. P_2O_5	100 org. P_2O_5 Ges. P_2O_5
Vorperiode.												
1	14,6101	0,1009	0,3027	0,0150	0,1159	12,9	0,79	0,1040	2,7343	2,7078	0,0255	0,93
2	14,3000	0,1057	0,3171	0,0200	0,1258	15,8	0,88	0,1050	2,2868	2,2568	0,0300	1,31
3	14,3070	0,0521	0,1563	0,0200	0,0721	27,7	0,50	—	2,6245	2,5730	0,0515	1,94
4	14,6564	0,1106	0,3318	0,0345	0,1453	23,8	0,99	—	2,6075	2,5850	0,0225	0,84
Mit- tel	14,4688	0,0924	0,2772	0,0224	0,1148	19,5	0,79	—	2,5633	2,5311	0,0322	1,25
Nucleinperiode.												
5	17,1367	0,1285	0,3855	0,0392	0,1677	23,3	0,97	—	2,9366	2,8600	0,0766	2,60
6	16,8896	0,1061	0,3183	0,1619	0,2680	60,4	1,58	0,1005	2,7483	2,6988	0,0605	2,19
7	17,6400	0,0942	0,2826	0,0423	0,1365	30,9	0,77	—	2,3400	2,3100	0,0300	1,27
Mit- tel	17,2221	0,1096	0,3288	0,0811	0,1907	42,5	1,10	—	2,6786	2,6229	0,0557	2,07
Nachperiode.												
8	15,9950	0,0779	0,2337	0,0340	0,1119	30,3	0,69	—	2,4085	2,3560	0,0525	2,07
9	14,3425	0,1181	0,3543	0,0449	0,1730	31,6	1,25	—	2,4240	2,3600	0,0640	2,64
10	14,7857	0,1255	0,3765	0,0300	0,1585	20,8	1,72	—	2,4022	2,3416	0,0606	2,52
11	14,2892	0,1099	0,3297	0,0431	0,1530	28,1	1,71	—	2,6400	2,5675	0,0725	2,74
Mit- tel	14,8531	0,1078	0,3234	0,0380	0,1458	26,0	0,98	—	2,4687	2,4063	0,0624	2,52
Mit- tel	15,1776	0,1018	0,3054	0,0441	0,1459	30,2	0,98	—	2,5603	2,5108	0,0495	1,93

samtschwefelbilanz ebenso wie die Stickstoffbilanz negativ. Doch dürften beide Erscheinungen nicht so ganz parallel gehen, da wir sehen, daß das Maximum der Stickstoffausscheidung in die Nucleinperiode fällt und daß zugleich der Stickstoff-Schwefel-Quotient ebenfalls ansteigt, die Schwefelausscheidung also relativ vermindert ist.

Der Neutralschwefel ist vielleicht relativ vermehrt. Besonders ist dies am sechsten Versuchstage der Fall; an demselben ist auch (s. Tabelle X) der Harnstoff am stärksten vermindert. Auf den Zusammenhang beider Erscheinungen kommen wir weiter unten zu sprechen.

Die Ätherschwefelsäuren sind nicht vermehrt.

Im großen und ganzen sind die täglichen Schwankungen der Schwefelausscheidung nicht besonders groß. Größer sind die der einzelnen Fraktionen, was hauptsächlich auf Rechnung des Neutralschwefels zu setzen ist.

Der Nucleinstoffwechsel ist in Tabelle X und in Fig. 6 dargestellt.

Die endogene Gesamtpurinausscheidung zeigt ziemlich große Schwankungen, die genügen, um bei der gleichzeitigen Bewegung der Gesamtstickstoffkurve den Prozentwert annähernd konstant zu erhalten. Die

Fig. 6.

Purinbasen sind relativ und absolut bedeutend vermehrt; sie übertreffen aber die Harnsäure an Menge nicht. Ein Einfluß der Harnmenge (s. Fig. 6) ist nicht zu bemerken.

Wie in dem ersten Versuche begegnet die Deutung der Verhältnisse des exogenen Nucleinumsatzes großen Schwierigkeiten. Erstens stört wiederum die unverhältnismäßige Steigerung der Stickstoffausscheidung die Berechnung, wieviel des Purinstickstoffes als Harnstoff erscheint, zweitens fällt unglücklicherweise die exogene Purinzufuhr in eine Periode, in der der endogene Purinwert im Ansteigen begriffen ist. Eine Tatsache hingegen läßt sich unzweideutig konstatieren, nämlich

die ganz bedeutende Vermehrung der Purinbasen, die zweifelsohne exogenen Ursprungs ist.

Will man aber doch die exogene Purinausscheidung berechnen, so ergibt sich für die Nucleinperiode ein durchschnittlicher Überschuß von 0,0759 g Stickstoff, für die ganze Periode also ein solcher von 0,2277g; es wären also nahezu 17% des zugeführten Purinstickstoffes mit dem Harne ausgeschieden worden. Dazu kommt noch, daß auch an den ersten Tagen der Nachperiode die Purinausscheidung noch gesteigert ist, welche Zunahme möglicherweise exogenen Ursprungs ist.

Die Purinstoffe der Faeces sind nicht an allen Tagen bestimmt worden, da die an den ersten zwei Tagen vorgenommene Untersuchung normale Werte ergab. Ebenso wurde an dem Tage der Purindarreichung eine Erhöhung nicht gefunden.

Die Ausscheidung des Phosphors bietet keinen Anlaß zu Bemerkungen. Bedeutendere Schwankungen kommen nicht vor. Die Zunahme nach der Verabfolgung des nucleinsäuren Natriums ist deutlich wahrzunehmen. Der organische Phosphor ist nicht vermehrt.

Oxyproteinsäurebestimmungen konnten in diesem Falle infolge der zu geringen Harnmenge nicht ausgeführt werden.

Tabelle XI.

Ver- suchs- station	Harn- stickstoff	Phenole	Indigo	Gesamt- Kreatinin	Kreatin als Kreatinin	Präform. Kreatinin	Kreatinin- Stickstoff	100 Kr.-N Ges. N
Vorperiode.								
1	14,6101	0,0250 ¹⁾	—	0,2555	0,0095	0,2455	0,1064	0,72
2	14,3000	—	0,0030	0,2400	0,0100	0,2300	0,0998	0,69
3	14,3090	—	—	0,2450	0,0120	0,2330	0,1019	0,71
4	14,6564	—	—	0,3192	0,0125	0,3027	0,1327	0,80
Mittel	14,4688	—	—	0,2649	0,0110	0,2539	0,1102	0,75
Nucleinperiode.								
5	17,1367	0,0170 ¹⁾	—	0,5635	0,0170	0,5465	0,2345	1,36
6	16,8896	—	—	0,7085	0,0255	0,6860	0,2946	1,73
7	17,6400	—	0,0045	0,4620	0,0186	0,4434	0,1921	1,08
Mittel	17,2221	—	—	0,5780	0,0203	0,5577	0,2404	1,39
Nachperiode.								
8	15,9950	—	—	0,3502	0,0125	0,3377	0,1256	0,78
9	14,3425	—	—	0,2434	0,0110	0,3324	0,1012	0,70
10	14,7857	—	—	0,2318	0,0110	0,3208	0,0964	0,64
11	14,2892	—	0,0030	0,2400	0,0120	0,2280	0,0998	0,69
Mittel	14,8531	—	—	0,2663	0,0116	0,2547	0,1057	0,71
Mittel	15,1776	—	—	0,3526	0,0156	0,3370	0,1449	0,96

¹⁾ Einfache Bestimmung.

Indicanurie wurde, wie die nebenstehende Tabelle XI zeigt, nicht beobachtet. Zweimalige Phenolbestimmungen ergaben keine Erhöhung, was mit den normalen Werten für die gepaarten Schwefelsäuren übereinstimmt. Die Glykuronsäure wurde nur colorimetrisch schätzungsweise bestimmt, weshalb von der Mitteilung der Zahlen abgesehen werden soll. Eine Vermehrung bestand nicht. Die Kreatininausscheidung ist bedeutend herabgesetzt, ohne daß das Kreatinin des Harnes vermehrt wäre. Eine Zunahme, die hauptsächlich das präformierte Kreatinin betrifft, wurde nach der Darreichung der Nucleinsäure beobachtet; sie hielt durch zwei Tage an, worauf das Kreatinin auf den früheren Stand wiederum herabsank.

Über den Reststickstoff des Harnes gibt schließlich noch die Tabelle XII Auskunft.

Tabelle XII.

Ver- suchs- tag	Harn- stickstoff	Bestimmter Stickstoff	Rest- stickstoff	100 Rest-N Ges. N
Vorperiode.				
1	14,6101	12,7399	1,9702	13,6
2	14,3000	12,1660	1,1340	14,9
3	14,3090	12,0405	2,2685	15,8
4	14,6564	12,5757	2,0807	14,3
Mittel	14,4688	12,3805	2,0883	14,4
Nucleinperiode.				
5	17,1367	15,1301	2,0066	11,7
6	16,8896	13,4890	3,4006	20,0
7	17,6400	15,0425	2,5975	14,7
Mittel	17,2221	14,5538	2,6683	15,4
Nachperiode.				
8	15,9950	12,9009	3,0941	19,2
9	14,3425	12,0837	2,2588	15,7
10	14,7857	12,2467	2,5395	17,1
11	14,2892	11,9534	2,3363	16,3
Mittel	14,8531	12,2961	2,5570	17,2
Mittel	15,1776	12,7354	2,4918	16,6

Bei der Beurteilung der Prozentwerte des Reststickstoffes darf nicht übersehen werden, daß in diesem Versuche der Oxypoteinstickstoff nicht bestimmt worden ist, also — im Vergleich zu dem ersten Versuche — die Zahlen um 1—2% geringer veranschlagt werden müssen. Doch auch dann besteht eine deutliche Vermehrung des Reststickstoffes gegenüber der Norm.

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse dieses Versuches fol-

gendermaßen formulieren. Das Körpergewicht bleibt in der Versuchsperiode konstant; die Harnmenge zeigte keine auffälligen Schwankungen.

Die Resorption der stickstoffhaltigen Nahrungsbestandteile ist gut.

Die Stickstoffbilanz, sowie die Schwefelbilanz sind negativ. Die hohe Stickstoffausfuhr kommt aber wesentlich auf Rechnung der Steigerung während der Nucleinperiode; im allgemeinen ist der Stickstoffverlust nur gering.

Die Steigerung der Stickstoffausfuhr während der Nucleinperiode entspricht der Ausscheidung des Schwefels nicht.

Die Harnstoffwerte sind subnormal, ohne daß das Ammoniak erheblich vermehrt wäre. Jedenfalls kann man nicht von einer irgend bedeutenderen Acidosis sprechen. Der Aminostickstoff ist zuweilen vermehrt.

Der Neutralschwefel ist an manchen Tagen beträchtlich vermehrt. Eine Zunahme der Ätherschwefelsäuren besteht nicht.

Die endogene Purinausscheidung bewegt sich zumeist in normalen Grenzen, sinkt aber gelegentlich nicht unbeträchtlich unter die Norm ab und zeigt somit ziemliche Schwankungen. Die Purinbasen sind gegenüber der Harnsäure vermehrt.

In diesem Verhältnisse zwischen Basen und Harnsäure tritt unter dem Einflusse exogener Purinzufuhr nicht nur keine Verschiebung gegen die Norm zu ein, sondern der Basenstickstoff erreicht den ganz ungewöhnlich hohen Wert von 60% des gesamten Purinstickstoffes.

Die Phosphorausscheidung bietet nichts Besonderes. Der organische Phosphor ist nicht vermehrt.

Indican, Phenole, Glykuronsäure werden in normalen Mengen ausgeschieden.

Die Kreatininausscheidung ist stark herabgesetzt und steigt unter dem Einflusse der Nucleinsäure an.

Der Reststickstoff ist vermehrt.

Die Wirkung der Nucleindarreichung — außer auf den Purinumsatz — läßt sich folgendermaßen charakterisieren: Eine unverhältnismäßige Steigerung der Stickstoffausfuhr (bei relativer Verminderung des Harnstoffes an einem Tage), eine Zunahme des Neutralschwefels und des Reststickstoffes, eine bemerkenswerte Vermehrung des Kreatinins.

Versuch III.

Als Versuchsperson diente eine 31jährige Kantinenführersfrau; die ersten Anzeichen der Erkrankung waren vor 15 Monaten bemerkt worden. Wann die Infektion stattgefunden hat, war nicht zu eruieren. Klinisch bot die Kranke das Bild einer ruhig-dementen Paralyse. In der Zeit ihres Aufenthaltes in der Klinik stieg das Körpergewicht von 54,5 auf 62,5 kg (in 10 Wochen). Dabei aber schritt der Krankheits-

prozeß sichtlich fort, indem die psychischen und somatischen Symptome immer stärker wurden.

An der Diagnose ließ das klinische Bild keinen Zweifel; die serologische Untersuchung ergab überdies in Serum und Liquor positive Wassermannsche Reaktion.

Während des Stoffwechselversuches gelang es nicht, die Kranke dauernd im Bett zu halten. Hingegen legte sie lebhaftes Interesse für die Einsammlung von Harn und Stuhl an den Tag, was den Versuch bedeutend erleichterte.

In der zweiten Hälfte des Versuches verschlechterte sich das Befinden der Kranken, sie wurde unruhig, so daß am 19. Tage der Versuch abgebrochen werden mußte.

Die Kranke wog zu Beginn der Stoffwechseluntersuchung 52,9 kg. Unter Zugrundelegung einer Stickstoffmenge von 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht wie in dem vorigen Versuch, hätte sie also 12,82 g Stickstoff erhalten sollen. Da sie jedoch viel aß, ohne gerade polyphag zu sein, wurde ihr mehr, nämlich 17,96 g gegeben. Auch wurde der Calorienwert erhöht, da es möglich schien, daß das Unvermögen der beiden ersten Kranken mit dem immerhin reichlich bemessenen Stickstoffquantum sich ins Gleichgewicht zu setzen, auf einer zu geringen Calorienmenge beruhen könnte. Sie erhielt fast 59 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht.

Die Nahrung hatte demnach folgende Zusammensetzung:

		g Stickstoff	Calorien
Milch	2750 ccm	14,54	1787,5
Eier	90 g	0,18	150,0
Butter	40 g	—	316,0
Reis	40 g	0,40	142,8
Mehl	40 g	0,64	142,8
Weißbrot	200 g	2,20	530,0
Zucker	10 g	—	40,0
Summe		17,96	3109,1

Der Versuch dauerte 19 Tage. Die Nucleinperiode wurde an den Schluß verlegt, um eine größere Anzahl von Stickstoffwerten zur Berechnung der mittleren Ausscheidung bei purinfreier Nahrung zu gewinnen.

Der Harn reagierte stets sauer, war frei von Eiweiß und von Zucker. Auch wurde niemals Aceton gefunden. Die Diazo- und die Ehrlichsche Aldehydreaktion fielen immer negativ aus. Anfangs bestand etwas Obstipation, die aber bald von selbst wich.

Die Tabelle XIII und die Fig. 7 bringen wiederum die allgemeinen Versuchsdaten und die Stickstoffbilanz zum Ausdruck.

Die Analysen des dritten Versuchstages fehlen, weil eine andere Kranke — zu größter Entrüstung der Versuchsperson — sich des Harnglases bemächtigt und den Inhalt ausgeleert hatte.

Tabelle XIII.

Ver- suchs- tag	Körper- Gewicht	Harn- menge	Spezif. Gewicht	Aufge- nomm. Flüssig- keit	Harn- Stickstoff	Kot- Stickstoff	Gesamt- Stickstoff	Stick- stoff- Zufuhr	Stick- stoff- Bilanz
Vorperiode.									
1	52,9	1170	1,011	1060	16,3442	1,3000	17,6442	17,96	+0,32
2	52,6	1330	1,022	1000	18,8060	1,3000	20,1060	17,96	—2,15
3	52,5	—	—	750	—	1,3000	—	17,96	—
4	53,0	1250	1,020	1250	17,3890	1,3000	18,3890	17,96	—0,73
5	53,3	950	1,025	1750	16,3590	1,3000	17,6590	17,96	+0,30
6	53,0	675	1,029	1250	9,8280	1,3000	11,1280	17,96	+6,73
7	53,5	900	1,025	1250	13,6122	1,2550	14,8672	17,96	+3,09
8	53,4	820	1,022	1000	13,3144	1,2550	13,5695	17,96	+4,39
9	54,0	1300	1,020	1000	15,8340	1,2550	17,0890	17,96	+0,87
10	54,2	1500	1,020	750	16,4892	1,2550	17,7442	17,96	+0,22
11	54,2	1800	1,014	1250	16,2600	1,2550	17,5100	17,96	+0,45
12	54,8	1750	1,014	1250	16,1260	1,2560	16,3820	17,96	+1,58
13	54,7	1620	1,021	1250	15,0220	1,2560	16,2780	17,96	+1,68
14	54,8	1650	1,021	1000	18,4615	1,2560	19,7170	17,96	—1,76
15	53,2	1980	1,008	1750	17,7870	1,2560	19,0430	17,96	—1,08
16	55,4	1560	1,015	1250	23,5992	1,2560	24,4550	17,96	—6,90
Mittel	53,6	1351	1,018	1175	17,0121	1,2596	18,2717	17,96	—0,31
Nucleinperiode.									
17	54,8	1530	1,021	1500	16,8857	1,3500	17,2357	19,31	+2,07
18	55,0	2260	1,016	1500	23,1887	1,3500	24,5387	17,96	—6,58
19	55,8	1860	1,017	2000	16,3895	1,3500	17,7395	17,96	+0,22
Mittel	55,2	1880	1,018	1666	18,8213	1,3500	20,1713	18,41	—1,76
Mittel	53,8	1934	1,018	1252	17,2977	1,2738	18,5715	18,03	—0,54

Da die Kranke nachts zuweilen unruhig war, erhielt sie mehrfach je 4,0 g Paraldehyd. Ein Einfluß des Narkotikums auf den Stickstoffumsatz ist wohl nicht anzunehmen.

Wir sehen vor allem auch bei dieser Versuchsperson ganz erhebliche Unregelmäßigkeiten im Gange der täglichen Stickstoffausscheidung, die bei der guten Resorption der Nahrung durchaus dem Harnstickstoff zur Last fallen. Ein Zusammenhang der Stickstoffausscheidung mit der Harnmenge besteht nicht immer. Wohl sinkt die Stickstoffausscheidung an dem Tage zu ihrem Minimum ab, an dem auch die Kurve der Harnmenge ihren tiefsten Stand erreicht (6. Tag), und es steigen beide Kurven im allgemeinen gegen Ende des Versuches an. Doch sehen wir andererseits, daß ein Gipfel der Stickstoffkurve am 16. Versuchstag mit einem Absinken der Harnmenge zusammenfällt.

Hinsichtlich der Stickstoffbilanz ist zu sagen, daß im Mittel das Stickstoffgleichgewicht nahezu erreicht wird, daß aber entsprechend der

gewaltigen Schwankungen der Ausfuhr Tage mit negativer und positiver Bilanz einander regellos folgen.

Vielleicht ließen sich zwei Perioden unterscheiden, von denen die erste mit durchschnittlicher Stickstoffretention etwa bis zum 13. Versuchstage reichen würde. Die zweite ist dann durch die negative Bilanz gekennzeichnet. Mit Vorsicht dürfte man daran erinnern, daß gegen Ende des Versuches das Befinden der Kranken sich verschlechtert hat; doch soll auf derartige Beziehungen, deren Existenz immer sehr schwer

Fig. 7.

zu beweisen sein wird, in der vorliegenden Mitteilung kein allzu großes Gewicht gelegt werden. Wir werden aber auch bei den folgenden Analysen sehen, daß sich ein derartiger Unterschied zweier Perioden mit größerer oder geringerer Schärfe aufzeigen läßt, wodurch diese Annahme an Wahrscheinlichkeit gewinnt.

Auch in diesem Versuche ist eine ganz beträchtliche Mehrausfuhr an Stickstoff an dem Tage nach der Nucleindarreichung zu bemerken, die nur diesmal deshalb weniger auffallend erscheint, weil zufälliger

weise an dem letzten Tage der nucleinfreien Periode eine ebensolche Steigerung eingetreten war.

Eigentümlich ist der Gang der Körpergewichtskurve, die parallel der Stickstoffkurve anzusteigen scheint. Allerdings zeigt auch die Kurve der aufgenommenen Flüssigkeiten gleichsinnig an, jedoch ebenso die der Harnmenge. Die Gesamtflüssigkeitsaufnahme — berechnet wie im Versuch I — beträgt aber 61 l, die Abgabe durch Harn und Lunge 46 l, die Differenz, in die noch der Flüssigkeitsverlust durch Schweiß und Stuhl eingeht, würde jedenfalls ausreichen, um eine Retention von Wasser wahrscheinlich zu machen.

Wenden wir uns nunmehr der Harnstoff- und Ammoniakausscheidung zu (Tabelle XIV und Fig. 7).

Tabelle XIV.

Ver- suchs- tag	Harn- Stickstoff	Harnstoff- Stickstoff	Am- moniak- Stickstoff	100. $\frac{+}{\text{Ges.-N}}$	100. $\frac{\text{NH}_3\text{N}}{\text{Ges.-N}}$	Am- moniak g	Amino- Stickstoff	100. $\frac{\text{Am.-N}}{\text{Ges.-N}}$
Vorperiode.								
1	16,3442	14,0923	0,4548	86,03	2,79	0,5536	0,2336	1,43
2	18,8060	10,3340	1,0745	54,95	5,71	1,3044	0,3960	2,10
3	—	—	—	—	—	—	—	—
4	17,3890	14,0784	0,4704	80,96	2,70	0,5712	0,5880	3,38
5	16,3590	13,0522	0,9268	70,79	5,66	1,1251	0,1640	1,00
6	9,8280	6,6150	0,6021	67,30	6,12	0,7309	0,2424	2,47
7	13,6122	10,8955	1,0906	79,38	8,01	1,3243	0,1650	1,22
8	13,3144	11,0957	0,5487	83,35	4,12	0,6663	0,3644	2,73
9	15,8340	11,8550	0,6144	75,00	4,29	0,7514	0,4550	2,88
10	16,4892	12,9345	0,7553	78,44	4,49	0,9169	0,5245	3,20
11	16,2600	13,1220	0,6253	80,70	3,84	0,7591	0,5050	3,10
12	16,1260	13,1680	0,5365	81,65	2,22	0,7650	0,2520	1,56
13	15,0220	12,6425	0,4530	84,16	3,01	0,5499	0,2365	1,64
14	18,4615	16,0708	0,5309	87,15	2,76	0,6445	0,4070	2,53
15	17,7870	15,6320	0,6854	88,44	3,85	0,8322	0,3042	1,71
16	23,5992	16,7186	1,5821	70,84	6,70	1,9207	0,2772	1,19
Mittel	17,0121	12,8204	0,7303	75,35	4,28	0,8866	0,3453	2,03
Nucleinperiode.								
17	16,8857	13,8466	0,5984	82,00	3,54	0,7266	0,1965	1,16
18	23,1887	18,8865	0,8011	81,27	3,45	0,8583	0,2463	1,06
19	16,3895	13,0214	0,8352	83,11	5,09	1,0144	0,2870	1,75
Mittel	18,8213	15,2515	0,7782	81,03	4,04	0,8664	0,2433	1,29
Mittel	17,2977	13,0095	0,7378	75,20	4,27	0,8957	0,3292	1,90

Auffallend sind in der Tabelle XIV vor allem die gegenüber den ersten zwei Versuchen deutlich höheren Ammoniakzahlen. Die Harnstoffwerte, die zum Teil ziemlich niedrig sind, können also — zumindest an manchen Tagen — durch eine Acidose heruntergedrückt worden sein.

Dennoch ist das nicht immer der Fall, was man aus einer Betrachtung der beiden Prozentkurven in Fig. 8 leicht erkennen kann. Denn wäre stets eine Acidose, die mit einer Vermehrung des Harnammoniaks einhergehen müßte, die Ursache der relativen Verminderung des Harnstoffes, so müßten diese beiden Kurven gewissermaßen Spiegelbilder darstellen, indem die Täler der Harnstoffkurve und die Gipfel der Ammoniakkurve zusammenfallen würden. Dem ist nun nicht durchwegs so. Ein solches Verhalten zeigen die Kurven sehr deutlich etwa vom

Fig. 8.

zehnten Versuchstage an. Auch am zweiten Tage findet sich eine solche entgegengesetzte Bewegung. Hingegen sehen wir z. B. am siebenten Tage beide Kurven parallel ansteigen, am achten und neunten beide abfallen. Demnach muß für die Depression der prozentuellen Harnstoffkurven an diesen beiden Tagen ein anderer Grund gesucht werden.

Bemerkenswert erscheint es mir, daß am sechzehnten Versuchstage, dem letzten mit nucleinfreier Diät, bei einer sehr hohen Stickstoffausfuhr der Harnstoffstickstoff nur 70,84% des Gesamtstickstoffes ausmacht, während am achtzehnten Versuchstage — dem zweiten der

Nucleinperiode — ein derartiges Mißverhältnis nicht besteht, indem der Harnstoffstickstoff an diesem Tage 81,27% erreicht. Vielleicht läßt sich daraus der Schluß ziehen, daß die Steigerung der Stickstoffaussfuhr durch Nucleindarreicherung und die spontan auftretenden Steigerungen nicht wesensgleich sein dürften.

Wir werden darauf zurückkommen.

Über die Aminostickstoffausscheidung ist nichts zu bemerken.

Da der Versuch abgebrochen werden mußte, konnte auch nicht entschieden werden, ob sich hier nach der Nucleindarreicherung das gleiche Verhalten eingestellt hätte, wie in den beiden ersten Versuchen.

Die Zunahme des Ammoniaks am dritten Tage der Nucleinperiode hängt wahrscheinlich (siehe unten) mit der Phosphorsäureausscheidung zusammen.

Jedenfalls ist das Bild der Stickstoffausscheidung, soweit diese in Gestalt von Ammoniak und Harnstoff geschieht, bei diesem Versuch ein etwas anderes als bei den vorhergehenden.

Die Schwefelausscheidung weist Tabelle XV auf.

Tabelle XV.

Ver- suchs- tag	Harn- stickstoff	Gesamt- schwefel (als SO ₂)	Sulfat- schwefel (als SO ₄)	Äther- schwefel (als SO ₂)	Neutral- schwefel (als SO ₂)	100 Su-S	100 Ae-S	100 Neu-S	N : S
						Ges. S	Ges. S	Ges. S	
Vorperiode.									
1	16,3442	2,5675	2,0075	0,3020	0,2580	78,1	11,9	10,0	8,1
2	18,8060	3,1066	2,4310	0,3201	0,3555	78,2	10,4	11,4	12,7
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	17,3890	3,0505	2,2506	0,4566	0,3433	73,7	15,1	11,2	13,9
5	16,3590	2,8212	2,0390	0,4622	0,3200	72,3	16,3	11,4	12,2
6	9,8280	2,0000	1,3902	0,2042	0,4056	69,5	10,2	20,3	10,4
7	13,6122	2,4783	1,9133	0,1984	0,3666	77,2	7,2	15,6	11,6
8	13,3144	2,4549	1,9187	0,3000	0,2362	78,1	12,3	9,6	11,5
9	15,8340	2,6033	1,8362	0,2394	0,5277	70,5	7,2	20,3	12,7
10	16,4892	2,5132	1,7158	0,3211	0,4963	68,2	12,1	19,7	13,8
11	16,2600	2,5066	1,7369	0,3265	0,4372	69,3	12,6	18,1	13,8
12	16,1260	2,5119	1,6245	0,4153	0,4798	64,6	16,3	19,1	13,6
13	15,0220	2,6225	1,8581	0,3468	0,4176	70,8	13,3	15,9	12,1
14	18,4615	2,9577	2,1720	0,3865	0,3992	73,3	13,2	13,5	13,2
15	17,7870	3,0299	2,1111	0,4173	0,5015	69,6	13,9	16,5	12,4
16	23,5992	3,6200	2,6342	0,3283	0,6375	72,7	9,7	17,6	13,9
Mittel	17,0121	2,7225	2,0372	0,3032	0,4121	74,8	11,6	14,4	13,2
Nucleinperiode.									
17	16,8857	2,5212	1,6788	0,3426	0,4998	66,5	13,8	19,7	14,2
18	23,1887	2,9665	2,1466	0,3566	0,4633	72,3	15,6	15,6	16,6
19	16,3895	2,3327	1,5916	0,2700	0,4711	68,2	11,6	20,2	14,0
Mittel	18,8213	2,6068	1,8056	0,3233	0,4779	69,2	12,5	18,3	15,3
Mittel	17,2977	2,1779	1,4499	0,3055	0,4225	66,3	14,4	19,5	16,7

Das Verhalten des Harnschwefels ist hier im wesentlichen das gleiche, wie in den beiden vorigen Versuchen. Wir sehen einmal eine Vermehrung des Neutralschwefels, die an manchen Tagen recht bedeutend ist. Ein sicherer Zusammenhang mit der Vermehrung des Ammoniaks läßt sich nicht erweisen, wie das aus den nebenstehenden Kurven der Fig. 9 hervorgeht. In dieselben sind die Ausscheidung des Ammoniaks, des Harnstoffes und des Neutralschwefels eingetragen. Viel wahrscheinlicher scheint mir hier ein Zusammenhang zwischen der Verminderung

Fig. 9.

des Harnstoffes und der Zunahme des organisch gebundenen Schwefels zu sein, woraus man wohl wird folgern dürfen, daß ein Teil des Stickstoffes wie des Schwefels in Gestalt hochkomplizierter Verbindungen vorhanden gewesen ist. Wir werden diesen Punkt weiter unten noch eingehender erörtern.

Gelegentlich wurde eine Zunahme der gepaarten Schwefelsäure beobachtet, welche wohl mit der an manchen Tagen bestehenden Obstipation zusammenhängen dürfte.

Der Quotient N : S ist diesmal nicht niedrig.

Er bewegt sich vielmehr meist um den der Nahrung entsprechenden Durchschnitt. Gelegentlich aber kommen bedeutendere Abweichungen sowohl nach unten wie nach oben vor.

Besonders nimmt dieser Zustand der Ausscheidungsverhältnisse zu während der Nucleinperiode.

Auch aus den Werten des endogenen Pruinstoffwechsels kann man, wenn man will, ein ähnliches Verhalten herauslesen, wie es sich für die Stickstoffbilanz zu ergeben schien. Denn die Verschiebung der endogenen Purinausscheidung gegenüber der Norm nimmt in dem zweiten Teile des Versuches, wie Tabelle XVI und Fg. 10 zeigen, entschieden zu. (Auch die Phosphorausscheidung ändert, wie wir sehen werden, ihren Charakter.)

Tabelle XVI.

Ver- suchs- tag	Harn- stick- stoff	Harn- säure- stick- stoff	Harn- säure g	Purin- basen- stick- stoff	Gesamt- Purin- stick- stoff	100 Basen-N Ges. Br-N	100 Pu-N Ges. N.	Gesamt- P ₂ O ₅	An- organ. P ₂ O ₅	Organ. P ₂ O ₅	100 org. P ₂ O ₅ Ges. P ₂ O ₅
Vorperiode.											
1	16,3442	0,1569	0,3707	0,0070	0,1639	4,2	1,0	2,0215	1,9293	0,1922	9,5
2	18,8060	0,2118	0,6354	0,0118	0,2236	5,2	1,2	2,0925	1,9705	0,0220	1,0
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	17,3890	0,1406	0,4218	0,0220	0,1626	15,5	0,9	2,1255	1,6200	0,2055	9,6
5	16,3590	0,1285	0,3855	0,0250	0,1530	16,3	0,9	2,1175	1,9175	0,2000	9,8
6	9,8280	0,1032	0,3066	0,0100	0,1232	8,8	12,5	1,4255	1,2690	0,1565	10,9
7	13,6122	0,1250	0,3750	0,0145	0,1395	10,3	1,0	2,0655	1,8785	0,1870	9,0
8	13,3144	0,1779	0,3637	0,0114	0,1393	8,1	1,0	1,3846	1,2546	0,1300	9,3
9	15,8340	0,1342	0,4026	0,0290	0,1632	17,7	1,0	1,6445	1,5020	0,1425	8,7
10	16,4892	0,1366	0,4098	verloren	—	—	—	1,7818	1,6615	0,1203	6,7
11	16,2600	0,1352	0,4056	0,0260	0,1612	16,1	0,9	1,8000	1,6635	0,1365	8,2
12	16,1260	0,1137	0,3411	0,0238	0,1375	17,3	0,8	1,9735	1,7390	0,2345	11,8
13	15,0260	0,1361	0,4083	0,0275	0,1636	17,4	1,1	2,3002	2,0477	0,2525	10,9
14	18,4615	0,1371	0,4113	0,0339	0,1710	19,8	0,9	1,9720	1,8810	0,1910	9,6
15	17,7870	0,1067	0,3201	0,0283	0,1350	20,0	0,8	2,7915	1,5440	0,2475	8,8
16	23,5992	0,1235	0,3705	0,0360	0,1595	22,6	0,6	2,0670	1,7940	0,2830	13,7
Mittel	17,0121	0,1364	0,4092	0,0218	0,1582	13,7	0,9	1,9708	1,7921	0,1787	9,0
Nucleinperiode.											
17	16,8857	0,1030	0,3090	0,0450	0,1480	30,4	0,8	2,4480	2,2320	0,2160	8,8
18	23,1887	0,1235	0,3705	0,0400	0,1635	24,4	0,7	2,2101	1,9725	0,2476	11,6
19	16,3895	0,1300	0,3900	0,0405	0,1705	23,8	1,0	2,5760	2,2960	0,2800	10,8
Mittel	18,8213	0,1178	0,3534	0,0418	0,1596	26,1	0,8	2,4112	2,1668	0,2444	10,1
Mittel	17,2997	0,1334	0,4002	0,0249	0,1573	15,8	0,9	2,0403	1,8583	0,1890	9,2

Und zwar beruht diese Verschiebung nicht auf dem Verhältnis des endogenen Purinstickstoffes zum Gesamtstickstoff des Harnes, sondern vielmehr auf dem Verhältnis von Purinbasenstickstoff zum Gesamt-purinstickstoff. Wir sehen nämlich, daß die prozentuellen Werte für den Purinstickstoff bezogen auf die Gesamtstickstoffausscheidung auf-fallend konstant bleiben. Hingegen nehmen die Purinbasen im zweiten

Teile des Versuches merklich zu, was auf einer Abnahme der Harnsäure und nicht auf einer Zunahme der Gesamtpurine beruht.

Der Puringehalt der Fäkalien wurde in diesem Versuche nicht bestimmt.

Der endogene Nucleinstoffwechsel ist demnach dadurch gekennzeichnet, daß bei relativer Konstanz des prozentuellen Wertes der Purinstickstoffausscheidung die Basen relativ bedeutend vermehrt sind; und zwar nimmt diese Vermehrung im zweiten Teile des Versuches zu.

Fig. 10.

Die Beurteilung des exogenen Purinstoffwechsels ist in diesem Falle ebensowenig eindeutig möglich wie in dem vorhergehenden, weil hier gerade so wie dort die Steigerung der Stickstoffausfuhr so unverhältnismäßig groß ist, daß an eine Ermittlung des als Harnstoff erscheinenden Anteiles des zugeführten Nucleinstickstoffes nicht herangetreten werden kann.

Mit einiger Sicherheit läßt sich vielleicht eine relative Vermehrung der Purinbasen konstatieren, obwohl auch diese zweifelhaft erscheinen kann, wenn man bedenkt, daß eine Verschiebung des Verhältnisses zu-

gunsten der Basen sich bereits in den der Nucleindarreicherung vorangehenden Tagen geltend macht. Die absolute Vermehrung des Purinstickstoffes ist jedenfalls sehr gering, so daß man fast geneigt wäre zu glauben, es sei der größte Teil des zugeführten Purinstickstoffes zu Harnstoff umgewandelt worden und nur ein kleiner Teil, und zwar in Gestalt von Purinbasen in die Purinstickstofffraktion des Harnes eingegangen. Diese Annahme wird auch dadurch wahrscheinlich, daß die Harnsäure sogar vermindert ist. Da aber, wie gesagt, das Verhalten der endogenen Purinausscheidung ein vollkommen ungleichmäßiges ist, so wird man gut tun, sich eines Urteiles über den endogenen Umsatz zu enthalten.

Möglicherweise wäre eine Vermehrung auch des Harnsäurestickstoffes später noch eingetreten, wenn eine Weiterführung des Versuches möglich gewesen wäre, da wir ja auch in dem vorhergehenden Versuche sahen, daß noch nach mehr als drei Tagen eine Vermehrung des Purinstickstoffes bemerkbar war.

Ein deutlicher Zusammenhang der Purinausscheidung und der Harnmenge scheint nicht zu bestehen.

Die Phosphorsäureausscheidung zeigt in der ersten Phase des Versuches geringe Schwankungen. Dieselben werden etwas größer in dem zweiten Teile. Eine Vermehrung der Phosphorsäure, die auf die exogene Zufuhr (Nuclein) bezogen werden könnte, tritt erst am dritten Tage der Nucleinperiode zutage.

Der organisch gebundene Phosphor hält sich während der ersten 12 Tage des Versuches zwar über den normalen Grenzen, ohne jedoch allzubedeutend vermehrt zu sein. Später sind deutlich vermehrte Mengen häufiger zu konstatieren. In Zusammenhang mit den im zweiten Abschnitte besprochenen Untersuchungen Loewes wird man diese Erscheinung wohl mit der intensiveren Progredienz des Krankheitsprozesses in Verbindung bringen dürfen. Es wird diese Frage noch einmal zu erörtern sein.

Auch bei dieser Kranken war die Kreatin-Kreatininausscheidung (s. Tabelle XVII) herabgesetzt und zeigte unter dem Einflusse der Nucleindarreicherung eine Zunahme.

Eine gelegentliche Vermehrung des Harnindikans wurde an demselben Tage, an welchem die gepaarten Schwefelsäuren in gesteigertem Maße ausgeschieden wurden, beobachtet; sie ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf die oben erwähnte Obstipation zu beziehen. Die Phenole wurden nicht bestimmt. Die Glykuronsäure hatte sich zugleich mit den gepaarten Schwefelsäuren vermehrt. Es konnte nur an wenigen Tagen eine quantitative Bestimmung vorgenommen werden. An den meisten mußte ich mich auf die colorimetrische Schätzung beschränken.

Tabelle XVII.

Ver- suchs- tag	Harn- Stickstoff	Oxy- protein- säuren- Stickstoff	100 Ox. N Ges. N	Indigo	Glykuron- säure	Gesamt- Krea- tinin	Kreatin als Krea- tinin	Prä- form. Krea- tinin	Krea- tinin- Stick- stoff	100 Kr.-N Ges. N
Vorperiode.										
1	16,3442	—	—	—	—	0,2590	0,0155	0,2435	0,1077	0,65
2	18,8060	—	—	—	—	0,2753	0,0150	0,2603	0,1545	0,82
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	17,3870	—	—	0,0250	—	0,2525	0,0142	0,2283	0,1010	0,58
5	16,3590	—	—	—	0,6024 ¹⁾	0,2478	0,0128	0,2350	0,1131	0,68
6	9,8280	—	—	—	—	0,2226	0,0200	0,2026	0,0926	0,94
7	13,6122	—	—	—	—	0,2250	0,0164	0,2086	0,0936	0,68
8	13,3144	—	—	—	—	0,2300	0,0147	0,2153	0,0957	0,72
9	15,8340	—	—	—	—	0,2475	0,0160	0,2295	0,1030	0,65
10	16,4892	—	—	—	—	0,2588	0,0174	0,2414	0,1077	0,65
11	16,2600	—	—	0,0300	—	0,2600	0,0205	0,2395	0,1082	0,66
12	16,1260	0,1780 ¹⁾	1,1	—	0,5995 ¹⁾	0,2636	0,0200	0,2436	0,1097	0,68
13	15,0220	—	—	—	—	0,2312	0,0146	0,2266	0,1003	0,66
14	18,4615	—	—	0,0150	—	0,2705	0,0230	0,2375	0,1125	0,61
15	17,7870	0,3556 ¹⁾	2,0	—	—	0,2724	0,0225	0,2499	0,1133	0,63
16	23,5992	—	—	—	—	0,3095	0,0265	0,2830	0,1288	0,54
Mittel	17,0121	—	—	—	—	0,2638	0,0179	0,2459	0,1097	0,66
Nucleinperiode.										
17	16,8857	—	—	0,0400	—	0,2665	0,0205	0,2460	0,1109	0,65
18	23,1887	—	—	—	—	0,6500	0,0326	0,6174	0,2704	1,16
19	16,3895	0,1731 ¹⁾	1,0	—	0,6400 ¹⁾	0,5000	0,0195	0,4805	0,2080	1,26
Mittel	18,8213	—	—	—	—	0,4722	0,0240	0,4482	0,1964	1,04
Mittel	17,2997	—	—	—	—	0,2987	0,0187	0,2780	0,1234	0,71

¹⁾ Einfache Bestimmung.

Der Oxyproteinsäurestickstoff konnte auch nur an wenigen Tagen bestimmt werden, weil die Harnmenge nicht ausreichte. Eine Vermehrung wurde am 15. Versuchstage gefunden. Doch hängt dies zweifelsohne, wie auch Salomon und Saxl bemerken, nicht mit der Steigerung der Harnmenge zusammen, weil am 18. Versuchstage eine solche Zunahme der Oxyproteinsäurefraktion nicht konstatiert werden konnte.

Der Reststickstoff ist in der nebenstehenden Tabelle XVIII ersichtlich gemacht. Wir begegnen wiederum gelegentlich einer ziemlich beträchtlichen Vermehrung. Um eine einheitliche Beurteilung des Reststickstoffes zu ermöglichen, ist auch an den Tagen, an denen die Oxyproteinsäuren untersucht wurden, dieser Stickstoffanteil nicht in den bestimmten Stickstoff einbezogen. Daher sind die Prozentwerte durchschnittlich um 1—2% zu vermindern, wenn man den Oxyproteinsäurestickstoff nicht dem Reststickstoff zuzählen will.

Tabelle XVIII.

Ver- suchs- tag	Harn- stickstoff	Bestimmter Stickstoff	Rest- Stickstoff	100 Rest-N. Ges. N.
Vorperiode.				
1	16,3442	15,0533	1,2909	7,8
2	18,8060	12,1826	6,6234	35,2
3	—	—	—	—
4	17,3890	15,3004	2,0886	12,0
5	16,3590	14,4091	1,9499	11,9
6	9,8280	7,6857	2,1423	21,5
7	13,6122	12,2942	1,3180	9,6
8	13,3144	12,2456	1,0688	8,0
9	15,8340	13,1956	2,6384	16,6
10	16,4892	14,3260	2,1632	13,1
11	16,2600	14,5227	1,7373	10,6
12	16,1260	14,2475	1,8785	11,6
13	15,0220	13,5959	1,4261	9,5
14	18,4615	17,3718	1,0897	5,9
15	17,7870	16,8599	0,9271	5,2
16	23,5992	18,8662	4,7330	20,5
Mittel	17,0121	13,1644	3,8477	22,6
Nucleinperiode.				
17	16,8857	14,9004	1,9853	11,7
18	23,1887	20,3278	2,8609	12,3
19	16,3895	14,5221	1,8674	11,2
Mittel	18,8213	16,6157	2,2345	11,8
Mittel	17,2997	13,6961	3,6036	20,8

Dadurch, daß am 9. Versuchstage der Gesamtpurinstickstoff nicht bestimmt werden konnte, entsteht eine kleine Ungenauigkeit, die aber ihren Einfluß nur in den Dezimalen geltend macht und für den Ausfall der Prozentberechnung kaum ins Gewicht fällt.

Zusammenfassend läßt sich über die Ergebnisse dieses Versuches sagen, daß man denselben möglicherweise in zwei Perioden teilen darf. Wenn auch in der ersten derselben die Erscheinungen nicht so ausgeprägt sind, wie in der zweiten, so kann auch jene keineswegs als normal angesprochen werden.

Der Norm entspricht vielleicht in dieser ersten Phase das Verhalten der Stickstoffbilanz, da — der reichlichen Zufuhr entsprechend — eine erhebliche Retention zustande kommt. Doch zeigt der Gang der täglichen Stickstoffausscheidung sehr erhebliche Schwankungen, die allerdings denen der Harnmenge ziemlich getreu folgen. Andererseits treffen wir auch zuweilen relative Vermehrung des Ammoniaks und Verminderung des Harnstoffes; wir sehen aber auch beide Erscheinungen von-

einander unabhängig auftreten. Vom neunten Versuchstage an erwecken die Kurven der Harnstoff- und Ammoniakausscheidung den Eindruck, als ob hier eine Acidosis im Rückgange begriffen sei, indem die Kurven der prozentualen Werte (vgl. Fig. 8) gleichmäßig auseinanderweichen. Am fünfzehnten Tage nähern sie sich plötzlich wieder; man könnte meinen, daß der Organismus bestrebt gewesen sei, einer Störung, die sich eben in der Acidose geäußert hätte, Herr zu werden, was ihm zwar bis zu einem gewissen Grade gelungen, aber durch einen neuerlichen Schub des störenden Prozesses verhindert worden wäre. Doch sei ausdrücklich bemerkt, daß damit nicht etwa eine Erklärung des beobachteten Verhaltens gegeben werden soll; vielmehr soll diese Darstellung nur der Verdeutlichung der Vorgänge durch einen Vergleich dienen.

In der zweiten Phase scheinen die Schwankungen der Stickstoffausfuhr von der Harnmenge unabhängig zu sein.

Der Aminostickstoff erreicht einmal oder zweimal einen übernormalen Wert während der ersten Periode. Eine Vermehrung des Neutralschwefels wurde besonders in der zweiten Versuchsperiode mehrfach beobachtet; die Ätherschwefelsäuren waren gelegentlich, offensichtlich infolge von Stagnation des Darminhaltes vermehrt. Derselben Ursache darf man wohl auch die gleichzeitige Vermehrung des Harnindikans und der Glykuronsäure zuschreiben.

Die endogene Purinausscheidung folgt zumeist den Schwankungen der Stickstoffausscheidung. Doch ist auffallend, daß in der ersten Periode am 6. Versuchstage eine der sehr geringen Gesamtstickstoffausfuhr entsprechende Verminderung der endogenen Purine des Harnes nicht eintritt, weshalb sie relativ bedeutend vermehrt erscheinen.

Die Purinbasen sind gegenüber der Harnsäure vermehrt und zwar wiederum insbesondere in dem zweiten Teile des Versuches.

Über den exogenen Purinstoffwechsel erlaubt die Kürze der Versuchsperiode einerseits und das ungleichmäßige Verhalten des endogenen Purinumsatzes andererseits keine bindenden Schlüsse. — Die Basen sind relativ noch mehr vermehrt, was aber mit Rücksicht auf die bereits zu Ende der Vorperiode bestehenden Tendenz zur Zunahme der Basen auf Kosten der Harnsäure nicht ohne weiteres dem exogenen Umsatz zur Last gelegt werden kann.

Der organisch gebundene Phosphor ist überhaupt in dem zweiten Teile des Versuches und während der Nucleinperiode bedeutend vermehrt.

Das Kreatin und Kreatinin sind absolut und relativ vermindert. Ihr Verhältnis zueinander ist normal.

Der Reststickstoff ist zeitweise, besonders in der zweiten Versuchsperiode vermehrt.

Die Nucleindarreichung ist wiederum von einer beträchtlichen Ver-

mehrung der Stickstoffausfuhr gefolgt. Auch tritt eine deutliche Zunahme der Kreatin-Kreatininausscheidung ein. Der Reststickstoff ist zwar eher vermehrt, jedoch bleibt sowohl der Mittelwert der Nucleinperiode hinter dem der Vorperiode zurück, als kontrastieren die Zahlen der zweiten Periode mit dem hohen Werte am Schlusse der ersten. Das Verhältnis Stickstoff zu Schwefel im Harn ist einigen Schwankungen unterworfen; es hält sich aber meist nahe an dem der Nahrung entsprechenden Werte und überschreitet denselben nicht selten, am deutlichsten wohl während der Nucleinperiode.

Versuch IV.

Die Krankengeschichte dieser Versuchsperson verdient des besonderen klinischen Zustandes wegen, der die Veranlassung zu der Stoffwechseluntersuchung abgab, eine etwas eingehendere Darstellung.

Der nunmehr 46jährige Kranke hatte sich vom 2.—8. Januar 1906 zum ersten Male in der Klinik befunden. Die Diagnose wurde auf progressive Paralyse gestellt. Die ersten Krankheitserscheinungen waren im Oktober 1905 bemerkt worden; Erregung, subjektive und objektive Unruhe leiteten die Erkrankung ein. Wenige Tage vor der Aufnahme war die Sprachstörung manifest geworden.

Die Lues hatte der Kranke mit 30 Jahren akquiriert; er wurde mit Quecksilber behandelt. Der körperliche Status berichtet von einer Facialisdifferenz zu ungunsten der rechten Seite, Anisokorie, verlangsamter Lichtreaktion, Steigerung des Patellarreflexes, starkem Tremor. Die Sprache war verwaschen, stolpernd. Muskelzuckungen im Gesicht kamen häufig vor.

Die Stimmung war gereizt — euphorisch. Die Orientierung war erhalten. Im Rechnen, Lesen macht Pat. keine Fehler. Er wurde von seiner Frau abgeholt. 21. Juni 1908: Auf katamnestiche Anfrage teilte die Ehefrau mit, daß der Kranke „vollkommen gesund sei und seit einem halben Jahre seinen Dienst als Eisenbahnadjunkt wieder versehe“.

Am 21. November 1911 wurde der Kranke zum zweiten Male aufgenommen.

Am 3. November war, angeblich bei voller Gesundheit, ein Krampfanfall eingetreten; Pat. war bewußtlos geworden, hatte Zuckungen gezeigt. Er konnte dann zwei Tage nicht sprechen und war einige Tage lang rechtseitig gelähmt.

Der Kranke erwies sich als vollkommen dement; er war z. B. nicht imstande, die Subtraktion $24-7$ zu lösen.

Die Pupillen reagierten sehr träge auf Licht; die Sehnenreflexe der unteren Extremitäten waren gesteigert; es bestand ein nicht anhaltender Fußklonus. Der Gang war spastisch.

Die serologische Untersuchung ergab positive Wassermannsche Reaktion um Serum und Liquor; der letztere enthielt 7 Zellen im cmm (auch bei der ersten Untersuchung war die Pleocytose sehr gering gewesen).

Am 27. November trat ein Anfall ein, nach welchem der Kranke verwirrt war. Am 30. November wiederholte sich derselbe; er hinterließ eine schwere Sprachstörung und rechtseitige Hemiparese.

Nach diesen Anfällen hielt nun dauernd ein seltsamer Zustand an, der bis in die dritte Dezemberwoche hinein fortbestand. Der körperliche Befund blieb während dieser Zeit der gleiche; es machte sich eine ausgesprochene Ungeschicklichkeit der Bewegungen bemerkbar, so daß der Kranke nicht imstande war, eine ausweichende

Hand oder einen hin und her bewegten Hammerstiel zu erfassen. Diese Störung bestand überwiegend auf der rechten Seite.

Die Auffassung war außerordentlich erschwert. Der Kranke machte einen benommenen, unklaren Eindruck.

Im allgemeinen ließe sich das schwer zu beschreibende Bild am besten als ein protrahierter Anfallszustand ohne Krampfanfälle bezeichnen. Solche Bilder sind ja nicht nur bei der progressiven Paralyse, sondern auch bei der Epilepsie mehrfach beobachtet worden. Daß ein mit Krämpfen gemeinhin einhergehender Prozeß gelegentlich auch ohne solche ablaufen kann, lehren übrigens auch die Fälle von Eklampsie ohne Krämpfe, wie sie jüngst wiederum von H. H. Schmidt aus der geburthilflichen Klinik zu Prag beschrieben worden sind.

Diese — durch den ganzen Zustand nahegelegte — Auffassung bildete die Veranlassung, an dem Kranken einen Stoffwechselversuch vorzunehmen, da man erwarten durfte, schwere Veränderungen des Stoffwechsels aufzufinden, ohne daß der störende Einfluß der Krampfanfälle zu befürchten war.

Mit dem Versuche wurde am 6. Dezember begonnen; zu dieser Zeit konnte wohl füglich angenommen werden, daß die unmittelbaren Einwirkungen der Krampfanfälle (am 27. und 30. November) auf den Stoffwechsel schon ganz abgeklungen sein würden. Es war im Interesse der Deutbarkeit der Versuchsergebnisse vor allem geboten, die postparoxysmale Acidose zu vermeiden.

Die Benommenheit des Kranken bildete natürlich für die Durchführung des Versuches ein gewisses Hindernis. Doch gelang es, Harn und Stuhl vollständig zu sammeln. In der Regel verzehrte der Kranke auch die ganze gereichte Nahrungsmenge; nur an zwei Tagen blieben Reste zurück, deren Stickstoffgehalt bestimmt wurde, so daß die tatsächliche Stickstoffzufuhr in die Tabellen eingesetzt werden konnte.

Der Kranke hatte eine mäßig starke Polyurie und entsprechende Polydipsie. Welche der beiden Erscheinungen die primäre ist, läßt sich wohl nicht entscheiden. Es dürfte für die gegenwärtige Fragestellung dies auch kaum von Belang sein.

Die Anordnung des Versuches und die Darstellung der Resultate ist die gleiche wie in den vorigen Protokollen.

Am neunten Versuchstage erhielt der Kranke morgens 10 g nucleinsaures Natrium.

Zu Beginn des Versuches wog der Kranke 79 kg. Er erhielt pro kg 0,22 g Stickstoff, insgesamt nämlich 17,42 g. Die Zusammensetzung der Kost war die gleiche wie in den anderen Versuchen. Es wurden 36 Calorien pro Kilogramm gegeben.

		g Stickstoff	Calorien
Milch	2650 ccm	14,00	1542,5
Eier	90 g	0,18	150,0
Butter	40 g	—	316,0
Reis	40 g	0,40	142,8
Mehl	40 g	0,64	142,8
Weißbrot	200 g	2,20	530,0
Zucker	10 g	—	40,0
Summa		17,42	2864,1

Die qualitative Untersuchung des Harnes auf Eiweiß, Zucker und Aceton gab stets negative Resultate. Die Reaktion war immer sauer. Über die Diazoreaktion werden wir noch zu sprechen haben.

Tabelle XIX.

Ver- suchs- tag	Körper- gewicht	Harn- menge	Spezif. Gewicht	Aufgen. Flüssigk.	Harn- stickstoff	Kot- stickstoff	Gesamt- stickstoff	Stickstoff- zufuhr	Stickstoff- bilanz
Vorperiode									
1	79,0	1850	1,013	1200	20,3720	1,4023	21,7743	17,42	— 4,35
2	80,1	1500	1,012	1075	13,3461	1,4023	14,7484	17,42	+ 2,67
3	79,5	1650	1,012	1000	16,0800	1,4023	17,4823	17,42	+ 0,06
4	79,0	2240	1,013	2000	6,8880	1,4023	8,2903	10,56	+ 2,27
5	78,5	1000	1,012	1000	17,6120	1,3600	18,9720	17,42	— 1,55
6	78,8	3400	1,011	1125	14,7420	1,3600	16,1020	17,42	+ 1,32
7	80,0	2600	1,012	1500	13,5240	1,3600	14,8840	17,42	+ 2,54
8	80,5	2300	1,011	3500	19,6800	1,3600	21,0400	17,42	— 3,62
Mittel	79,4	2070	1,010	1550	15,2805	1,3811	16,5616	16,56	± 0,0
Nucleinperiode									
9	80,5	3000	1,010	4000	15,1824	1,5102	16,6926	18,77	+ 2,08
10	80,0	3200	1,011	3750	17,3264	1,5102	18,8366	17,42	— 1,42
11	80,0	4760	1,009	3000	22,6416	1,5102	24,1518	17,42	— 6,73
Mittel	80,2	3650	1,010	3580	18,3834	1,5102	19,8936	17,87	— 2,02
Mittel	79,6	2500	1,010	2105	16,1268	1,4163	17,5431	16,92	— 0,62

Wir sehen aus den Zahlen der Tabelle XIX und den Kurven der Fig. 11, daß die Gesamtstickstoffausscheidung ganz außerordentlichen Schwankungen unterworfen ist. Der Stickstoffgehalt der Faeces entspricht der Norm, die Resorption ist demnach genügend.

Das Körpergewicht schwankt gleichfalls mehrfach hin und her. Ein Vergleich der beiden entsprechenden Kurven auf Fig. 11, die den Gang des Körpergewichtes und der Harnmenge wiedergeben, läßt es wohl als einleuchtend erscheinen, daß es Schwankungen der Wasserbilanz sind, die jene des Gewichtes bedingen. In der Tat sehen wir ziemlich getreu die Gewichtskurve sinken, wenn die Kurve der Harnmenge steigt. Daß am 6. Versuchstage das Gewicht, allerdings nur um

0,3 kg, ansteigt, trotzdem die Harnmenge groß ist, dürfte mit den Stuhlverhältnissen zusammenhängen.

Die Stickstoffbilanz ist im Mittel für den Gesamtversuch negativ; der Kranke verlor durchschnittlich 0,62 g Stickstoff, insgesamt also während des elftägigen Versuches 6,82 g. Scheidet man aber die letzten drei Tage, die der Nucleinwirkung, aus der Bilanzberechnung aus, so erhält man ein anderes Bild. Im Mittel nämlich heben Stickstoffzufuhr und Stickstoffverlust einander auf. Die negative Bilanz des Gesamtversuches ist also allein den drei Tagen der Nucleinwirkung zuzu-

Fig. 11.

schreiben. Freilich kann man bei der großen Unregelmäßigkeit der Stickstoffausfuhr nicht sagen, ob hier nur eine Wirkung der Nucleinsäure oder ein Zusammentreffen dieser mit starken Schwankungen nach unten vorliegt.

Bei der ungewollten Verminderung der Stickstoffzufuhr am vierten Versuchstage kann man beobachten, daß die Verringerung der Zufuhr eine noch größere der Ausfuhr nach sich zieht, daß also offenbar der Organismus der Anpassungsfähigkeit an plötzliche Änderungen der Ernährung ermangelt.

Tabelle XX.

Ver- suchs- tag	Harn- Stickstoff	Harnstoff- Stickstoff	Am- moniak- Stickstoff	100 $\frac{+}{-}$ U-N Ges.-N	100 NH ₃ -N Ges.-N	Am- moniak g	Amino- Stickstoff	100 Am.-N Ges.-N
Vorperiode								
1	20,3720	11,6370	4,5654	57,12	7,68	1,9004	0,2830	1,39
2	13,3461	10,1670	0,7250	76,17	5,43	0,8792	0,4615	3,45
3	16,0800	13,6648	1,2540	72,54	7,79	1,5222	0,5466	3,39
4	6,8880	4,4625	0,5432	70,44	7,88	0,6596	0,4900	7,11
5	17,6120	13,1840	0,9044	74,85	5,13	1,0982	0,4760	2,70
6	14,7420	11,4685	0,6697	77,78	4,54	0,8132	0,4186	2,83
7	13,5240	10,1072	0,7985	74,58	5,90	0,9697	0,2093	1,54
8	19,6800	14,0780	1,9740	71,53	10,13	2,2970	0,9450	4,80
Mittel	15,2805	11,1461	1,0542	72,93	6,88	1,2798	0,4547	2,97
Nucleinperiode								
9	15,1824	12,4930	0,8512	82,28	5,60	1,0336	0,3276	2,15
10	17,3264	15,0272	0,6640	86,73	3,83	0,8092	0,2307	1,33
11	22,6416	18,3576	0,7865	81,07	3,47	0,9548	0,4554	2,01
Mittel	18,3834	15,2926	0,7672	83,18	4,17	0,9314	0,3379	1,83
Mittel	16,1268	12,2769	0,9759	76,11	6,05	1,1848	0,4403	2,73

In der Tabelle XX ist wohl die hervorstehendste Erscheinung die relative Verminderung des Harnstoffes. Derselbe erreicht fast nur an den letzten drei Tagen (während der Nucleinperiode) normale Werte, sonst nur am 6. Versuchstage. Der Ammoniakstickstoff ist durchschnittlich etwas vermehrt, an manchen Tagen nicht unbeträchtlich. Doch sind zwei Besonderheiten anzumerken. Erstens fallen die Maxima der Ammoniakausscheidung und die Minima der Harnstoffausscheidung nicht zusammen. Zweitens kann das Ammoniak auch vermehrt sein, bei relativ nicht allzusehr verminderter Harnstoffausscheidung. Daraus wird man meines Erachtens schließen dürfen, daß hier zweierlei Prozesse an der Verminderung des Harnstoffes beteiligt sind. Erstens eine Acidose, die zu der Ammoniakvermehrung führt. Zweitens aber ein andersartiger Vorgang, der die Harnstoffbildung hintanzuhalten imstande ist, ohne eine Ammonurie zu erzeugen.

Über die Ausscheidung des Aminostickstoffes ist kaum etwas zu sagen. Daß derselbe prozentual einmal bedeutend — auch über 7% — vermehrt ist, wird angesichts der gleichzeitigen erheblichen Verminderung der Stickstoffausscheidung nicht als auffallend zu bezeichnen sein. Bleibt doch im allgemeinen nach Frey die absolute Menge ziemlich konstant. (Ich kann allerdings dieser Anschauung Freys nicht unbedingt zustimmen; es sei hier auf die Versuche und Darlegungen Kempners verwiesen, der in dem Laboratorium der Klinik die Amino-

stickstoffausscheidung bei Krampfanfällen zum Gegenstand einer besonderen Untersuchung gemacht hat.) Eine Erhöhung des Prozentwertes der formoltitrierbaren Stickstofffraktion unter dem Einflusse der Nucleindarreichung wurde in diesem Falle nicht beobachtet; wohl aber ist am 3. Tage (dem 11. des Versuches) nach der Nucleinverfütterung eine absolute und relative Abnahme zu konstatieren.

Die in der Tabelle XXI eingetragenen Werte belehren uns, daß der Quotient Stickstoff zu Schwefel bei diesem Kranken durchwegs sehr niedrig war mit Ausnahme des 10. und 11. Versuchstages.

Fig. 12.

Die Ätherschwefelsäuren bewegen sich in normalen Grenzen. Auch eine kurz dauernde Stuhlverhaltung am 6. Versuchstage bleibt ohne Einfluß auf die gepaarten Schwefelsäuren.

Der Neutralschwefel ist an allen Versuchstagen erhöht. Die höchsten Werte werden an den Tagen erreicht, an welchen der Harnstoff vermindert ist, wie dies besonders aus dem Verlauf der Kurven des Harnstoffes und der Prozente des Neutralschwefels in Fig. 12 zu entnehmen ist. Hierbei ist es bemerkenswert, daß offenbar nicht die Acidosis, oder

zumindest nicht sie allein, an der Erhöhung der neutralen Schwefelfraktion schuld trägt. Denn auch an jenen Tagen, an welchen der Harnstoff vermindert ist, ohne gleichzeitige Zunahme des Ammoniaks, beobachtet man eine starke Steigerung des Neutralschwefels. Andererseits fällt dieser Wert an einem Tage, an welchem zwar das Ammoniak vermehrt, der Harnstoff aber nicht allzu bedeutend vermindert ist; es findet sich eine nur geringe Erhöhung des neutralen Schwefels.

Wenn wir also an der skizzierten Hypothese von dem Bestehen zweier die Harnstoffbildung beeinträchtigenden Prozessen festhalten wollen, so wäre die Vermehrung des Neutralschwefels offenbar auf den zweiten dieser Prozesse — den nicht mit Acidose einhergehenden — zu beziehen.

Tabelle XXI.

Ver- suchs- tag	Harn- Stickstoff	Gesamt- Schwefel (als SO ₂)	Sulfat- Schwefel (als SO ₄)	Äther- Schwefel (als SO ₃)	Neutral- Schwefel (als SO ₂)	100 Su.-S. Ges. S.	100 Ä.-S. Ges. S.	100 Neu.-S. Ges. S.	N : S
Vorperiode									
1	20,3720	4,0655	2,2164	0,2316	1,6235	54,5	6,6	39,9	10,5
2	13,3461	2,7580	1,6486	0,1750	0,9344	59,9	6,3	33,8	10,2
3	16,0800	3,5114	2,1926	0,2566	1,0622	62,5	7,3	30,2	9,7
4	6,8880	1,7233	1,0195	0,1050	0,5988	59,2	6,0	34,8	9,3
5	17,6120	3,2650	2,1237	0,1975	0,9438	65,1	6,0	28,9	11,4
6	14,7420	3,0725	1,7845	0,4493	0,8387	59,2	14,6	27,2	9,5
7	13,5240	2,9921	1,8930	0,1935	0,9056	65,2	6,4	30,2	9,5
8	19,6800	3,8953	2,9086	0,2975	0,6892	71,2	9,2	17,6	10,7
Mittel	15,2805	3,1604	1,9733	0,2385	0,9487	62,5	7,5	30,0	10,0
Nucleinperiode									
9	15,1824	2,9036	1,9140	0,2316	0,7580	66,0	7,9	26,1	11,1
10	17,3264	3,0025	2,1452	0,2440	0,6133	71,5	8,1	20,4	12,2
11	22,6416	3,6630	2,4705	0,2900	0,9025	64,9	7,8	27,3	13,1
Mittel	18,3834	3,1897	2,1765	0,2552	0,7580	68,3	8,0	23,7	12,2
Mittel	16,1268	3,1683	2,0288	0,2429	0,8966	64,0	7,6	28,4	10,8

Die Schwankungen der Schwefelausscheidung folgen so ziemlich jener des Harnstickstoffes.

Die Schwefelbilanz ist, soweit sich dieselbe schätzungsweise beurteilen läßt, ebenso unregelmäßig wie die Stickstoffbilanz, im Durchschnitt aber, wie schon der mittlere Wert des Quotienten Stickstoff zu Schwefel zeigt, negativ ebenso wie die des Stickstoffes. Dennoch sind beide Erscheinungen offenbar nicht streng aneinander gebunden, was aus dem Umstande erhellt, daß zur Zeit des stärksten Stickstoffverlustes, nämlich während der Nucleinperiode, der genannte Quotient den für die Nahrung angenommenen erreicht und überschreitet; demnach tritt während dieser Zeit die Schwefelausfuhr zurück.

Tabelle XXII.

Ver- suchs- tag	Harn- stick- stoff	Harn- säure- stick- stoff	Harn- säure g	Purin- basen- stick- stoff	Gesamt- Purin- stick- stoff	100 Bas.-N Ges. Pu.-N	100 Pu.-N Ges. N	Gesamt- P ₂ O ₅	An- organ. P ₂ O ₅	Organ. P ₂ O ₅	100 org.-P ₂ O ₅ Ges. P ₂ O ₅
Vorperiode											
1	20,3720	0,1715	0,5146	0,0142	0,1857	7,4	0,91	3,1225	2,3691	0,7534	24,1
2	13,3461	verloren	—	—	—	—	—	2,4820	2,0480	0,4340	17,4
3	16,0800	0,1185	0,3555	0,0192	0,1377	13,9	1,03	2,1386	1,7820	0,3566	16,6
4	6,8880	0,1914	0,5742	0,0171	0,2055	8,1	3,02	2,6978	2,0763	0,6215	26,8
5	17,6120	0,1080	0,3240	0,0153	0,1233	12,4	0,70	1,1248	1,0000	0,1248	11,0
6	14,7420	0,1520	0,4560	0,0519	0,2039	25,4	1,38	3,0600	1,9965	1,0635	34,7
7	13,5240	0,1776	0,5328	0,0515	0,2291	22,5	1,70	2,9083	2,1843	0,7245	24,9
8	19,6800	0,1281	0,3843	0,0161	0,1442	11,1	0,73	2,4600	2,2212	0,2384	9,7
Mittel	15,2805	0,1496	0,4488	0,0264	0,1760	15,0	1,15	2,4993	1,9597	0,5396	21,5
Nucleinperiode											
9	15,1824	0,1535	0,4608	0,0119	0,1655	7,1	1,08	2,5572	2,0541	0,5031	19,6
10	17,3264	0,1525	0,4575	0,0306	0,1831	16,7	1,05	3,0490	2,4666	0,5824	19,1
11	22,6416	0,2451	0,7353	0,1366	0,3817	35,7	1,68	3,2175	2,6855	0,5320	16,5
Mittel	18,3834	0,1837	0,5511	0,0577	0,2414	24,7	1,31	2,9412	2,4020	0,5392	18,3
Mittel	16,1268	0,1598	0,4794	0,0364	0,1962	18,5	1,21	2,6198	2,0803	0,5395	20,5

Betrachten wir die endogene Purinausscheidung (die ersten acht Versuchstage), so sehen wir erstens ziemlich starke Schwankungen, die aber nach dem Verlauf der Kurven in Fig. 13 ziemlich stark von der Harnmenge beeinflusst zu sein scheinen. Ferner beobachten wir eine ganz erhebliche relative Vermehrung der Purinbasen.

Was den exogenen Purinumsatz anlangt, so macht sich die Nucleinzufuhr anscheinend erst am dritten Tage durch eine Steigerung der Harnpurine bemerkbar, die allerdings nicht unbeträchtlich ist. Die mittlere Ausscheidung an endogenem Purinstickstoff beträgt 0,1760 g, während die mittlere Ausscheidung der Nucleinperiode 0,2414 g ausmacht. Demnach werden gegenüber dem Mittel der purinfreien Periode während der Nucleinperiode täglich durchschnittlich 0,0654 g oder im ganzen 0,1962 g Purinstickstoff mehr ausgeschieden. Da die exogene Purinzufuhr 1,35 g Stickstoff beträgt, so werden 14,5% des exogenen Purinstoffes als Purinkörper ausgeschieden. Mit Einrechnung der Purine der Faeces fanden Frank und Schittenhelm bei Gesunden aber nur 7,1% der verfütterten Purine in den Ausscheidungen wieder, während der Rest zu Harnstoff verbrannt worden war. Demnach liegt hier eine Steigerung der exogenen Purinausfuhr vor.

Die Purinstoffe der Faeces wurden in diesem Falle nicht bestimmt, weil das Material der Untersuchung des Ätherextraktes, beziehungsweise der in demselben enthaltenen Phosphatide vorbehalten wurde,

da gerade bei diesem, in einer akuten Krankheitsphase sich befindenden Patienten eine Vermehrung des „Lecithins“ zu erwarten war, wenn anders die Annahme von Peritz zu Recht bestand. Über diese Versuche wird weiter unten im Zusammenhang berichtet werden.

Die Phosphorsäureausscheidung zeigt ziemlich bedeutende Schwankungen. Ob dieselben rein Folgen von Stoffwechselvorgängen sind,

Fig. 13.

oder ob nicht an manchen Tagen die Phosphorausfuhr mit dem Kote kompensierend in Betracht kommen würde, ist nicht zu entscheiden, da die entsprechenden Analysen fehlen.

Der organische Phosphor des Harnes ist absolut und relativ vermehrt. Von dieser Vermehrung gilt das gleiche, was oben über die neutrale Schwefelfraktion gesagt wurde. Daß hier ein deutlicher, wenn auch nicht durchgreifender Parallelismus besteht, lehrt folgende Aufstellung:

Prozente des Neutralschwefels	Prozente des organ. Phosphors
39,9	24,1
33,8	17,4
30,2	10,6

Prozente des Neutralschwefels	Prozente des organ. Phosphors
34,8	26,8
28,9	11,0
27,2	34,7
30,2	24,9
17,6	9,7
26,1	19,6
20,4	19,1
27,3	16,5

Die starke und an allen Tagen vorhandene Steigerung des organisch gebundenen Phosphors spricht zugunsten der Annahme Loewes, also für einen Zusammenhang mit der Schwere und Progredienz des Krankheitsbildes.

Bei diesem Versuche wurden Bestimmungen des Indicans, der Glykuronsäure und der Phenole nicht vorgenommen, weil die von den anderen Analysen erübrigten Harnquanten den weiter unten zu beschreibenden Versuchen zur Darstellung der basischen Stoffe des Harns zugeführt wurden.

Hingegen wurde an mehreren Tagen der Stickstoff der Oxyprotein-säurefraktion bestimmt und an einigen auch erhöht gefunden. Und zwar sind es die Tage, an welchen der Neutralschwefel besonders vermehrt war, an denen auch die Oxyproteinsäuren gesteigert ausgeschieden werden.

Tabelle XXIII.

Ver- suchs- tag	Harn- stickstoff	Oxyprotein- säure- stickstoff	100 Ox.-N Ges. N	Gesamt- Kreatinin	Kreatin als Kreatinin	präform. Kreatinin	Kreatinin- stickstoff	100 Kr.-N Ges. N
Vorperiode								
1	20,3720	1,2300 ¹⁾	6,0	0,3215	0,0200	0,3015	0,1337	0,6
2	13,3461	0,6434 ¹⁾	4,8	0,2062	0,0135	0,1927	0,0865	0,6
3	16,0800	—	—	0,2655	0,0140	0,2515	0,1104	0,6
4	6,8880	—	—	0,2030	0,0130	0,1900	0,0844	1,2
5	17,6120	—	—	0,2775	0,0155	0,2620	0,1158	0,6
6	14,7420	—	—	0,2428	0,0137	0,2291	0,1001	0,6
7	13,5240	0,6632 ¹⁾	4,8	0,2624	0,0190	0,2434	0,1091	0,8
8	19,6800	0,3892 ¹⁾	1,9	0,3195	0,0210	0,2985	0,1328	0,6
Mittel	15,2805	—	—	0,2625	0,0162	0,2463	0,1091	0,7
Nucleinperiode								
9	15,1824	—	—	0,2953	0,0200	0,2753	0,1228	0,8
10	17,3264	—	—	0,3466	0,0236	0,3230	0,1412	0,8
11	22,6416	—	—	0,4625	0,0275	0,4350	0,1932	0,8
Mittel	18,3834	—	—	0,3681	0,0237	0,3444	0,1531	0,8
Mittel	16,1268	—	—	0,2911	0,0182	0,2729	0,1209	0,7

¹⁾ Einfache Bestimmung.

An solchen Tagen wurde auch gelegentlich die Diazoreaktion angedeutet vorgefunden.

Die Kreatin- und Kreatininausscheidung waren erheblich herabgesetzt. Eine starke Zunahme derselben, hauptsächlich des Kreatinins, wurde wiederum nach der Verfütterung des nucleinsäuren Natriums beobachtet.

Wie in den vorigen Versuchen ist nun noch in der letzten Tabelle XXIV der Reststickstoff ausgerechnet.

Da der Oxyproteinsäurestickstoff in diesem Falle vielfach vermehrt gefunden, aber nicht an allen Tagen bestimmt wurde, ist der Reststickstoff geringer zu veranschlagen, als in der Tabelle aufgeführt erscheint; es wurde der Oxyproteinsäurestickstoff in die Kolonne „Bestimmter Stickstoff“ nicht einbezogen.

Tabelle XXIV.

Versuchs- tag	Harn- stickstoff	Bestimmter Stickstoff	Rest- stickstoff	$\frac{100 \text{ Rest-N}}{\text{Ges. N}}$
Vorperiode				
1	20,3720	13,8048	6,5672	32,2
2	13,3461	12,2190	1,1271	8,4
3	16,0800	15,7135	0,3665	2,2
4	6,8880	6,1926	0,6954	10,1
5	17,6120	14,8035	2,8085	15,8
6	14,7420	12,8676	1,8744	12,7
7	13,5240	11,4532	2,0708	15,3
8	19,6800	17,2740	2,4060	12,2
Mittel	15,2805	13,6518	1,6287	10,6
Nucleinperiode				
9	15,1824	13,9601	1,2223	8,0
10	17,3264	16,2462	1,0802	6,2
11	22,6416	20,1740	2,4676	10,9
Mittel	18,3834	16,7934	1,5900	8,6
Mittel	16,1268	14,0647	2,0621	12,7

Demnach ist der Reststickstoff häufig und zwar zuweilen recht beträchtlich vermehrt. Da der Oxyproteinsäurestickstoff nicht mehr als 6% des Gesamtstickstoffes beträgt, sogar an dem Tage, an welchem der Reststickstoff eine Höhe von 32,2% erreicht, dürften die Oxyproteinsäuren nicht sehr für den Reststickstoff ins Gewicht fallen.

Nachstehend seien die Ergebnisse dieses Versuches zusammengefaßt.

Die Gesamtstickstoffausscheidung war großen Schwankungen unterworfen, so daß Retention und gesteigerte Ausfuhr regellos abwechseln; die Resorption war gut.

Der Harnstoff war relativ vermindert, das Ammoniak vermehrt, jedoch ohne daß beide Erscheinungen einander durchaus parallel gingen, und ohne daß die Ammoniakvermehrung das Defizit an Harnstoff zu decken imstande wäre.

Die Aminostickstoffausscheidung wies keine Besonderheiten auf.

Eine der Norm gegenüber vermehrte Menge des Schwefels wurde in organischer Bindung ausgeschieden. Die Vermehrung des Neutralschwefels war besonders an den Tagen mit verminderter Harnstoffausfuhr ausgeprägt, doch folgt die Kurve des Neutralschwefels nicht gesetzmäßig der des Ammoniaks.

Der Quotient Stickstoff zu Schwefel blieb hinter dem für die Nahrung berechneten zurück. Unter dem Einflusse der Nucleinwirkung stieg die Stickstoffausfuhr bedeutend an, die Schwefelausscheidung aber sank relativ ab, so daß die Werte des Quotienten Stickstoff zu Schwefel zunahmen.

Die Ausscheidung der endogenen Purinkörper erfolgte ziemlich ungleichmäßig. Die Purinbasen waren relativ vermehrt.

Die exogene Purinausscheidung erwies sich als hoch, indem im Harne etwa 15% des zugeführten Purinstickstoffes in Gestalt von Harnsäure und Purinbasen erschienen. Die exogene Purinausscheidung geschah zum großen Teile in Gestalt von Purinbasen.

Die Phosphorsäure des Harnes schwankte von Tag zu Tag. Der organische Phosphor war stets, besonders aber an den Tagen mit hoher Neutralschwefelausscheidung, vermehrt.

Der Oxyproteinsäurestickstoff war zuweilen vermehrt.

Die Ausscheidung von Kreatin und Kreatinin war stark vermindert. Das Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin entsprach der Norm. Unter dem Einflusse der Nucleindarreicherung stieg die Kreatinin-Kreatinausscheidung beträchtlich an.

Der Reststickstoff war häufig stark vermehrt.

* * *

Mir stehen nebst den oben dargestellten vier Versuchen noch weitere drei von geringerer Dauer und geringerer Vollständigkeit zu Gebote.

Soweit dieselben Schlüsse zulassen, berechtigen sie zu den gleichen Folgerungen wie die mitgeteilten. Ich glaube daher durch deren Veröffentlichung nichts weiter zur Kenntnis der Stoffwechselveränderungen bei der progressiven Paralyse beitragen zu können und sehe davon ab¹⁾.

Bei einem dieser Versuche sollte der Kranke bei stickstoffarmer Diät gehalten werden. Es wurde dies durch die Neigung des Kranken, sich der Speisen der Mitpatienten zu bemächtigen, vereitelt. Diese für

¹⁾ Seit Abschluß der vorliegenden Arbeit habe ich zwei weitere Versuche anstellen können, bei welchen sich in allen Hauptpunkten identische Verhältnisse ergaben.

die Erkenntnis des Wesens der pathologischen Stoffwechselvorgänge wichtige Untersuchung steht daher einstweilen noch aus.

Im nachfolgenden sollen nun verschiedene Einzeluntersuchungen besprochen werden.

Als erste das Verhalten der ätherlöslichen Phosphorsäure der Faeces.

B. Der Ätherextrakt des Stuhles.

Es ist, wie bereits von verschiedenen Autoren hervorgehoben wurde, nicht leicht, die ätherlöslichen Stoffe des Stuhles vollständig zu extrahieren. Die Extraktion wird wesentlich erleichtert durch gutes Trocknen und Pulvern des Stuhles.

Schumm (in „Der Harn“ von Neuberg, Berlin 1911) empfiehlt, dem Stuhle ziemlich viel Seesand beizumengen, um das Trocknen zu erleichtern.

Ein nach meinen Erfahrungen empfehlenswertes Verfahren ist der Serumtrocknungsmethode von Fränkel und Elfer nachgebildet.

Die gewogene Tagesmenge des Stuhles wird in einer Reibschale mit dem Pistill gut verrieben, so daß eine gleichmäßige Mischung erzielt wird. Es wird dem Gemisch sodann eine ziemliche Menge entnommen und in eine gewogene Glasschale gebracht und gewogen. Dieses Quantum wird nun in einer zweiten großen Reibschale mit wasserfreiem Natriumsulfat so lange verrieben, bis eine trockene, leicht pulverbare Masse entsteht. Die Schale, in der die Wägung vorgenommen worden war, wird sorgfältig mit pulverisiertem Natriumsulfat nachgewaschen. Es empfiehlt sich, das Salz in kleinen Portionen zuzusetzen, um Wasserverluste durch die eintretende Erwärmung und dadurch fehlerhafte Wägungen hintanzuhalten. Die trockene und kalte Masse wird wieder gewogen und in der Kugelmühle zerrieben. Endlich wird eine Extraktionshülse damit gefüllt und gewogen. Die Berechnung der in dem Gemisch enthaltenen Menge Stuhl ist natürlich sehr einfach.

Ich versuchte, da es mir nicht auf die Fette und Fettsäuren ankam, die Phosphatide des Stuhles fraktioniert zu extrahieren. Versuche mit Aceton zeitigten keinen Erfolg, weil auch in den Acetonextrakt reichlich Phosphor überging. Es rührt dies daher, daß bei Gegenwart von Fett und Seifen die sonst acetonunlöslichen Lipoidstoffe in Aceton löslich werden.

Durch mehrfaches Auswaschen des in Äther aufgenommenen Rückstandes mit Wasser und Prüfung auf Phosphorsäure wurde festgestellt, daß es sich nicht um ein Mitreißen von Phosphaten gehandelt haben kann.

Nebenbei sei bemerkt, daß diese Eigenschaft der Fette auch der Grund ist, warum Erlandsen u. a. so viel acetonlösliche Phosphatide gefunden haben; Bang, der diese Tatsache gegen die fraktionierte Extraktion von S. Fränkel einwendet, übersieht meines Erachtens, daß für das Zentralnervensystem die Dinge ganz anders liegen, da ja in demselben kein Fett enthalten ist.

Auch Versuche mit Methylacetat, das Winterstein empfiehlt (Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden), fielen schlecht aus.

Daher waren wohl nur zwei Wege gangbar. Entweder auf eine Isolierung der Stuhlphosphatide zu verzichten und den Phosphorgehalt des Rohfettes zu bestimmen oder die Phosphatide aus dem Ätherextrakte mit Aceton oder Methylacetat zu fällen.

Untersuchungen mit der zweitgenannten Methode habe ich wohl begonnen, aber noch keine verwertbaren Resultate erhalten können.

Die hier mitzuteilenden Zahlen sind also sämtlich durch Phosphorbestimmung im Rohfette gewonnen worden.

Es erübrigt, noch einige Worte über die Extraktion zu sagen. Beumer fand, daß mit der Extraktion durch Äther nicht alle Phosphatide aus dem Extraktionsgute herausgelöst wurden. Er kombiniert die Äther- mit der Chloroformextraktion.

Meiner Erfahrung nach gelingt es bei hinlänglich getrocknetem Extraktionsgute auch mit Äther, alle Phosphatide herauszuholen; besser noch mit nicht zu niedrig siedendem Petroläther. Niedrig siedender Petroläther löst nach Fränkel gesättigte Phosphatide nicht. Nun vermag zwar auch dieses Lösungsmittel, wie ich mehrfach beobachtet habe, bei Gegenwart von Fett und von Fettsäuren gesättigte Phosphatide zu lösen. Die höher siedenden Fraktionen aber und das Benzin besitzen diese Fähigkeit in noch höherem Grade. Parallelbestimmungen von einmaliger Extraktion mit Petroläther und von Ätherextraktion mit nachfolgender Erschöpfung durch Chloroform ergaben identische Werte. Auch durch Auskochen mit Alkohol wurden keine meßbaren Mengen Phosphor mehr extrahiert.

Das Rohfett wurde nach Neumann verascht und in üblicher Weise die Phosphorsäure titriert.

Die gefundenen Zahlen sind in beistehender Tabelle ersichtlich.

Tabelle XXV.

	Trockensubstanz der Faeces	Rohfett	Phosphorsäure als P_2O_5	Mittel
Fall I:	28,0 g	3,96	0,1245	
	50,0 g	5,20	0,1300	
	22,2 g	2,33	0,1128	0,1228
Fall II:	39,5 g	3,05	0,1209	0,1209
Fall IV:	19,7 g	2,58	0,1310	
	22,5 g	3,62	0,1325	
	37,3 g	4,11	0,1255	0,1270

Normalwerte über den Phosphorgehalt der Lipoidfraktion des Kotes liegen nicht allzuvielen vor. Auch Peritz hat keine eigenen Bestimmungen gemacht, sondern sich auf die v. Müllerschen Untersuchungen bei Ikterus und die Analysen der Monte-Rosa-Expedition gestützt.

Ehrmann fand 1,08% „Lecithin“, bei Pankreatitis 1,97%, Müller

im Milchkot 1—10% des Extraktes als Distearylecithin, Deutscher größere Mengen bei Pankreasverschluß.

Long und Johnson haben den Ätherextrakt aus den Faeces gesunder Menschen untersucht und ziemlich große Mengen von Phosphatiden gefunden. Sie bedienten sich einer von Long angegebenen Methode zur Trocknung, bei der der Stuhl auf Streifen entfettetes Filtrierpapier aufgestrichen wird. Die Extraktion nahmen sie mit wasserfreiem Äther vor. Long hatte schon bei einem Falle gefunden, daß 1 g Rohfett etwa 1,5 mg P_2O_5 enthalte. Long und Johnson untersuchten die Faeces von 7 gesunden Individuen und berechnen den Fettgehalt der Faeces auf 8,6—14,75% der Trockensubstanz, den Gehalt an P_2O_5 auf 0,2—3,66%. Sie folgern daher, daß der „Lecithingehalt“ des normalen Stuhles hoch, nicht niedrig zu nennen sei.

Die von mir bei Paralytikern gefundenen Werte bleiben hinter denen von Long und Johnson noch zurück, decken sich aber vortrefflich mit den Resultaten Beumers, mit dem ich vollkommen darin übereinstimme, daß derzeit ein Anhaltspunkt für die Annahme einer Vermehrung des ätherlöslichen Phosphors im Stuhl der Paralytiker (und Tabiker) nicht gegeben sei.

Beumer fand bei Gesunden mit der kombinierten Alkohol-Chloroform-Extraktion durchschnittlich 0,0269 g P_2O_5 in 10 g Trockenkot oder 0,1218 g in 24 Stunden; bei Tabikern Werte von 0,0765 und 0,1373 g in 24 Stunden. Demnach kann in den untersuchten Fällen von einer Vermehrung des Lipoidphosphors nicht gesprochen werden.

C. Versuche über die Basen des Harnes.

Die Tatsache, daß der Reststickstoff des Harnes bei der progressiven Paralyse so häufig — nicht nur von mir, sondern auch von Folin und von Kauffmann — vermehrt gefunden worden war, veranlaßte mich, auch die basischen Stoffe des Harnes einer Untersuchung zu unterziehen.

Wenn nun auch diese Versuche noch lange nicht abgeschlossen sind, so haben sie doch bisher ein Resultat zutage gefördert, welches der Mitteilung wert zu sein scheint.

Die Kranken, deren Harn zu diesen Untersuchungen diente, wurden sämtlich mit einer Nahrung genährt, die weder Purine, noch Kreatin oder Kreatinin, noch basische Extraktivstoffe des Fleisches enthielt.

Die Versuche verfolgten einen doppelten Zweck. Erstens sollte mit Rücksicht auf die bei der Epilepsie oder zumindest gewissen Formen derselben erhobenen Befunde von Rachford nach Methylpurinen gefahndet werden. Die Angaben von Rachford habe ich in meinem Sammelberichte über den Stoffwechsel der Epileptiker eingehend besprochen, so daß ich dieselben hier nicht näher darzulegen brauche.

Rachford gibt an, aus dem postparoxysmalen Harne mancher Epileptiker und mancher Fälle von Hemikranie größere Mengen von Paraxanthin (1—7-Dimethylxanthin) isoliert zu haben.

Zweitens sollten die übrigen Basen des Harnes genauer studiert werden.

Zunächst soll über die letztgenannten Versuche berichtet werden.

Bei der Darstellung der fraglichen Substanzen folgte ich den Angaben von Kutscher und seinen Schülern. Der Harn wurde durch mit Kieselgur beschickte Nutschen mit der Wasserstrahlpumpe filtriert, das Filtrat mit soviel Salzsäure versetzt, daß der Gehalt 5% betrug, und darauf mit reiner Phosphorwolframsäure (Kahlbaum) ausgefällt. Die Phosphorwolframate wurden abfiltriert und auf Nutschen mit verdünnter Schwefelsäure gründlich ausgewaschen. Der Niederschlag wurde mit Wasser verrieben und mit heiß gesättigter Barytlösung zerlegt, wobei Sorge getragen wurde, daß die Temperatur 30° nicht überstieg. Von dem Bariumphosphorwolframat wurde abfiltriert. Der Rückstand wurde mit Wasser mehrmals ausgekocht; nach dem Erkalten wurde filtriert und das Filtrat mit den ersten Portionen vereinigt. Durch Einleiten von Kohlensäure wurde der Überschuß an Bariumhydroxyd gefällt, die Lösung der kohlensauren Basen abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Die Flüssigkeit wurde mit soviel reiner Salpetersäure versetzt, bis die Kongoreaktion eben deutlich bemerkbar war.

[Dabei scheidet sich normalerweise das Urochrom in harzigen Flocken aus. Bei manchem der untersuchten Harne fiel hierbei auch ein körniger, anorganischer Niederschlag aus, den ich als phosphorwolframsaures Kalium ansperehe. (Kaliumphosphorwolframat ist in Alkalien löslich.) Inwieweit diese Erscheinung auf einer vermehrten Ausscheidung an Kalium beruht, müssen erst weitere Untersuchungen lehren.]

Die salpetersaure Lösung der Basen wurde mit einer 20proz. Lösung von Silbernitrat versetzt, solange noch ein Niederschlag entstand. Diese Fraktion enthält nach Kutschers Angaben die Harnsäure und die Purinbasen (Silberniederschlag I).

Das Filtrat wurde mit Silbernitrat und Barytwasser solange versetzt, als noch mit ammoniakalischer Silberlösung ein Niederschlag entstand (Silberniederschlag II).

In dem Filtrate von dem zweiten Silberniederschlage wurde neuerlich Salpetersäure, Silber und Barytwasser zugegeben, bis eine Vermehrung des Niederschlages nach dem Absetzen auf neuerlichen Zusatz von Silbernitrat nicht mehr bemerkt werden konnte (Silberniederschlag III).

Das Filtrat wurde mittels Salzsäure vom Silber und mittels Schwefelsäure vom Baryt befreit, mit einem geringen Überschuß von Schwefelsäure versetzt und neuerlich mit Phosphorwolframsäure gefällt. Geradeso wie oben wurden die Phosphorwolframate zerlegt, aus der alkalischen Lösung mittels Kohlensäure der Baryt als Karbonat niedergeschlagen und die Lösung mit Salzsäure schwach angesäuert. Nach Einengen im Vakuum wurde auf dem Wasserbade vorsichtig bis zur beginnenden Krystallisation eingedampft (Fraktion IV).

Wir wollen nun die Aufarbeitung der einzelnen Fraktionen der Reihe nach besprechen. Von dem Silberniederschlag I (Purinbasen) wollen wir einstweilen absehen.

Der Silberniederschlag II enthielt Kreatinin und einige Basen, welche Diazoreaktion geben. Er wurde nach Engeland verarbeitet. Durch Verreiben des Niederschlages mit kalter gesättigter Ätzbaryt-

lösung wurde das Kreatininsilber zerlegt. Der ungelöste Rückstand wurde abfiltriert, mit Barytwasser gewaschen und in verdünnter Salpetersäure gelöst.

Ein Teil davon erwies sich als sehr schwer löslich. Es wurde von demselben abfiltriert, der Niederschlag mit 1proz. Salpetersäure gewaschen, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Nach Abfiltrieren vom Schwefelsilber und Vertreiben des Schwefelwasserstoffes durch energisches Durchleiten von Luft wurde die Lösung stark eingeeengt, in Alkohol aufgenommen und mit 10proz. alkoholischer Platinchloridlösung versetzt. Dabei entstand ein hellgelber Niederschlag, der sich als mikrokrySTALLINISCH erwies. Derselbe war im Wasser leicht löslich. Er wurde in Wasser gelöst und die Lösung im Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation eingeeengt, dann in einem Exsikkator über Schwefelsäure im Vakuum durch 48 Stunden stehen gelassen. Dabei schieden sich goldgelbe Kryställchen aus. Unter dem Mikroskop erwies sich der Niederschlag als einheitlich. Alle Krystalle präsentieren sich als sechseckige Tafeln, deren Form beschrieben werden kann als die eines gleichseitigen Dreieckes mit abgestumpften Ecken.

Die aus 6 l Harn des Pat. IV erhaltene Menge dieses Chloroplatinates ist äußerst gering. Vielleicht gelingt es, die Darstellung noch zu verbessern.

In der mir zugänglichen Literatur über die Basen des Harnes ist eine derartige Substanz nicht beschrieben. Die Analyse wird erst durchführbar sein, wenn größere Mengen gewonnen sein werden. Es kann sich nicht um das Chloroplatinat des Kreatinins handeln, weil die Lösung mit Pikrinsäure keine Fällung gab, während nach Jaffé auch sehr verdünnte Lösungen von Kreatinin mit Pikrinsäure versetzt alsbald zu einem Krystallbrei gestehen. Auch sonst fielen die Reaktionen auf Kreatin und Kreatinin negativ aus. Der in Salpetersäure leicht lösliche Anteil des Silberniederschlages wurde mit gepulvertem Baryt neuerlich gefällt, wiederum gelöst und nochmals gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gründlich ausgewaschen; Kreatinin war nicht mehr vorhanden (Zerlegung einer Probe mit Schwefelwasserstoff, Filtration, Einengen, Nitroprussid- und Pikrinsäurereaktion negativ).

Der Niederschlag wurde in 5proz. Salpetersäure gelöst und tropfenweise mit Ammoniak versetzt, solange mit ammoniakalischer Silberlösung noch ein Niederschlag erhalten werden konnte. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gründlich ausgewaschen und mit warmer 5proz. Salzsäure zerlegt. Das Chlorsilber wurde abfiltriert und die Lösung am Wasserbade mehreremale mit konzentrierter Salzsäure verdampft. Schließlich wurde der Rückstand in heißem Wasser auf-

genommen, mit reiner Tierkohle (Kahlbaum) entfärbt und filtriert. Das Filtrat wurde bis zur Syrupdicke eingeeengt und über Schwefelsäure in den Vakuumexsiccator gebracht. Dort erstarrte der Syrup nach etwa 3 Tagen zu einem Krystallbrei. Dieser wurde auf eine Tonplatte gestrichen, die Krystalle abgekratzt und in absolutem Alkohol gelöst. Die alkoholische Lösung wurde mit einer gesättigten alkoholischen Pikrolonsäurelösung versetzt, der entstehende orangerote Niederschlag abfiltriert und mit Alkohol gewaschen, schließlich an der Luft getrocknet.

Im Kapillarrohr erhitzt zeigte die Substanz bei 220° bräunliche Verfärbung, die bei 223° stärker wurde; bei 260° zersetzt sich der Körper. Durch Versetzen mit Salzsäure und Ausäthern wurde das Chlorhydrat der freien Substanz zurückgewonnen. Der Schmelzpunkt war 227°. Engeland hat für das Dipikrolonat des Histidins einen Schmelzpunkt von 228–230° angegeben, Abderhalden und Einbeck fanden, daß das Pikrolonat bei 225° schwarz wird, bei 265° sich zersetzt. Das Pikrolonat ist nach Brigl gelb, das Dipikrolonat orange-farben.

Nach diesem Verhalten dürfte wohl das Dipikrolonat des Histidins vorliegen.

Das Histidin ist in dieser Fraktion von Engeland gefunden worden. Das Dipikrolonat entsteht nach Abderhalden und Einbeck, sowie nach Brigl bei Fällung der Chlorhydrate des Histidins, die in unserem Falle vorliegen müßten, mit alkoholischer Pikrolonsäurelösung.

Die Mutterlaugen der Krystalle sind noch nicht untersucht. Wieviel Histidin aus normalem menschlichen Harn erhalten werden kann, ist aus den Angaben Engelands nicht zu entnehmen. Er spricht nur von „merklichen Mengen“. Immerhin hat Engeland weit größere Quanten Harn verarbeitet, so daß vielleicht das Histidin vermehrt sein könnte. Doch müssen zur Beurteilung dieser Frage Normalversuche angestellt werden. (Kauffmann hat die Vermutung geäußert, daß die zyklischen Eiweißabkömmlinge bei Paralyse im Harn vermehrt sein könnten.)

Der Silberniederschlag III enthält normalerweise Spuren von Kreatinin, verschiedene noch unbekannte Basen und methylierte Guanidine. Mit Rücksicht auf die strukturelle Verwandtschaft von Kreatin (Methylguanidinessigsäure) und dem Methylguanidin wurde nach dieser Substanz gesucht: die Darstellung derselben gelingt, wie Achelis gezeigt hat, auf folgendem Wege:

Der Silberniederschlag III wird in verdünnter Schwefelsäure gelöst und in die Lösung Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach Filtration von Schwefelsilber wird die Lösung auf dem Wasserbade durch Ein-

dampfen von Schwefelwasserstoff befreit und die Schwefelsäure durch Barytwasser ausgefällt, der Überschuß an Ätzbaryt durch Kohlensäure entfernt, das kohlensaure Baryum abfiltriert und das Filtrat am Wasserbade stark konzentriert. Dabei scheiden sich noch Spuren von schwefelsaurem Baryum aus, die ebenfalls abfiltriert werden.

Nun wird in einer Probe geprüft, ob mit wässriger Pikrolonsäurelösung eine krystallinische Fällung entsteht, in welchem Falle die Hauptmenge mit Pikrolonsäure versetzt wird.

Wie Achelis machte auch ich die Erfahrung, daß es notwendig ist, den ganzen Gang der Darstellung noch einmal zu wiederholen, um eine krystallinische Fällung zu erhalten. Es wird also die Lösung wieder mit Salpetersäure angesäuert, mit Silbernitrat fraktioniert, gefällt, und die entsprechende Fraktion, wie oben beschrieben, zerlegt und behandelt. Nunmehr entsteht auf Zusatz von wässriger gesättigter Pikrolonsäurelösung eine reichliche krystallinische Fällung.

Aus 6 l Harn des Falles IV wurden auf diese Weise 0,75 g Pikrolonat erhalten. Die Substanz wurde bei Erhitzen bei 222–225° grün und schmolz unter Aufschäumen bei 290°.

Das Methylguanidin-pikrolonat schmilzt nach Achelis bei 291°, nachdem es bei 225° eine olivgrüne Farbe angenommen hat.

Eine Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ergibt folgenden Wert:

0,2235 g Substanz verbrauchten 46,3 ccm $\frac{1}{10}$ n-Säure	
entsprechend 0,0648 g N	
berechnet	gefunden
für $C_2H_7N_3 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$	
29,08%	28,98%

Nach dem Ergebnisse der Stickstoffbestimmung und dem Verhalten des Schmelzpunktes ist die Substanz als Monomethylguanidin-pikrolonat anzusprechen.

Über die Mengenverhältnisse des Methylguanidins im normalen menschlichen Harn liegen Angaben vor von Achelis, nachdem Kutscher und Lohmann den Körper zuerst aufgefunden hatten.

Achelis isolierte aus 30 l Frauenharn 0,7 g des Pikrolonates. Aus 14 l Harn bei rein vegetabilischer Diät wurden 0,347 g, aus 14 l bei kreatinhaltiger Kost 0,588 g isoliert. (Wenn Achelis sagt: „bei vegetabilischer, also kreatinfreier Kost“ [l. c. S. 13], so kann dies nur mit Vorbehalt anerkannt werden mit Rücksicht auf die oben zitierten Befunde von Sullivan).

Wie schon bemerkt, wurden bei unserem Kranken IV aus 6 l Harn 0,75 g des Pikrolonates erhalten. Demnach ist das Methylguanidin des Harnes deutlich vermehrt. Denn auf einen Liter Harn berechnet sich die Menge an Methylguanidin auf 0,125 g, während nach Achelis

der Gesunde 0,025 g in einem Liter ausscheidet. (Unser Kranker war ja auf Kreatin- und Methylguanidin-freie Kost gesetzt worden.) Die Vermehrung beträgt also das Fünffache.

Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß der Patient IV eine ziemliche Polyurie hatte. In der Tat entsprechen 6 l Harn dieses Kranken höchstens der dreifachen Tagesmenge, während 14 l Harn eines Normalen etwa die in 5 Tagen ausgeschiedene Menge darstellen dürften. Wir können also sagen, daß dieser Kranke in drei Tagen ebensoviel Methylguanidin ausgeschieden hat wie ein Normaler bei gleicher Kost in 10 Tagen.

Die Basen der Fraktion IV sind noch nicht hinlänglich untersucht, doch scheinen sie nicht vermehrt zu sein. In einem zweiten Versuche wurden 20 l Harn von Paralytikern in der angegebenen Weise verarbeitet. Aus demselben wurden 1,35 g Methylguanidin-pikrolonat, das ebenso wie das erstemal identifiziert wurde, gewonnen. Demnach bestand auch in diesen Fällen eine deutliche Vermehrung, die aber nicht so stark war, wie in dem ersten Falle.

Augenblicklich bin ich damit beschäftigt, große Mengen Harn aufzuarbeiten, um auch über die anderen Basen des Harnes Aufklärung zu erhalten.

Bisher haben diese Versuche ergeben: eine starke Vermehrung des Methylguanidins — bei kreatinfreier Nahrung — und wahrscheinlich die Anwesenheit einer bisher noch nicht beschriebenen Base, die als Chloroplatinat erhalten wurde.

Zur Untersuchung auf Methylpurine dienten sowohl die bei den oben besprochenen Darstellungen der Basen gewonnenen Silberniederschläge I, als auch zu diesem Zwecke besonders gefällte Silberniederschläge, die mittels ammoniakalischer Silberlösung erhalten wurden. Auch für diese Untersuchungen wurden die Kranken selbstverständlich mit purinfreier Kost ernährt.

Die Silberniederschläge wurden in einen Rundkolben gebracht, der sich auf dem kochenden Wasserbade befand, und mit verdünnter Salzsäure zerlegt. Nachdem alles Silber sich als Chlorsilber abgeschieden hatte, wurde der Kolbeninhalt über der freien Flamme zum Sieden erhitzt, mit der gleichen Menge Salzsäure versetzt, wie zuvor, und heiß filtriert.

Neben dem Chlorsilber bleibt der größte Teil der Harnsäure auf dem Filter. Der Niederschlag wird mit 1–2proz. Salzsäure ausgewaschen.

Das Filtrat wird auf dem Wasserbade eingeeengt, neuerlich mit Wasser verdünnt und wieder abgedampft, um die Salzsäure zu entfernen.

Der nunmehr verbleibende Rückstand wurde im Vakuum über Schwe-

felsäure getrocknet. Da vorderhand eine Trennung der verschiedenen Purinbasen nicht beabsichtigt war, wurde das trockene Gemenge direkt verarbeitet.

Zum Nachweise der Methylpurine hätte man wohl auch die Darstellung der in Betracht kommenden Verbindungen (1-Methylxanthin, 7-Methylxanthin, 1-7-Dimethylxanthin, 7-Methylguanin) versuchen können, doch hätte zu dieser komplizierten Operation das vorhandene Material nicht ausgereicht, auch dann nicht, wenn man die oben beschriebene Vermehrung der Purinbasen berücksichtigte. Deswegen wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Es wurde nämlich einfach der Nachweis von „Methyl am Stickstoff“ mittels der Methode von Herzig und Meyer versucht.

Diese Methode ausführlich zu beschreiben ist wohl überflüssig, da sie sich in jedem einschlägigen Handbuche findet (siehe vor allem H. Meyer, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, Berlin 1909, 2. Auflage, S. 834).

Es sei deshalb nur kurz das Prinzip derselben angegeben. Sie beruht auf der Tatsache, daß die Jodhydrate der methylierten Basen beim Erhitzen auf 200–300° Jodmethyl abspalten. Die Reaktion wird durch Erhitzen der Substanz mit reiner Jodwasserstoffsäure ausgeführt und das entstehende Jodmethyl in einer vorgelegten Lösung von Silbernitrat aufgefangen.

Die Versuche fielen durchwegs negativ aus. Es waren also keine Methylpurine vorhanden¹⁾.

D. Die Lipide des Blutes.

Wie wir in dem zweiten Abschnitte gesehen haben, ist von Kauffmann und von Bornstein eine Vermehrung des „Lezithins“ im Blute der Paralytiker beschrieben worden und von Pighini eine solche des Cholesterins.

Pighini bediente sich für seine Untersuchungen der althergebrachten Methode der Darstellung und Wägung des Cholesterins, das aus dem unverseifbaren Anteile des Benzolextraktes erhalten wird.

Mittlerweile hat Windaus eine bequeme und exakte Methode angegeben, die es erlaubt, Cholesterin und Cholesterinester nebeneinander zu bestimmen. Diese Methode gründet sich auf die Tatsache, daß nur das freie, nicht aber das esterartig gebundene Cholesterin mit Saponinen

¹⁾ Neuerdings habe ich auch nach den von Griffiths und von Albu beschriebenen, ätherlöslichen Basen gesucht. Es wurden zu diesem Zwecke 25 l Harn verarbeitet. (Die Methodik siehe bei Kutscher im Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden Bd. III, S. 863.) Der erhaltene Rückstand war sehr geringfügig. Da es aber gelingt, mit Pikrinsäure eine krystallinische Fällung zu erhalten, dürften sich bei Verwendung größerer Mengen diese ätherlöslichen Basen identifizieren lassen. Nach Albu fehlen solche Stoffe in normalen Harnen vollkommen.

unlösliche Doppelverbindungen einzugehen vermag. Das von Windaus als geeignet gefundene Saponin, das Digitonin, hat nur den Nachteil sehr kostspielig zu sein. Ich verdanke dem Entgegenkommen der chemischen Fabrik Gebr. Böhringer-Mannheim ein Quantum von 5,0 g Digitonin, für dessen Überlassung der genannten Firma bestens zu danken ich mich verpflichtet fühle.

Die Methode der Cholesterinfällung ist sehr einfach. Das das Cholesterin enthaltende Gemenge wird in heißem 96proz. Alkohol gelöst und mit einer gesättigten alkoholischen Digitoninlösung gefällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, gewaschen, getrocknet und gewogen. Durch den gleichen Prozeß wird das gebundene Cholesterin nach Verseifung des Ester bestimmt.

Zum Zwecke der Lipoidbestimmung im Serum bediente ich mich des Trocknungsverfahrens nach Fränkel und Elfer, dessen schon oben Erwähnung getan wurde. Eine gewogene Menge des Serums wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat verrieben, bis die Masse sich leicht pulverisieren ließ. Das Pulver wurde in die Hülse eines Extraktionsapparates eingefüllt, mit Petroläther extrahiert und vorsichtshalber noch mit siedendem Alkohol erschöpft. Nach Verjagen der Lösungsmittel wurde der Rückstand nach Neumann verascht und der Phosphorgehalt bestimmt. Bislang stehen mir allerdings nur zwei derartige Analysen zu Gebote. Ihre Ergebnisse sind in der Tabelle XXVI ersichtlich. Einen normalen Kontrollfall habe ich nicht untersucht. Bornstein fand für das normale Serum als Mittel von drei Versuchen einen Gehalt von 0,2 bis 0,24 g ätherlösliche Phosphorsäure (als P_2O_5 berechnet) in 100 ccm. Pighini fand für das Gesamtcholesterin bei der progressiven Paralyse folgende Werte auf 100 ccm Serum: 0,44, 0,27, 0,22, 0,14, 0,26, 0,14, 1,36, 0,48, 0,34, 0,50, während er bei Normalen als Höchstwert 0,20, im Durchschnitt 0,16 beobachtete.

Tabelle XXVI.

	Gesamt-Cholesterin in 100 ccm	Freies Cholesterin	Gebundenes Cholesterin	Lipoid Phosphor als P_2O_5
Paralyse	0,248	0,226	0,125	0,035
„	0,190	0,080	0,110	0,029

Demnach erscheinen in Übereinstimmung mit den genannten Autoren sowohl das Cholesterin, wie auch die Phosphatide des Serums vermehrt zu sein. Die Cholesterinvermehrung scheint hauptsächlich das freie Cholesterin zu betreffen¹⁾. Erst weitere Untersuchungen werden eine

¹⁾ J. H. Schultz (Biochem. Zeitschr. 42, 257. 1912) findet in nach Wassermann negativ reagierenden Seris für 100 ccm folgende Werte: Gesamtcholesterin: 0,1372, 0,1389, 0,1199, 0,0781; Freies Cholesterin 0,0244, 0,0522, 0,0149, 0,0138. Benedek nimmt auf Grund qualitativer Proben eine Vermehrung der Cholesterinester an (Monatsschr. f. Psych. 1913).

Entscheidung darüber bringen, ob diese Erscheinung irgend vom Zustande der Kranken oder sonstigen Momenten abhängig ist. Es sei daran erinnert, daß Pighini an einem Zusammenhang zwischen Cholesterin und Wassermannscher Reaktion denkt.

Der Reststickstoff des Serums wurde in üblicher Weise (nach Enteiweißen) nach Kjeldahl bestimmt. Es wurde das Serum mit einer $\frac{1}{2}$ proz. Lösung von saurem Kaliumphosphat auf das Fünffache verdünnt und unter Zusatz von Essigsäure aufgeköcht, nach dem Erkalten filtriert, eingengt und dem Kjeldahlverfahren unterworfen. Zuvor wurde sorgfältig auf Eiweißfreiheit geprüft¹⁾.

Es wurden Werte von 0,035 und 0,046 g auf 100 ccm Serum erhalten, Werte also, die vollkommen der Norm entsprechen. (Das Blut war mittelst Venaepunktion bei nüchternem Zustande des Kranken entnommen worden.)

Auch die Indikanreaktion im Serum, die nach Obermeyer und Popper den Nachweis einer Retention gestattet, fiel negativ aus. Ich will hier bemerken, daß ich in Übereinstimmung mit den genannten Autoren das Auftreten der von ihnen beschriebenen Reaktionen (Indikan-, Geruchs- und Farbenreaktion) bisher nur bei Urämischen habe beobachten können.

Die Normalwerte des Reststickstoffes sind bei Obermeyer und Popper sowie in der jüngst erschienenen Arbeit von Hohlweg zu finden.

Da Maaß (s. o.) eine Vermehrung des Restkohlenstoffes bei Paralyse fand, jedoch eine Zunahme des Reststickstoffes — zumindest bei den zwei untersuchten Fällen — vermißt wurde, liegt es nahe, wie ich das schon in dem zitierten Sammelbericht über Epilepsie getan habe, die Lipoidvermehrung für die Steigerung des Restkohlenstoffes verantwortlich zu machen. Denn die Phosphatide sind stickstoffarm und das Cholesterin stickstofffrei²⁾.

V. Zusammenfassung und Diskussion der Versuchsergebnisse.

Wenn ich nun daran gehe, die Resultate der in dem vorstehenden Abschnitte dargelegten Versuche im einzelnen zu erörtern, ihre Bedeutung und ihren Zusammenhang mit den Tatsachen der Physiologie des Stoffwechsels zu beleuchten, wird es sich empfehlen, zuvor noch einmal das allen Versuchen Gemeinsame herauszustellen.

In allen Versuchen wurde die Resorption der stickstoffhaltigen Nahrungsbestandteile als normal befunden, so daß eine Störung von

¹⁾ Versuche, die ich neuerdings angestellt habe, scheinen die Fällung mit Trichloressigsäure als bequemste Enteiweißungsmethode zu ergeben.

²⁾ Neuerdings bestreitet Lesser (Arch. f. Dermatol. 1912) das Vorkommen einer Vermehrung der Lipide des Serums bei Lues und Metalues, während Klaußner eine solche gefunden zu haben angibt. (Wiener klin. Wochenschr. 25. 1912.)

dieser Seite nicht in Frage kommen kann. Ich möchte aber hier schon vorweg nehmen, daß es mir vollkommen ferne liegt, diese Beobachtung etwa verallgemeinern zu wollen; es mag sehr wohl sein, daß manche Kranke oder manche Krankheitsstadien mangelhafte Resorptionsverhältnisse aufweisen. Allen Versuchen gemeinsam ist die auffallende Ungleichmäßigkeit der Stickstoffausscheidung, die nach dem oben Gesagten ausschließlich dem Harnstickstoff zur Last gelegt werden muß. Wir haben gesehen, wie vermehrte Ausfuhr und Retention von Stickstoff einander ganz regellos folgen können. Dabei hat es sich bei Fall IV gezeigt, daß auch gegenüber Veränderungen der Stickstoffzufuhr die Anpassung offenbar eine ungenügende ist.

Es ist natürlich daran zu denken, daß etwa nicht die ganze Harnmenge aufgesammelt worden und dadurch ein Stickstoffverlust entstanden wäre. Ich glaube die Annahme eines derartigen Versuchsfehlers aus zwei Gründen ablehnen zu sollen; denn erstens ist das Personal verläßlich und es haben sich nur solche Unregelmäßigkeiten bei der Untersuchung anderer Kranker nicht ergeben. Zweitens habe ich seither Fälle beobachtet (s. in der IV. Mitteilung), bei denen die Störungen der Stickstoffbilanz erst mit dem Progredientwerden der Erkrankung auftraten, also wohl damit und nicht mit Versuchsfehlern zusammenhängen.

Der Stickstoffbedarf scheint bei den untersuchten Fällen ein hoher gewesen zu sein. Wir können diese Frage, sowie die nach dem Calorienbedürfnisse nicht eingehend diskutieren, weil dazu, abgesehen von Respirationsversuchen, auch solche mit wechselnder Ernährung notwendig wären, über welche ich bisher noch nicht verfüge.

Wenigstens war die Stickstoffbilanz durchschnittlich trotz reichlicher Zufuhr negativ. (Dabei hat es sich aber in keinem Falle um Polyphagie gehandelt.)

Wie die Stickstoffausfuhr, so ist auch die Harnmenge großen Schwankungen unterworfen. Beide Erscheinungen gehen einander manchmal, aber nicht immer, parallel. Im allgemeinen glaube ich nicht, daß man die zuweilen beobachtete hohe Stickstoffausfuhr als eine Ausschwemmungsfolge ansehen wird können.

Mit den Schwankungen der Wasserausscheidung hängt offenbar auch das Verhalten des Körpergewichtes zusammen. Exzessive Schwankungen wurden nicht gesehen, wohl aber gelegentlich ein Ansteigen bei negativer Stickstoffbilanz, das sich aus der Wasserretention erklären ließ. Die Schwefelausscheidung ging im allgemeinen der des Stickstoffes parallel, wenn auch die Schwankungen nicht immer so ausgeprägt waren. Vor allem ist aber bemerkenswert, daß der Quotient Stickstoff zu Schwefel fast durchwegs (drei Fälle) niedriger gefunden wurde, als der Zusammensetzung der Nahrung entsprach.

Der Harnstoff war häufig relativ vermindert, häufig aber auch in normaler Menge vorhanden. Ein fester Zusammenhang zwischen der Höhe und Richtung der Schwankungen der Gesamtstickstoffausscheidung und den prozentualen Harnstoffwerten scheint nicht zu bestehen.

Das Ammoniak war oft absolut und relativ vermehrt. Es ist hervorzuheben, daß die Verminderung des Harnstoffes nicht immer von einer Vermehrung des Ammoniaks begleitet war, daß sogar starke Depressionen der Harnstoffkurve vorkamen, ohne entsprechende Erhebungen der des Ammoniaks, und daß überhaupt auch an den Tagen, an welchen Verminderung des Harnstoffes und Vermehrung des Ammoniaks zusammentrafen, letztere nicht immer ausreichend war, um das Defizit an Harnstoff zu decken.

Der Aminostickstoff wies zuweilen einige Schwankungen der Ausscheidung auf. Die bemerkenswerteste Erscheinung auf diesem Gebiet fand sich bei zwei Fällen in der Periode der Nukleinwirkung und soll im Zusammenhange mit den übrigen Folgen derselben weiter unten besprochen werden.

Der Neutralschwefel ist sehr häufig bedeutend vermehrt gefunden worden. Diese Erscheinung fällt nicht zusammen mit der Steigerung der Ammoniakausscheidung, wohl aber mit der Herabsetzung der Harnstoffausfuhr. Da sie auch an jenen Tagen bemerkbar ist, an welchen eine Verminderung des Harnstoffes ohne konkomitierende Zunahme des Ammoniaks bestand, dürfte wohl ein Zusammenhang mit der Ammoniakvermehrung und deren Ursachen abzulehnen sein. Es sei aber bemerkt, daß auch an manchen Tagen mit normalen Harnstoffwerten eine Zunahme des organisch gebundenen Schwefels beobachtet wurde.

Die Ätherschwefelsäuren waren nur selten und immer nur dann, wenn Stuhlbehinderung bestand, vermehrt. Sie dürften also wohl für die Diskussion der eigentlichen Stoffwechselvorgänge, wenigstens was unsere Versuche betrifft, nicht in Frage kommen.

Die endogene Purinausscheidung wurde bei drei Fällen niedrig, bei einem in annähernd normaler Höhe gefunden. Sie war großen Schwankungen unterworfen, die zum Teil wohl eine Abhängigkeit von der Harnmenge erkennen lassen, zum Teil aber auch selbständig zu erfolgen schienen. Die Purinbasen sind relativ vermehrt.

Die Phosphorausscheidung im Harn zeigte bei dreien der Fälle keine besonderen Unregelmäßigkeiten, wohl aber bei dem vierten, wobei es allerdings dahingestellt bleiben muß, inwieweit der Phosphorgehalt, der Faezes hier korrigierend ins Gewicht fallen würde. Der organische Phosphor war zuweilen stark vermehrt. Insbesondere war dies der Fall bei dem dritten und vierten Versuche, und zwar bei jenem von dem Augenblicke an, da sich eine intensivere Progredienz der Erkrankung bemerkbar machte, während der vierte Kranke während der ganzen Ver-

suchsperiode sich offenbar in einem schweren Zustande befand. Ein gewisser Parallelismus zwischen der Vermehrung des organisch gebundenen Phosphors und der des Neutralschwefels ist nicht zu verkennen.

Phenole, Indikan und Glykuronsäure bieten keinen Anlaß zu Bemerkungen. Hingegen wurde bei allen Fällen — und wie ich hier hinzufügen möchte, bei einer Reihe (7) anderer, die nur daraufhin untersucht wurden — eine ganz erhebliche Verminderung des (endogenen) Kreatinins gefunden. Eine Zunahme des Kreatins wurde nicht beobachtet.

Endlich ist das Methylguanidin des Harnes als stark vermehrt anzusehen.

Eine gesonderte Besprechung bedarf die Wirkung der Nukleindarreichung. Ich möchte hier schon betonen, daß, wenn ich im Vorhergehenden und auch jetzt von einer Wirkung, einem Einflusse der Nucleindarreichung spreche, zunächst über die Existenz und Art einer kausalen Verknüpfung noch gar nichts ausgesagt werden soll. Es sei dies nur eine einfachere Ausdrucksweise, die die Tatsache präzisieren soll, daß bei allen untersuchten Fällen in den drei bis vier der Nukleindarreichung folgenden Tagen ein von der Vorperiode abweichendes Bild des Stoffwechsels sich entwickelte.

In allen Fällen wurde nämlich eine Steigerung der Stickstoffausfuhr gefunden, die der durch die Nucleinzulage bedingten vermehrten Einfuhr durchaus nicht entsprach. Ein einheitlicher Einfluß auf die qualitative Verteilung des Harnstickstoffes kann vielleicht ebenfalls behauptet werden, indem die Harnstoffausscheidung durchschnittlich eine bessere war, doch wurde auch einmal während der Nukleinperiode eine starke relative Verminderung des Harnstoffes und eine Zunahme des Ammoniaks beobachtet, die allerdings zwischen zwei Tage von relativ hoher Harnstoffausscheidung zu liegen kommt. Hingegen wurde der Quotient Stickstoff zu Schwefel nicht regelmäßig beeinflusst. Doch war z. B. bei Fall IV eine plötzliche Erhöhung desselben unverkennbar.

Ganz regelmäßig wurde eine Zunahme des Kreatinins beobachtet.

Wenn wir uns schließlich der Frage zuwenden, zu deren Beantwortung ja eigentlich die Darreichung des nucleinsauren Natriums bestimmt war, nämlich die Frage nach dem Verhalten des exogenen Purinstoffwechsels, so fällt aus den schon oben in den Versuchsprotokollen auseinandergesetzten Gründen die Beantwortung sehr unbefriedigend aus, denn erstens war das Studium der Purinausscheidung gestört durch die Schwankungen des endogenen Nucleinumsatzes und zweitens, das der Umwandlung des exogen zugeführten Nucleinstickstoffes in Harnstoff durch die oben erwähnte Steigerung der Gesamtstickstoffausfuhr.

Das einzige, was sich mit einiger Sicherheit behaupten läßt, ist, daß der größere Anteil des exogenen Purinstickstoffes des Harnes in Gestalt

von Purinbasen erscheint und daß wahrscheinlich mehr Purinstickstoff im Harn ausgeschieden wird als bei Normalen. Fügen wir dieser Übersicht noch hinzu, daß im Harn die Anwesenheit einer bisher unbeschriebenen Base wahrscheinlich ist, daß die Lipidausfuhr mit den Faeces normal, der Cholesterin- und Phosphatidgehalt des Serums gesteigert ist, der Reststickstoff desselben normal gefunden wurde, so haben wir die wesentlichen und allen Versuchen gemeinsamen Punkte aufgezählt.

Es handelt sich nunmehr darum, diese Resultate zu deuten und in die gegebenen Gesetze des Stoffwechsels einzuordnen. Dabei wird es sich im Interesse der Verständlichkeit nicht vermeiden lassen — wie ich schon einleitend bemerkt habe —, daß zuweilen normal-physiologischen Erörterungen und Diskussionen der Literaturangaben ein breiterer Raum zugewiesen werden muß.

Dem in den Lehrbüchern der Physiologie üblichen Gange der Darstellung nach müßte an erster Stelle der Eiweißumsatz erörtert werden. Es erscheint mir aber in dem gegebenen Falle rationeller, zuerst die einzelnen Phasen und Teilgebiete des Stickstoffwechsels zu besprechen. Demnach beginne ich mit dem Verhalten der Harnstoff- und Ammoniakbildung.

Die Erscheinungen, die uns hier zu beschäftigen haben, sind: die relative Verminderung des Harnstoffes und die Vermehrung des Ammoniaks; beide koinzidieren zuweilen, zuweilen aber auch nicht; ferner genügt, wie schon mehrfach hervorgehoben wurde, auch die vermehrte Ammoniakmenge nicht, um das Harnstoffdefizit immer zu decken.

Betrachten wir zuerst diejenigen Fälle, bei welchen Ammoniakvermehrung und Harnstoffverminderung zusammentreffen. Ich habe bereits in dem historischen Abschnitte bemerkt, daß dieses Vorkommen von Folin, sowie auch von Kauffmann beobachtet wurde.

Folin, der sich überhaupt jeder weitergehenden Deutung seiner Befunde enthält, spricht sich auch über die Genese dieser Erscheinung nicht näher aus. Kauffmann hält sie durchwegs für den Ausdruck einer durch Oxydationsstörung erzeugten Acidosis.

Ich habe schon erwähnt, daß Kauffmanns Folgerungen in einem Punkte hinfällig seien; er folgert nämlich das Bestehen einer Acidose auch aus einer Vermehrung des Ammoniaks bei alkalischer Reaktion des Harnes. Dieselbe Überlegung stellt dieser Autor auch an über seine analogen Befunde bei Epileptikern; Rohde in einem kritischen Referate über Kauffmanns Buch und ich in einer zusammenfassenden Darstellung über Stoffwechselprobleme in der Psychiatrie haben uns dagegen gewandt und betont, daß dieser Schluß unzulässig sei. Eine Acidosis bedingt eine Ammoniakvermehrung im sauer reagierenden Harn.

Ohne direkt auf diese unsere Angriffe Bezug zu nehmen, hat Kauff-

mann in seiner Monographie über den Stoffwechsel bei „funktionellen Psychosen“ den Standpunkt vertreten, daß eine Acidose auch aus einer Ammoniakvermehrung im alkalisch reagierenden Harn erschlossen werden könne, insofern die alkalische Reaktion bedingt sei durch die Verteilung der Phosphate.

Wie ich in meinem Sammelreferate über Epilepsie schon kurz angedeutet habe, ist dagegen zweierlei zu bemerken. Erstens hat es sich bei den alkalisch reagierenden Harnen in den Kauffmannschen Versuchen nicht um eine Alkaleszenz durch Di- und Triphosphate gehandelt. Denn in den Protokollen dieses Forschers wird mehrfach das Aufbrausen und Entweichen von Kohlensäure auf Zusatz von Mineralsäuren hervorgehoben. Demnach war die alkalische Reaktion durch Carbonate bedingt.

Zweitens ist m. E. irrig, wenn Kauffmann die Möglichkeit des Vorkommens alkalisch reagierender phosphorsaurer Salze im Harn bei Acidose annimmt. Man muß sich vor Augen halten, daß die Art der Phosphate nicht allein abhängig ist von dem Verhältnis der Basen zur Phosphorsäure, sondern sehr wesentlich mitbedingt wird von der Anwesenheit anderer Säuren. Man könnte sagen: nicht die Phosphate bedingen die Reaktion, sondern diese bedingt die Art der Phosphate¹⁾. Wenn, wie es in einem übersäuerten Organismus der Fall ist, eine solche Menge Säuren zirkuliert, daß sie das Ammoniak der Harnstoffsynthese entzieht, so wird vor allem alles verfügbare Alkali an die Säuren gebunden und dabei werden auch die Säuren den mehrbasigen Phosphaten entsprechend viel Basen entziehen. Maßgebend ist allein die Konzentration der Wasserstoffionen, gleichgültig welchen Säuren sie angehören.

Auf Grund dieser Überlegungen kann ich die Beweisführung Kauffmanns nicht als stichhaltig anerkennen.

Bei den von mir beobachteten Fällen war die Vermehrung des Ammoniaks ausschließlich in deutlich sauer reagierenden Harnen beobachtet worden. Es kann sich demnach um eine Acidosis gehandelt haben.

Eine solche hemmt die Harnstoffsynthese dadurch, daß die vorhandenen Säuren das Ammoniak zur Neutralisation an sich reißen und so der Umwandlung zu Harnstoff entziehen. Tatsächlich ist es die einzige Aufgabe des Ammoniaks, Säuren zu neutralisieren, wie aus den Untersuchungen von N. J a n n e y eindeutig hervorgeht. Dieser Forscher konnte zeigen, daß man bei ausreichender Alkalizufuhr das Harnammoniak bis auf unbestimmbare Spuren zum Verschwinden zu bringen vermag.

Die aus der beobachteten Ammoniakvermehrung zu erschließende Acidose ist aber keinesfalls sehr bedeutend; denn es ist weder die abso-

¹⁾ Ganz so spricht sich auch Magnus-Alesleben aus.

lute und relative Zunahme des Harnammoniaks sehr beträchtlich, noch wurde Ketonurie beobachtet.

Bekanntlich entstehen nämlich Säuren im Organismus in größerer Menge stets dann, wenn die Muttersubstanzen derselben nicht vollkommen verbrannt werden. Typisch ist z. B. die Entstehung von Milchsäure bei Sauerstoffmangel, sei es infolge von verminderter Sauerstoffzufuhr, sei es infolge von heftigen Krämpfen (Araki u. a.).

Beim Menschen entsteht eine Acidose außerordentlich leicht bei Kohlenhydratmangel.

Die Acetonkörper des Harnes, deren Ausscheidung die Acidose so überaus häufig begleitet, entstammen zwei Quellen. Erstens liefern Buttersäure und andere Fettsäuren, wie dies zuerst Magnus-Levy dargetan hat, zweitens aber auch verschiedene Aminosäuren, die β -Oxybuttersäure, die Acetessigsäure und das Aceton.

Das Aceton entsteht offenbar aus der Acetessigsäure durch Kohlen säureabspaltung.

Hingegen herrscht zwischen β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure ein Gleichgewichtszustand derart, daß die Reaktion nach beiden Richtungen ablaufen kann.

Diese Reversibilität hat vor allem Neubauer durch eingehende Versuche an Diabetikern nachgewiesen.

Wenn nun in den untersuchten Harnen sich weder Aceton, noch Acetessigsäure oder β -Oxybuttersäure gefunden hat, so muß die Annahme einer irgend bedeutenderen Acidose als sehr unwahrscheinlich hingestellt werden, wenn es auch Säurungen ohne Ketonurie gibt.

Auf Acetessigsäure wurde wiederholt nicht nur mittels der üblichen Eisenchloridreaktion, sondern auch nach den Angaben von Bondi und Schwarz mit Jodtinktur geprüft. Der beim Erhitzen von Acetessigsäure und Jod auftretende Geruch von Jodaceton ist außerordentlich charakteristisch.

Wir müssen uns nunmehr fragen, welche Momente nebst einer Acidose, d. h. einer Inanspruchnahme des Ammoniaks durch Säuren und der daraus entspringenden Störung der Harnstoffsynthese die Harnstoffausscheidung herabzusetzen imstande sein könnten.

Eine allgemeine Antwort auf diese Frage läßt sich von vornherein geben; es müssen stickstoffhaltige Verbindungen in größerer Menge ausgeschieden werden, welche zum Übergang in Harnstoff entweder nicht befähigt sind oder dazu in dem gegebenen Falle nicht gelangen können.

Derartige Erscheinungen gibt es mehrere. Zunächst gibt es Stoffwechselanomalien, bei denen Stoffe, die normalerweise oxydiert werden, in merklichen Mengen im Harn erscheinen, ohne das etwa eine allgemeine Oxydationsstörung vorliegen würde.

Als Beispiel dafür kann etwa angeführt werden die Cystinurie, bei der Cystin und andere Aminosäuren, ferner Diamine in den Harn übergehen.

Ferner die Melanurie, die nicht nur bei melanotischen Tumoren beobachtet wird.

Allerdings machen diese Substanzen im allgemeinen nur einen geringen Bruchteil des Gesamtstickstoffes aus.

Einen wesentlich größeren Prozentsatz des Gesamtharnstickstoffes können nach den Untersuchungen von Salomon und Saxl die Oxyproteinsäuren bei Carcinomen enthalten oder auch bei graviden Frauen (bis 3,8%). Bei der Eklampsie der Schwangeren kann nach Valdagni der Reststickstoff bis 17% des Gesamtstickstoffes ausmachen. Eine Vermehrung des Reststickstoffes bei Carcinom hat schon früher Setti gefunden, sowie auch Töpfer. Außer den Oxyproteinsäuren sind nach Falk, Salomon und Saxl die Polypeptide des Harnes bei Carcinom, ebenso nach Falk und Hesky bei Graviden, nach Ascoli und de Grazia auch bei Leberkranken deutlich vermehrt.

Auch die Aminosäuren vermögen bei Krampfanfällen und zwar nicht nur in der postparoxysmalen Periode, während welcher eine Acidosis besteht, sondern auch im präparoxysmalen Harn zuweilen, wie das Kempner fand, in beträchtlicher Menge aufzutreten.

Daß auch bei der Paralyse gelegentlich die Oxyproteinsäurefraktion vermehrt sein kann, haben die Versuche von Domanski, sowie eigene Bestimmungen ergeben.

Bei Stauungszuständen ist den Untersuchungen von Friedrichens, Voges und Husches zufolge der Reststickstoff absolut und relativ vermehrt (s. Handbuch d. Stoffwechselpathol. I, 871; Mathes: Die Erkrankungen der Respirations- und Zirkulationsorgane).

Der Reststickstoff ist aber auch beim Gesunden dann erhöht, wenn eine eiweißarme Kost gereicht wird. So fand Folin bei einer Gesamtstickstoffausscheidung von 3,6 g einen Reststickstoffwert von 7,3 %, hingegen bei 16,8 g Stickstoffausfuhr nur 4,9 %.

Ähnlich liegen die Dinge auch bei dem Diabetes, bei welchem Werte von 14,3% (Mandel und Lusk) und 10,7% (v. Noorden) beobachtet wurden.

Eine hochgradige Vermehrung findet man bei der Phosphorvergiftung. Badt hat 19,19 und 32,49%, Münzer 10,6% und 18,3% beobachtet. Bei der Phosphorvergiftung sind auch die Aminosäuren vermehrt. Wir werden auf diesen Punkt noch zurückkommen, weil bei der Phosphorvergiftung auch eine Vermehrung des Neutralschwefels vorkommt. Dasselbe gilt übrigens auch von der Carcinose.

Ferner haben jüngst Przibram und Löwy eine Vermehrung des stickstoffhaltigen Kolloids des Harnes bei verschiedenen Erkrankungen

beschrieben; bei Lebercirrhose werden z. B. 27,5% des Stickstoffes, bei Typhus sogar 37% in Form des Kolloids vorgefunden.

Wir kennen also immerhin eine Reihe von Zuständen, bei welchen auch ohne das Bestehen einer Acidosis — Carcinose, Gravidität vor allem — der Reststickstoff bedeutend vermehrt sein kann. Da bislang bei diesen Erkrankungen wohl charakterisierte Stoffwechselanomalien im Sinne einer Unfähigkeit zum Abbau bestimmter Gruppen (in Analogie zu der schon zitierten Cystinurie oder auch zur Alkaptonurie) nicht bekannt geworden sind, wird man wohl annehmen müssen, daß es sich um eine generelle Hemmung des fermentativen Abbaues handelt. Wir werden sofort auf diese Frage näher eingehen. Es wird sich aber empfehlen, zuerst das Verhalten der Schwefelausscheidung zu erörtern.

Dabei interessiert uns ausschließlich die mehrfach gefundene Vermehrung des Neutralschwefels, da wir die gelegentliche Zunahme der Ätherschwefelsäuren mit der Obstipation in Zusammenhang zu bringen allen Anlaß haben.

Als neutralen Schwefel bezeichnet man bekanntlich denjenigen Anteil des Harnschwefels, der nicht in Gestalt von Schwefelsäure erscheint. Seine Bestimmung ist nur auf indirektem Wege, aus der Differenz des Sulfat- und Gesamtschwefels möglich.

Der Neutralschwefel ist naturgemäßerweise in den verschiedenartigsten Verbindungen enthalten. Erstens kommen in Betracht unterschwefligsaure und Rhodansalze, sodann Cystin oder Cystein, Taurinabkömmlinge, die komplizierten Substanzen wie Oxyproteinsäure, Uroprotsäure, endlich die im Menschenharn noch nicht mit Sicherheit nachgewiesenen Salze des Diäthylmethylsulfoniumhydroxyds $(C_2H_5)_2S(CH_3)OH$ (Neuberg und Großer) und etwa flüchtige Alkylsulfide, wie sie nach dem Genusse von Spargel beobachtet werden. Welche Verbindungen es im normalen Harn sind, die den neutralen Schwefel enthalten, wissen wir nicht. Cystin und Cystein kommen bei Gesunden nicht vor. Die Oxyproteinsäuren und ihre Verwandten enthalten Schwefel, doch ist die Natur dieser Stoffe noch unaufgeklärt, wiewohl nach den Angaben von Bodzynski und seinen Mitarbeitern ziemlich gut charakterisierte Bariumsalze erhalten werden können.

Wenden wir uns nun unseren Versuchen zu. Vor allem ist zu bemerken, daß ich niemals bleischwärenden Schwefel (durch Kochen des Harnes mit alkalischer Bleilösung) nachweisen konnte, wiewohl diese Probe an jedem Tage ebenso regelmäßig wie die Untersuchung auf Eiweiß oder auf Zucker vorgenommen wurde. Demnach fällt die Annahme, daß es sich um eine Vermehrung von sulfhydrylhaltigen Abbauprodukten des Eiweißes gehandelt habe, und daß dem Organismus die Fähigkeit abgehen solle, den Sulfhydrylschwefel zu Schwefelsäure zu oxydieren, weg.

Eine Durchsicht der Versuchstabellen zeigt, wie dies besonders auf

den synoptischen Tabellen des Anhangs zu erkennen ist, daß mit geringen Ausnahmen die Tage mit erhöhter Neutralschwefelausscheidung auch diejenigen mit erhöhter Ausscheidung von Reststickstoff sind. Daß auch ein gewisser Parallelismus, der zuweilen sehr ausgeprägt ist, zwischen der Ausscheidung des organisch gebundenen Phosphors und des Neutralschwefels besteht, wurde schon bei Besprechung des Falles IV bemerkt.

Wir werden angesichts dieser zeitlichen Beziehungen zwischen der Vermehrung des Reststickstoffes und des Neutralschwefels füglich auch an einen genetischen Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen denken dürfen. Und das um so mehr, als, wie wir gleich sehen werden, auch bei anderen Störungen des Stoffwechsels dieser Zusammenhang nachweisbar ist.

Ich möchte noch auf einen Umstand hinweisen, der m. E. instande ist, das zeitweilige Nichteinhalten der eben besprochenen Beziehung zu erklären. Wir hatten nämlich bei der Erörterung der Versuchsprotokolle mehrfach Gelegenheit zu bemerken, daß die Schwefelausscheidung im allgemeinen keinen so starken Schwankungen unterworfen ist, wie die des Stickstoffes. Da nun könnte es leicht der Fall sein, daß ein Auseinandergehen der zusammengehörenden Erscheinung eintritt, indem die verschiedene Intensität und die Unregelmäßigkeiten eine Verschiebung herbeiführen könnten. Insbesondere dann wird diese Vorstellung plausibel, wenn wir uns die gelegentlich von uns, ausführlich aber schon von Kauffmann beobachtete Unfähigkeit des paralytischen Organismus zur Anpassung an Veränderungen der Zufuhr vor Augen halten¹⁾.

Diese Auffassung erscheint auch gestützt durch die Erfahrungen von Falta und von Haematäinen und Wainö-Helme über den Gang der Stickstoff- und Schwefelausscheidung bei Eiweißzufuhr. Es erscheint der Schwefel früher im Harne als der Stickstoff. Es besteht also ein ganz ähnliches zeitliches Auseinanderweichen.

Jedenfalls gilt es für die überwiegende Mehrzahl der Beobachtungen, daß Vermehrung des Reststickstoffes und des Neutralschwefels zusammentreffen. Damit soll und kann aber durchaus nicht etwa behauptet werden, daß der Reststickstoff durchwegs in Gestalt schwefelhaltiger Substanzen auftreten müsse. Wir haben übrigens schon gehört, daß eine kleine Menge dieses Stickstoffes in der Basenfraktion als Methylguanidin erscheint²⁾.

Ich gehe hier auf die Frage nach der Bedeutung des sog. leicht

¹⁾ Neue, in dieser Absicht angestellte Versuche bestätigen in diesem Punkte die Angaben Kauffmanns durchaus.

²⁾ Nach den Erfahrungen von Dr. Sereisky (IV. Mitteilung) ist bei normalen Hippursäuremengen der Stickstoffgehalt des Essigätherextraktes aus paralytischen Harnen zuweilen abnorm hoch.

oxydierbaren und schwer oxydierbaren Schwefels nicht ein. Es sollen darüber gesonderte Untersuchungen angestellt werden.

Fragen wir uns nun, bei welchen Zuständen bisher eine relative und absolute Vermehrung des Neutralschwefels bekannt geworden ist.

Eine solche hat Lpine bei Lebererkrankungen gefunden, die mit Ikterus einhergehen. Lpine fand, da der Neutralschwefel, den er mit dem Taurin in Zusammenhang bringt, bei lngerer Dauer des Ikterus abnehme (43%, spter 20%); auch F. Mller sah hnliches.

Bei der Eklampsie hat Zweifel eine betrchtliche Vermehrung des Neutralschwefels gefunden.

Bei Sauerstoffmangel steigt der Neutralschwefel wie auch die Gesamtschwefelausscheidung an. Auch die gleichartige Wirkung des Cocains ist so gedeutet worden, wiewohl dies als zweifelhaft bezeichnet werden mu; hingegen drfte diese Auffassung fr die Vermehrung bei Chloralhydrat- und Chloroformnarkose (Literatur s. bei O. Loewi, Handbuch der Pathol. d. Stoffw. 2, 520) zu Recht bestehen. Auch die Pyrogallolvergiftung, bei der Bonnani eine Zunahme des Neutralschwefels beobachtete, erzeugt durch die Blutschdigung Sauerstoffmangel. ber die Verhltnisse bei der Phosphorvergiftung lassen die vorliegenden Angaben kein abschlieendes Urteil zu.

Im Harne der Graviden wurde nicht regelmig eine Zunahme des Neutralschwefels beobachtet, und die gefundene war nur geringgradig. Hingegen haben neuere Untersuchungen dargetan, da der Neutralschwefel eine Zunahme erfhrt bei Carcinom und bei Tuberkulose. Die letztere hat M. Weisz genauer erforscht, das erstere Salomon und Saxl, Przibram u. a. Wenn auch nicht mit solcher Konstanz, da die Erscheinung ausschlaggebende, differentialdiagnostische Bedeutung zu erlangen befhigt ist, tritt doch die Vermehrung des Neutralschwefels (und zwar des leicht oxydierbaren Anteiles, vgl. Salomon und Saxl) bei Carcinom in der berwiegenden Mehrheit der Flle scharf hervor.

Um nun ein Urteil ber Wesen und Bedeutung dieser Erscheinung an sich und im Zusammenhang mit der Zunahme des Reststickstoffes zu gewinnen, mssen wir die Frage des neutralen Schwefels im Harne etwas eingehender prfen.

Da ist denn vor allem zu bemerken, da unsere Kenntnis ber die Physiologie der fraglichen Stoffe noch recht lckenhaft ist. Nicht nur, da wir die chemische Natur der Substanzen nicht kennen, wissen wir auch von den Bedingungen ihres Auftretens, ihrer Herkunft und Abhngigkeit von anderen Stoffwechselprozessen und von der Ernhrung noch recht wenig.

ber die Abstammung des Neutralschwefels scheinen die Untersuchungen von M. Weisz eine gewisse Aufklrung gebracht zu haben, indem dieser Autor dartun konnte, da die den Neutralschwefel ent-

haltenden Substanzen offenbar zwei Quellen entspringen: einmal dem Eiweiß der Nahrung und zweitens dem des Körperbestandes. Wir hätten also einen endogenen und einen exogenen Anteil des Neutralschwefels zu unterscheiden. Der endogene Anteil ist der auch bei Hunger im Harn erscheinende.

Ich möchte im Anschluß an Folin, dessen prinzipiell bedeutsame Anschauungen noch auseinanderzusetzen sein werden, glauben, daß sich eine derartige Zweiteilung der Ausfuhr in exogene und endogene überhaupt auf allen Teilgebieten des Stoffwechsels durchführen lassen und für die Physiologie und Pathologie große Bedeutung gewinnen wird.

Den Neutralschwefel hält jedoch Folin für fast ausschließlich endogener Herkunft.

Die erwähnte Unterscheidung von Weisz datiert aber erst aus jüngster Zeit und ist in den früheren Untersuchungen, die sich mit dem Neutralschwefel des Harnes befassen, nicht in Anwendung gekommen. Daher ist es derzeit nicht möglich, für den exogenen und endogenen Neutralschwefel gesonderte Gesetzmäßigkeiten aufzustellen und das Verhalten der beiden Anteile unter den verschiedenen pathologischen Zuständen zu kennzeichnen.

Die absolute Höhe des Neutralschwefels hängt ab von der Art der Nahrung. Der prozentuale Wert steigt an im Hunger und bei toxischem Eiweißzerfall nach Einverleibung von Protoplasmagiften.

Ein Punkt, der besonders im Hinblick auf die von Kauffmann vertretene, weiter noch zu besprechende Hypothese der Oxydationsstörung genauerer Untersuchung bedarf, ist die Beziehung von Neutralschwefel zur Schwefelsäure des Harnes. Es ist vielfach die Meinung vertreten worden, daß wir in den schwefelhaltigen Substanzen der Neutralschwefelfraktion Vorstufen des zu Schwefelsäure oxydierten Schwefels zu sehen hätten. Dementsprechend hat man auch aus der Vermehrung des Neutralschwefels auf eine Behinderung der Oxydation geschlossen, wie das eben Kauffmann auch tat.

Allerdings steigt, wie wir sahen, bei Störungen der Oxydation der Neutralschwefel — vor allem prozentual — an. Daraus kann man aber noch nicht ohne weiteres folgern, daß es sich um die Ausscheidung von normalerweise zu Schwefelsäure oxydierten Verbindungen handelt. Denn erstens finden wir ein Ansteigen des Neutralschwefels auch unter anderen Umständen: bei niedrigem Eiweißumsatz und bei Zerfall von Körper-eiweiß, wie bei dem Carcinom (auch bei Sarkomen wurde ähnliches beobachtet) und bei der Tuberkulose. Zweitens aber wäre auch ohne diese auf eine andere Deutung hinweisenden Befunde der obige Schluß nicht als zwingend anzuerkennen, weil mit der Behinderung der oxydativen Prozesse durch ungenügende Sauerstoffzufuhr, Phosphorvergiftung usw.

eine Reihe anderer Vorgänge einhergehen können, deren Zusammenhang mit der Oxydationsstörung ein recht mittelbarer sein kann.

Immerhin wird man es als wahrscheinlich ansehen müssen, daß unter Umständen auch Vorstufen des hoch oxydierten Schwefels (der Schwefelsäure) im Harn erscheinen können. Vor allem erscheint mir dies als annehmbar für den exogenen Anteil.

Um eine solche Entstehungsweise aber im einzelnen Falle annehmen zu können, ist es erforderlich, daß auch andere Anzeichen der Oxydationsstörung, etwa Ammonurie und Ketonurie sich auffinden lassen. Wir haben gesehen, daß ein gesetzmäßiges Zusammentreffen von Ammoniakvermehrung und gesteigerter Ausscheidung von Neutralschwefel bei den untersuchten Fällen nicht erweisbar war. Ferner fielen auch die empfindlichsten Reaktionen auf Aceton, um so mehr auf Acetessigsäure negativ aus. (Über die flüchtigen Fettsäuren vgl. die II. Mitteilung.)

Es ist daher als wahrscheinlich zu bezeichnen, daß die Vermehrung des Neutralschwefels nicht in einer allgemeinen Oxydationsstörung begründet ist. (Die Hypothese Kauffmanns soll in dem folgenden Abschnitte noch auf ihre Berechtigung genauer untersucht werden.)

Vorderhand wollen wir die bisherigen Erörterungen dahin zusammenfassen, daß wir bei unseren Versuchspersonen es mit einer höchstwahrscheinlich zusammengehörigen Vermehrung des Reststickstoffes und des Neutralschwefels zu tun haben, ganz ähnlich wie man das auch beim Carcinom und bei der Tuberkulose schon beobachtet hat.

Mit Rücksicht auf den bei Fall IV besonders hervortretenden Parallelismus zwischen der Ausscheidung des Neutralschwefels und des organisch gebundenen Phosphors, wäre es vielleicht richtig, die Besprechung dieser letzteren Erscheinung hier anzuschließen. Doch möchte ich dieselbe im Zusammenhange mit dem Purinumsatz abhandeln; denn einerseits ist die Abhängigkeit von Phosphor- und Nucleinstoffwechsel eine sehr enge, andererseits aber die Beziehung zwischen Stickstoff- und Phosphorumsatz keineswegs fest und auch noch vielfach ungeklärt.

Wir wenden uns daher zur Besprechung des Eiweißumsatzes. Ich bin mir völlig klar darüber, daß ein Urteil über denselben derzeit noch nicht möglich ist. Es fehlen vor allem Versuche über den Hungerstoffwechsel. Man ist ja bei Kranken in diesem Falle darauf angewiesen, einen freiwillig Abstinierenden zu untersuchen, da man ihnen doch nicht — um so mehr als sie des Verständnisses ermangeln und also auch ihre Einwilligung wertlos ist — die Nahrung einfach entziehen kann. Ich hatte bisher noch nicht Gelegenheit, einen geeigneten Fall in den Stoffwechselversuch zu nehmen.

Meine Ausführungen können daher nur von dem Eiweißumsatz handeln, der sich bei der gewöhnlichen Nahrung ergeben hat. Allerdings sind für die Beurteilung dieser Teilfragen meine Versuche insofern

vielleicht geeignet, als das Stickstoffquantum der Nahrung pro Kilogramm Körpergewicht in allen Versuchen so ziemlich dasselbe war.

Wir sehen, wie wir das auch bisher getan haben, einstweilen ab von dem Stoffwechsel während der Nucleinperiode, dem ja einige besondere Merkmale anhaften.

Die auffallendste Erscheinung der Stickstoffbilanz ist entschieden die Ungleichmäßigkeit der Ausscheidung bei einer vollkommen konstanten Ernährung. Wir haben gesehen, daß dieselbe nicht auf Störungen der Resorption und nicht auf Versuchsfehlern beruhen kann, sondern in Stoffwechselvorgängen ihren Grund haben muß.

Ich glaube nicht, daß wir derzeit imstande sind, für diese Erscheinung eine bestimmte Ursache anzugeben oder auch nur wahrscheinlich zu machen. Im folgenden Abschnitte wird zu zeigen sein, daß sich zwar allerlei Hypothesen an derlei Beobachtungen anknüpfen lassen, daß aber denselben nur der Wert von Arbeitshypothesen zukommen kann, und sie für eine Erklärung der Stoffwechselstörungen noch nichts bedeuten können und dürfen, wenn wir nicht Gefahr laufen wollen, uns den Weg weiterer Forschung durch Vorstellungen und Meinungen zu verlegen.

Die Unregelmäßigkeit der Stickstoffausscheidung macht auch meines Erachtens die Bilanzberechnung illusorisch. Denn da die Schwankungen keiner Gesetzmäßigkeit — soweit sich das beurteilen läßt — gehorchen, so kann bei der Größe derselben je nach den Zufälligkeiten von Beginn und Ende des Versuches die Bilanz bei ein und demselben Kranken in der gleichen Periode verschieden ausfallen. Abweichungen vom Mittel um mehr als 3 g Stickstoff nach beiden Seiten fallen natürlich schon merklich ins Gewicht. Dieser Übelstand wird sich vielleicht durch die Fortsetzung der Versuche über sehr lange Zeit zum Teil eliminieren lassen. Vielleicht wird auch die von Rietz und Mitchell vorgeschlagene statistische Verarbeitung der Resultate der Stoffwechselversuche zu brauchbaren Ergebnissen führen.

So können wir, wie ich glaube, vorderhand nur behaupten, daß auf dem Gebiet des Eiweißumsatzes offenbar tiefgreifende Störungen vorliegen, die in der Ungleichmäßigkeit der Ausscheidung, in der Erhöhung des Reststickstoffes und des Neutralschwefels ihren Ausdruck finden.

Vielleicht darf man den Gedanken erwägen, daß gewisse der gefundenen Veränderungen von den Schwankungen der Stickstoffausscheidung abhängen könnten. Denn wenn sich im Organismus zeitweise größere Mengen Stickstoff anhäufen oder plötzlich entzogen werden, so könnten abwechselnd Zustände relativen Stickstoffüberschusses und von Stickstoffarmut bestehen. Inwieweit eine solche Annahme begründet sein mag, dürfte sich aber erst an Hand eines größeren Materials entscheiden lassen.

Es wäre nun interessant zu erfahren, ob zwischen den besprochenen Schwankungen der Stickstoffausscheidung und der Vermehrung der nicht bestimmbar stickstoffhaltigen und schwefelhaltigen Verbindungen ein Zusammenhang nachweisbar ist. Wenn zwar mich ein solcher von vorneherein nicht unwahrscheinlich zu sein dünkt und auch vielleicht aus den mitgeteilten Tabellen hie und da herausgelesen werden könnte möchte ich doch mich eines Urteils über diese Frage enthalten. Je weniger bestimmte Schlüsse wir aus unseren Versuchen ziehen, desto mehr Wege zu weiterer Arbeit bleiben uns offen.

Mit größerer Sicherheit können wir über das Verhalten des Quotienten Stickstoff zu Schwefel urteilen. Derselbe hängt wesentlich von der Nahrungszusammensetzung ab. Bei gewöhnlicher gemischter Nahrung beträgt sein Wert etwa 14, während er sich für die in den Versuchen gewählte Kost zwischen 12 und 13 bewegen dürfte. Im Hunger beträgt der Wert dieser Quotienten auch etwa 14.

Dieser Quotient belehrt uns, wie ohne weiteres ersichtlich, in einem gewissen Sinne über die Art der zersetzten Eiweißkörper. Denn sein Wert steigt an, wenn weniger Schwefel ausgeschieden wird und sinkt mit der gesteigerten Ausfuhr. Eine erhöhte Zersetzung schwefelreicher Eiweißsubstanzen wird daher den Quotienten herabsetzen, eine relativ größere Zersetzung schwefelarmer Stoffe seinen Wert erhöhen. Eine Erhöhung kann natürlich auch dadurch zustande kommen, daß eine besonders starke Retention von Schwefel stattfindet, wobei es sich nicht immer um Eiweißaufbau handeln muß; dies kommt aber hier nicht in Frage.

Bei gleichbleibender Zufuhr kann ein Herabsinken des Quotienten unter den der Nahrung entsprechenden Wert offenbar nur durch eine Zersetzung der relativ schwefelreichen Eiweißkörper des Organismus geschehen, eine Zersetzung, die anders abläuft bzw. andere Substanzen angreift als die normale; denn bei der letzteren, die im Hunger rein zutage tritt, erreicht der Quotient Stickstoff zu Schwefel Werte von 14,7—15,1.

Es scheint mir recht müßig, darüber Vermutungen anstellen zu wollen, welche Eiweißkörper hierbei in Frage kommen könnten.

Vielleicht aber erlaubt dieser aus dem Verhalten des Quotienten Stickstoff zu Schwefel gewonnene Hinweis einen Schluß zu ziehen auf die Vorgänge des Eiweißumsatzes überhaupt. Doch würden sich derartige Gedankengänge auf rein hypothetischen Grundlagen bewegen. Sie seien daher in diesem Abschnitte, der sich nur mit Tatsächlichem und der möglichst vielseitigen Klarstellung der Versuchsergebnisse befassen soll, nicht besprochen. Wir werden in den folgenden Ausführungen diesen Punkt noch einmal berühren.

Der endogene Nucleinstoffwechsel bietet nach unseren Versuchs-

protokollen zweierlei Besonderheiten. Erstens ist die Ausscheidung sehr schwankend. Dies mag zum Teil, wie wir schon ausgeführt haben, mit den Schwankungen der Harnmenge zusammenhängen, wenn ich auch nicht glauben kann, daß dadurch alle Bewegungen der Purinkurve erklärt sind.

Die endogene Purinausscheidung ist in drei Fällen ziemlich niedrig gefunden worden. Ich glaube, daraus keinerlei Folgerungen ableiten zu können, da wir nicht wissen, ob nicht die Bettruhe — zumindest auf den paralytisch erkrankten Organismus — in diesem Sinne einzuwirken vermag.

Hingegen müssen wir uns ausführlicher mit der zweiten Besonderheit des Nucleinstoffwechsels befassen, nämlich mit der in allen Versuchen hervortretenden relativen Vermehrung der Purinbasen¹⁾. Um die Bedeutung dieser Erscheinung darzulegen, müssen einige Worte über den normalen Ablauf des Nucleinstoffwechsels vorausgestellt werden.

Die Muttersubstanzen der endogenen wie der exogenen Purinausscheidung im Harne sind die in den Zellkernen enthaltenen Nucleoproteide. Die Purinstoffe der Faeces, deren Menge ja sehr gering ist, dürften nach der allgemein herrschenden Überzeugung den Zellkernen der abgeschilferten Darmepithelien, bei gestörter Verdauung und Resorption natürlich auch denen der Nahrungsmittel entstammen. (Bei dieser Gelegenheit möchte ich einschalten, daß die vielfach verbreitete Meinung, eine vegetabilische Diät sei auch eine purinfreie, irrig ist, wovon man sich leicht an der Hand der Tabellen über den Puringehalt der Nährstoffe bei Brugsch und Schittenhelm überzeugen kann.)

Die Nucleoproteide nun kann man sich nach dem Ausfalle der hydrolytischen Aufspaltung nach folgendem Schema (Lilienfeld) zusammengesetzt denken

In der Nucleinsäure sind die Purinstoffe enthalten. Den verschiedenen Organen entsprechen verschiedene Nucleinsäuren. Wir kennen recht einfach zusammengesetzte, aber auch sehr kompliziert aufgebaute Stoffe dieser Klasse. Auf die Verschiedenheiten der Struktur können wir hier nicht näher eingehen. Genaue Angaben findet man darüber bei der schon mehrfach zitierten Monographie von Brugsch und Schittenhelm, in dem einschlägigen Kapitel des Handbuches der

¹⁾ Dieselbe ist seither von Dr. Sacristán weiter untersucht und mit großer Regelmäßigkeit angetroffen worden.

Biochemie von Schittenhelm und Brahm bearbeitet, bei Burian (Ergebn. d. Physiol. 3 (I), 72. 1904) u. a. a. O.

Hier interessiert uns nur der Gehalt der Nucleinsäuren an Purinstoffen und die Art ihrer Umwandlung im Organismus.

In den Nucleinsäuren sind die Purine als Aminopurine enthalten und mit Phosphorsäure, Kohlenhydraten und Pyrimidinbasen verkettet.

Die erste Phase des Purinstoffwechsels besteht darin, daß das Molekül der Nucleinsäure aufgespalten wird. Das Ferment, welches dies bewerkstelligt, wird als Nuclease bezeichnet. (Diese Spaltung vollzieht sich bei den Nucleinsäuren der Nahrung nach der Resorption, nachdem die proteolytischen Enzyme des Verdauungsrohres die Nucleoproteide zerlegt und die Nucleinsäure in Freiheit gesetzt haben.)

Die durch die Nuclease aus dem Komplex der Nucleinsäure gelösten Purinbasen sind sämtlich Aminopurine. In einer zweiten Etappe (Schittenhelm) wird die Aminogruppe durch ein Purindesamidase genanntes Ferment unter Wasseraufnahme abgesprengt. Es entstehen die entsprechenden desaminierten¹⁾ Purinbasen und Ammoniak.

Im weiteren Verlauf des Umsatzes werden die Purinbasen oxydiert, und zwar das Hypoxanthin zu Xanthin, das Xanthin weiter zu Harnsäure. Daher ist das entsprechende Ferment als Xanthinoxydase bezeichnet worden. Normalerweise erscheint infolge der Wirksamkeit dieses Fermentes der größte Anteil der Purine als Harnsäure im Harne.

Dennoch aber ist die Harnsäure nicht unangreifbar, sondern unterliegt der Einwirkung der sogenannten Urikase, des uricolytischen Fermentes. Dieses verwandelt die Harnsäure in Allantoin. Seiner Wirkungsweise nach ist das uricolytische Ferment als eine Oxydase zu bezeichnen.

Es würde daher eine vollständige Analyse des Nucleinstoffwechsels folgende Dinge zu berücksichtigen haben: eine eventuelle Ausscheidung von Aminopurinen, die Ausscheidung von Harnsäure und den gemeinhin sogenannten Purinbasen, endlich die Ausscheidung des Allantoins.

Die technischen Schwierigkeiten, die der Ermittlung von Aminopurinen im Harne und der Bestimmung des Allantoins entgegenstehen, bringen es mit sich, daß gewöhnlich nur die Ausscheidung der Harnsäure und der Purinbasen untersucht werden kann.

Ich werde selbstverständlich bei meinen weiteren Versuchen auch der Frage nach der Anwesenheit von Aminopurinen und den Mengenverhältnissen des Allantoins meine Aufmerksamkeit zuwenden.

Für die Beurteilung des exogenen Purinstoffwechsels kommt noch die Ermittlung der Purinstoffe der Faeces in Betracht.

Wenn nun bei unseren Versuchspersonen die Purinbasen der Harnsäure gegenüber relativ vermehrt gefunden werden, so beweist dies, daß

¹⁾ Vgl. über die Schreibweise Neubauer.

die dritte Etappe des Nucleinstoffwechsels, die der Xanthinoxydase, eine Störung erfahren haben muß.

Die Wirkung der Xanthinoxydase ist an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden, während die Desaminase ihre Tätigkeit auch ohne Sauerstoffzufuhr zu entfalten vermag. Dies haben Versuche von Schittenhelm, die von Burian bestätigt wurden, gezeigt.

Man könnte also versucht sein, die relative Vermehrung der Purinbasen mit einer Störung der Oxydation in Verbindung zu bringen.

Abgesehen davon, daß dieser Schluß etwas voreilig wäre, weil wir über die mögliche Anwesenheit von Aminopurinen im Harne der Paralytiker noch nicht orientiert sind, scheinen mir einer solchen Auffassung auch sonst noch einige Bedenken im Wege zu stehen.

Erstens läßt sich aus den Versuchsprotokollen zwischen dem einzigen in demselben auffindbaren Anzeichen einer Oxydationsstörung der Ammoniakvermehrung und der Vermehrung der Purinbasen kein Zusammenhang auffinden.

Zweitens sehen wir ähnliche — wenn auch letzten Endes offenbar anders bedingte — Verhältnisse bei der Gicht, die gewiß von keiner allgemeinen Oxydationsstörung begleitet ist.

Vielleicht noch auffallender ist die gleiche Störung auf dem Gebiete des exogenen Purinumsatzes, der auch dadurch von der Norm abweicht, daß eine größere Menge des verabreichten Nucleinsäurestickstoffes als Purinstickstoff im Harne erscheint, und daß die Ausscheidung verspätet einsetzt. Normalerweise tritt eine relativ viel größere Vermehrung der Harnsäure, eine nur geringe der Purinbasen auf. Es muß für den exogenen Nucleinstoffwechsel die Frage dahingestellt bleiben, weil diese Versuche zu wenig zahlreich sind, während der endogene an vielen Tagen untersucht werden konnte. Über die intimere Natur der hier vorliegenden Veränderungen des Stoffwechsels werden erst weitere Versuche, insbesondere solche mit Verabfolgung reiner Purinbasen, Harnsäure usw. Aufschluß bringen.

Einstweilen läßt sich wohl vermuten, daß diese Störung des exogenen Nucleinumsatzes neben der schon für den endogenen wahrscheinlichen Behinderung in der Tätigkeit der Xanthinoxydase eine Unfähigkeit des Organismus ausdrückt, die Purinkörper oxydativ abzubauen.

Der Phosphorstoffwechsel ist in unseren Versuchen nur unvollständig untersucht, da die Phosphorbestimmungen in den Faeces fehlen. Daher ist es nicht möglich, über die Phosphorbilanz, wenn schon eine solche auf der Grundlage einer nur angenäherten Berechnung des Nahrungsphosphors zulässig sein sollte, irgendwelche Aufschlüsse zu bekommen.

Dagegen verdient die nicht selten beobachtete relative und absolute Vermehrung des organisch gebundenen Phosphors unsere Aufmerksamkeit

keit. Es ist nun zwar richtig, wie Goldschmidt in einer Besprechung der Loeweschen Arbeiten ausführt, daß wir Normalwerte für den organischen Phosphor nicht besitzen, da sich die Untersuchungen Kondos auf den Hund beziehen. Immerhin läßt sich aber sagen, daß dieser Phosphoranteil gewiß normalerweise recht gering sein muß. Denn nur so ist es verständlich, wie ein Chemiker von der Erfahrung F. G. Benedicts die Existenz des organisch gebundenen Phosphors für den Menschen überhaupt bestreiten konnte. Hingegen haben L'épine, Egremont und Aubert schon vor Jahren sich mit dieser Frage beschäftigt und die Ausscheidungsverhältnisse bei der Epilepsie studiert. Ihre Werte stimmen mit denen Loewes gut überein. Ich glaube, daß man Werte von über 10 und 12% ganz sicher als pathologisch ansprechen kann; es sind aber auch — so bei Fall IV — noch viel höhere Werte zur Beobachtung gekommen.

Zu den Phosphorbestimmungen ist noch zu sagen, daß der organisch gebundene Phosphor nur aus der Differenz zwischen urantitrierbarem und Gesamtphosphor zu berechnen ist. Wenn nun die Anwesenheit irgendwelcher Stoffe die vollständige Ausfällung mit Uran verhindern würde, so wäre dadurch auch eine Vermehrung der organischen Phosphorfraction bedingt. Dagegen spricht aber der Parallelismus mit dem Neutralschwefel.

Meines Erachtens kann es nicht bezweifelt werden — und hierin stimme ich mit Loewe ganz überein —, daß bei der progressiven Paralyse gelegentlich eine beträchtliche relative und absolute Vermehrung des organisch gebundenen Phosphors vorkommt.

Die Pathologie des organisch gebundenen Phosphors ist noch recht jung, und ich bin nicht in der Lage, Tatsachen aus anderen Gebieten vergleichend heranzuziehen. Selbstverständlich vermögen wir unter solchen Umständen für den Phosphor noch weniger wie für den Schwefel uns ein Urteil darüber zu bilden, ob der organisch gebundene Anteil eine Vorstufe der Phosphorsäure darstellt. Wir wissen ja auch nicht, wie der Phosphor in diesem Anteile enthalten ist. Aus Loewes Untersuchungen geht zwar mit Wahrscheinlichkeit hervor, daß — zum Teil wenigstens — kolloide Stoffe daran beteiligt sind; doch wissen wir über deren Natur nichts.

Ich möchte jedoch darauf aufmerksam machen, daß es offenbar verfrüht ist, den organisch gebundenen Phosphor als nicht oder weniger oxydierten anzusprechen, wie das z. B. Kauffmann tut. In den Nucleinsäuren, in den Phosphatiden ist der Phosphor auch organisch gebunden; dennoch ist er in beiden Klassen von Substanzen sehr wohl oxydiert. Denn in den Nucleinen ist er als Meta-Phosphorsäure (vielleicht als Tetraphosphorsäure nach Burian), in den Phosphatiden mit Glycerin verestert als Glycerinorthophosphorsäure enthalten.

Der organisch gebundene Phosphor des Harnes kann den verschiedensten Quellen entstammen. Loewe hält die Herkunft aus Phosphatiden nicht für ausgeschlossen. Doch könnte man auch, wie ich an anderer Stelle schon ausgeführt habe, an komplexere Abkömmlinge des Nucleins denken. Solche sind durch vorsichtige hydrolytische Aufspaltung dargestellt worden. So haben Levene und Mandel aus der Milznucleinsäure eine Thymoglykophosphorsäure und Levene und Jacobs eine d-Ribosephosphorsäure aus der Inosinsäure erhalten.

Wir dürfen angesichts des Parallelismus zur Neutralschwefelausscheidung wohl für berechtigt erachten, die Vermehrung des organisch gebundenen Phosphors ähnlichen Ursachen zuzuschreiben wie die des Neutralschwefels.

Von den untersuchten Substanzen sind noch von Interesse das Kreatin und Kreatinin. Wir müssen uns mit dem Verhalten dieser Stoffe eingehend befassen und werden mit Vorteil auch die Vermehrung des Methylguanidins zugleich abhandeln.

Was zunächst das Verhältnis zwischen Kreatin und Kreatinin anbetrifft, so ist die zweite Substanz bekanntlich das Anhydrid der ersteren und geht wahrscheinlich aus derselben im Stoffwechsel hervor. Diese Umwandlung ist offenbar, wie aus den Mengenverhältnissen erhellt, bei unseren Versuchspersonen ungestört abgelaufen. Im folgenden soll der Ausdruck „Kreatinin“ die Gesamtausscheidung von Kreatin und Kreatinin bedeuten, da ja auch das Kreatin in Form seines Anhydrids bestimmt wird¹⁾.

Wie bei den Purinsubstanzen des Harnes müssen wir auch beim Kreatinin einen endogenen und einen exogenen Anteil unterscheiden. Da die Versuchspersonen mit kreatinin- und kreatinfreier Kost ernährt wurden, haben wir es in den vorliegenden Versuchen ausschließlich mit dem endogenen Kreatinin zu tun.

Es ist also die endogene Kreatininausscheidung bei den Paralytikern erheblich vermindert. Eine derartig hochgradige Verminderung ist mir von anderen Krankheiten nicht bekannt.

Bevor wir die bisher bekannten Angaben über Veränderungen der Kreatininausscheidung aufführen, müssen wir der Physiologie dieser Substanz einige Worte widmen.

Eigentlich wissen wir, trotz der ziemlich großen Literatur, über diesen Punkt noch ziemlich wenig. Ich will versuchen, die mir bekannten Tatsachen der Kreatininphysiologie kurz zusammenzustellen.

Zunächst scheint es sicher zu sein, daß das Kreatinin aus dem Eiweiß entsteht. Allerdings konnte der Weg, auf dem dies geschieht, noch nicht mit Sicherheit ermittelt werden.

¹⁾ Es gibt allerdings eine Richtung, die einen genetischen Zusammenhang zwischen Kreatin und Kreatinin in Abrede stellt.

Da Jaffé festgestellt hat, daß das Glykozyamin, die Guanidinoessigsäure, im Organismus des Kaninchens zu Kreatin umgewandelt wird (durch Methylierung), lag es nahe, an das unter den Eiweißspaltlingen von Kossel aufgefundene Arginin, die δ -Guanidino- α -Aminovaleriansäure als Quelle des Kreatins zu denken. Versuche aber, die Jaffé mit Verfütterung und Injektion dieser Substanz ausgeführt hat, fielen negativ aus. Damit ist aber noch nicht die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhanges widerlegt. Das eingeführte Arginin nämlich wird, wie Kossel und Dakin dargetan haben, von einem Fermente, der Arginase, in Harnstoff und Ornithin (α - δ -Diaminovaleriansäure) aufgespalten. Die Arginase findet sich in größerer Menge in der Leber, aber auch sonst in den meisten Organen, mit Ausnahme der Muskeln. Da ist es denn sehr bemerkenswert, daß der Muskel stets Kreatin enthält, und solches im isolierten Muskel nach Arbeit in größerer Menge gefunden wird (v. Liebig, Monari, Weber, Peckelharing und van Hoogenhuyze). Ebenso erzeugt die starke Muskeltätigkeit, aber nur dann, wenn der Muskel nicht genügend Nahrung von außen erhält (van Hoogenhuyze und Verploegh), eine Kreatinurie. Wenn also der Muskel auf Kosten seines eigenen Bestandes arbeitet — und zwar in tonischer Kontraktion, wie Peckelharing fand — kommt es zu einer stärkeren Kreatinbildung. Da nun dem Muskel die Arginase fehlt, ist die Möglichkeit der Entstehung des Kreatins aus dem Arginin, die auch unlängst Knoop wieder betont hat, gegeben.

Als Kutscher das Methylguanidin unter den Extraktivstoffen des Muskels und im Harn aufgefunden hatte, mußte man an die Möglichkeit denken, daß diese Substanz mit dem Kreatin in Zusammenhang stehe. Man konnte sich z. B. vorstellen, daß das Methylguanidin mit Glykokoll unter Desaminierung zu Kreatin zusammentreten würde.

Der experimentelle Beweis einer solchen Entstehung des Kreatins konnte nun aber nicht geführt werden (Dorner). Allerdings kann man Methylguanidin infolge seiner Eigenschaften als Krampfgift nur in geringen Mengen an die Versuchstiere verfüttern oder ihnen injizieren. Andererseits könnten sich im endogenen Stoffwechsel die Dinge auch anders gestalten, wie denn überhaupt die Resultate von Verfütterungsversuchen auf die endogenen Umsetzungen nur in beschränktem Umfange schließen lassen. Umgekehrt gelang es Achelis nicht, durch Zugabe von Kreatin zu einer kreatinfreien Kost eine deutliche Vermehrung des Methylguanidins zu erzielen, so daß es sehr unwahrscheinlich ist, daß das letztere aus dem Kreatin entstehen sollte. Achelis glaubt daher, daß das Methylguanidin eine Vorstufe des Kreatins im endogenen Stoffwechsel darstelle. Wie allerdings das Methylguanidin entstehen soll, ist noch unklar. Trotzdem aber muß die Entstehung des Methylguanidins aus dem Kreatin für sehr unwahrscheinlich gelten. Denn nicht nur,

daß auf chemischem Wege nur durch eingreifende Oxydation mit Permanganat die Abspaltung möglich ist, haben die verschiedensten Versuche ergeben, daß das Kreatin ein Endprodukt darstellt, welches im Organismus nur der Umwandlung zu Kreatinin unter Anhydrierung zugänglich ist und weder bei Verfütterung noch bei Zusatz zu autolysierenden oder überlebenden Organen tiefgreifender verändert wird.

Tierversuche, die ich zur Aufklärung dieser Fragen angestellt habe, zeigten bislang kein Resultat. Sie werden aber fortgesetzt.

Die Entstehung des Kreatins und Methylguanidins ist demnach noch sehr unklar.

Die physiologische Bedeutung der Kreatinurie liegt aber offenbar darin, daß sie, wie van Hoogenhuyze und Verploegh zeigten, vom Eiweißumsatz abhängig ist, was schon Folin angenommen hatte. Die Kreatininausscheidung darf als ein Maß des Eiweißverbrauches durch die lebende Zelle angesehen werden.

Wir wollen unseren weiteren Betrachtungen diesen wohl als sicher gestellt zu betrachtenden Satz der Peckelharingschen Schule zugrunde legen und weiterhin annehmen, daß das Methylguanidin, wie Achelis meint, eine Vorstufe des Kreatins darstelle. Wenn wir unter diesem Gesichtspunkte unsere Befunde betrachten, so müssen wir vor allem sagen, daß die aufgefundenen Mengen von Methylguanidin nicht ausreichen können, um das Defizit an Kreatinin im Harn zu decken, selbst dann nicht, wenn wir berücksichtigen, daß bei der Darstellung des Methylguanidins, insbesondere durch die zweimalige Umfällung, beträchtliche Verluste zustandekommen müssen. Wir können ja nur diejenige Menge Methylguanidin als Äquivalent des Kreatindefizites ansehen, welche über den normalen Durchschnitt hinaus vorhanden ist. Das sind bei Fall IV, dem günstigsten, 0,1 g im Liter. 1 g Methylguanidin entspricht aber 1,6 g Kreatin oder 1,3 g Kreatinin. Die bei diesem Falle gefundene Menge von Methylguanidin würde also 0,13 g Kreatinin entsprechen. Bei Fall IV beträgt das Mittel der Kreatin-Kreatininausscheidung 0,29 g, die mittlere Harnmenge 2500 ccm. Zu dem vorhandenen Kreatinin würden also noch, wenn der Überschuß von Methylguanidin zu Kreatinin umgewandelt worden wäre, 0,32 g hinzukommen; es würde also die Ausscheidung des Gesamtkreatinins dadurch eine Höhe von 0,71 g erreichen. Zum Vergleich dürfen wir nun nicht die in den meisten Lehrbüchern enthaltenen Angaben über die tägliche Kreatininausscheidung heranziehen, weil denselben zumeist Bestimmungen bei gemischter, also nicht kreatinfreier Kost zugrunde liegen, während in unserem Falle allein das endogene Kreatin in Betracht kommt. Besser geeignet ist der Kreatininkoeffizient von Folin; nach den Angaben dieses Autors ist die Höhe der Kreatininausscheidung eine Funktion

des Körpergewichts und es entfallen auf 1 kg Körpergewicht 0,02—0,03 g Kreatinin.

Das mittlere Körpergewicht unseres Falles hier ist 79 kg. Es wäre demnach eine Ausscheidung von 1,58—2,37 g Kreatinin zu erwarten gewesen. Wir sehen also, daß auch mit Einrechnung des Methylguanidinüberschusses selbst bei diesem Falle, der eine hohe Methylguanidinausscheidung aufwies, die Kreatininmenge des Harnes wesentlich hinter der normalerweise zu erwartenden zurückbleibt; wenn wir von der unteren Grenze des normalen Kreatinkoeffizienten ausgehen, finden wir immer nur 45% der zu erwartenden Ausscheidung.

Wenn man also auch die Vermehrung des Methylguanidins mit der Verminderung des Kreatinins in Zusammenhang bringt — wozu meines Erachtens vielerlei Überlegungen drängen —, so bleibt noch immer gegenüber der Norm ein Defizit an Kreatinin zurück, das der Erklärung harrt.

Hier dürfte man nun mit Vorteil den Lehrsatz von van Hoogenhuyze und Verploegh heranziehen können. Auf welche Weise sich dann die in Rede stehende Erscheinung auffassen läßt, soll in dem nächstfolgenden Abschnitte gezeigt werden.

Wir wollen nur noch kurz die Pathologie der Kreatininausscheidung besprechen.

Wie bereits bemerkt wurde, ist die Kreatininausscheidung immer dann gesteigert, wenn Muskelarbeit auf Kosten des Muskeleiweißes geleistet wird, also bei Muskelarbeit im Hunger und bei schweren erschöpfenden Krämpfen.

Auch wenn Muskelgewebe zugrunde geht, so bei Inaktivitätsatrophien (Vas) und Muskelerkrankungen (Levene und Kristeler, Spriggs), kann Kreatinin in vermehrter Menge ausgeschieden werden. Doch fand J. Müller bei einem Falle von progressiver Muskelatrophie normale Verhältnisse im Gegensatz zu Langer, Jacobowitsch und Weisz.

Im Hunger steigt der Kreatingehalt der Muskeln an (Mendel und Rose.)

Vas sah ferner eine Vermehrung des Kreatinins infolge der Röntgenbestrahlung bei Leukämie, während sonst die Kreatininausscheidung bei dieser Erkrankung vermindert zu sein pflegt (siehe weiter unten.).

Bei Diabetes mellitus ist, wie schon seit langem bekannt, die Kreatininausscheidung gesteigert. Die ältere Literatur darüber findet man in von Noordens Abhandlung über den Diabetes (Handb. d. Pathol. d. Stoffw. 290). Die alten Beobachtungen beziehen sich jedoch auf das exogene, oder zumindest auf das exogene und endogene Kreatinin des Harnes; daß dieses vermehrt ist, kann mit Rücksicht auf die reichliche Fleischnahrung der Diabetiker nicht wundernehmen.

Neuere, methodisch einwandfreie Untersuchungen bestätigen jedoch

die Anschauung von der Kreatinurie bei Diabetes mellitus; Taylor und Cathcart sowie Krause fanden auch bei kreatinfreier Kost eine Zunahme des Harnkreatins. Besonders bemerkenswert scheint mir die Angabe von Cramer und Krause, welche diese Vermehrung auch bei Acidosis konstatieren konnten.

Nach Pfeiffer und Scholz soll die Kreatininausfuhr bei Schilddrüsenverfütterung leicht vermehrt sein.

Pighini und Alzinay Melis fanden den endogenen Kreatininwert bei Huntingtonscher Chorea in der Ruhe normal, jedoch eine bedeutende Zunahme desselben bei Arbeit.

Die Kreatininausscheidung ist auch gesteigert im Fieber, und zwar scheint dies, soweit ich die vorliegenden Angaben beurteilen kann, unabhängig von der Ursache der Temperatursteigerung der Fall zu sein.

Bei Injektion von Antityphusserum hat Leathes eine der Temperaturerhöhung parallelgehende Kreatinurie beobachtet; bei Pneumonie haben Lambert und Wolff eine Zunahme des Kreatins und Kreatinins gesehen, die nach der Krise wiederum rasch abfiel. Af Klercker zeigte, daß im Fieber Eiweißzerfall und Kreatininausscheidung einander parallel gehen; ebenso äußert sich Shaffer, wenn dieser Autor auch den Zusammenhang zwischen Eiweißzerfall und Kreatininausscheidung nicht anerkennen will. Steigerung der Stickstoffausfuhr und Kreatininausfuhr trafen in Af Klerckers Experimenten zusammen.

Verminderungen der Kreatininausscheidung sind beschrieben vor allem bei verschiedenen Blutkrankheiten (K. B. Hofmann bei Chlorose, v. Stejskal und Erben bei perniziöser Anämie, myelogener und lymphatischer Leukämie, Moraczewski bei Pseudoläkeumie, Vas sowie Forsbach ebenfalls bei myelogener Leukämie). Moraczewski fand auch die Kreatinausscheidung sehr gering, ebenso auch Vas.

Die Angaben über Verminderung des Kreatinins bei Nierenerkrankungen können nicht als ganz sichergestellt angesehen werden.

Die geringe Kreatininmenge des Urins alter Leute dürfte wohl, wie Magnus - Levy bemerkt, wesentlich mit der geringen Nahrungsaufnahme zusammenhängen. Ähnlich dürfte wohl auch die Verminderung bei Kretinismus und Myxödem zu erklären sein.

Bei Morbus Addisonii hat Leva niedrige Kreatininausscheidung beschrieben, doch ist es nicht sicher, ob nicht auch hier die Zusammensetzung und Menge der Nahrung in Frage kommt.

Sehr ergiebig ist demnach die Literatur über diesen Punkt nicht. Immerhin lassen sich einige Tatsachen daraus entnehmen, die für unsere weiteren Schlußfolgerungen von Bedeutung sein werden¹⁾.

¹⁾ Eine Zusammenfassung über Kreatin und Kreatinin hat unlängst Ch. G. L. Wolf veröffentlicht: Creatine und Creatinine metabolism. Journ. of biol. Chem. 10, 473. 1912.

Erstens scheint es sichergestellt zu sein, daß die Kreatininausscheidung — in obigem Sinne — wenn auch nicht ein Maß für den endogenen Eiweißzerfall, so doch von ihm abhängig ist. Zweitens sehen wir, daß hohe Leukocytenwerte des Blutes und sogar Zugrundegehen von Leukocytenmaterial — in der postkritischen Phase der Pneumonie — nicht notwendigerweise zu einer Vermehrung des Kreatinins führen müssen, wenn auch andererseits eine Angabe von Vas vorliegt, daß nach Röntgenbestrahlung, die ein Zugrundegehen der weißen Blutkörperchen herbeiführt, eine gesteigerte Ausfuhr von Kreatinin eintreten soll. Schließlich ist es von Interesse, zu erfahren, daß fieberhafte Prozesse, gleichgültig welcher Art, mit einer Vermehrung der Kreatin-Kreatinin-Ausscheidung einhergehen. Diese Tatsachen kommen für die Erörterung der während der Nucleinperiode bei unseren Versuchspersonen beobachteten Erscheinungen in Betracht.

Diese Veränderungen sollen jedoch nicht mehr in diesem Abschnitte abgehandelt werden, weil wir uns dabei viel zu sehr auf das Gebiet des Hypothetischen begeben müssen. Es ist der Versuch dem folgenden Abschnitte vorbehalten, aus den bisher gewonnenen Erkenntnissen eine womöglich einheitliche Auffassung abzuleiten und die Richtlinien darzustellen, auf denen sich die weitere Untersuchung voraussichtlich mit Erfolg wird bewegen können.

VI. Hypothetisches und Programmatisches.

Aufgabe dieses Abschnittes soll es sein, wie ich eben sagte, aus den Einzeltatsachen der Versuche und den Deutungen, die für dieselben gegeben wurden, ein, wenn möglich, einheitliches Bild von der Stoffwechselstörung zu konstruieren. Es sollen aber auch die zahlreichen Lücken unserer Kenntnisse aufgezeigt und die zu deren Ausfüllung notwendigen Untersuchungen angedeutet werden. Schließlich müssen hier auch die bisher geäußerten Theorien anderer Autoren erörtert und der Zusammenhang oder der Widerspruch mit den eigenen begründet werden. Endlich wird in diesem Abschnitte, wie ebenfalls schon gesagt wurde, auch der Stoffwechsel unserer Versuchspersonen während der Nucleinperiode und damit auch die Frage nach der möglichen Bedeutung der Nucleinversuche für die Interpretation der Stoffwechselvorgänge und für eine Therapie der progressiven Paralyse zur Sprache kommen.

Da unsere Kenntnis von Stoffwechselveränderungen bei der Paralyse selbstverständlich noch sehr mangelhaft ist, können wir viele der beobachteten Erscheinungen nicht deuten. Abgesehen davon ist eine umfassende Theorie des Stoffwechsels auf Grund eigener Versuche bei der progressiven Paralyse auch dadurch vorderhand unmöglich gemacht, daß wir über den Energieumsatz noch nichts wissen. Meine eigenen — am Zuntz - Geperischen Apparat angestellten — Versuche erlauben

mir noch keinerlei Schlüsse zu ziehen. Daß man bei solchen Versuchen vielleicht zumindest bei gewissen Zustandsbildern etwas finden können, geht aus den im zweiten Abschnitte erwähnten Resultaten Grafes hervor.

Ich möchte aber noch eine zweite Einschränkung jedem Versuche einer theoretischen Auslegung meiner Experimente vorausschicken. Es muß betont werden, daß die Versuchspersonen sich sämtlich ungefähr in der gleichen Krankheitsphase befanden, daß daher die anzustellenden Überlegungen zunächst nur für diese Geltung beanspruchen können. Es ist keineswegs ausgeschlossen, ja es ist vielleicht als wahrscheinlich zu bezeichnen, daß die terminale und initiale Periode der progressiven Paralyse, daß Perioden mit zahlreichen Anfällen, Aufregungszuständen, Stupor und Depression ganz verschiedene Bilder auf dem Gebiete des Stoffwechsels zeitigen können, wie sie es auch auf dem der allgemeinen klinischen Erscheinung tun.

Mit Recht hat Kauffmann hervorgehoben, daß bei einer so chronisch verlaufenden Erkrankung, wie es die progressive Paralyse in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist, ein Stoffwechselversuch, der während irgendeiner Phase angestellt wird, wenig bedeutet. Es wäre notwendig, einen und denselben Kranken in den verschiedensten Zuständen zu untersuchen. Da dies einer Klinik mit rasch wechselndem Krankenmaterial gemeinhin nicht möglich sein dürfte, und die Anstalten wohl zumeist der nötigen Einrichtungen ermangeln, so wird eine Aufklärung nur dadurch zu erlangen sein, daß eine große Anzahl von Kranken in den verschiedenen Krankheitsperioden untersucht wird.

Es muß also festgelegt werden, daß das aus den oben mitgeteilten Stoffwechselversuchen resultierende Bild nur für relativ ruhige, demente Formen ziemlich vorgeschrittener Paralyse gelten darf. Daß es für diese aber ziemlich charakteristisch — wobei nichts über die Spezifität gesagt sein soll — sein dürfte, glaube ich aus der Übereinstimmung der Versuchsergebnisse erschließen zu dürfen. Immerhin müssen die erhaltenen Zahlen und Gesetzmäßigkeiten noch in weiteren Versuchen erhärtet werden.

Nach diesen Vorbehalten sei es mir gestattet, in die weitere Erörterung der gefundenen Tatsachen einzutreten.

Wir werden aber dabei nicht der gleichen Disposition wie im vorhergehenden Abschnitte folgen, sondern versuchen, von den verständlichen zu den unklaren Erscheinungen, von den mehr oder weniger unmittelbar ablesbaren Theorien zu den möglichen, aber noch unbewiesenen Hypothesen vorzuschreiten.

Für eine Erscheinung hat sich uns eine, wie ich glaube, unabweisbare Erklärung bereits ergeben. Ich meine die Störung des endogenen Purinstoffwechsels, die sich in der relativen Vermehrung der Purinbasen

äußert. Auch für den exogenen Nucleinumsatz dürfte die gleiche Störung nachweisbar sein. Doch sind, wenn dies auch als wahrscheinlich hingestellt werden darf, noch mehr Versuche, vor allem solche mit länger dauernder Nucleinzufuhr, erforderlich.

Wir haben gesehen, daß man diese Störung des Nucleinstoffwechsels auffassen kann (und meines Erachtens muß) als den Ausdruck einer ungenügenden Wirkung einer der Etappen der fermentativen Tätigkeiten auf diesem Gebiete, und zwar der Xanthinoxydase. Ich möchte, der folgenden Darstellung zuliebe, und um eine einheitliche Formulierung der Hypothesen zu gewinnen, diese Annahme allgemein in folgender Form aussprechen: Es besteht eine Unfähigkeit, zu den Endprodukten des normalen Stoffwechsels zu gelangen; der Umsatz bleibt vielmehr zum Teil auf einer Stufe des intermediären Stoffwechsels stehen.

Ich möchte nun versuchen zu zeigen, daß eine analoge Auffassung auch für die anderen untersuchten Teilgebiete des Stoffwechsels einige Wahrscheinlichkeit besitzt.

Betrachten wir zunächst die Kreatininausscheidung. Wir haben gesehen, daß das endogene Kreatinin (Kreatin und Kreatinin) wesentlich vermindert ist, und daß ein Teil dieser Verminderung gedeckt wird durch eine Vermehrung des Methylguanidins. Es gilt als sehr unwahrscheinlich, daß etwa das Kreatin die Muttersubstanz des Methylguanidins darstellen sollte, wenn wir auch zugeben müssen, daß wir uns die Entstehung des Methylguanidins aus den im Eiweiß präformierten Kernen, vor allem aus dem Arginin, derzeit nicht gut vorstellen können.

Wenn aber auch der Weg, der vom Eiweiß zum Methylguanidin führt, noch unbekannt ist, so sprechen für die genetische Beziehung dieser Base zum Kreatin genug wichtige Gründe, um diese Anschauung als die wahrscheinlichste hinzustellen. Entsteht also normalerweise das Kreatin — zum Teil wenigstens — aus dem Methylguanidin, welches sich bei der Eiweißumsetzung im Muskel intermediär bildet, so bedeutet eine Minderausscheidung an Kreatinin und eine Vermehrung des Methylguanidins im Harne eine Störung des Stoffwechsels, welche die Bildung der normalen Endprodukte verhindert und die Ausscheidung intermediärer Stufen bewirkt. Wir dürfen also auch auf die auf dem Gebiete der Kreatininausscheidung gefundenen Erscheinungen die oben aufgestellte Formel anwenden.

Nun glaube ich auch dartun zu können, daß sich das gleiche von dem Eiweißstoffwechsel behaupten läßt.

Denn auch hier sehen wir, daß das normale Endprodukt, der Harnstoff, in verringerter Menge ausgeschieden wird. Dabei kann es sich nicht um eine Acidosis handeln, oder zumindest genügt die zuweilen bestehende Acidosis nicht zur restlosen Erklärung der gestörten Harnstoffsynthese. Nun müssen wir uns vor Augen halten, daß es zumindest

zwei Wege gibt, auf denen im Organismus der Harnstoff aus den Spaltlingen der Eiweißkörper entsteht; 1. über das Ammoniak und 2. direkt, wie wir das oben für die Bildung von Harnstoff und Ornithin aus dem Arginin unter der Einwirkung der Arginase bereits kennen gelernt haben. Es sind also zur Deutung des bei den untersuchten Fällen beobachteten Verhaltens zwei Annahmen möglich. Entweder setzt die Störung ein schon vor der Bildung des Ammoniaks, oder aber sie betrifft die direkte Abspaltung des Harnstoffes. In beiden Fällen müssen wir erwarten, daß Vorstufen des Harnstoffes bzw. des Ammoniaks, also komplexere stickstoffhaltigere Verbindungen in den Harn übertreten. In der Tat sehen wir eine beträchtliche Vermehrung des Reststickstoffes.

Die gleiche Deutung darf, wie in den Ausführungen des vorhergehenden Kapitels darzutun versucht worden ist, auch für die Zunahme des Neutralschwefels beansprucht werden.

Der Parallelismus zwischen der vermehrten Ausscheidung des Neutralschwefels und des organisch gebundenen Phosphors weist auf eine analoge Auffassung auch dieser Erscheinung hin. Doch muß es einstweilen unentschieden bleiben, ob nicht hier eher ein Zusammenhang mit der Hemmung des Nucleinstoffwechsels zu vermuten ist, in welchem Falle wir neben der Störung auf der Etappe der Xanthinoxydase noch eine andere auf einer früheren Stufe annehmen müßten.

Wir würden also auch für den Eiweißumsatz, soweit sich derselbe in der Stickstoff- und Schwefelausscheidung kundgibt, an eine Hemmung zu denken haben, die den Ablauf des Abbaues bis zu den Endprodukten nicht zuläßt, sondern teilweise den Übertritt intermediärer Produkte in den Harn bewirkt.

Es ist klar, daß ein stringenter Beweis für diese Hypothese nicht erbracht worden ist. Sie soll aber auch nicht als endgültige Aufklärung der fraglichen Stoffwechselstörung hingestellt werden, sondern als ein vorläufiger Versuch, eine einigermaßen einheitliche Anschauung zu gewinnen, von der aus die Richtungslinien weiterer Untersuchungen sich bestimmen lassen würden.

Damit diese Hypothese mehr Wert als bloß den einer provisorischen Hilfskonstruktion erlange, wird es notwendig sein, den in der Fraktion des Reststickstoffes enthaltenen Substanzen größere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Ferner soll — und derartige Versuche wurden bereits unternommen — der intermediäre Stoffwechsel in seinen einzelnen Phasen untersucht werden, indem die Erfahrungen der Physiologie und Pathologie, die an Hand von Verfütterungen verschiedener Substanzen gewonnen worden sind, der Reihe nach an den Paralytikern nachgeprüft werden.

Trotzdem ich also das rein hypothetische Moment in der skizzierten Auffassung keineswegs verkenne und dieselbe nach Maßgabe der neu

bekannt werdenden Tatsachen zu modifizieren oder auch aufgeben zu müssen vollkommen gefaßt bin, erscheint es mir doch nicht ohne ein gewisses Interesse, den dadurch nahegelegten Gedankengängen noch etwas weiter nachzuhängen.

Wir sahen, daß eine Störung der Harnstoffbildung denkbar ist, wenn das Ammoniak durch Säuren abgefangen wird; also in der Acidosis; ferner kann eine solche zustande kommen, wenn die Leber die Fähigkeit verlieren würde, die Synthese von Harnstoff aus Ammoniak durchzuführen; diese Annahme hat man für die bei manchen Schädigungen der Leber beobachtete Verminderung der Harnstoffausscheidung herangezogen; doch hat sich herausgestellt, daß bei fast allen diesen Zuständen eine merkliche Acidosis besteht, die zur Erklärung der verminderten Harnstoffbildung ausreicht (vgl. Jacoby). Auch eine Störung jener fermentativen Prozesse, welche die direkte Abspaltung des Harnstoffes besorgen, könnte eine Verminderung der Ausscheidung nach sich ziehen. In diesem Falle müßte man eine Vermehrung der entsprechenden Vorstufen im Harne erwarten. Wenn die unmittelbaren Vorstufen des auf diese Weise entstehenden Harnstoffes ausgeschieden würden, müßte eine größere Menge von Aminosäuren im Harne erscheinen. Eine merkliche Ausscheidung an freien Aminosäuren scheint nun nach dem Ausfall der Formoltitration jedenfalls nicht vorzukommen. Es wäre nur denkbar, daß die Aminosäuren irgendwelche Veränderungen erfahren hätten, so daß die Aminogruppe gegen die Formaldehydanlagerung gedeckt wäre, etwa durch Acetylierung, oder man müßte an eine Zurückhaltung dieser Aminosäuren im Organismus denken, wofür man ja unter Umständen die Mehrausscheidung und die folgende Verminderung unter dem Einflusse der Nucleindarreicherung anführen könnte. Endlich wäre noch der Möglichkeit zu gedenken, daß die fragliche Störung überhaupt an einer früheren Stufe des Eiweißabbaues angreifen würde; es könnte vielleicht der Abbau gar nicht so weit vorschreiten, daß die Harnstoffbildung ermöglicht wäre. Dann könnten beide Formen der Harnstoffbildung in gleichem Maße betroffen sein. Wenn man will, könnte man die mehrfach beschriebene „Peptonurie“ der Paralytiker (worüber auch noch genauere und umfassende Untersuchungen anzustellen sein werden) als den Ausdruck eines derart unvollkommenen Abbaues ansehen, wie übrigens auch die Vermehrung der dialysablen Stoffe, die Loewe gefunden hat.

Diese — es sei wiederum betont, einstweilen gänzlich hypothetische — Überlegung führt uns aber noch einen Schritt weiter. Wir haben keinen Grund, anzunehmen, daß die Tätigkeit der gastrointestinalen Enzyme irgend beeinträchtigt wäre. Denn, da wir den Stickstoffgehalt der Faeces normal gefunden haben, müssen wir wohl glauben, daß nicht nur die Resorption, sondern auch die Verdauung

bis zu resorptionsfähigen Stoffen einwandfrei vor sich gegangen sein muß.

Nun scheint sich in dieser Frage mit großem Vorteil eine Anschauung anwenden zu lassen, deren ich schon oben kurz gedacht habe; nämlich die von Folin vertretene Lehre vom endogenen und exogenen Eiweißumsatz. Ich kann mich in der Darlegung dieser Lehre ziemlich kurz fassen, obwohl sie vielleicht nicht die Beachtung gefunden hat, die sie meines Erachtens wohl verdienen würde; eine ausführliche Behandlung erübrigt sich aber, weil L. B. Mendel unlängst über diese Frage einen ausgezeichneten zusammenfassenden Artikel veröffentlicht hat.

Wir haben schon gelegentlich die Versuche Folins über die Zusammensetzung des Harnes bei eiweißreicher und bei eiweißarmer Kost herangezogen. Die eine Standardnahrung enthielt 19,0 g Stickstoff, die andere nur 1,0 g. Wir wollen nun die von Folin, von Jackson und Blackfan sowie von Cathcart erhobenen Befunde kurz aufführen; ich folge dabei den Worten von L. B. Mendel (l. c. S. 441):

„1. Kreatinin. Die absolute, im Harn ausgeschiedene Kreatinmenge bei einer fleischfreien Kost (d. h. das endogene Kreatinin) ist eine konstante Größe, welche bei den verschiedenen Individuen verschieden, aber ganz unabhängig von den quantitativen Veränderungen in der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffes ist.

2. Harnsäure. Wenn die Gesamtmenge des Eiweißstoffwechsels stark reduziert wird, ist die absolute Menge an Harnsäure vermindert, aber nicht annähernd im Verhältnis zur Abnahme des Gesamtstickstoffes, und der Prozentsatz an Harnsäurestickstoff ist daher, ausgedrückt im Verhältnis zum Gesamtstickstoff, stark vermehrt.

3. Ammoniak. Bei ausgesprochener Abnahme des Eiweißstoffwechsels (wie durch den Gesamtstickstoff im Harn gezeigt wird) findet gewöhnlich, aber nicht immer, und deshalb nicht notwendigerweise, eine Verminderung der absoluten Menge des ausgeschiedenen Ammoniaks statt. Eine deutliche Reduktion des Gesamtstickstoffes wird jedoch immer von einer relativen Zunahme des Ammoniakstickstoffes begleitet, vorausgesetzt, daß die Nahrung nicht derart ist, daß sie eine alkalische Asche liefert.

4. Harnstoff. Bei jeder entschiedenen Abnahme in der Menge des ausgeschiedenen Gesamtstickstoffes findet eine deutliche Reduktion in dem Prozentsatz an Harnstoffstickstoff statt. Wenn die tägliche Gesamtstickstoffausscheidung auf 3—4 g reduziert wird, sind nur ungefähr 60% in Form von Harnstoff vorhanden.

5. Anorganische Sulfate. Bei entschiedener Abnahme in der täglichen Ausscheidung des Gesamtschwefels ist der Prozentsatz des als anorganische Sulfate vorhandenen Schwefels reduziert, und zwar ist die Reduktion so groß wie im Falle des Harnstoffes.

6. Neutraler Schwefel. Die neutrale Schwefelausscheidung ist der des Kreatinins analog. Sie enthält Produkte, die in der Hauptsache unabhängig von der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Schwefels oder des abgebauten Eiweißes sind.“

Wenn wir nun aus der Tabelle, die Mendel aufstellt, die entsprechenden Werte aufnehmen:

	Eiweißreiche Kost	Eiweißarme Kost
Harnstoff-N	87,5%	61,7%
Ammoniak-N	3,0%	11,3%
Rest-N	4,9%	7,3%
Neutral-S	4,8%	26,3%

so sehen wir ein unseren Befunden zum Teil sehr ähnliches Bild. Es besteht nur ein, aber bemerkenswerter Unterschied. Die Kreatininausscheidung erreicht bei dem mit eiweißarmer Kost ernährten Gesunden die Höhe von 17,2%, und zwar deshalb, weil sie sich absolut kaum ändert.

Dagegen ist die endogene Purinausscheidung absolut herabgesetzt, wie bei den ersten 3 Fällen unserer Versuche; sie beträgt 1% bei eiweißreicher, 2,5% des Gesamtstickstoffes bei eiweißarmer Kost.

Bevor wir daran gehen, diese Tatsachen zu einem Erklärungsversuch unserer Befunde anzuwenden, müssen wir noch die von Folin gezogenen Schlußfolgerungen besprechen.

Folin sieht in den aufgeführten Unterschieden in der Zusammensetzung des Harnes bei eiweißreicher und eiweißarmer Kost einen Hinweis darauf, daß nicht aller Eiweißabbau gleicher Art sein könne. Man müsse, führt Folin aus, zumindest zwei Formen des Eiweißabbaues unterscheiden, welche überdies voneinander unabhängig ablaufen. Eine Form ist konstant, eine veränderlich; der veränderliche Abbau liefert überwiegend Harnstoff und anorganische Sulfate, kein Kreatinin und wahrscheinlich keinen Neutralschwefel (vgl. aber die oben zitierten Untersuchungen von Weisz); der konstante Abbau führt zu Kreatinin, neutralem Schwefel und zu geringeren Mengen Harnsäure.

„Die Stoffwechselprozesse, welche solche Endprodukte liefern, die danach tendieren, der Menge nach konstant zu sein . . . , bilden einen wesentlichen Teil der Tätigkeit, welche lebendige Zellen von den toten unterscheidet; ich würde deshalb den Eiweißstoffwechsel, welcher tendiert konstant zu sein, Gewebsstoffwechsel oder endogenen Stoffwechsel nennen und den anderen, den veränderlichen Eiweißstoffwechsel, würde ich den exogenen oder intermediären Stoffwechsel nennen.“

(Den von Folin hier vorgeschlagenen Ausdruck „intermediär“ wird man wohl besser vermeiden, da demselben in der Biochemie bereits eine umschriebene Bedeutung zukommt.)

Versuchen wir nun, die erhobenen Befunde auf Grund dieser Anschauung zu deuten. Auch hier muß wieder einmal betont werden, daß damit nicht der Versuch einer endgültigen oder überhaupt nur einer

wahrscheinlichen Theorie des Stoffwechsels bei der progressiven Paralyse unternommen werden soll: es wird vielmehr nur eine einfache Formel gesucht, die eine definitive Stellungnahme für weitere Untersuchungen ermöglichen soll.

Was wir aus den mitgeteilten Protokollen zunächst entnehmen können ist, wie oben schon angedeutet wurde, daß sich bei den untersuchten Kranken ein Bild des Stoffwechsels findet, welches in mancher Hinsicht dem des endogenen Eiweißumsatzes des Normalen entspricht; es handelt sich aber bei diesen Versuchen um mit Eiweiß reichlich ernährte Individuen. Eine wesentliche Abweichung ist bedingt durch die Herabsetzung der endogenen Kreatinausscheidung.

Wenn wir annehmen dürfen, daß die in Rede stehenden Erscheinungen — die Herabsetzung des Harnstoffes, Zunahme des Neutralschwefels und des Reststickstoffes — mit dem endogenen Eiweißabbau in Zusammenhang zu bringen sind, so scheint nur eine Erklärung möglich zu sein, nämlich, daß der endogene Umsatz in bedeutend größerem Umfange als beim Normalen vor sich geht.

Daß tatsächlich das Körpereiwweiß nicht unerheblich an den Umsetzungen teilnehmen muß, geht zunächst daraus hervor, daß die Stickstoffbilanz so überaus häufig negativ gefunden wurde. Betrachtet man die Tabellen der Versuche I, II und zum Teil auch IV, so kann man sich davon überzeugen, daß nach Abzug des Ausfuhrüberschusses sowohl für die Harnstoff- als für die Reststickstoffwerte sich normale Verhältnisse ergeben würden. Sieht man also mit Folin die Harnstoffbildung als hauptsächlich dem exogenen Umsatz zugehörig an, die in der Reststickstofffraktion enthaltenen Stoffe als endogenen Ursprungs, so könnte man geneigt sein, an einen normalen Ablauf des exogenen und an eine Steigerung des endogenen Umsatzes zu glauben. Dieser Anschauung würde sich jedoch der Versuch IV schlecht einfügen, bei dem dieselben Erscheinungen bei einer viel geringeren Stickstoffunterbilanz bestehen.

Es scheint aber auch die oben dargelegte Hypothese über die Ursache der Störung im endogenen Nucleinstoffwechsel und die Verminderung der Kreatininausscheidung sowie die Zunahme des Methylguanidins, das wir mit dem Kreatinin genetisch zu verknüpfen versuchten, der eben dargelegten Annahme zu widersprechen. Ich glaube aber, daß darin ein Grund zur Aufgabe der einen wie der anderen Auffassung nicht gegeben ist.

Wir könnten uns vorstellen, daß der endogene Eiweißabbau zwar dem Umfange nach in größerem Maßstabe, als der Norm entspricht, vor sich gehe, dennoch aber teilweise nicht zu den normalen Endprodukten führe, sondern auf einer intermediären Stufe haltmache.

Es ist wohl als wahrscheinlich zu bezeichnen, daß der Abbau der Eiweißkörper nicht bis zu seinem Ende abläuft. Denn wir sehen sichere

Anzeichen einer gesteigerten Eiweißzersetzung — negative Stickstoffbilanz bei reichlicher Eiweißzufuhr — und zugleich eine Verminderung der Kreatininausscheidung, welche den umgekehrten Schluß nahelegen würde. Es könnte also eine gesteigerte, aber unvollkommene Eiweißzersetzung vorliegen. Schließlich darf man wohl auch die gelegentlich beobachtete Diazoreaktion im Sinne eines endogenen Zerfalles interpretieren.

Ein Beweis für diese Hypothese liegt bisher natürlich nicht vor. Es darf aber vielleicht daran erinnert werden, daß Folin hinsichtlich der Stickstoff- und Schwefelausscheidung der Paralytiker dieselben Beobachtungen machen konnte, wie ich auch. Folin glaubt auch, daß gerade die Untersuchung des endogenen Eiweißumsatzes geeignet sein dürfte, bei der progressiven Paralyse noch weitere Aufklärungen über die vorliegenden Stoffwechselstörungen zu verschaffen. Aus den oben auseinandergesetzten Gründen und mit Rücksicht auf diese Anschauung Folins möchte ich glauben, daß der eben aufgestellten Hypothese eine gewisse Berechtigung nicht wird abgesprochen werden können. Freilich kann ich auch diese vorsichtig formulierte Behauptung nur für Kranke von der Art, wie ich sie untersuchte, für zulässig halten. Wie der Stoffwechsel bei der progressiven Paralyse sich in anderen Stadien gestalten mag, darüber fehlt mir einstweilen jede Kenntnis.

Vielleicht darf man aber bemerken, daß diese Hypothese imstande sein könnte, uns ein Verhalten der an Paralyse Erkrankten zu erklären. Ich meine den trotz Nahrungsaufnahme erfolgenden „endogenen“ (Reichardt) Gewichtssturz. Es ist verständlich, daß eine intensive Steigerung des endogenen Abbaues zu einem Zugrundegehen des Körperbestandes führen muß, auch dann, wenn die exogene Zufuhr reichlich ist und die exogenen Umsetzungen mehr oder weniger ordnungsgemäß ablaufen. Muß man aber der Hypothese, schon soweit sie eine Deutung der gefundenen Störungen versucht, mit großer Vorsicht begegnen, so ist eine Anwendung derselben auf die Erfahrungen der Klinik gewiß vorderhand als unstatthaft zu bezeichnen.

Ich möchte ausdrücklich der Hypothese von der Störung des endogenen Eiweißabbaues nicht mehr Bedeutung zuerkannt wissen, als die einer richtunggebenden Annahme für weitere Untersuchungen. Allerdings kann ich mich dem — vielleicht auf trügerische Gedanken gegründeten — Eindruck nicht verschließen, daß man auf Grund dieser Hypothese manche Erscheinung würde erklären können. So ließe sich die von Grafe gefundene Stoffwechselverlangsamung im Stupor wohl als eine Steigerung der angenommenen Störung auffassen, und vielleicht ebenso auch die zeitweise bestehende Acidose. Doch würde ein Verfolgen dieser Überlegungen uns von dem Ausgangspunkte und Zweck dieses Abschnittes allzuweit abführen.

Mit Rücksicht auf die immerhin auffälligen Abweichungen des Stoffwechsels während der Nucleinperiode einerseits und der Verwendung, die das nucleinsäure Natron in der Therapie der progressiven Paralyse gefunden hat andererseits, dürfte ein Versuch, auch diese Erscheinungen zu deuten, nicht ohne Interesse sein.

Bekanntlich nahm die Nucleintherapie bei der progressiven Paralyse ihren Ausgang von der Beobachtung, daß febrile, vor allem mit Eiterung einhergehende interkurrente Krankheiten auf den Verlauf der Paralyse oftmals günstig eingewirkt hatten. Da nun die Versuche mit Bakterientoxinen (von Wagner, Pilcz) zunächst anscheinend zu keinen ermutigenden Resultaten geführt hatten — neuerdings hat von Wagner über weit bessere Erfolge berichten können — so suchte man in der Leukocytose, welche die septischen Prozesse begleitet, das wirksame Moment. Dieser Gedanke wurde durch die Untersuchungen Sterns über günstige Wirkung von Nucleinsäure bei sekundärer Lues, die dieser Autor auf die Hyperleukocytose bezog, des weiteren nahegelegt. Auch hatte Lépine bei Tuberkulösen, bei denen er meningitische Prozesse vermutete, im Jahre 1908 mit der gleichen Behandlung gute Erfolge erzielt.

O. Fischer und Donath haben unabhängig voneinander ziemlich gleichzeitig (Fischers Mitteilung erschien zuerst) das Natrium nucleinicum in subcutaner Injektion zur Behandlung der progressiven Paralyse empfohlen. Beide Autoren hatten schon damals Erfolge zu verzeichnen, die zumindest diese Therapie nicht als aussichtslos erscheinen lassen mußten. Seither sind von beiden Forschern noch weitere günstige Erfahrungen mitgeteilt worden. Es kann aber andererseits nicht verschwiegen bleiben, daß auch mehrere Arbeiten von negativen Resultaten oder schädlicher Wirkung des Präparates zu erzählen wußten. Die Literatur dieser Frage findet man bei Enge zusammengestellt.

Was zunächst die Frage anlangt, in welcher Weise das nucleinsäure Natrium auf den Organismus einwirkt, so liegen hierüber meines Wissens kaum eingehende Untersuchungen vor. Auch die Angaben über die Umsetzung der Nucleinsäure bei parenteraler Einverleibung sind sehr dürftig. Doch dürfen wir wohl annehmen, daß der Abbau ebenso wie bei Resorption aus dem Intestinaltrakt vor sich gehen wird.

Bekanntlich war die durch Nucleinsäureinjektionen zu erzielende Leukocytose von v. Mikulicz als prophylaktisch bedeutsam bei Operationen, insbesondere bei Laparotomien angesprochen worden. Die Literaturangaben haben v. Graff und Aschner sowohl hinsichtlich der klinischen als der experimentellen Befunde nachgeprüft und man findet in ihrer Arbeit die betreffenden Zitate.

Nach v. Graff fällt in der 1.—3. Stunde nach der Injektion die Leukocytenzahl um 1000—2500 ab, um dann ziemlich rasch anzusteigen. Die Vermehrung betrifft wesentlich die polynucleären, neutrophilen

Zellen. Nach ca. 16 Stunden durchschnittlich war bei den Versuchspersonen v. Graffs das Maximum erreicht; hingegen dauerte es 60 bis 70 Stunden, bis die Leukocytenzahl auf den Ausgangswert abgesunken war. Die lange Dauer des Absinkens hängt aber, wie Renner und v. Graff konstatieren konnten, mit der leukocytensteigernden Kraft des operativen Eingriffes zusammen und ist nicht allein auf Rechnung der Nucleinwirkung zu setzen.

V. Graff hat 1 g Nucleinsäure auf je 75 kg Körpergewicht injiziert; unter etwa 1000 Fällen von Laparotomien, die in dieser Weise vorbehandelt waren, konnte nur 15 mal eine 38° überschreitende Temperatursteigerung beobachtet werden. Hingegen scheint Fischer häufiger und höhere Temperatursteigerungen bei den von ihm behandelten Paralytikern konstatiert zu haben. Allerdings dürften die von Fischer angewandten Dosen größer gewesen sein.

Fischer neigt zur Annahme, „daß das die Paralyse beeinflussende Agens in der Leukocytose und ihren sonstigen Begleitprozessen zu suchen ist.“

Wir haben nun mit ziemlicher Konstanz in der Nucleinperiode Befunde erheben können, die nicht ohne Interesse zu sein scheinen. Freilich sind angesichts der geringen Zahl der Versuche Zufälligkeiten nicht auszuschließen, um so weniger, als ja die täglichen Ausscheidungen auch sonst großen Schwankungen unterliegen.

Als solche konstant gefundene Erscheinungen wurden oben bezeichnet: eine Steigerung der Stickstoffausfuhr am 2. oder 3. Tage nach der Zufuhr von nucleinsaurem Natrium und eine relativ höhere prozentuale Ausscheidung von Harnstoff. Denn auch bei dem 2. Kranken ist trotz des Absinkens des Harnstoffwertes am 2. Tage nach der Nucleindarreichung der durchschnittliche Wert besser. Ein gleichmäßiges Verhalten des Neutralschwefels und des Quotienten Stickstoff zu Schwefel konnte nicht gefunden werden. Die Harnmenge erfuhr meist eine Zunahme. Ferner stieg regelmäßig die Kreatininausscheidung an.

Die Zunahme des prozentualen Harnstoffwertes könnte man im Sinne der oben skizzierten Hypothese als den Ausdruck eines Abflauens der endogenen Zersetzungen ansehen; in der Zunahme der Kreatininausscheidung dürfte man hingegen eine Besserung der intermediären Prozesse des endogenen Stickstoffwechsels erblicken. Der Umstand, daß die Stickstoffausscheidung unter dem Einflusse der Nucleindarreichung ansteigt, braucht die Annahme eines Zurücktretens der endogenen Zersetzungen nicht auszuschließen. Es kann diese Stickstoffzunahme im Harn sehr wohl anderen Quellen entspringen, worauf auch die relativ größere Harnstoffausscheidung hinzuweisen scheint.

Ohne weiteres aber zu sagen, das Natrium nucleinicum bewirke eine Aufhebung oder Milderung der angenommenen Störungen auf dem Ge-

biete des endogenen Eiweißabbaues, scheint deshalb nicht angängig zu sein, weil der Neutralschwefel keine gleichsinnige Beeinflussung erfährt.

Andere Kranke zeigen diese Veränderungen anscheinend nicht.

Wie dem immer sei, so ist die eine Frage naheliegend, ob nicht das Kreatinin aus der Nucleinsäure entstehen könne. Eine derartige Möglichkeit wird von Dorner bestritten. Rein strukturchemisch ist auch ein solcher Zusammenhang schwer vorstellbar. Es ist nun noch zu erörtern, ob nicht die durch Nucleinsäure hervorzurufende Leukocytose die Ursache der Kreatininvermehrung sein könnte.

Gegen eine solche Annahme sprechen mehrere Gründe: 1. tritt die Leukocytose bei der peroralen Zufuhr von Nucleinsäure bei weitem nicht so intensiv und auch nicht so regelmäßig auf wie nach den Injektionen einer Lösung von nucleinsaurem Natrium; 2. haben wir gesehen, daß auch eine starke Vermehrung der Leukocyten — bei den verschiedenen Leukämieformen — sogar mit Verminderung der Kreatininausscheidung gepaart sein kann. Nun wird man allerdings die pathologische Vermehrung der Leukocyten und die Leukocytose infolge von Nucleinsäurewirkung nicht ohne weiteres analogisieren dürfen. Die Beobachtung von Vas, daß nach der Bestrahlung der Leukämiker bedeutend größere Mengen von Kreatinin ausscheidet, ist vielleicht dadurch zu erklären, daß infolge des Zerfalls der weißen Blutkörperchen reichlich nucleinhaltige Eiweißkörper in den Kreislauf gelangen¹⁾. Die Leukocytose nach Zufuhr der Nucleinsäure aber, wenschon eine solche bei peroraler Zufuhr zustande kommt (Brugsch und Schittenhelm), zieht offenbar keinen Zerfall der weißen Blutkörperchen nach sich, denn die Vermehrung der Purine des Harns ist, wie wir sahen, nur geringfügig, während ein ausgedehnter Leukocytenzerfall eine deutliche Zunahme derselben bedingt. Die postkritische Periode der Pneumonie, während welcher ebenfalls durch die Resorption des Exsudates Kernmaterial in den Kreislauf gelangt, ist nicht von einer Steigerung des Kreatinins begleitet. Vermutlich ist der Unterschied zwischen diesem Vorgange und dem Leukocytenzerfall bei Leukämie in der verschiedenen Schnelligkeit des Zerfalles und der Überschwemmung des Organismus mit den Spaltlingen des Kerneiweißes zu suchen. Vielleicht spielen auch topographische Verhältnisse eine Rolle, indem bei dem mit Röntgenstrahlen behandelten Leukämiker der Übertritt der fraglichen Stoffe in das Blut viel rascher und unmittelbarer vor sich gehen muß. Endlich ist noch zu sagen, daß auch die febrile Kreatininvermehrung offensichtlich von der Leukocytose unabhängig zu denken ist; ein Beweis dafür wäre dann erbracht, wenn auch bei den nicht mit Leukocytose einhergehen-

¹⁾ Es sind aber auch gegenteilige Angaben bekannt geworden, so daß möglicherweise die vereinzelt Befunde von Vas nicht allzusehr ins Gewicht fallen dürften.

den fieberhaften Erkrankungen eine Vermehrung des Kreatinins zu beobachten wäre. In der Tat hat nun Af Klercker auch bei Typhus ganz erhebliche Steigerungen der Kreatininausscheidung konstatieren können.

Übrigens geht aus den unlängst veröffentlichten Untersuchungen von Tschernoruzki hervor, daß die Nucleinsäure nebst der Leukocytose noch andere Wirkungen im Organismus entfaltet. Dieser Autor fand nämlich, daß durch Einverleibung von nucleinsaurem Natrium (subcutan, intraperitoneal, intravenös und per os) gewisse fermentative Prozesse in den Organen eine bedeutende Steigerung erfahren können; es wurden Dosen bis zu 1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht. Die Versuche sind an Hunden angestellt.

Eine Steigerung wurde für die Protease (Tryptase) mittels der Methode von Gross - Fuld nachgewiesen; ein solches Ferment wurde nur in Milz und Gehirn gefunden. Die Steigerung erreichte das Zehnfache.

Die Amylase, nach Wohlgemuth untersucht, war wesentlich gesteigert in Leber, Gehirn, Lunge und Muskel, hingegen abgeschwächt in Milz, Nieren und Thymus. Die Diastase, deren Wirkung durch die entstehenden Zuckermengen kontrolliert wurde, zeigte dieselben Verhältnisse.

Die Lipase war in Leber, Gehirn, Nieren und Thymus verstärkt, jedoch nicht sehr bedeutend, in Milz, Lungen und Muskeln abgeschwächt.

Die Lecithinspaltung schien nicht beeinflußt worden zu sein. Tschernoruzki bemerkt, daß auch die Nuclease die Wirkung der Zufuhr von Nucleinsäure erkennen lasse, doch sollen diese Versuche gesondert veröffentlicht werden¹⁾.

Nach diesen Versuchen, die allerdings noch der Bestätigung harren, erscheint die Annahme, daß die Kreatininvermehrung einer Steigerung der fermentativen Prozesse ihre Entstehung verdanke, nicht als ganz außer dem Bereiche der Möglichkeit liegend. Da anderseits auch, wie wir eben sahen, manche Fermente — zumindest in manchen Organen — und inwieweit die einzelnen Organe an den Umsetzungen beteiligt sind, wissen wir nicht — eine Abschwächung erfahren, ließe sich vielleicht auch das Zurücktreten der nach unserer Hypothese auf den gesteigerten endogenen Abbau zu beziehenden Erscheinung der relativen Harnstoffverminderung in gleicher Weise auffassen.

Wie allerdings die Vermehrung der Gesamtstickstoffausfuhr zu deuten ist, muß dahingestellt bleiben. Übrigens mag man auch hier an eine Steigerung fermentativer Zersetzungen der Nahrungs- und vielleicht der Reservestoffe denken.

Wir sind außerstande zu sagen, ob die beobachteten Folgen der

¹⁾ Biochem. Zeitschr. 46, 1912.

Nucleineinverleibung mit den nach den Berichten der Autoren immerhin sehr wahrscheinlichen therapeutischen Effekten der Nucleineinverleibung etwas zu tun haben. Wenn das der Fall sein sollte, so müßten wir unser Augenmerk bei der Suche nach therapeutisch wirksameren Präparaten weniger auf deren Fähigkeit, Leukocytose zu erzeugen, als auf andere Eigenschaften lenken. (In Parenthesi sei bemerkt, daß wir über die Ursache der Leukocytose nach Nucleindarreichung nichts wissen. Vielleicht ist der Zusammenhang nur ein mittelbarer.) Es sei aber daran erinnert, daß Kauffmann in dem „aseptischen“ Fieber der Paralytiker eine Heilwirkung glaubte sehen zu können; die Temperatursteigerung durch die Nucleininjektion würde vielleicht, sowie die Vermehrung der Stickstoffausfuhr und auch des Kreatinins, als Folgen eines erhöhten Eiweißumsatzes zu gelten haben. Offenbar wäre dann der Zusammenhang so zu denken, daß die durch die Nucleinsäure gesteigerten fermentativen Prozesse die Temperatursteigerung mit sich bringen. Es wird vielleicht nicht nötig sein, mit Kauffmann an zentrale Störungen der Wärmeregulation zu denken. Wenn die Angaben von Tschernoruzki sich bestätigen und die eben angedeutete Auffassung zu Recht besteht, dann ist auch möglicherweise die Leukocytose auf die chemotaktische Wirkung der Zerfallprodukte zu beziehen und der febrilen und der Erstickungsleukocytose vielleicht zu analogisieren.

Aber auch dieser Auffassung stehen Bedenken gegenüber. Würde es sich um eine Steigerung des endogenen Umsatzes handeln, so dürfte wohl keine Erhöhung des prozentualen Harnstoffwertes eintreten. Würde der exogene Umsatz zunehmen, so müßte der Neutralschwefel absinken. Außerdem habe ich bei stomachaler Einverleibung des nucleinsäuren Natriums bei keinem meiner Fälle Temperatursteigerung beobachtet¹⁾.

Jedenfalls sind solche Reaktionen bei Gesunden und anderen Kranken nicht zu finden.

Wir müssen also diese Frage als noch durchaus ungeklärt bezeichnen.

Es erübrigt, über die bisher geäußerten Theorien über das Wesen der Stoffwechselstörung bei der progressiven Paralyse einiges zu sagen. Folin hat sich der Aufstellung jeglicher Hypothese enthalten; nur gelegentlich der Diskussion seiner Zahlen für die Schwefelausscheidung bemerkt er, daß man offenbar „quite profound metabolism disorders involving excessive destruction of body protein“ annehmen müsse — eine Annahme also, die mit unserer Hypothese im Einklang steht.

Kauffmann ist, wie schon bemerkt wurde, zu der Anschauung

¹⁾ Es gibt aber solche Fälle mit intensiver Reaktion auch auf das per os zugeführte Natrium nucleinicum, vgl. Kraepelins Diskussionsbemerkung auf der Kieker Versammlung.

gelangt, daß es sich bei der progressiven Paralyse um eine Oxydationsstörung handle. Er führt als Stütze dieser Annahme auf: die relative Verminderung des Harnstoffes und Vermehrung des Ammoniaks, die Zunahme des Neutralschwefels, des „nicht oxydierten“ Phosphors, des Reststickstoffes und die von ihm häufig beobachtete Ketonurie.

Warum Kauffmann so überaus häufig Aceton und seine Verwandten fand, vermag ich nicht zu sagen. Nicht nur bei den Fällen, welche hier mitgeteilt wurden, sondern auch bei vielen anderen habe ich Aceton selbst mit der Salicylaldehydprobe nicht nachweisen können. Stucken, der 27 Fälle von progressiver Paralyse zwecks Nachprüfung der Butenkoschen Reaktion (mit Liquor Bellostii) untersuchte, hat stets auf Aceton geprüft und dasselbe immer vermißt. Ich kann daher auch in eine Diskussion dieser Angabe Kauffmanns nicht eintreten.

Es wurde schon im zweiten Abschnitte auseinandergesetzt, daß ich den Befunden Kauffmanns hinsichtlich der starken Ammoniakvermehrung mit Rücksicht auf die mehrfach verzeichnete alkalische (und zwar carbonat-alkalische) Reaktion des Harnes keine volle Beweiskraft glaube zuerkennen zu dürfen. Aber auch dann, wenn man die Angaben über Verminderung des Harnstoffes und Vermehrung des Ammoniaks in sauren oder wenigstens amphoter reagierenden Harnen allein berücksichtigt, ist meines Erachtens kein zwingender Grund gegeben, eine Oxydationsstörung anzunehmen.

Abgesehen von diesen Befunden und der sofort noch näher zu erörternden Zunahme des organisch gebundenen Schwefels und Phosphors glaubt Kauffmann für seine Theorie auch die Beeinträchtigung und Verzögerung der Phenolausscheidung nach Einverleibung von Benzol verwerten zu können. Allerdings ist die Umwandlung des Benzols in Phenol ein oxydativer Prozeß. Aber aus der Herabsetzung der Benzoloxydation folgt noch nicht, daß auch sonst die oxydativen Fähigkeiten des Organismus eine Einschränkung erfahren haben müssen.

Ich habe schon darauf aufmerksam gemacht, daß organisch gebundener und nicht oxydierter Phosphor keineswegs identisch zu sein brauchen. Die Vermehrung des Neutralschwefels ist allerdings von mehreren Autoren als ein Anzeichen einer Oxydationsstörung aufgefaßt worden (Harnack und Kleine).

Doch haben wir gesehen, daß nach Folins Untersuchungen der Neutralschwefel wesentlich dem endogenen Eiweißabbau entstammt und bei hinlänglicher Einschränkung der Eiweißzufuhr, wobei keine Oxydationsstörung zustande kommt, vermehrt ist. Übrigens kann der Neutralschwefel auch vermehrt sein durch das Auftreten von Cystin, Taurocarbaminsäure, größerer Mengen Oxyproteinsäure und der ihr nahestehenden Verbindungen, worauf ebenfalls schon hingewiesen wurde. Ich glaube daher, daß aus der Zunahme des Neutralschwefels

ein Schluß auf das Bestehen einer Oxydationsstörung nicht gezogen werden muß. Ich komme also zu dem Ergebnisse, daß auch Kauffmanns eigene Befunde — abgesehen von der Kritik, die man an ihnen üben kann und abgesehen von ihrem teilweisen Widerspruch mit meinen Erfahrungen — die Theorie der Oxydationsstörung nicht notwendig ergeben. Überdies widerspricht ein Befund, den Kauffmann mehrfach verzeichnet und der in unseren Versuchen deutlich hervortritt, der Annahme einer Oxydationsstörung; nämlich die Verminderung des Kreatinins. Denn bei Sauerstoffmangel ist, wie van Hoogenhuyze und Verploegh gezeigt haben, das Kreatinin vermehrt und auch in der diabetischen Acidosis ist die Kreatin-Kreatininausscheidung gesteigert. Kauffmann hat auch die großen Schwankungen der Stickstoffausfuhr zu deuten versucht und dieselben mit dem von ihm beobachteten „aseptischen Fieber“ in Zusammenhang gebracht, welches er durch Überschwemmung des Organismus mit Stickstoff auslösen konnte. Ich möchte mich eines Urteils über diese Frage so lange enthalten, bis mir Versuche mit stickstoffarmer Kost zur Verfügung stehen, die einen Einblick in diese Dinge gestatten dürften.

Die Ausscheidung aromatischer Körper bzw. deren Paarlinge, der Schwefelsäure und der Glykuronsäure hatte vielfach das Interesse der Psychiater erregt. Wie schon angedeutet wurde, aus einem doppelten Grunde. Die einen hofften, aus einer Vermehrung dieser Stoffe eine gesteigerte Darmfäulnis nachweisen und so das Bestehen gastrointestinaler Autointoxikationen als pathogenetisch bedeutsames Moment wahrscheinlich machen zu können. Die anderen sahen speziell in der Indicanurie den Ausdruck der Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge durch das Zentralnervensystem.

Innerhalb der zweitgenannten Anschauung muß man wiederum zwei Richtungen unterscheiden. Die eine nämlich hält dafür, daß das Indican oder zumindest seine Vorstufen unter dem Einflusse nervöser Impulse in den Geweben entstehe; sie spricht geradezu von einer histiogenen Indicanurie. Dieser Gedanke ist meines Wissens von Blumenthal geäußert worden, der bei Kaninchen nach der Verletzung der Medulla oblongata Indicanausscheidung beobachtete. Während die Physiologen diese Auffassung keineswegs anzunehmen geneigt waren, und auch von den verschiedensten Seiten dagegen gewichtige Einwendungen erhoben wurden, fand dieselbe unter den Psychiatern größeren Anklang. So haben Kauffmann, Taubert, Seige u. a. sich auf die Hypothese der zentral ausgelösten, histiogenen Indicanurie berufen. Näher auf diese Frage einzugehen, erscheint mir nicht als notwendig, um so mehr als ich mich mit derselben bereits früher einmal ausführlicher befaßt habe.

Ich möchte nur darauf hinweisen, daß die Annahme einer histiogenen

Genese des Indicans oder seiner Vorstufen keinerlei Stütze in den Tatsachen der Klinik und experimentellen Biochemie findet. Weder beobachtet man eine Steigerung der Indicanausscheidung in allen Fällen bei welchen Körpergewebe eingeschmolzen oder Zellmaterial (Exsudate) resorbiert wird, noch führt die parenterale Einverleibung von Tryptophan — welches als Indol- α -Aminopropionsäure die Muttersubstanz des Indoxyls darstellt — zu einer Mehrausscheidung. Auch ist noch zu bedenken, daß der ganze Prozeß der Indoxylbildung aus dem Tryptophan, wie das Ellinger besonders betont hat, anders verläuft als die uns bekannten Umsetzungen in der lebenden Zelle.

Die Tatsache, auf die Kauffmann besonders hinweist, daß die Indicanurie der Paralytiker durch kohlehydratreiche Nahrung nicht zum Verschwinden gebracht werden könne, darf nicht als Argument für eine histiogene Entstehung des Indicans angesehen werden. Vor allem ist zur Beurteilung der wirklich gebildeten Indolmenge die Kenntnis des Harnindoxyls nicht ausreichend. Abgesehen davon, daß der Harn Indol auch noch in anderer Form irgendwie locker gebunden enthält, allerdings nur in sehr geringen Mengen (Jaffé), müßte vor allem die in den Faeces enthaltene Menge bestimmt werden. Ich verweise hier auf die eingehenden Untersuchungen v. Moraczewskis, der zeigen konnte, daß das Harnindican sehr oft kein Maß für die tatsächlich gebildete Indolmenge zu geben vermag. Nur eine Bestimmung beider Größen erlaubt den gewiß sehr variablen Faktor der Resorption auszuschalten.

Will man, wie ja sehr wohl möglich, dem Zentralnervensystem einen Einfluß auf die intestinalen Resorptionsvorgänge zuschreiben, so kann man allerdings auch von einer neurogenen Indicanurie sprechen. Dies wäre dann die zweite Auffassungsmöglichkeit, die ich schon einmal an anderer Stelle dargelegt habe.

Es geht nicht an, die Frage der gastrointestinalen Autointoxikation hier aufzurollen, weil uns die Erörterung dieser Dinge viel zu weit führen würde. Nur so viel sei bemerkt, daß mit dem Nachweise der Indicanurie, Phenolurie usw. zur Zeit paralytischer Anfälle in den kausalen Zusammenhang noch gar kein Einblick gewonnen ist; denn selbst wenn die Indicanurie auf einer Zunahme der Darmfäulnis zur Zeit des Anfalles beruht, so folgt daraus nicht, daß jene den Anfall auslösen müsse. Es könnte ebensowohl der präparoxysmale Zustand des Zentralnervensystems eine Darmträgheit erzeugen.

Übrigens muß auch darauf aufmerksam gemacht werden, daß bei den Paralytikern überhaupt nicht selten eine nicht unbeträchtliche Stuhlträgheit bestehen kann, so daß man die zur Abgrenzung verabreichte Kohle oder das Carmin erst am dritten oder vierten Tage nach der Einnahme erscheinen sieht. Dieser Umstand könnte für die Indi-

canurie gleichfalls in Betracht kommen. Kauffmann hat es vorgezogen, den Stuhl durch hohe Klysmen abzugrenzen und konnte daher eine analoge Beobachtung nicht anstellen. Eine merkliche Indicanurie habe ich, wie schon bemerkt wurde, bei meinen Fällen nicht gefunden.

Wenn wir es auch aus begreiflichen Gründen vermeiden wollen, auf dem unsicheren Boden der in diesem Abschnitte skizzierten Hypothese noch weitere Konstruktionen zu errichten, so können wir doch an zwei Fragen nicht stillschweigend vorübergehen. Wir müssen uns fragen, ob die angenommene Stoffwechselstörung möglicherweise als der Ausdruck einer umschriebenen Organerkrankung anzusehen wäre (als Folge einer Lebererkrankung etwa, welche ja für die Pathogenese der progressiven Paralyse von mehreren Autoren, K l i p p e l, Mongeri u. a., verantwortlich gemacht worden ist). Und wir können auch einer Erörterung des Zusammenhanges zwischen klinischem Bilde und Stoffwechselstörung nicht völlig ausweichen.

Was nun den erstgenannten Punkt betrifft, so kann, wie ich glaube, schwerlich eine lokalisierte Störung bestimmter Organfunktionen als Ursache der Stoffwechselstörung herangezogen werden. Wenn wir auch von der gegebenen hypothetischen Deutung unserer Befunde vollkommen absehen, so deckt sich das Bild des Stoffwechsels, das sich aus unseren Versuchen entnehmen läßt, mit keinem der mir bekannten Befunde bei Organerkrankungen oder experimenteller Organausschaltung. Hingegen lassen sich, wie ich meine, einige Gründe dafür vorbringen, daß wir es bei dieser Stoffwechselstörung mit einer Beeinträchtigung der chemischen Tätigkeit des Gesamtorganismus zu tun haben.

Ich möchte hier zunächst an die im zweiten Abschnitte besprochenen Befunde Kauffmanns über die Wirkung parenteraler Flüssigkeitszufuhr erinnern. Wir sahen, daß die von diesem Forscher erhobenen Befunde auf eine Veränderung der Quellungsfähigkeit der Gewebe hinweisen. Da die Quellung wohl allen Zellen des Körpers eigentümlich ist, kann man kaum eine andere Deutung für diese Erscheinung finden, als eine, die eine Beteiligung aller Organe und aller Gewebe an der Störung annimmt.

Ähnliche Erwägungen möchten wohl auch durch die Befunde Grafes über den respiratorischen Stoffwechsel und den Energieverbrauch stuporöser Paralytiker nahegelegt werden. Auch hier werden wir nicht an den Ausfall einer isolierten Organfunktion denken können, sondern an eine Beeinträchtigung der biochemischen Vorgänge im Organismus überhaupt. Stellen wir uns schließlich auf den Standpunkt der im vorhergehenden auseinandergesetzten Hypothese, so erscheint die Annahme lokalisierter Organstörungen ebenfalls als unwahrscheinlich. Handelt es sich bei der Stoffwechselstörung der progressiven

Paralyse in der Tat um Veränderungen im Bereiche des endogenen Stoffwechsels, wie wir das oben aufzuführen versuchten, so wird man weit eher an eine Störung der chemischen Umsetzungen in allen Geweben — wobei natürlich das eine oder andere, seiner Bedeutung für den Chemismus entsprechend, mehr oder weniger beteiligt sein mag — denken dürfen als an eine Erkrankung einzelner Organe und die Ausschaltung einzelner Organfunktionen.

In diesem Sinne allerdings könnte man dann die progressive Paralyse als eine Allgemeinerkrankung bezeichnen. Doch ist damit über die Stellung der Gehirnkrankheit in dem Gesamtbilde noch nichts präjudiziert. Denn eine solche Allgemeinerkrankung könnte ebensowohl Folge der cerebralen Störungen sein, wie deren Ursache oder deren koordinierte Begleiterscheinung.

Über den Zusammenhang zwischen klinischem Bilde und Stoffwechselstörung etwas auszusagen, ist auch auf Grund eines weit umfänglicheren Materiales, als mir zu Gebote steht, außerordentlich schwierig. Zweifellos bestehen Zusammenhänge. So hat ja auch Folin bei einem Paralytiker mit 24stündigen Perioden eine synchrone Periodizität mancher Stoffwechselvorgänge aufweisen können. Auch meine eigenen Beobachtungen scheinen darauf hinzudeuten, daß der Schwere des klinischen Bildes ein schärferes Hervortreten der Stoffwechselstörungen entspricht¹⁾. Kauffmann fand bei einem Paralytiker in Remission kaum irgendwelche Abweichungen von der Norm. Wir sehen auch, daß der Stupor eine deutliche Veränderung im Kraftwechsel erzeugt, die den anderen Zustandsbildern der Paralyse abgeht (Bornstein). Doch können wir uns vorderhand über die Art der Abhängigkeit kein Urteil bilden.

Ohne irgend Gewicht darauf zu legen, möchte ich aber doch daran erinnern, daß das Methylguanidin, welches bei den untersuchten Fällen vermehrt gefunden wurde, ein ausgesprochenes Krampfgift ist.

Sind schon die eben besprochenen Fragen nicht zu beantworten, so versagen unsere Kenntnisse gegenüber dem Problem der Beziehung zwischen Hirnleiden und Stoffwechselstörung vollkommen.

Es sind, wie ich schon an anderen Orten bemerkt habe, von vornherein drei Möglichkeiten des Zusammenhanges vorstellbar; es kann die Stoffwechselstörung die Gehirnkrankung erzeugen, wie wir das etwa bei der Urämie annehmen dürfen, wobei die Annahme einer besonderen Prädisposition des Zentralnervensystems notwendig erscheinen mag oder nicht; zweitens kann die Erkrankung des Gehirns auf die

¹⁾ Bei einem unlängst von mir untersuchten Falle war der Parallelismus zwischen Stoffwechsel und klinischem Zustandsbilde sehr auffallend: mit dem Einsetzen einer deutlichen Progression traten die beschriebenen Störungen, insbesondere die Ungleichmäßigkeiten der Stickstoffbilanz deutlich hervor.

chemischen Vorgänge rückwirken und sie modifizieren, wofür als Analogie die Wirkungen des Zuckerstiches angeführt werden können; drittens können cerebrale und chemische Störungen Ausdruck ein und derselben Grundursache sein, sowie etwa das Coffein zentrale Wirkungen und periphere z. B. auf die Niere, die Muskeln auszuüben vermag. Im einzelnen Falle eine Entscheidung zu treffen, wird kaum möglich sein. Die erste Art der Abhängigkeit ist natürlich dann nahe gelegt, wenn die Exazerbationen der Organerkrankung erst die cerebralen Symptome auslösen und diese mit der Besserung der ersteren wieder verschwinden; das sehen wir bei der Urämie, bei den febrilen Delirien und anderen „symptomatischen“ Psychosen. Für die Beurteilung der beiden anderen Abhängigkeitsformen fehlen uns die Kriterien.

Die Physiologie gibt uns außerordentlich wenig Anhaltspunkte an die Hand, aus denen die Existenz und die Art der Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Zentralnervensystem hervorgehen würde. Die einzigen Tatsachen, die in diesem Sinne verwertet werden können, sind neben dem schon erwähnten Zuckerstich die Experimente Pawlows und die Angaben Bechterews. Beide Autoren haben aber ihre Aufmerksamkeit nicht dem Stoffwechsel, sondern der Funktion einiger Drüsen zugewandt.

Peritz schließt daraus: „Daß dem Zentralnervensystem ein Einfluß auf den Stoffwechsel zukomme durch Regulierung der Drüsentätigkeit, unterliege wohl keinem Zweifel.“ (l. c. S. 150.)

Die zentral auslösbaren Sekretionsstörungen der Anhangsdrüsen des Verdauungstraktes kommen wohl nicht in Frage. Denn nicht nur bei den von mir untersuchten Fällen, sondern auch bei denen Kauffmanns, den Epileptikern Rohdes, den Katatonikern von Rosenfeld erwies sich die Resorption als normal. Nur die Magensaftsekretion scheint zuweilen vermindert zu sein; jedoch ist sie meist eher gesteigert (v. Noorden, Leubuscher und Ziehen).

Die prinzipiell wichtige Frage, ob der eigentliche Stoffwechsel, die Oxydation und die anderen intermediären Vorgänge vom Zentralnervensystem aus beeinflußt werden können, kann heute nicht beantwortet werden. Man kann versucht sein, die Befunde Grafes in dieser Weise aufzufassen; die Herabsetzung der Calorienproduktion im katatonen und paralytischen Stupor, nicht aber im manisch-depressiven könnte zu solch einer Anschauung veranlassen. Mangels entsprechender experimenteller Erfahrung aber ist es wohl nicht möglich, darüber zu einem abschließenden Urteil zu gelangen, wie denn auch Grafe sich eines Schlusses in dieser Hinsicht enthält.

Es wäre demnach auch verfrüht, wollte ich aus meinen Stoffwechselversuchen in irgendeiner Richtung Folgerungen ableiten, selbst dann, wenn mir ein größeres Tatsachenmaterial zu Gebote stünde.

Wenn ich einleitend bemerkt habe, daß die hier veröffentlichten Stoffwechselversuche in der Absicht angestellt worden sind, die Frage nach der Allgemeinerkrankung bei der progressiven Paralyse ihrer Beantwortung näher zu bringen, so muß jetzt zugegeben werden, daß sehr viel dafür noch nicht gewonnen worden ist.

Wir haben zwar gefunden, daß bei den untersuchten Fällen Stoffwechselstörungen tiefgreifender Art nachgewiesen werden können, und insofern einen Fortschritt unserer Kenntnisse vielleicht herbeigeführt, als die Versuche sich auf möglichst viele Teilgebiete des Stoffwechsels erstrecken. Darin aber den zwingenden Beweis für das Bestehen einer Allgemeinerkrankung erblicken zu wollen, ist meines Erachtens noch nicht zulässig, wenn ich auch gestehen muß, daß meiner persönlichen Überzeugung nach in der Tat eine solche bestehen dürfte. Aber auch dann ist über den Zusammenhang zwischen dieser und der Erkrankung des Zentralnervensystems noch nichts ausgesagt.

Ich möchte schließlich noch kurz den weiteren Gang der Untersuchungen andeuten. Es soll selbstverständlich die Zahl der Stoffwechselversuche vermehrt werden und insbesondere, wie schon bemerkt, der Energieumsatz einerseits, der intermediäre Stoffwechsel andererseits genau untersucht werden. Außerdem aber wird es notwendig sein, andere organische Erkrankungen des Zentralnervensystems zur Kontrolle und auch Fälle von Tabes herauszuziehen, um über die Spezifität der Störungen einerseits, ihre Beziehungen zur Metalues andererseits Aufklärungen zu erhalten.

Da Stoffwechselversuche bei organisch Gehirnranken zurzeit kaum vorliegen oder zumindest nicht als zuverlässig angesehen werden dürfen, können wir die Frage nicht beantworten, ob die aufgefundenen Stoffwechselstörungen der progressiven Paralyse oder einer Phase derselben eigentümlich sind.

Wir können nur sagen, daß das aus unseren Befunden hervorgehende Bild des Stoffwechsels nicht übereinstimmt mit dem des Seniums (vgl. Magnus - Levy und Uhlmann). Auch mit dem Stoffwechsel bei Unterernährung und Kachexie kann man die Befunde bei der progressiven Paralyse schwerlich identifizieren; übrigens konnte bei den Versuchspersonen von einer Kachexie nicht gesprochen werden. Am meisten Analogien bieten sich, wie wir schon oben angedeutet haben, dar mit den Verhältnissen beim Carcinom, wozu auch noch der Umstand beiträgt, daß das Krebsgewebe ein den autolytischen Zerfall der Zellen steigerndes Enzym zu bilden vermag; wenn dieses auch während des Lebens in den übrigen Organismus hineingelangt, könnte demnach eine Steigerung des endogenen Abbaues sehr wohl zustande kommen (siehe A. Schmidt l. c. S. 380ff.).

Es darf aber nicht verkannt werden, daß zwischen dem Bilde des

Stoffwechsels bei Paralyse, wie es sich aus den oben mitgeteilten Versuchen ergeben hat, und dem der Carcinomkranken wesentliche Unterschiede bestehen, die eine engere Verwandtschaft, die ja schon an sich nicht wahrscheinlich sein dürfte, ausschließen. Auf derartige Fragen hier näher einzugehen, scheint mir mit Rücksicht auf die Unvollständigkeit unserer Kenntnisse als unangebracht.

Es ist einstweilen ebenso unmöglich, die Stoffwechselstörung als das Hauptsächliche und die Hirnerkrankung als Teilerscheinung oder gar Folge hinzustellen, wie umgekehrt die Veränderungen des Chemismus von den cerebralen Vorgängen abhängen zu lassen.

Hier können nur weitere Versuche sowohl an Paralytikern und anderen Geisteskranken, als auch experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Zentralnervensystems auf den Stoffwechsel eine Entscheidung herbeiführen. Einstweilen müssen wir uns mit der Feststellung begnügen, daß ein Parallelismus zwischen klinischem Bilde und Stoffwechselstörung nicht zu verkennen ist. Welcher Art die Verknüpfung beider Erscheinungsreihen untereinander sein mag, können wir uns nicht vorstellen.

Daher ist es auch als verfrüht zu bezeichnen, wenn Reichardt von „endogenen“ Gewichtsstürzen spricht. Endogen mögen wohl manche von ihnen sein, insoweit als sie auf einem Zerfall des Körpergewebes beruhen könnten. Diesen Terminus aber in dem speziell von Reichardt — wenn ich den Autor recht verstehe — gemeinten Sinne, als Abhängigkeit von der Hirnerkrankung anzuwenden, haben wir meines Erachtens nach dem heutigen Stande unseres Wissens kein Recht.

VII. Schluß.

Es scheint mir wünschenswert, vor allem festzustellen, was ich nicht behauptet habe. Denn die Unschärfe des sprachlichen Ausdruckes und die Gewohnheit bringen es mit sich, daß Worte und Darstellungsweisen auch bei größerer Vorsicht unterlaufen, die zu nicht beabsichtigten Deutungen Anlaß geben können. So kann gar leicht die Anwendung des Wortes „Zusammenhang“ zu Mißverständnissen führen, indem der eine damit nur eine regelmäßige Koinzidenz bezeichnen, der andere darunter eine direkte kausale Verknüpfung verstehen will.

Ich will also festlegen, daß ich nicht behauptet habe, die Paralyse sei eine Allgemeinerkrankung in dem Sinne, daß die Störungen im Bereiche des Stoffwechsels denen im Bereiche des Nervensystems vorangehen müßten oder gar sie verursachen. Es liegt mir aber auch völlig ferne, umgekehrt in den Alterationen des Chemismus schon jetzt die Folge der Erkrankung des Zentralnervensystems sehen zu wollen. Die eine wie die andere Anschauung ist vorderhand nicht zu beweisen.

Ich will auch nicht behauptet haben, daß die gefundenen Veränderungen des Stoffwechsels für die Paralyse spezifisch seien oder auch nur für die Phase der Erkrankung, in der sich meine Versuchspersonen befanden. Wennzwar mir identische Zustände bei anderen Krankheiten nicht bekannt sind, so könnten solche sich doch finden; sie könnten insbesondere bei anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems möglich sein.

Wie ich am Schlusse des ersten Abschnittes bemerkt habe, ist es der Zweck meiner Arbeit: den Nachweis zu versuchen, ob bei der progressiven Paralyse eine Allgemeinerkrankung vorliegt oder nicht.

Ich bin nicht der Ansicht, daß auf diese Frage auf Grund der bisher erhobenen Tatsachen eine Antwort gefunden werden kann, wenn man die Allgemeinerkrankung als primär auffassen will und die cerebralen Erscheinungen als ein Teilsymptom. Beschränkt man sich darauf, unter der Allgemeinerkrankung zu verstehen, daß neben den Symptomen von seiten des Zentralnervensystems auch noch solche von seiten anderer Funktionen vorliegen, so kann man wohl sagen, daß sich eine solche Allgemeinerkrankung — zumindest während einer Periode der Erkrankung — auffinden läßt.

Auf dem Wege zur Beantwortung der erwähnten Frage bedeutet die vorliegende Untersuchung nur den ersten und nur einen kleinen Schritt.

Es erscheint mir als überflüssig, noch einmal die Befunde, die sich aus den Stoffwechselversuchen ergeben haben, zu rekapitulieren, da eine Zusammenfassung sich ohnedies am Eingange des fünften Abschnittes findet und jedes einzelne Versuchsprotokoll mit einer solchen abgeschlossen wurde. Die Hypothese, die ich zu entwickeln können geglaubt habe, ist überdies in der I. Mitteilung dieser Serie dargestellt.

Ich möchte aber einer gewissen, unlängst laut gewordenen Meinung gegenüber noch einen Punkt von allgemeinerer Tragweite betonen. Ich glaube, es geht aus den mitgeteilten Versuchen hervor, daß Stoffwechselversuche uns bei Geistes- oder Hirnkranken greifbare und deutbare Resultate zu zeitigen vermögen, und daß sie Aufklärungen bringen können, die keine andere Methode zu bringen imstande ist. Insbesondere erscheint es mir von Interesse, daß auch bei minimalen Änderungen des Körpergewichtes tiefgreifende Störungen des Stoffwechsels vorhanden sein können, deren Anwesenheit eine Untersuchung, die Krankheiten nur mit der Wage verfolgt, niemals erraten kann.

Denn neben der Hoffnung, durch Stoffwechselversuche etwas zum Verständnis der Paralyse beitragen zu können, hege ich auch die, daß dadurch die Berechtigung, Notwendigkeit und Leistungsfähigkeit der chemischen Methode in der Psychiatrie neuerdings erhärtet werde.

Literaturverzeichnis.

- Abderhalden u. Einbeck, Studien über den Abbau des Histidins. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **62**, 331. 1909.
- d'Abundo, *Rivista italiana di Neuropatol.* 1909.
- Achelis, Über das Vorkommen von Methylguanidin im Harn. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **50**, 10. 1906.
- Agostini, Sulla isotonia del sangue negli alienati. *Rivista sperim. di Freniatria* **18**, 489. 1832.
- Allers, Tatsachen und Probleme usw. *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* **16**, 157. 1910.
- Zur Theorie der postepileptischen Albuminurie. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **8**, 361. 1912.
- Ergebnisse stoffwechselpathologischer Untersuchungen I. *Ibid.* (Ref.) **4**, 737. 1911.
- Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der progressiven Paralyse I. Einleitung. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* **17**, 222. 1913.
- Alvisi u. Volpi-Ghirardini, Sulla reazione di Butenko negli alienati. *Rass. di studii psych.* **1**, 381. 1911.
- Amaldi, La ghiandole tiroide negli alienati. *Reggio-Emilia* 1894.
- Angiolella, *Il Manicomio* **3**. 1895.
- Arndt, Über alimentäre Glykosurie bei Neuropsychosen. *Berl. klin. Wochenschr.* 1898.
- Ascoli u. de Grazia, Die Verteilung der Eiweißschlacken im Harn. *Berl. klin. Wochenschr.* **38**, 1009. 1891.
- Autenrieth u. Funk, Beiträge zu den colorimetrischen Bestimmungsmethoden des Traubenzuckers und Indicans usw. *Münch. med. Wochenschr.* **59**, 689. 1912.
- u. Müller, Über die colorimetrische Bestimmung des Kreatinins und Kreatins im Harn. *Ibid.* **58**, 899. 1911.
- Barnes, Metabolism in general paresis. *Amer. Journ. of Insanity* **65**, 311. 1909.
- Bauer, Über den chemischen Nachweis degenerierender Nervenkrankheiten. *Beiträge z. chem. Physiol. und Pathol.* **11**, 502. 1908.
- Beadle, Some lesions of the suprarenal glands in the insane. *Trans. of the pathol. Soc. London* **50**, 214.
- Bechhold, *Die Kolloide in der Biologie und Medizin.* Dresden 1911.
- Beisele, Über die Reaktion des Harnes bei Paralyse mit Liquor Bellostii. *Münch. med. Wochenschr.* **58**, 26. 1911.
- Beumer, Über Lecithinausscheidung bei Tabes und Paralyse und ihre Bedeutung. *Inaug.-Diss. München* 1909.
- Bond, Diabetes and insanity. *Brit. med. Journ.* 1895.
- Bornstein, Über die Lecithinämie der Geisteskranken. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.* **6**, 605. 1911.
- Die chemische Zusammensetzung des Blutes bei progressiver Paralyse. *Monatsschr. f. Psych. u. Neur.* **25**, 180. 1909.
- Die Atmung der Geisteskranken. *Ibid.* **24**, 392. 1908.
- Brigl, Über das Verhalten des Histidins gegen Pikrolonsäure. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **64**, 337. 1910.
- Bruck, *Die Serodiagnose der Syphilis.* Berlin 1909.
- Brugsch u. Schittenhelm, *Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen.* Jena 1910.
- Burekhardt, Beobachtungen über die Temperaturen Geisteskranker. *Allg. Zeitschr. f. Psych.* **8**, 333. 1878.

- Butenko, Eine Reaktion mit Liquor Bellostii im Harn von Paralytikern. Russki Wratsch. **9**, 47. 1910.
- Über die Bedeutung der Ehrlichschen Dimethylamidobenzaldehydreaktion in der Klinik der psychischen Krankheiten. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **29**, 473. 1911.
- Cathcart, Über die Zusammensetzung des Hungerharns. Biochem. Zeitschr. **6**, 109. 1907.
- Claude et Blanchetière, Sur la présence de la choline dans le sang au cours des maladies du système nerveux. Rev. neur. **14**, 781. 1906.
- Clouston, Observations on the temperature of the Body in the insane. Journ. of mental Sc. **14**, 341. 1868.
- Cohn, Ist die Harnreaktion mit Liquor Bellostii spezifisch für progressive Paralyse? Psych. Neurol. Wochenschr. **13**, 15. 1911—12.
- Coleburn, A study of the temperature in paralytic dementia. Amer. Journ. of Insanity. **66**, 551. 1910.
- Cramer u. Krause, The occurrence of creatine in diabetic urine. Journ. of Physiol. **40**, 1910.
- Dahm, Untersuchungen über den Stoffwechsel bei progressiver Paralyse. II. Die Ausscheidung und Verbrennung flüchtiger Fettsäuren. Diese Zeitschr. **17**, 228. 1913.
- Delpy, Des rapports de la syphilis avec quelques glandes a sécrétion interne (corps thyroïde, pancréas, hypophyse, testicule). Thèse de Paris 1911.
- Deuscher, zit. bei Schumm.
- Domansky, Über das Verhältnis des Oxyproteinsäurenstickstoffes zum Gesamtstickstoff im Harn von Paralytikern. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. **31**, 53. 1912.
- Donath, Weitere Ergebnisse der Behandlung der progressiven Paralyse mit Natrium nucleicum. Berliner klin. Wochenschr. 1910.
- Dorner, Zur Bildung von Kreatin und Kreatinin im Organismus des Kaninchens. Zeitschr. f. physiol. Chemie **52**, 225. 1907.
- Dupré, La paralysie générale. In: Traité de pathologie mentale (Ballet). Paris 1903.
- Ehrenberg, Über alimentäre Glykosurie bei Psychosen. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **25**, 1909.
- Ehrmann, zit. bei Schumm.
- Enge, Die Behandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. (Ref.) **4**, 529. 1911.
- Engeland, Über den Nachweis organischer Basen im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**, 48. 1908.
- Eppinger u. Heß, Die Vagotomie. Berlin 1911.
- Erdmann, On the alleged occurrence of trimethylamine in the urine. Journ. of Biol. Chem. **8**, 57. 1910.
- Erlenmeyer, Die Gehirnatrophie des Erwachsenen. 1854.
- Falk u. Heský, Über Ammoniak-, Aminosäuren- und Peptid-Stickstoff im Harn Gravider. Zeitschr. f. klin. Medizin **71**, 262. 1910.
- Salomon u. Saxl, Med. Klin. **7**, 510. 1910.
- Falta, Über den zeitlichen Ablauf der Eiweißzersetzung. Deutsches Archiv f. klin. Med. **87**, 517. 1906.
- Féré, Des troubles urinaires dans les maladies du système nerveux et en particulier dans l'ataxie locomotrice. Arch. de Neurol. **7**, 224. 1884.
- Fischer, H. u. Meyer-Betz, Über das Verhalten des Harnbilirubins beim Gesunden und Leberkranken. Münch. med. Wochenschr. **59**, 799. 1912.

- Fischer, H. u. Meyer-Betz, Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe. II. Über das Urobilinogen des Harnes usw. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **75**, 233. 1911.
- Fischer, O., Die Lues-Paralysefrage. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* **66**, 373. 1909.
- Über die Wirkung des Nucleins auf den Verlauf der progressiven Paralyse. *Prager med. Wochenschr.* **34**, 401. 1909.
- Über die Aussichten einer therapeutischen Beeinflussung der progressiven Paralyse. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **4**, 482. 1911.
- Folin (unter Mitarbeit von Shaffer), Some metabolism studies with special reference to mental disorders. *Amer. Journ. of Insanity* **60**, 699. 1903 und **61**, 299. 1904.
- A theory of protein metabolism. *Amer. Journ. of Physiol.* **13**, 117. 1905.
- Beitrag zur Chemie des Kreatinins und des Kreatins. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **41**, 223. 1904.
- Forschbach, Die Kreatininausscheidung bei Krankheiten. *Archiv f. experim. Pharmakol.* **58**, 113. 1907.
- Frank u. Schittenhelm, zit. bei Brugsch u. Schittenhelm.
- Fränkel u. Elfer, Über ein Verfahren der Serumtrocknung. *Biochem. Zeitschr.* **28**, 330. 1910.
- Frey, Zur Diagnostik der Leberkrankheiten. *Zeitschr. f. klin. Medizin* **72**. 1911.
- u. Gigon, Über quantitative Bestimmung des Aminosäurenstickstoffes im Harn mittels Formoltitration. *Biochem. Zeitschr.* **22**, 309. 1909.
- Fries, Über das Vorkommen von Milchsäure im menschlichen Blute. *Inaug.-Diss. Marburg* 1911.
- Fronza, La peptonuria nei paralitici. *Il Morgagni* **8**, 1. 1892.
- Glikin, zit. bei Peritz.
- Goundberg, Der Einfluß von Krämpfen auf die Harnsäureausscheidung. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **8**, 487. 1911.
- Grafe, Ein Respirationsapparat. *Zeitschr. f. physiol. Chemie.* **65**, 1. 1910.
- Beiträge zur Kenntnis der Stoffwechselverlangsamung. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* **102**, 15. 1911.
- v. Graff u. Aschner, Klinische und experimentelle Beiträge zur Vorbehandlung von Laparotomien mit subcutaner Injektion von Nucleinsäure. *Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.* **22**, 10. 1910.
- Graziani, Contributio allo studio della glicosuria alimentare in alcune malattie mentali. *Giorn. di psich. clinica* **36**, 1908.
- Grégevain, Thèse de Paris 1876.
- Greppin, Über allgemeine progressive Paralyse bei Frauen. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* **46**, 553. 1890.
- Haemäläinen u. Wäinö-Helme, Ein Beitrag zur Kenntnis des Eiweißstoffwechsels. *Skandin. Archiv f. Physiol.* **19**, 182. 1907.
- Harnack und Kleine, Über den Wert genauer Schwefelbestimmungen im Harn. *Zeitschr. f. Biol.* **37**, 417. 1899.
- Hauptmann, Serologische Untersuchungen an Familien syphilogenen Nervenkranker. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **8**, 36. 1911.
- Heftner, Beiträge zur Kenntnis des Purinstoffwechsels. *Inaug.-Diss. München* 1911.
- Heß, Methode zur Bestimmung des „neutralen“ Schwefels im Harn. *Berliner klin. Wochenschr.* **45**, 1452. 1908.
- Hirschl, Die Ätiologie der progressiven Paralyse. *Jahrb. f. Psych.* **18**, 321. 1896.
- Hitzig, Über subnormale Temperaturen der Paralytiker. *Berliner klin. Wochenschr.* 1886.
- Hofmann, Über das Kreatinin im normalen und pathologischen Harn. *Virchows Archiv* **48**, 358. 1869.

- Hohlweg, Über das Verhalten des Reststickstoffes des Blutes bei Nephritis und Urämie. Deutsches Archiv f. klin. Med. **104**, 216. 1912.
- van Hoogenhuysen u. Verploegh, Weitere Beobachtungen über die Kreatininausscheidung beim Menschen. Zeitschr. f. physiol. Chemie **57**, 161. 1908.
- Über den Einfluß von Sauerstoffarmut auf die Kreatininausscheidung. Zeitschr. f. physiol. Chemie **59**, 101. 1909.
- Hoppe, Die Bedeutung der Acetonurie mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Archiv f. Psych. **39**, 1174. 1905.
- Huppert, Die Albuminurie nach epileptischen Anfällen. Ibid. **7**, 189. 1877.
- Jach, Über Lävulosurie bei Paralyse. Psych. Neurol. Wochenschr. **8**, 291. 1906.
- Über den Antitrypsingehalt des Blutserums bei Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr. **56**, 2254. 1909.
- Jackson and Blackfan, The action of certain drugs on the elimination of uric acid on a nitrogenfree diet. Journ. of the Amer. med. Assoc. **47**. 1906.
- Jacoby, Physiologie der Harnstoffbildung. Ergebn. d. Physiol. (Asher und Spiro) **1** (1) 532. 1902.
- Jacobowitsch, Über Pseudohypertrophie bei Kindern. Neurol. Centralbl. **3**, 279. 1884.
- Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chemie **48**, 430. 1906.
- Janney, Die Ammoniakausscheidung im menschlichen Harn bei Zufuhr von Harnstoff und Natron. Zeitschr. f. physiol. Chemie **76**, 99. 1911. (Inaug.-Diss München 1911.)
- Jones, Some clinical notes on urine testing and results. Journ. of mental Sc. **52**, 69. 1906.
- Juschtschenko, Die fermentativen Prozesse bei Geisteskranken. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. **8**, 153. 1911.
- Kaes, Statistische Untersuchungen über Ausbruch, Verlauf, Dauer und Ausgang der progressiven Paralyse. Allgem. Zeitschr. f. Psych. **49**, 164. 1893.
- Kauffmann, Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Psychosen I. Die progressive Paralyse. Jena 1908.
- Kaldeck, Über die Salomon-Saxlsche Schwefelreaktion im Harn Krebskranker. Wiener med. Wochenschr. 1682. 1911.
- Kirchhoff, Ist die Paralyse eine moderne Krankheit? Allgem. Zeitschr. f. Psych. **58**, 165. 1911.
- af Klercker, Zur Frage der Kreatin- und Kreatininausscheidung beim Menschen. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. **8**, 59. 1906.
- Kreatin und Kreatinin in fieberhaften Zuständen. Zeitschr. f. klin. Medizin **68**, 22. 1909.
- Klippel, Lésions du foie dans la paralysie générale. Arch. gen. de med. 1892.
- Lésions du poumon, du cœur et du rein dans la paralysie générale. Arch. de méd. expér. **13**, 545. 1891.
- et Serveaux, Contribution a l'étude de l'urine dans la paralysie générale. Arch. de Neurol. **28**, 93. 1894.
- Knick u. Zoloziecki, Über Acusticuserkrankungen im Frühstadium der Lues, insbesondere nach Salvarsan. Berliner klin. Wochenschr. **49**, 639. 1912.
- Koeppen, Über Albuminurie und Propeptonurie bei Psychosen. Archiv f. Psych. **20**, 581. 1889.
- Kraepelin, Lehrbuch der Psychiatrie (VIII. Auflage). Leipzig 1910.
- v. Krafft-Ebing, Zwei Fälle von extremer Steigerung der Körpertemperatur bei Geisteskranken. Allgem. Zeitschr. f. Psych. **25**, 325. 1868.
- Krause, The excretion of creatine in Diabetes mellitus. Quarterly Journ. of experim. Med. **3**, 289. 1910.

- Kroemer, Temperaturbeobachtungen bei paralytischen Geisteskranken. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* **36**, 137. 1880.
- Kutscher u. Lohmann, Über den Nachweis toxischer Basen im Harn. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **48**, 1, 422. 1906. **49**, 81. 1906. **51**, 457. 1907.
- Labbé et Gallais, Urologie des paralytiques généraux. *Rev. de Psych.* **15**, 70. 1911.
- Laignel-Lavastine, Des troubles psychiques par perturbations des glandes à sécrétion interne. Paris 1908.
- Lailier, Considérations de l'urine des aliénés atteint de paralysie générale. C. R. du congr. de méd. mentale de Rouen 1890.
- La glycosurie chez les aliénés. Thèse de Paris. 1869.
- Lampert and Wolff, Metabolism of nitrogen during pneumonia. *Journ. of biol. Chemie* **1**, 28. 1907.
- Langer, Ein Fall von progressiver Muskelatrophie. *Deutsches Archiv f. klin. Med.* **32**, 395.
- Laudenheimer, Diabetes und Geistesstörung. *Berliner klin. Wochenschr.* 1898.
- Leathes, On the excretion of nitrogen, creatinine and urea in fever. *Journ. of Physiol.* **35**, 205. 1907.
- Lépine, Etude sur l'encéphalite curable des tuberculeux. *Rev. de med.* **28**, 820. 1908.
- Egremont et Aubert, L'élimination de l'acide phosphorique etc. *Compt. rend.* 238. 1884.
- Leubuscher u. Ziehen, Klinische Untersuchungen über die Salzsäuresekretion des Magens bei Geisteskranken. Jena 1892.
- Leva, Zur Lehre von Morbus Aedisonii. *Virchows Archiv.* **125**, 35. 1891.
- Levene and Kristeller, On factors regulating the creatinine output in man. *Amer. Journ. of Physiol.* **24**, 45. 1909.
- Loewe, Über den Phosphorstoffwechsel bei Psychosen und Neurosen. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **4**, 250; **5**, 445. 1911.
- Untersuchungen über die Harnkolloide bei Epileptikern und Geisteskranken. *Ibid.* **7**, 73. 1911.
- Lombardo, Contributo all' anatomia pathologica delle alterazioni epatiche ed alla patogenesi della paralisi progressiva. *Gaz. med. Siciliana* 1906.
- Long, On the extraction of the fat of the faeces and the occurrence of lecithine. *Journ. of the americ. chem. Soc.* **28**, 704. 1906.
- and Johnson, The phosphorus content of the fat of the faeces. *Ibid.* **28**, 1499. 1906.
- Lotmar, Zur Wirkung des Dysenterietoxins auf das Zentralnervensystem. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **8**, 345. 1912.
- Lugiato, Glicosuria e levulosuria alimentare. *Rivista sperim. di Freniatria* **33**, 820. 1907.
- Lukácz, Zur Pathologie der progressiven Paralyse. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* **63**, 59. 1906.
- Maaß, Über den Restkohlenstoff des Blutes bei Psychosen und Neurosen. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **8**, 76. 1912.
- Maccabruni, Sopra un caso di paralisi progressiva a forma circolare considerata in rapporto alla temperatura. *Arch. italiano par le malattie nervos.* **20**, 411. 1883.
- Magnus-Levy, Physiologie des Stoffwechsels. *Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels* **1**, 2. Berlin 1906.
- Maier, Über die Häufigkeit psychischer Störungen. *Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych.* **8**, 644. 1912.

- Marandon, de Montyel, De la polyurie simple dans la première période de la paralysie générale. Presse méd. 749. 1903.
- Marchand, Les testicules des paralytiques généraux. C. R. de la soc. d'anatom. 1908.
- Marro, Di un nuovo criterio diagnostica nella paralisi generale. Archivio di Psichiatria 9, 88. 1888.
- Mattauschek und Pilcz, Beitrag zur Lues-Paralyse-Frage. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 8, 133. 1911.
- Mendel, Die progressive Paralyse der Irren. Berlin, 1880.
- Die Phosphorsäure im Urin von Geisteskranken. Arch. f. Psych. 3, 696. 1892.
- Mendel, L. B., Theorien des Eiweißstoffwechsels nebst einigen praktischen Konsequenzen derselben. Ergebn. d. Physiol. (Asher und Spiro) 11, 418. 1911.
- and Rose, Experimental studies on creatine and creatinine II. Journ. of biol. Chem. 10, 255. 1911.
- Merson, Urinology of general Paralysis. The West Riding Americ. Asylum Reports. 4, 63. 1874. (The Journ. of Mental Science 21, 602. 1875.)
- Meyer, E., Glykosurie und Tabes. Münch. med. Wochenschr. 49, 1557. 1902.
- Meyer, L., Die allgemeine progressive Gehirnähmung eine chronische Meningitis. Berlin 1858.
- Meyer und Meine, Über Peptonurie bei Geisteskranken. Arch. f. Psych. 27, 614. 1859.
- Mönkemöller, Zur Geschichte der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 5, 500. 1911.
- Mongeri zit. bei Kraepelin.
- v. Moraczewski, Stoffwechselversuche bei Leukämie und Pseudoleukämie. Virchows Archiv 151, 1898.
- Über das Hamindikan. Arch. f. Verdauungskrankh. 17, 23. 1911.
- Mott zit. bei Kraepelin.
- Müller, F., Allgemeine Pathologie der Ernährung. Handbuch der Ernährungsther. (Leyden) Berlin. 1903.
- Untersuchungen über Ikterus. Zeitschr. f. klin. Medizin 12, 85. 1887.
- Müller, J., Stoffwechseluntersuchungen bei einem Falle von progressiver Muskelatrophie. Habil. Schr. Würzburg 1896.
- Müller, P. zit. bei Schumm.
- Nasse, Zur Lehre von der Bedeutung der Körperernährung in den mit Irresein verbundenen Krankheiten. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 16, 541. 1859.
- Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1898.
- Diabetes und Dementia paralytica. Arch. f. Psychiatrie 28, 977. 1896. (Vers. d. südwestdeuts. Irrenärzte.)
- Nizzi e Pighini, La pressione omotica del siero di sangue e del liquido cefalorachideo in alcune malattie mentali. Rivista sperim. di Freniatria 34, 405. 1908.
- v. Noorden, Klinische Untersuchungen über die Magenverdauung bei Geisteskranken. Arch. f. Psych. 18, 547. 1896.
- Obermeyer u. Popper, Über Urämie. Zeitschr. f. klin. Medizin 72, 332. 1911.
- Obersteiner, Die Progressive Paralyse. Wien 1908.
- Über die prognostische Bedeutung der Körpertemperatur in Nervenkrankheiten. Mitt. d. Wiener med. Doktorenkoll. 1880.
- Oekonomakis, Die weibliche progressive Paralyse in Griechenland. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 3, 48. 1910.
- Otaß, Untersuchungen über den Stoffwechsel bei der progressiven Paralyse. (Ruß.) Inaug. Diss. Dorpat. 1903.

- Parhon, Cercetari asupra glandelor cu secretiune interna in raportul lor cu patologia mentala. Bukarest 1910.
- und Goldstein, Asupro unor functiunale putin conosciute de ovarelor. Romania Medicala 1910.
- Parsons, Notes on a case of general paresis with special reference to the study of the relations between the temperature, pulse rate and respiration. Journ. of nervous and mental Disease **20**, 407. 1895.
- Peckelharing und van Hoogenhuyze, Die Bildung des Kreatins im Muskel usw. Zeitschr. f. physiol. Chemie **64**, 252. 1910.
- Péju et Wies, L'albuminurie dans les affections mentales. Soc. de sc. med. de St. Etienne 1907.
- Peli zit. bei Parhon.
- Peritz, Über das Verhalten von Lues, Tabes und Paralyse zum Lecithin. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **5**, 1909.
- Erkrankungen des Nervensystems. Handb. d. Biochemie (Oppenheimer) **4** (2) 147. 1910.
- Perrin, de la Touche et Dide, Contribution a l'étude anatomopathologique des thyroidites chroniques. Arch. de méd. expér. **16**, 229. 1904.
- Peterson and Langdon, A Study of the temperature in 25 cases of general paralysis of the insane. Journ. of nervous and mental Disease **18**, 750. 1893.
- Pighini, Über die Esterase und Nuclease im Serum bei verschiedenen Formen von Geisteskrankheit. Biochem. Zeitschr. **33**, 190. 1911.
- Über die Menge Cholesterin und Oxycholesterin des Serums bei verschiedenen Formen von Geisteskrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **4**, 629. 1911.
- La catalasi del sangue in alcune malattie mentali. Ann. d. Neurologia **24**, 388. 1900.
- e Alzina y Melis, Ricerche sull metabolismo nella corea di Huntington. Rivista Sperim. di Freniatria **37**, 757. 1911.
- Pilez, Beiträge zur Lehre von der progressiven Paralyse. Jahrb. f. Psych. **25**, 97. 1905.
- Plaut, Die Lues-Paralysefrage. Allgem. Zeitschr. f. Psych. **66**, 340. 1909.
- Die Wassermannsche Serumdiagnostik der Syphilis usw. Jena 1908.
- Die Wassermannsche Reaktion in der Neurologie und Psychiatrie. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. (Ref.) **1**, 1. 1910.
- und Göring, Untersuchungen an Ehegatten und Kindern von Paralytikern. Münch. med. Wochenschr. **58**, 1959. 1911.
- Pribram, Über das Vorkommen des Neutralschwefels im Harn und seine Verwendung zur Carcinomdiagnose. Wiener klin. Wochenschr. **24**, 1285. 1911.
- und Loewy, Über das stickstoffhaltige Kolloid des Harnes. Münch. med.) Wochenschr. **59**. 1912.
- Pugh, The alkalinity of the blood in mental disease. Journ. of mental Sc. **49**, 71. 1903.
- v. Rabenau, Vorläufige Mitteilung. Arch. f. Psych. **7**, 220. 1877.
- Rabow, Beiträge zur Kenntnis der Beschaffenheit des Harnes bei Geisteskranken. Ibid. **7**, 62. 1877.
- Raimann, Über Glykosurie und alimentäre Glykosurie bei Geisteskranken. Zeitschr. f. Heilkunde **33**. 1902.
- Ramadie et Marchand, La glande thyroïde chez les aliénés. L'Encéphale **3** (II), 121. 1908.
- Reichardt, Untersuchungen über das Gehirn I. Über Todesarten und Todesursachen bei Hirnkrankheiten. Jena 1911.

- Reinhardt, Die Eigenwärme in der allgemeinen progressiven Paralyse der Irren. Arch. f. Psych. **10**, 367. 1880.
- Renner zit. bei v. Graff und Aschner.
- Révesz, Rassenpsychiatrie. Leipzig 1911.
- Richter, Über das Vorkommen von Eiweiß im Urin paralytisch erkrankter Irren. Arch. f. Psych. **6**, 565. 1876.
- Rietz and Mitchell, On the metabolism experiments as a statistical problem. Journ. of biol. Chem. **8**, 297. 1910.
- Riva, Archivio ital. per le malattie nervose 1880.
- Rivano, Sulla acetonuria negli alienati. Ann. di Freniatria **1**, 105. 1889.
- Rogues de Fursac et Vallet, Un cas d'hypothermie chez un paralytique général. Revue d. Psych. **14**, 225. 1910.
- Rottenbiller, Temperaturbeobachtungen bei Paralytikern. Centralbl. f. Nervenkrankh. 1889.
- Rouillard, Observation de glycosurie au début de la paralysie générale. Ann. med. psychol. **7** (VIIe. Ser.) 432. 1888.
- Rüdin, Zur Paralysefrage in Algier. Allg. Zeitschr. f. Psych. **67**, 679. 1910.
- Ryffel, Experiences on lactic acid formation in man. Journ. of Physiol. **39**, XXIX. 1910.
- Sachs und Rondini, zit. bei Bechhold.
- Salomon und Saxl, Über einen Harnbefund bei Carcinomatösen. (Beiträge z. Carcinomforschung H. 2.) Wien 1910.
- Eine Schwefelreaktion im Harn Krebskranker. Wiener klin. Wochenschr. **24**, 449. 1911.
- Savage, zit. bei Turner, Journ. of mental Sc. **35**, 347. 1889.
- Schmidt, A., Krebskrankheiten. Handb. d. Stoffwechsels **2**. Berlin 1907.
- Schmiergeld, Glandes à sécrétion interne dans la paralysie générale. L'Encéphale **2** (II) 501. 1907.
- Schreiner, Sharey, Sullivan and Skinner, A beneficial organic constituent of soils: cretinine. U. S. Departm. of Agricult. (Bureau of soiles.) Bull. N. **83**, 44. 1912.
- Schüle, Sektionsergebnisse 1909.
- Schulz, Über das Verhalten der Alkaleszenz des Blutes usw. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **22**, 21. 1907.
- Schultze und Knauer, Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei Geisteskranken. Allgem. Zeitschr. f. Psych. **66**, 759. 1909.
- Schumm, Untersuchung der Faeces. Der Harn (Neuberg) **2**. 1131. Berlin 1911.
- Schwartz, Liquor Bellostii als spezifisches Harnreagens bei Paralysis progressiva. Psych. Neurol. Wochenschr. **13**, 4. 1911—12.
- Shaffer, The excretion and creatinine in health and disease. Americ. Journ. of Physiol. **23**, 1. 1908.
- Sibelius, Rückenmarksanomalien bei Paralytikern. Zieglers Beiträge **51** 315. 1911.
- Simon, Die Gehirnerweichung der Irren (Dementia paralytica). Hamburg 1871.
- Simonelli, Il potere antitriptico del siero di sangue in alcune malattie mentali. Riv. di patol. nerv. e mentale **16**, 143. 1911.
- Skutetzky, Über Kreatinin- und Kreatinausscheidung unter pathologischen Verhältnissen. Deutsches Archiv f. klin. Med. **103**, 8. 1911.
- Smyth, An inquiry into the blood and urine of the insane. Journ. of nervous and mental Disease **36**, 504. 1890.
- Soltész, Über den Wert der Butenkoschen Urinreaktion bei der Paralyse. Budapest orvos Ujság. **143**. 1911.

- Sorovekoff, zit. bei Coleburn.
- Spiegler, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. Wien 1908.
- Spriggs, The excretion of creatinine in a case of pseudohypertrophic muscular dystrophy. *Biochem. Journ.* **2**, 206. 1907.
- v. Stejskal und Erben, Stoffwechselversuche bei perniziöser Anämie. *Zeitschr. f. klin. Medizin* **40**, 165. 1900.
- Stern, Über das Verhältnis des Körpergewichts bei einer Anzahl von Psychosen. *Allgem. Zeitschr. f. Psych.* **47**, 597. 1891.
- Über die spezifische Bedeutung der Harnreaktion mit Liquor Bellostii bei Paralyse. *Münch. med. Wochenschr.* **58**, 467. 1911.
- Straub, Über Veränderungen der Aortenwand bei der progressiven Paralyse. *Verhandl. d. deutschen Ges. f. pathol. Anat.* **351**. 1899.
- Strauß, Neurogene und thyreogene Glykosurie. *Deutsche med. Wochenschr.* **23**, 275. 1897.
- Strecker, Über die anatomischen Veränderungen des Herzens bei chronischen Geistesstörungen. *Virchows Archiv* **136**, 217. 1894.
- v. Strümpell zit. bei Kraepelin.
- Stucken, Über eine angeblich für progressive Paralyse charakteristische Reaktion im Harn (mit Liquor Bellostii). *Münch. med. Wochenschr.* **58**, 855. 1911.
- Sullivan, The origin of creatinine in soils. *Journ. of the chem. Soc.* **33**, 2035. 1911.
- Symmers, On phosphorus in urine. *Journ. of Pathol. and Bacteriol.* **10**, 133. 1909.
- Takamura, Über den nicht koagulablen Stickstoff des Serums von normalen Menschen, Geschwulstkranken und Syphilitikern. *Biochem. Zeitschr.* **25**, 505. 1910.
- Takeda, Über den Nachweis von Trimethylamin im Harn. *Archiv f. d. ges. Physiol.* **129**, 82. 1909.
- Taylor and Cathcart, The excretion of creatine in Diabetes mellitus. *Brit. med. Journ.* **1343**. 1910.
- Tintemann, Zuckerausscheidung bei Geisteskranken. *Monatsschr. f. Psych. u. Neurol.* **29**, 294. 1911.
- Tissot, Les éliminations urinaires chez les paralytiques généraux. Thèse de Paris. 1902.
- Titus, Die Bedeutung der Harnreaktion mit Liquor Bellostii bei progressiver Paralyse. *Wiener med. Wochenschr.* **61**, 774. 1911.
- Toepper, Über die Relation der stickstoffhaltigen Bestandteile im Harn bei Carcinom. *Wiener klin. Wochenschr.* **5**, 49. 1892.
- Tollens, C., Die Bestimmung der Glykuronsäure. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **61**, 95. 1909.
- Tomaschny, Beitrag zu den Urinuntersuchungen mit Liquor Bellostii. *Psych. Neurol. Wochenschr.* **12**, 476. 1910—12.
- Trapet und Wolter, Besitzt die Urinuntersuchung mit Liquor Bellostii einen diagnostischen Wert für die Paralyse? *Psych. Neurol. Wochenschr.* **12**, 448. 1910—11.
- Tschernoruzki, Über die Wirkung der Nucleinsäure auf die fermentativen Prozesse im tierischen Organismus. *Biochem. Zeitschr.* **36**, 363. 1911.
- Türkel, Über Milchsäurebildung im Organismus. *Biochem. Zeitschr.* **20**, 431. 1909.
- Turner, In the occurrence of albumine in the urine of the insane. *Brit. med. Journ.* 1887.
- Uhlmann, Beitrag zum Stoffwechsel im Greisenalter. Inaug.-Diss. München 1911.

- Urstein, Ein Beitrag zur vergleichenden Psychiatrie. *Centralbl. f. Nervenheilk.* **17**, 629. 1906.
- Valdagni, ref. *Malys Ber.* **32**, 748. 1902.
- Vas, Beiträge zur Kreatinin- und Kreatinausscheidung unter pathologischen Verhältnissen. *Biochem. Zeitschr.* **38**, 65. 1912.
- Vassale, Le lesioni renali in rapporto con le alterazioni mentali. *Rivista sperim. di Freniatria* **16**, 95. 1890.
- und Chiozzi, Sulla presenza dei cilindri jalini nell' urine dei pazzi. *Rivista sperim. di Freniatria* **17**, 306. 1891.
- Venturi zit. bei Laignel-Lavastine.
- Vigouroux et Laignel-Lavastine, Contribution à l'étude de quelques formes de la paralysie générale. C. R. du congrès des méd. aliénistes. Bruxelles 1903.
- Voisin, Voisin et Rendu, Hypothermie prolongée à la période terminale d'une paralysie générale infantile. *Bull. de la Soc. therap.* 905. 1906.
- Volberg, Studiu asur pa alteratiunilor glandei tiroide in paralizia generala. Teza Bukarest. 1896.
- Wallis, Metabolism in the insane. *Journ. of. mental Sc.* **57**, 327. 1911.
- and Goodall, Electric bath treatment in 108 cases of mental disorder, controlled by warm baths in 16 cases and the result of an inquiry into the influence of the bath upon the excretion of creatinine in certain of these. *Ibid.* **56**, 189. 1910.
- Weber, Physiologisches zur Kreatininfrage. *Archiv f. experim. Pharmakol.* **58**, 93. 1907.
- Weiß, zit. bei Strauß, *Handb. d. Pathol. d. Stoffw.* **1**, 881. Berlin 1906.
- Weisz, Über den Neutralschwefel des Harns usw. *Biochem. Zeitschr.* **27**, 201. 1910.
- Westphal, Über den gegenwärtigen Stand der Kenntnisse von der allgemeinen progressiven Paralyse der Irren. *Archiv f. Psych.* **1**, 44. 1868.
- Wiener, Die Reaktion des Paralytikerharnes mit Liquor Bellostii. *Psych. Neurol. Wochenschr.* **11**, 191. 1911—12.
- Windaus, Über die quantitative Bestimmung des Cholesterins und der Cholesterinester in einigen normalen und pathologischen Nieren. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **65**, 110. 1910.
- Winternitz, Chemische Untersuchung des Blutes rezent luetischer Menschen. *Archiv f. Dermatol.* 1908.
- Wirsch, zit. bei Coleburn.
- de Witt, Albuminuria as a symptom of the epileptic paroxysm. *Amer. Journ. of med. Sc.* **138**, 340. 1875.
- Zalla, Osservazioni relative ad alcune ghiandole a secrezione interna negli alienati di mente. I° Congr. d. soc. Ital. di neuropatol. Napoli 1908.
- Contribution à l'anatomie pathologique de la glande thyroïde et de l'hypophyse dans quelques maladies nerveuses et mentales. *L'Encéphale* **4** (II), 286. 1909.
- Zilochi, Della viscosità del sangue negli alienati. *Rivista sperim. di Freniatria* **36**, 36. 1910.
- Ziveri, L'albumosuria in alcune malattie mentali. *Il Morgagni.* 1907.
- Zouboff, Lecithin bei Paralysis progressiva und Tabes. *Russ. Revue f. Psych.* 1909.
- Zweifel, Zur Aufklärung der Eklampsie. *Archiv f. Gynäkol.* **72**, I. 1904.