

(Aus der Universitäts-Frauenklinik Leipzig.)

Kritische und experimentelle Studien zur Toxicologie der Placenta, zugleich ein Beitrag gegen die placentare Theorie der Eklampsieätiologie.

Von

Dr. med. F. Lichtenstein,

Privatdocent und I. Assistent.

(Hierzu Tafel VIII—IX.)

Die Eklampsie ist noch immer das Schmerzenskind der Geburtshülfe. Seit Jahrhunderten arbeitet man an der Erforschung ihrer Aetiologie, jeder Fortschritt der Hülfswissenschaften der Medicin wird diesem Zwecke nutzbar gemacht.

So ist heute die Zahl der Arbeiten über die Aetiologie der Eklampsie Legion. Soviel Autoren, soviel Hypothesen, könnte man fast sagen, wenn man jede feine Nüancirung in der Anschauung des Einzelnen berücksichtigen wollte.

Es will nur natürlich erscheinen, dass man früher lediglich Krankheiten der Mutter zur Erklärung heranzog, weil bei dieser die Eklampsie zunächst in Erscheinung tritt. Und doch ist es auffällig, dass man erst so spät zur fötalen Theorie kam, wiewohl man wusste, dass die Eklampsie eine an die Fortpflanzungsperiode des Weibes gebundene Krankheit ist.

Heute hat die placentare Theorie wohl die meisten Anhänger. Wie sie das Zustandekommen der Eklampsie zu erklären sucht, werden wir später sehen, da sich die vorliegenden Experimente mit dieser Theorie beschäftigen. Vorher wollen wir aber der Vollständigkeit halber, allerdings nur in Kürze, die älteren Theorien streifen.

Man müsste Bände schreiben, wollte man die Experimente und Argumente der einzelnen Autoren ausführlich bringen, wollte

Fig. 5.

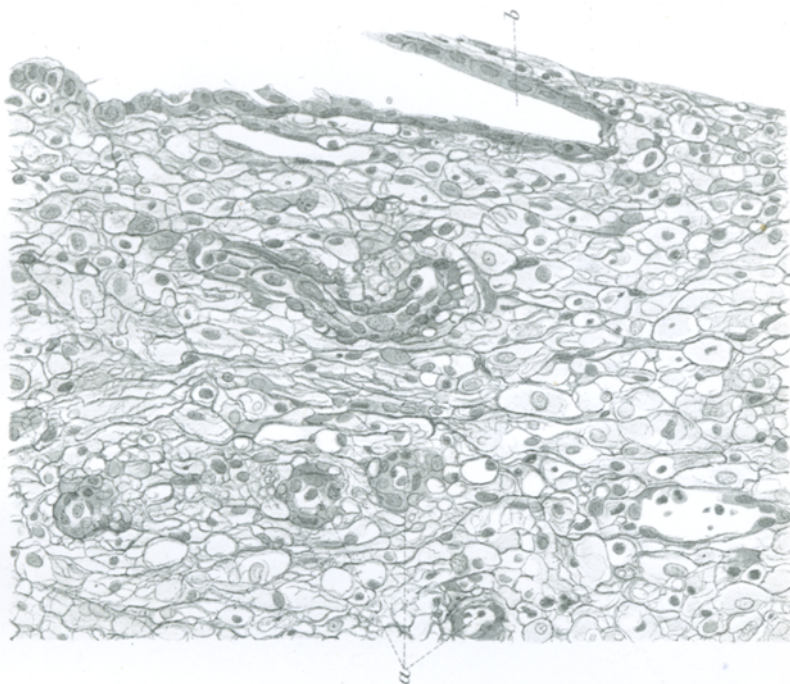
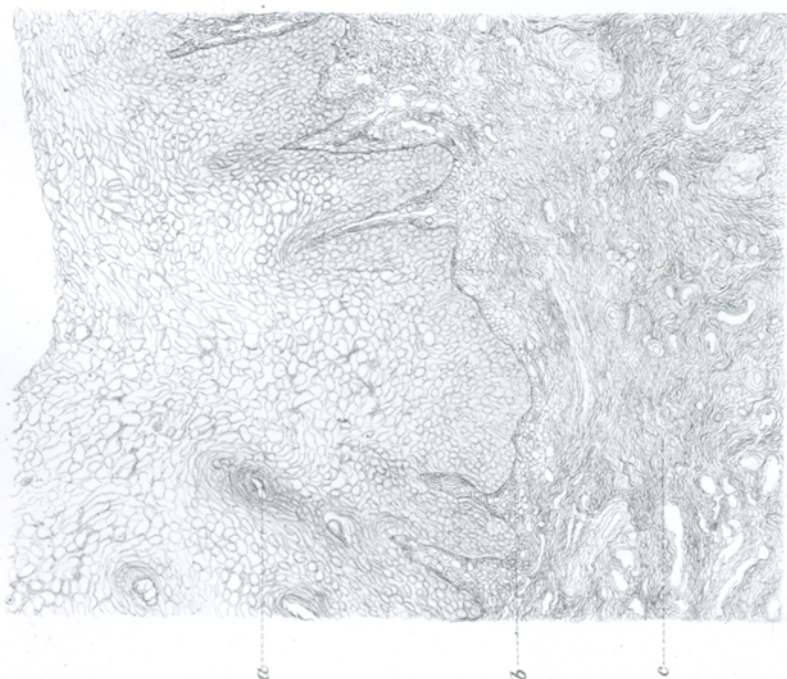


Fig. 6.



man die Begründungen der Gegner einer Theorie bis in's Einzelne genau mittheilen. Wir begnügen uns hier deshalb damit, einen geschichtlichen Umriss der Lehre von der Aetiologie der Eklampsie zu geben, ohne darauf einzugehen, wie sich die Therapie der Eklampsie nach dem jeweiligen Stande der Wissenschaft ändern musste.

Die Eklampsie war schon den Alten bekannt¹⁾. Sie führten sie zurück auf abnorme Blutfülle oder Blutleere. Diese Lehre galt von Hippokrates an bis in's 18. Jahrhundert, wohl weil die Geburtshilfe fast ausschliesslich in den Händen von Wehmüttern lag.

Im 18. Jahrhundert nahm man eine Reizwirkung an. Starke von den Geschlechtsorganen, besonders der Gebärmutter, Schwangerer ausgehende Reize sollten das Hirn- und Rückenmark schädigen und so die Convulsionen herbeiführen. Dubois bezeichnete die Eklampsie schlechthin als Neurose, die Lachapelle als Epilepsie puerpérale.

Da fand Lever²⁾ im Jahre 1843 mit ziemlicher Regelmässigkeit — in 14 Fällen 12 mal — Eiweiss im Urin Eklamptischer. Man erkannte später, dass nicht nur Eklamptische, sondern Schwangere überhaupt Albuminurie zeigten und erklärte sich das so, dass die Nieren durch den graviden Uterus gedrückt werden und ausserdem noch die Function für die Frucht zu übernehmen haben.

Frerichs³⁾ nahm schon einen präciseren Standpunkt ein: Die wahre Eklampsie tritt nur bei vorhandenem Morbus Brighti auf. Er fasste die Eklampsie auf als Urämie. Retinirter Harnstoff und kohlen-saures Ammoniak sollten die Krämpfe hervorbringen, eine Ansicht, der auch Spiegelberg⁴⁾ huldigte. Heute steht fest, dass Eklampsie auch ohne Nierenerkrankung vorkommt und Urämie nach Nephritis ohne Gravidität. Man nennt Eklampsie einen wohlgekannten Symptomencomplex, der nur in der Fortpflanzungsperiode des Weibes vorkommt. Demnach wurde die Frerich'sche Theorie fallen gelassen.

1) Knapp, Beiträge zur Geschichte der Eklampsie. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 14.

2) Lever, Guy's Hospital Reports. II.

3) Frerichs, Die Bright'sche Nierenkrankheit. Braunschweig 1851.

4) Spiegelberg, Lehrbuch d. Geburtshilfe. — Ein Beitrag zur Lehre von der Eklampsie. Dieses Arch. Bd. 1.

Nach Traube¹⁾-Rosenstein²⁾ sollte die Eklampsie bedingt sein durch Drucksteigerung im Aortensystem und Hydrämie, die beide Hirnödem und Anämie nach sich zögen. Fehling³⁾ und Andere fanden aber im Blute Schwangerer am Ende der Zeit statt Hydrämie gerade Hämoglobinreichthum. Klinisch beobachtete man in schweren Fällen gerade Herzinsuffizienz. Deshalb, und weil das Hirnödem durchaus kein constanter Befund ist bei Eklampsie, fiel auch diese Theorie.

Cohnheim⁴⁾, Osthoff⁵⁾ und auch Spiegelberg suchten die Ursache in vasomotorischen Störungen der Nierengefäße, die reflectorisch ausgelöst würden durch Reizung sensibler Genitalnerven. Durch solche Reize käme es zur Anämie der Niere; die Nierenepithelien würden geschädigt, die Harnsecretion werde herabgesetzt, Urämie und Eklampsie sei die Folge. Nach den oben erwähnten Untersuchungen von Fehling haben wir heute in dieser Theorie ein Zurückgehen auf Frerich's Hypothese, also einen Rückschritt zu sehen.

Gleichwohl hat man der Beschränkung der Harnsecretion auch fernerhin grosse Bedeutung beigelegt, da man die Erfahrung machte, dass die Eklampsiefälle mit Anurie die prognostisch schlechteren sind. Man suchte die verminderte Harnsecretion auf mechanischem Wege zu erklären, weil der reflectorisch ausgelöste Nierengefäßkrampf nicht bewiesen werden konnte.

Halbertsma⁶⁾ lenkte als Erster die Aufmerksamkeit auf den pathologisch-anatomischen Ureterenbefund an Eklampsie Verstorbener. Er fand Dilatation der Ureteren oberhalb des Beckeneingangs und führte sie zurück auf Compression des Ureters durch den kindlichen Kopf. Diese Beobachtung hat sich in ca. $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ der Fälle bestätigt (Loehlein⁷⁾). Halbertsma betont nun die aus dieser Dilatation resp. Compression der Ureteren entstehende Harnverhaltung. Die dadurch bedingte Erweiterung und starke Spannung

1) Traube, Ges. Beiträge zur Pathol. etc. II.

2) Rosenstein, Monatsschr. f. Geburtsk. Bd. 23.

3) Fehling, IX. Congress d. Deutsch. Gesellsch. f. Gynaekologie.

4) Cohnheim, Allgem. Pathologie. Bd. 2.

5) Osthoff, Volkmanns Sammlg. klinischer Vorträge 266.

6) Halbertsma, Ueber die Aetiologie d. Ecl. puerp. Sammlg. klin. Vorträge 212.

7) Loehlein, Bemerkungen zur Eklampsiefrage. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 4. — Bemerkungen zur Eklampsiefrage. Ibid. Bd. 6.

der Nierenbecken könnte wenigstens in manchen Fällen reflectorisch Krämpfe auslösen. Loehlein meint, hierzu könne sogar schon ein temporärer Verschluss der Ureteren genügen. Nach Braun¹⁾ und Kundrat soll die Compression in den Fällen leicht möglich sein, wo sich die Aorta abnorm hoch oder tief theilt. Dadurch werde die Lücke zwischen Promontorium und Musc. psoas überbrückt, sodass der Ureter nicht in diese ausweichen könne. Die beiden Autoren und mit ihnen Herzfeld²⁾ erklären so die Häufigkeit der Eklampsie bei Erstgebärenden, wo der Kopf früher in's Becken eintrete als bei Mehrgebärenden und einen lange dauernden Druck ausübe. Strassmann³⁾, der Fälle von Ureterencompression beobachtete, leugnet diesen Zusammenhang von Eklampsie und Aortentheilung. Gifford Nash⁴⁾ glaubt, die Harnverhaltung könne schon im Anfang der Gravidität einsetzen, wenn der retroflectirte Uterus die Ureteren drücke. Gessner⁵⁾ lässt die Harnstauung zu Stande kommen durch Zug der Ureteren an den abnorm festsitzenden Nieren. Da die Ureteren zwischen Blase und Cervix fixirt seien, müsse eine solche Zerrung eintreten, wenn die Cervix ausgedehnt wird.

Die jüngste Theorie, die das mechanische Moment der Nierenschädigung betont, stammt von Mijnlieff⁶⁾ und Ter Braak⁷⁾. Durch erhöhten Druck in den Ureteren käme es zu Circulationsstörungen in den Nieren und zwar zu venöser Stauung. Die Nieren schwellen an; da aber die Nierenkapsel nicht nachgäbe, entstünde eine grosse intrarenale Spannung. Dadurch und allerdings auch durch die gleichzeitig bestehende Harnverhaltung käme es zur Schädigung der Nierenepithelien, harnfähige Stoffe würden retinirt

1) Braun, Eklampsie in Folge Knickung der Ureteren. Allg. Wiener med. Zeitung 1882. 21.

2) Herzfeld, Lehrbuch der practischen Geburtshilfe. — Beitrag zur Eklampsiefrage. Centrbl. f. Gyn. 1901. 40.

3) Strassmann, Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Gyn. 1901.

4) Gifford Nash, Die Wichtigkeit der Verhinderung des Urinabflusses für die Entstehung d. puerp. Ekl. Ref. Centrbl. f. Gyn. 1893. 12.

5) Gessner, Zur Aetiologie der Ekl. Halle 1900. — Ueber puerp. Ekl. u. d. Nervenstörungen in der Schwangerschaft u. Geburt. Wiener klin. Rundschau 1905. 35. u. 36.

6) Mijnlieff, Intrarenale Spannung als eine der Ursachen von Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1905. 13.

7) Ter Braak und Mijnlieff, Fall von Eklampsie in Folge von erhöhter intrarenaler Spannung. Centrbl. f. Gyn. 1907. 42.

und dadurch entstehe Eklampsie. Anhänger dieser Theorie sind Edebohls¹⁾, Sippel²⁾.

Ueber die letzte Theorie sind die Acten noch nicht geschlossen, experimentelle Untersuchungen liegen noch nicht vor. Die Hypothese der Ureterendilatation und -compression hat aber nicht durchdringen können, weil der Befund nur in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle vorhanden ist, weil die Eklampsie oft schon ausbricht, bevor der kindliche Kopf in's Becken eintritt und weil man bei Compression der Ureteren durch Tumoren im Becken nie Eklampsie beobachtet.

Ebenso wenig Anklang fanden Autoren, die für die Entstehung der Eklampsie eine Alteration des Nervensystems annahmen.

Man kam hierauf, einmal weil die bisherigen Theorien nicht alle Fälle in befriedigender Weise erklärten und dann, weil die Schwangerschaft stets Veränderungen im Nervensystem hervorbrächte und solche ja auch regelmässig bei der Eklampsie beobachtet würden.

Pusch³⁾ glaubte an eine centrale Veränderung auf einen peripheren Reiz hin. Ingerslev⁴⁾ hält dafür, dass Albuminurie und Nephritis der Eklampsie coordinirte Erscheinungen seien, bedingt durch dasselbe ursächliche Moment, eine vasomotorische Reflexneurose. Lantos⁵⁾ und Claiborne⁶⁾ suchen die Ursache in Reizungen der Uterusnerven; nach ersterem käme es (mit Osthoff) zu einer starken Reizung des Nervus splanchnicus, die auf die Vasoconstrictoren der Nieren und die nervösen Centren im Gehirn schädlich wirke; nach Claiborne könne letztere auch direct mit Ueberspringen der Nieren eintreten. Herzfeld⁷⁾ beschuldigt eine

1) Edebohls, Ein neuer durch Nierendecapsulation geheilter Fall von puerperaler Eklampsie. Centralbl. f. Gyn. 1905. 25.

2) Sippel, Die Nephrotomie bei Anurie Eklamptischer. Centrbl. f. Gyn. 1904. 15 u. 45.

3) Pusch, Beiträge zur Lehre von der Puerperaleklampsie. Centralbl. f. Gyn. 1880. 25.

4) Ingerslev, Beitrag zur Albuminurie während der Schwangerschaft, der Geburt und der Eklampsie. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 6.

5) Lantos, Beiträge zur Lehre von der Eklampsie und Albuminurie. Dieses Arch. Bd. 32.

6) Claiborne, Ueber puerperale Eklampsie. Referirt. Centrbl. f. Gyn. 1890. 33.

7) Herzfeld, Ueber das Wesen und die Therapie der Eklampsie. Referirt. Centrbl. für Gyn. 1891. 28.

erhöhte Reflexerregbarkeit, bei der jeder Reiz, besonders die Wehen, zu Convulsionen führen könne.

v. Herff¹⁾ nahm eine „eklamptische Labilität“ derjenigen Hirncentren an, deren Erregbarkeit verändert sein müsse, wenn es zu Eklampsie kommen solle. Diese Labilität sei angeboren oder erworben.

Es sprechen gegen diese Hypothese die Thatsachen, dass nervöse Schwangere nicht mehr zu Eklampsie disponiert sind als gesunde, und dass Heredität gar keine Rolle spielt.

Dass man bei der Unklarheit der Aetiologie mit der Zeit auch durch die Bakteriologie Aufklärung zu bringen hoffte, konnte nicht ausbleiben. Der Vater dieser Theorie ist Delore²⁾. Seine Argumente sind die Aehnlichkeiten des Krankheitsbildes der Eklampsie mit verschiedenen Infectionskrankheiten (Albuminurie und Nephritis, Fieber, Convulsionen, starke Sterblichkeit, epidemienhaftes Auftreten). Blutuntersuchungen auf Keime fielen negativ aus. Ein Jahr später fanden Doléris und Poncey³⁾, dass die auf Mikrokokken beruhende Nephritis und Infection des Blutes mit den eklamptischen Anfällen zu- bzw. abnehme.

Die ersten experimentellen Versuche machte Blanc⁴⁾. Er fand im Urin Eklamptischer stets eine Mikrobe, die bei Kaninchen allgemein Krämpfe, Fieber, Nierenerkrankungen und Albuminurie hervorrufe. Das grösste Aufsehen erregte nach dieser Richtung eine Arbeit von Gerdes⁵⁾, der bei einer Eklamptischen aus Nieren, Lungen, Aortenblut und Leber Keime culturell gewann, die eine ausserordentliche Virulenz bei Ratten und Mäusen hatten und bei letzteren sogar Convulsionen machten. Später fand Gerdes Bacillen auch an der Placentarstelle und glaubte, dass der ursprüngliche Sitz der Infection in der Decidua zu suchen sei. Von hier aus

1) v. Herff, Zur Theorie der Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1892. 12.

2) Delore, Eklampsie auf Infection durch Bakterien beruhend. Centrbl. f. Gyn. 1885. 18.

3) Doléris und Poncey, Albuminurie und Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1885. 49.

4) Blanc, Pathogene Wirkung eines im Urin Eklamptischer gefundenen Mikroben. Centrbl. f. Gyn. 1890. 1. u. 4.

5) Gerdes, Zur Aetiologie der Puerperaleklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1892. 20. — Ueber den Eklampsiebacillus und seine Beziehungen zur Pathogenese der puerperalen Eklampsie. Deutsche med. Wochenschr. 1892. 26. u. Münchener med. Wochenschr. 1892. 22.

werde der Körper mit Toxinen des Eklampsiebacillus überschwemmt. Gley¹⁾ fand Mikroben im Blute Eklampsischer und zwar *Staphylococcus aureus et albus*. Aus rein theoretischen Ueberlegungen schliessen sich Sourel²⁾ und Herrgott³⁾ der Infectionstheorie an. Lewinowitsch⁴⁾ fand im Blute von 44 Eklampsischen regelmässig dieselben Mikrokokken, die sich culturell züchten liessen und für Meerschweinchen pathogen waren. Er glaubt, dass diese Kokken zur Aetiologie der Eklampsie eine gewisse Beziehung haben, zumal sie auch einige Male im Blute der Neugeborenen von Eklampsischen zu finden waren.

Der eifrigste Verfechter der Infectionstheorie ist Stroganoff⁵⁾. Er beschuldigt ein noch unbekanntes, flüchtiges Contagium, das durch die Lungen in den Körper dringe. Seine Theorie werde bewiesen durch folgende klinische Erfahrungen: Eklampsie ist eine acute, fieberhafte Allgemeinerkrankung, gegen die durch Genesung Immunität erworben wird. Die Krankheit ist von der Mutter auf das Kind übertragbar. Die Häufigkeit ist abhängig von der Dichte der Bevölkerung. Die Eklampsie tritt serienweise auf. Ist einmal in eine Gebäranstalt eine Eklampsische eingeliefert, so schliessen sich autochthone Fälle (Hauschwangere) an.

Müller⁶⁾ fasst die Eklampsie auf als eine bakterielle Intoxication. Der Angriffspunkt der Bakterien sei die Uterushöhle, wo sie aus zersetzungsfähigen Massen ein Gift bilden, das dann in die Blutbahn aufgenommen werde. Er deutet also die Eklampsie als eine Art Resorptionsfieber. Im Gegensatz zum gewöhnlichen Resorptionsfieber würden plötzlich grosse Mengen hoher Giftwerthe einverleibt und darauf reagire der Körper mit Convulsionen.

1) Gley, Ueber die mikrobische Natur der Eclampsia puerp. Centrbl. f. Gyn. 1892. 39.

2) Sourel, Beitrag zur Lehre von den eklampsischen Anfällen, speciell von deren Pathogenese. Centrbl. f. Gyn. 1895. 5.

3) Herrgott, Betrachtungen über die Pathogenese der puerperalen Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1895. 5.

4) Lewinowitsch, Bacteriologische Untersuchung des Blutes bei Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1899. 46.

5) Stroganoff, 58 Fälle von Eklampsie ohne Todesfall von dieser Erkrankung. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 12. — Ueber die Pathogenese der Eklampsie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39. — Ueber die Behandlung und Pathogenese der Eklampsie. IV. internat. Gyn. Congress. 1902. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 13 und 17.

6) Müller, Ueber die Entstehung der Eklampsie. Dieses Arch. 66.

Albert¹⁾ endlich erklärt die Eklampsie als eine Intoxication, die durch die Stoffwechselproducte von Mikroben der Decidua vera und reflexa verursacht ist. Sie beruht also auf einer latenten Mikroben-Endometritis in der Schwangerschaft.

Die ersten Forscher, die sich gegen die Infectionstheorie aussprachen, waren Prutz²⁾ und Lubarsch³⁾. Die bakteriologischen Untersuchungen der Organe Eklamtischer seien stets negativ gewesen.

Sodann wies Hofmeister⁴⁾ nach, dass der von Gerdes gefundene Eklampsiebacillus nur *Proteus vulgaris* war, der gewöhnliche Erreger der Leichenfäulnis. (Gerdes hatte seine Untersuchungen erst in 14—24 Stunden post mortem begonnen!)

Entgegen Blanc fand Hägler⁵⁾ im Blute Eklamtischer nie Mikroorganismen. Die im Urin gefundenen Mikroorganismen erkannte er als eine Proteusart und als den *Micrococcus ureae*. Wie Hofmeister tritt daher Hägler der Infectionstheorie scharf entgegen. Ferner sind absolute Gegner auf Grund negativer bakteriologischer Untersuchung: Fehling⁶⁾, Döderlein⁷⁾, Chambrelent⁸⁾, Bidder⁹⁾, Bar¹⁰⁾, Schmorl¹¹⁾. Döderlein und Bar untersuchten das Blut der Neugeborenen von Eklamtischen, fanden aber auch hier keine Stützpunkte der Infectionstheorie.

Eine andere Theorie und zwar eine, die sehr viel von sich reden machte, ist die Lehre der Hepatotoxaemie. Das Primäre bei der Eklampsie sei eine Lebererkrankung. Folge derselben sei,

1) Albert, Die Aetiologie der Eklampsie. Dieses Archiv 66. — Die Aetiologie der Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1902. 16.

2) Prutz, Ueber das anatomische Verhalten der Nieren bei der puerperalen Eklampsie. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 23.

3) Lubarsch, Ueber die pathologische Anatomie und Pathogenese der Eklampsie. Correspondenzblatt d. allgem. Mecklenburg. Aerztereins.

4) Hofmeister, Fortschritte der Medicin. 1892. No. 22 u. 23.

5) Haegler, Zur Frage des Eklampsiebacillus Gerdes. Centrbl. f. Gyn. 1892. 51.

6) Fehling, Zur Eklampsiefrage. Centrbl. f. Gyn. 1892. 51.

7) Doederlein, Zur Frage der Eklampsiebacillen. Centrbl. f. Gyn. 1893. 1.

8) Chambrelent, Experimentelle bakteriologische Untersuchungen bei Eklampsie. Revue générale etc. 1890. 11. Ref. Centrbl. f. Gyn. 1893. 40.

9) Bidder, Ueber 455 Fälle von Eklampsie. Dieses Arch. Bd. 44.

10) Bar, Ist es erwiesen, dass die Eklampsie eine durch Mikroben verursachte Krankheit ist? Obstetr. 1898. 6.

11) Schmorl, Centrbl. f. Gyn. 1902. 16.

dass die Stoffwechselproducte nicht in ihre Endverbindungen gespalten, sondern im Blute zurückgehalten würden. Es käme zu einer Autointoxication mit diesen Stoffen, die zu Nierenstörung und Convulsionen führe.

Der Begründer dieser Theorie ist Bouchard¹⁾. Er suchte seine Theorie zu beweisen durch die verschiedene Giftigkeit von Harnen verschiedener Herkunft. Er hatte gefunden, dass der Urin gesunder Menschen, Thieren intravenös injicirt, diese tödtet. Die Niere scheide also Gift aus. Ja, er hatte die Giftigkeit eines normalen Harnes zahlenmässig festlegen können (urotoxischer Coefficient). Die Giftigkeit des Harnes Albuminurischer war nun nach seinen Experimenten geringer als die Gesunder, bei Eklamptischen war sie sogar dreimal geringer. Er schloss daraus, dass bei Eklampsie Gifte im Körper zurückgehalten würden.

Rivière²⁾ baute diese Theorie weiter aus, indem er sagte: In der Schwangerschaft werden mehr toxische Substanzen gebildet als sonst, die Ausscheidung sei erschwert durch die Hyperämie der Leber und Niere in Folge der Gravidität, die ihrerseits durch die retinirten Gifte immer von Neuem geschädigt würden.

Ihnen schlossen sich an Laulanié, Chambrelent³⁾ Tarnier⁴⁾, Bouffe de Saint Blaise⁵⁾ und Blanc⁶⁾. Ja, Chambrelent gab der Theorie eine gewaltige Stütze durch den Nachweis, dass das Serum eklamptischer Mütter und Kinder drei- bis viermal toxischer sei als normales. Logischerweise hätte dann auch das Serum Schwangerer toxischer sein müssen als normales. Das fand Azzurini⁷⁾ nun zwar nicht, er bestätigte aber, dass das Serum Eklamptischer um so giftiger sei, je schwerer die Krankheit.

1) Bouchard, Leçons sur les autointoxications dans les malades. Paris. 1887.

2) Rivière, Pathogénie et traitement de l'autointoxication éclamptique. Paris 1888.

3) Laulanié et Chambrelent, Recherches expérim. sur la toxicité de l'urine pendant la grossesse. Annales de gyn. et d'obstétr. XXXIV.

4) Tarnier, Ref. Centrbl. f. Gyn. 1892. 39.

5) Bouffe de Saint Blaise, Revue génér. de méd. de chir. et d'obstétr. 1893.

6) Blanc, De la toxicité urinaire chez la femme enceinte. Annales de gyn. et d'obstétr. XXXIV. u. XXXV.

7) Azzurini, Blutuntersuchungen bei Schwangeren und Eklamptischen. Ref. Centrbl. f. Gyn. 1896. 40.

Van de Velde¹⁾ injicirte Kaninchen normalen Harn. Seine Versuche ergaben, dass trächtige Thiere eher mit Krämpfen reagirten als nicht trächtige. Seine Schlüsse gehen dahin, dass im schwangeren Organismus Toxine mit krampferregender Wirkung gebildet würden, die durch die Nieren ausgeschieden werden müssten. Sei die Production grösser als die Ausscheidung, so würden die Nierenepithelien geschädigt. Die Nieren würden insufficient, es kämen also Harntoxine hinzu. Die Eklampsie sei eine Intoxication mit Schwangerschafts- und Harntoxinen.

Ludwig, Savor²⁾, Massin³⁾ erklärten unabhängig voneinander retinirte intermediäre Stoffwechselproducte als Ursache, wahrscheinlich sei es die Carbaminsäure. Massin fand mit Poehl im Harn Eklamptischer vor dem Anfall rapide Vermehrung und nachher starke Verminderung mangelhaft oxydirter Stoffe: Leukomaine. Sie würden im Körper zurückgehalten bei mangelhafter Function der Leber und consecutiver Schädigung der Nieren: Leukomainämie. Auch im Urin gesunder Schwangerer konnten solche in reichlicher Menge constatirt werden. Die Eklampsie entstünde deshalb erst, wenn zu dieser Leukomaintoxication noch eine Störung des psychischen Gleichgewichts hinzukäme.

Auch Stumpf⁴⁾ huldigte der Ansicht, dass retinirte, intermediäre Stoffwechselproducte die Vergiftungserscheinungen hervorriefen. Er fand in den Organen an Eklampsie Verstorbenen in zwei Fällen keinen Harnstoff, nicht einmal in der Leber, dagegen im Urin Eklamptischer stets Aceton und Zucker. Er hält aber die Schädigung der Leber für secundär und lässt die Frage nach der Herkunft des Giftes offen; möglicher Weise sei das Kind die Quelle.

Es ist das Verdienst der Fehling'schen Schule, die Unhaltbarkeit der französischen Theorie bewiesen zu haben. Fehling hielt früher daran fest, dass Nierenveränderungen der verschiedensten Art ätiologische Bedeutung hätten, nachdem Olshausen⁵⁾ und

1) Van de Velde, Autointoxication in der Schwangerschaft. Centrbl. f. Gyn. 1897. 29.

2) Ludwig und Savor, Experimentelle Studien zur Pathogenese der Eklampsie. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 1.

3) Massin, Intermediäre Stoffwechselproducte als Ursache der Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1895. 42.

4) Stumpf, Ueber puerperale Eklampsie. Verhandlg. d. Deutschen Gesellsch. f. Gyn. 1886.

5) Olshausen, Ueber Eklampsie. Sammlg. klin. Vorträge N. F. 39.

Dührssen bei 400 Eklamptischen in 98 pCt. der Fälle Albuminurie und meist Nephritis festgestellt hatten. Wenn Erstgebärende öfter von Eklampsie befallen würden, so käme das daher, dass hier die Schwangerschaftsniere häufiger sei.

Volhard¹⁾ und Schuhmacher²⁾ sind es, die der Bouchard'schen Theorie mit Erfolg entgegen traten. Ersterer wies in geradezu glänzender Weise nach, dass sich die Experimentatoren durch Ausserachtlassung einfacher Technicisimen bei ihren Versuchen hatten täuschen lassen: Die continuirliche Injection von Serum z. B. wirkt 3—4 mal heftiger als discontinuirliche. Er kommt zu dem vernichtenden Urtheil: Das Serum Eklamptischer ist nicht giftiger als normales, wenn man es den Thieren intravenös injicirt.

Schuhmacher setzte diese Versuche fort und ergänzte sie besonders bezügl. der Harngiftigkeit. Nach ihm lässt sich für diese eine feste Norm, wie es der urotoxische Coefficient Bouchard's sei, überhaupt nicht feststellen. Die Giftigkeit des Harns sei ganz und gar abhängig von seinem specifischen Gewichte, so zwar, dass, je niedriger die Concentration ist, um so ungefährlicher trotz grösserer Gaben die intravenöse Injection sich gestaltet und umgekehrt. Die Injection hat schon bei kleineren Dosen um so bedenklichere Folgen, je höher das specifische Gewicht. Das galt schon vom normalen Harn. Dieselbe Rolle spiele das specifische Gewicht auch beim Harn Albuminurischer, dessen Giftigkeit von der Quantität des enthaltenen Eiweisses nicht beeinflusst werde.

Endlich sei der Urin von Eklamptischen durchaus nicht mehr und nicht weniger giftig als der von gesunden und nephritischen Frauen gleichen specifischen Gewichtes.

Volhard's Serumuntersuchungen bestünden zu Recht. Auch Schuhmacher constatirte an den Sera von Gesunden, Nephritischen und Eklamptischen keine bedeutenden Toxicitätsunterschiede.

Es war im Jahre 1901 auf dem IX. Gynäkologen-Congress in Giessen, als Fehling's Schüler die Bouchard'sche Lehre endgiltig zu Fall brachten. Auf demselben Congress, der über die Eklampsie verhandelte, trat Fehling selbst mit einer neuen Theorie, der fötalen, hervor. In den Ruhm, die fötale Theorie begründet zu

1) Volhard, Experiment. und kritische Studien zur Pathogenese der Eklampsie. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 5.

2) Schuhmacher, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynaekologie. 1901. — Experimentelle Beiträge zur Eklampsiefrage. Hegar's Beiträge zur Geb. u. Gyn. Bd. 5.

haben, theilt sich Fehling mit Van der Höven und Kollmann. Allerdings ist Fehling ganz besonders für sie eingetreten.

Van der Höven¹⁾ sprach sich schon 1896 dahin aus, dass die bisherigen Theorien der Aetiologie der Eklampsie ungenügend seien. Er wies deshalb hin auf den lebenden Fötus im Uterus, der einen regen Stoffwechsel haben müsse. Die Producte dieses Stoffwechsels müssten, auf welchem Wege auch, in's mütterliche Blut gelangen. Die Organe der Mutter hätten also neben dem mütterlichen noch diese fötalen Producte auszuschcheiden. Können sie das leisten, so bleibt die Mutter gesund, andernfalls entstehe eine Anhäufung solcher Stoffwechselproducte-Toxine, die die mütterlichen Ausscheidungsorgane schädigen. Die Retention der Gifte werde dadurch noch erhöht: Der Circulus vitiosus sei fertig. Es sei die Eklampsie mit den Organveränderungen Folge einer gemeinsamen Ursache: einer Toxämie. v. d. Höven führt als Stützen seiner Theorie an: Die Häufigkeit der Eklampsie bei Zwillingsschwangerschaften, die Besserung der Eklampsie nach dem Tode der Frucht. Eklampsie post partum sei so zu erklären, dass die Elimination noch ungenügend sei in Folge der Veränderungen der mütterlichen Organe.

In demselben Jahre brachte Kollmann²⁾ neue Gesichtspunkte in die Lehre der Eklampsieätiologie. Er geht dabei von der Lehre Alexander Schmidt's aus, dass fast alle Gewebe des Körpers, besonders Zellen parenchymatöser Organe, Material zur Faserstoffbildung liefern. Nun hatte Nasse nachgewiesen, dass der Faserstoffgehalt des Aderlassblutes während der Schwangerschaft zunimmt, und Kollmann fand bei Eklampsie noch höhere Werthe. Diese Anhäufung von faserstoffgebenden Material (Globulinen) im Eklampsieblute sei der Beweis einer Störung im N-Stoffwechsel und der Anlass zur Eklampsie. Die Eklampsie sei eine Globulinvergiftung. Die Zunahme der Globuline während der Schwangerschaft beruhe nicht, wie Kollmann ausführlich erörtert, auf verminderter Ausscheidung dieser Substanzen seitens der Mutter, sondern auf dem Uebergehen fötaler Stoffwechselproducte in's mütterliche Blut. Mit dem Wachsthum des Fötus nehme sein Stoffwechsel

1) Van der Hoeven, Die Aetiologie der Eklampsie. Leiden 1896. In.-Diss. — Die sogenannte foet. Theorie der Eklampsie. Ref. Centrbl. f. Gyn. 1900. 2.

2) Kollmann, Zur Aetiologie und Therapie der Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1897. 13.

zu, also auch die Menge der übergehenden Stoffe. Bei bestehender Nephritis würden die Globuline nicht weiter gespalten. Die Eklampsie sei also eine Autointoxication mit faserstoffgebenden, giftigen, N-haltigen Stoffwechselproducten, die neben mütterlichen auch fötalen Zellen entstammen.

Die Annahme, dass im Blute Eklamptischer ein gerinnungserregender Stoff kreise, hatte um so grössere Wahrscheinlichkeit, als Schmorl¹⁾ nachweisen konnte, dass das Blut Eklamptischer besonders leicht gerinnt. Neben anderen Organveränderungen sei die multiple Thrombenbildung besonders pathognomonisch für Eklampsie. Schmorl glaubt, es handle sich bei Eklampsie um die Einwirkung einer toxischen Substanz, die hauptsächlich die Gefässwände schädige und sie leicht zerreisslich mache. Die Läsionen der Gefässe erklären zum Theil die an den parenchymatösen Organen beobachteten Veränderungen: Nekrosen der Leber, degenerative Processe der Nierenepithelien etc. Die Frage nach der Herkunft des Giftes liess Schmorl zunächst noch offen, möglicher Weise handle es sich aber um Zersetzungsproducte der in die Blutbahn eingetretenen Parenchymzellen.

Fehling²⁾ gab auf dem Congress in Giessen die Möglichkeit zu, dass ein gerinnungserregender Stoff für die Entstehung der Eklampsie von Bedeutung sei. Bei der Erforschung seiner Herkunft müsse man die Stoffwechselvorgänge des fötalen Organismus berücksichtigen.

Der Fötus habe seinen eigenen Stoffwechsel, der sogar reger sei als der mütterliche (frequenter Herzaction, selbstständige Wärmebildung). Wenn auch noch unbekannt sei, wie der Fötus seine Nährstoffe erhalte, soviel stehe fest, dass in ihm Assimilations- und Dissimilationsprocesse stattfinden. Es würden Eiweisskörper gespalten, denn der Fötus bilde Hämoglobin, Bilirubin, Harnfarbstoffe, Galle, Glycogen. Bei diesen Spaltungen der Eiweisskörper

1) Schmorl, Ueber pathologisch-anatomische Befunde bei Eklampsie. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Gyn. 1891. — Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Puerperaleklampsie. Leipzig. 1893. — Discussion über Eklampsie in der Dresdner Gynaekologischen Gesellschaft. Ref. f. Gyn. 1900. 49.

2) Fehling, Die Pathogenese und Behandlung der Eklampsie im Lichte der heutigen Anschauung. Sammlg. klin. Vorträge N. F. 248. — Begriff und Pathogenese der puerperalen Eklampsie. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Gyn. 1901.

müssten N-haltige Körper der Harnstoffreihe und Harnstoff selbst entstehen und zwar in der Leber. Deren Grösse beim Fötus spräche für eine rege Thätigkeit in derselben. Die Ausscheidung der Stoffwechselproducte aus dem Blute geschehe beim extra-uterinen Menschen durch die Nieren. Dieser Ausscheidungsmodus fehle dem Fötus ganz und, da der Fötus nur wenig Urin entleere, und in demselben auch nur Spuren von Harnstoff seien, so müssten die Stoffwechselproducte des Fötus durch die Nabelarterien in den mütterlichen Kreislauf gelangen und zwar durch die V. hypogastrica in die V. cava inferior mit Umgehung der mütterlichen Leber. Auf diese Weise könne es zur allmählichen Vergiftung des mütterlichen Blutes kommen mit Auftreten von Krämpfen, sobald die Vergiftung eine hochgradige werde.

Mit Hülfe dieser allerdings rein theoretischen Erwägungen liesse es sich nach Fehling recht gut erklären, dass die Eklampsie

1. äusserst selten ist in den ersten Schwangerschaftsmonaten,
2. häufig ist bei Zwillingen,
3. verschwindet nach Absterben des Fötus,
4. häufiger in der Schwangerschaft vorkommt als unter der Geburt,
5. aufhört durch rasche Entbindung.

Die Eklampsie im Wochenbett könne zurückgeführt werden auf eine Anhäufung der fötalen Toxine unter der Geburtsarbeit. Je nachdem die Vergiftung leicht oder schwer sei, reagire die Mutter mit Magen- und nervösen Symptomen, Albuminurie oder Krämpfen. Das flüssige Globulin, das Gerinnungen erregt, denkt sich Fehling freigeworden aus mütterlichen Leukocyten, die im fötalen Kreislauf zu Grunde gingen oder aus syncytialen Zellenhaufen.

In ähnlicher, wenn auch nicht so präciser Weise hatte sich Fehling schon 1899 ausgesprochen unabhängig von van der Hoeven.

Kroenig und Fueth¹⁾ gaben dieser Theorie eine gewaltige Stütze durch die Feststellung, dass mütterliches und kindliches Blut sich im osmotischen Gleichgewichtszustand befinden, was daraus hervorgehe, dass beide fast stets gleiche Gefrierpunktsniedrigung haben. Es müsste also jederzeit während der Ge-

1) Kroenig und Fueth, Experimentelle Untersuchungen zur Aetiologie der Eklampsie. Ibid.

burt und wohl auch in der Schwangerschaft eine diosmotische Bewegung von Mutter zum Kind stattfinden und umgekehrt. Somit könnten die Stoffwechselproducte vom Kind auf die Mutter übergehen.

Dass Gifte auch wieder von der Mutter zum Kinde zurück können, dafür bringt Dienst¹⁾ wichtige Beweise. Er fand Organe, Blut und Harn von Eklamptischen und ihren Kindern in ganz gleicher Weise verändert. Speciell im Blute beider war der Fibrin-gehalt erhöht, im Urin beider fanden sich Eiweiss und Cylinder. Dienst nimmt zur Erklärung der Entstehung der Eklampsie eine Retention solcher fötaler Producte an, die durch Erhöhung des Fibrinprocentes Gerinnungen mache. Zu Folge chemischer Alteration des Blutes käme es zu secundärer Gewebsdegeneration besonders der mütterlichen Leber und Niere.

Die geschädigte Leber erzeuge nun ungenügend oxydirte Stoffwechselproducte der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper. Diese gelangen in's Blut und erhöhen abermals den Gehalt an Eiweissgiften. Die Leber werde nun umsomehr geschädigt und producire schliesslich nur noch Gifte. Dienst lehnt sich also an Kollmann an, das Wesentliche bei der Eklampsie sei aber die ungenügende Elimination schädlicher Stoffe durch Niere und Leber der Mutter. Sie käme zu Stande durch eine primäre ungenügende Leistungsfähigkeit des mütterlichen Herzens oder der Nieren oder beider. Dass die Gifte erst die Mutter schädigen und dann das Kind, sucht Dienst dadurch zu beweisen, dass er die Thromben in den Organen einer an Eklampsie Verstorbenen deutlich älter fand, als in den ihres ebenfalls eklamptisch gewesenen Kindes.

Mit Szili²⁾ nimmt Dienst an, dass die Gifte nicht Körper der Harnstoffreihe sind, weil die Gefrierpunktserniedrigung des eklamptischen Blutes vom normalen kaum abweiche. Die Stoffe müssten also grossmolekulare, hochatomige Eiweisse sein und solche seien die Globuline.

1) Dienst, Kritische Studien über die Pathogenese der Eklampsie. Dieses Arch. Bd. 45 u. Centrbl. f. Gyn. 1901. 19. — Discussion über Eklampsie. Verhandl. d. Deutschen Ges. f. Gyn. 1901. — Neuere Untersuchungen über das Wesen der Eklampsie. Sammlg. klin. Vortr. N. F. No. 342. — Ueber den Verbreitungsweg des Eklampsiegiftes bei der Mutter und ihrer Leibesfrucht. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 19.

2) Szili, Untersuchungen über die molekuläre Concentration des Blutes eklampt. Gebärender. Centrbl. f. Gyn. 1901. 43.

Die fötale Theorie hat, wie schon van der Hoeven hervorhob, das Vorhandensein eines lebenden Fötus zur Voraussetzung.

Hitzschmann¹⁾ aber beobachtete Eklampsie im 5. Monat der Gravidität bei Blasenmole ohne Fötus und Liepmann²⁾ sah Eklampsie bei einer Frau, die 8 Tage vorher die letzten Kindesbewegungen gefühlt hatte und wo bei der Entbindung ein macerirter Fötus entwickelt wurde. Beide führen diese Fälle gegen die fötale Theorie in's Feld.

Aber auch bei vorhandener lebender Frucht reichte manchem die fötale Theorie nicht aus. Schon auf dem Giessener Congress hob Czempin³⁾ hervor, dass es nach dieser Theorie unverständlich bleibe, wenn nicht jede Mutter von fötalen Stoffwechselproducten vergiftet werde, die man doch als constant circulirend annehmen müsse. Er wies deshalb darauf hin, dass möglicher Weise in der Placenta der Entstehungsort irgendwelcher Gifte sei. Die Placenta werde nur bei den höchst entwickelten Thieren zwischen Fötus und Mutter eingeschaltet, sie habe den Zweck einer intensiven Ausbildung des Fötus innerhalb der Mutter. Diese Thatsache, sowie der complicirte Bau der Placenta und ihre Theilnahme an pathologischen Processen des Körpers (Syphilis) beweisen, dass die Placenta Blut und Nährstoffe nicht nur unverändert passiren zu lassen habe. Zweifellos bekäme der Fötus fertige, assimilirbare Stoffe von der Mutter, ein Theil müsse aber wohl sicher erst vom Fötus gespalten werden durch Reduction oder Oxydation, Processe, die zum Theil wenigstens in der Placenta durch eigene Organthätigkeit vor sich gingen. Ebenso würden die Stoffwechselproducte nicht alle durch Darm und Nieren des Fötus ausgeschieden. Ein Theil davon werde wohl sicher in der Placenta zurückgehalten oder, chemisch unschädlich gemacht, dem Mutterblute zugeführt. Kurz, die Placenta müsse im Stande sein, Giftstoffe an ihre Zellen zu binden, sie chemisch zu verändern und zwar sie zu entgiften.

Würde eine solche physiologische Thätigkeit nachgewiesen, so dürfte die Entstehung der Eklampsie aus der gestörten Thätigkeit

1) Hitzschmann, Eklampsie im 5. Schwangerschaftsmonat ohne Foetus (bei Blasenmole) Centrbl. f. Gyn. 1904. 37.

2) Liepmann, Eklampsie bei macerirter Frucht. Centrbl. f. Gyn. 1906. 2.

3) Czempin, Die Entstehung der Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1901. 21. — Discussion über Eklampsie. Verhandl. d. Deutschen Gesellschaft f. Gyn. 1901.

der Placenta zu schliessen sein. Czempin macht den Anfang zum Studium der biologischen Thätigkeit der Placenta, indem er zeigt, dass der Stickstoffgehalt in derselben unter dem Fortschritte der Schwangerschaft zunimmt.

Meyer-Wirz¹⁾ kann sich mit der foetalen Theorie im Sinne Dienst's und Fehling's nicht befreunden. Primäre Nierenveränderungen seien bei Eklampsie sehr selten, und diese trete gerade bei vielen Fällen hochgradiger Insufficienz der Nieren- und Herzfunction nicht auf. Klinisch spreche gegen die foetale Theorie die Wochenbett eklampsie, das Prävaliren Erstgebärender und die Thatsache, dass eine Frau gewöhnlich nur einmal von Eklampsie befallen werde.

Gleichzeitig mit der foetalen brachte der Giessener Congress noch eine andere Theorie, die viel Licht in das Dunkel zu bringen berufen schien. Diese Theorie knüpft an die zuerst von Schmorl²⁾ gefundene Thatsache an, dass foetale Elemente (Syncytium) im Organismus Eklamptischer nachzuweisen waren. Nach Schmorl gelangen dieselben durch Embolie in die mütterlichen Organe. Lubarsch³⁾ und Pels Leusden⁴⁾ bestätigten diesen Befund, erhoben ihn aber auch bei Nichteklamptischen. Schmorl hebt jedoch ausdrücklich hervor, dass die Placentarzellenembolie bei Eklamptischen regelmässiger und massenhafter sei als bei jenen. Nach Veit⁵⁾ wird nicht nur Syncytium, sondern werden ganze Zotten einfach mit dem Blutstrom in die mütterlichen Venen fortgeführt „deportirt“. Ob durch Embolie oder durch Deportation, soviel ist sicher, dass foetale Elemente in die Blutbahn der schwangeren Frau gelangen und zwar mit oder ohne Eklampsie, unabhängig von der Schwangerschaftszeit und Wehenthätigkeit.

Auf diese Befunde hin nahm zuerst Veit⁶⁾ Veranlassung, die

1) Meyer-Wirz, Klinische Studien über die Eklampsie. Dieses Arch. Bd. 71.

2) Schmorl, Ueber das Schicksal embolisch verschleppter Placentarzellen. Centrbl. f. Gyn. 1905. 5.

3) Lubarsch, Ueber die pathologische Anatomie und Pathogenese der Eklampsie. Correspondenzblatt d. Allgem. Mecklenburg. Aerztereins.

4) Pels-Leusden, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Puerperaleklampsie. Virch. Arch. Bd. 142.

5) Veit, Ueber Deportation von Chorionzotten. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 44.

6) Veit, Ueber Albuminurie in der Schwangerschaft. Berliner klin. Wochenschr. 1902. 22. u. 23. — IX. Congress der Deutschen Gesellschaft für Gynaekologie.

moderne Immunitätslehre auf die Schwangerschaft zu übertragen in der Hoffnung, damit die Eklampsiefrage zu fördern. Nach dieser Lehre wirkt jede Zellart, in die Blutbahn eines Thieres eingebracht, als Gift: Cytotoxin. Als Gegengift bildet das Thier im Blute einen Antikörper, der die eingedrungenen Zellen auflöst: Cytolysin. Nach dem Gesetze der Uebercompensirung (vgl. Callusbildung bei Fracturen) wird mehr Cytolysin gebildet, als zur Auflösung der Zellen nöthig ist. Das Zuviel an Cytolysin kreist frei im Blute.

Im Verfolg dieser Lehre stellte Veit mit seinen Schülern bes. Scholten¹⁾ Versuche an. Es würde zu weit führen, diese Experimente und die der folgenden Untersucher in extenso mitzutheilen, zumal jeder die Technik modificirte.

Nur soviel sei gesagt, dass das Wesentlichste der meisten dieser Versuche die Herstellung eines specifischen Serums ist: Man injicirte einem Thiere eine Aufschwemmung fein zerkleinerter Placentarstücke einer anderen Thiergattung in isotonischer, steriler Kochsalzlösung. Die Placenta wurde vorher möglichst blutfrei gemacht, um haemolytische Wirkungen auszuschalten. Die Injection machte man meist in die Bauchhöhle.

Nahm Veit das Serum eines so vorbehandelten Thieres und brachte in das Reagensglas Placentarzellen von einem Thier der anderen Gattung, so konnte er sehen, dass das Serum die Placentarzellen auflöste. Die dies bewirkende Substanz des Serums, also den Antikörper, den das vorbehandelte Thier gebildet hatte, nannte Veit „Syncytiolysin“.

Nachdem hierdurch für Veit die Berechtigung erbracht war, die Ehrlich'sche Theorie auf die Verhältnisse in der Gravidität anzuwenden, studirte er die Folgen der Zottendeportation und legte seine Ansichten in zahlreichen Arbeiten nieder. Er unterschied mechanische und chemische Folgen²⁾. Mechanisch hänge mit der Zottendeportation zusammen z. B. das Vorkommen von Thrombosen der serotinalen Venen, die Entstehung von Placentarpolypen, Adhäsion oder vorzeitige Lösung der Placenta, das maligne Chorionepitheliom etc. Als chemische Folgen sieht er an die Albuminurie, die er stets bei Kaninchen fand, wenn er ihnen grössere Mengen

1) Veit und Scholten, Weitere Untersuchung über Zottendeportation und ihre Folgen. Centrbl. f. Gyn. 1902. 7. — Syncytiolyse und Haemolyse. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 49.

2) Veit, Verschleppung von Zotten und ihre Folgen. Centrbl. f. Gyn. 1904. 1. — IX. Congress der Deutschen Gesellschaft für Gynaekologie 1905.

menschlicher Placenta in die Bauchhöhle brachte; ferner Haemoglobinaemie, die häufiger bei Kreissenden vorkomme, während das Serum Schwangerer nur ganz ausnahmsweise Haemoglobin enthalte.

Veit nimmt nun an, dass bei jeder Schwangerschaft spärliche foetale Elemente ins mütterliche Blut gelangen und dort durch Syncytiolysin aufgelöst werden. Würden aber plötzlich grosse Zottenmengen deportirt, die nicht schnell genug durch überschüssiges Syncytiolysin neutralisirt werden könnten, so käme es zu Albuminurie, Haemoglobinaemie, in hochgradigen Fällen zu Schwangerschaftsnephritis und Eklampsie. Warum es aber in einzelnen Fällen zu so reichlicher Deportation komme, lässt Veit noch unentschieden, möglicherweise sei die Ursache in Uteruserkrankungen zu suchen.

Ascoli¹⁾ experimentirte in etwas anderer Weise. Durch Vorbehandlung eines Kaninchens mit Meerschweinchenplacenta gewann er ein Kaninchenserum mit specifischem Syncytiolysin gegen Meerschweinchenplacenta. Injicirte er dieses Serum trächtigen Meerschweinchen subdural (!), so starben sie meist unter eklampsieartigen Krämpfen. Bei subcutaner oder intravenöser Injection trat Albuminurie auf, die Thiere blieben aber leben.

Das eklampsieartige Krankheitsbild mit tödtlichem Ausgange in den ersterwähnten Versuchen deutet Ascoli so, dass die Thiere durch die Injection zuviel Syncytiolysin einverleibt bekommen haben, die doch, weil trächtig, von selbst schon Syncytiolysin gebildet haben. Das unzweideutige Hauptergebniss seiner Versuche sei also, dass Syncytiolysin im Ueberschuss Convulsionen mache und tödten könne.

Weichardt²⁾ ging so vor, dass er sich durch Vorbehandlung von Kaninchen mit menschlicher Placenta ein specifisches Serum herstellte. Dieses beschickte er im Reagensglase mit menschlichen Placentarzotten, die also durch die syncytiolytische Wirkung des Serums aufgelöst wurden. Weichardt injicirte dieses Serum, ohne zu filtriren, den Versuchsthieren subcutan und sah danach einige Thiere unter Krämpfen sterben, ähnlich den eklampsischen. Vor

1) Ascoli, Zur experimentellen Pathogenese der Eklampsie. Centrbl. f. Gyn. 1902. 49.

2) Weichardt, Experimentelle Studien über Eklampsie. Deutsche medic. Wochenschrift. 1902. 35. — Münchener med. Wochenschr. 1901. 52. — Münchener medic. Wochenschrift. 1902. 44. — Hygienische Rundschau. 1903. 10.

allem aber fand er bei der Section dieselben Organveränderungen wie bei Eklampsie: Nekrosen der Leber, Degenerationen in den Nieren, multiple Thrombose.

Weichardt zieht hieraus die Lehre, dass bei der Auflösung der Placentarzotten durch das Syncytiolysin des Serums im Reagensglase mehr Giftstoffe frei wurden, als das Syncytiolysin sofort neutralisiren konnte. Er nannte sie Syncytiotoxine. Diese bei der Syncytiolyse frei werdenden Syncytiotoxine würden bei der normalen Gravidität sofort durch Antitoxine unschädlich gemacht; bei ungenügender oder ausbleibender Antitoxinbildung entstehe durch Syncytiotoxinwirkung die Eklampsie.

Thatsächlich aber fielen $\frac{2}{3}$ der Weichardt'schen Versuche so aus, dass die Thiere nicht starben. Er erklärt das so, dass man im Versuche nicht in der Hand habe, die bei der Syncytiolyse frei werdenden Gifte zu dosiren und dass es in manchen Fällen trotz grosser Toxinmenge nicht gelinge, die natürlichen Schutzvorrichtungen genügend zu eliminiren.

Neuerdings ist Weichardt mit Pilz¹⁾ so verfahren, dass sie blutfreie Placentarstücke verrieben und eine Aufschwemmung in steriler Kochsalzlösung injicirten, theils in die Ohrvene, theils in eine Mesenterialvene. Das bei der Auflösung der Zottentheile frei werdende Endotoxin hatte tödtliche Wirkung in zweierlei Form: In einigen Fällen verursachte das Gift Blutgerinnungen, in anderen starben die Thiere unter Krämpfen und Athemstillstand ohne Gerinnung. Wurden erst geringe Mengen der Aufschwemmung injicirt, die nicht tödtlich waren, so beobachtete man bei der darauffolgenden Injection einer für ein nicht so vorbehandeltes Thier tödtlichen Dosis, verlangsamte Athmung und soporösen Zustand; die Thiere erholten sich aber wieder. Hier sei also die deletäre Wirkung des Giftes gehemmt worden, es sei eine Resistenzerhöhung erzielt worden durch die Injection geringer Dosen. Auf Grund dieser Versuche kamen die Beobachter zu dem von der ursprünglichen Theorie Weichardt's kaum abweichenden Schlusse: „Eklampsie wird veranlasst durch toxische Substanzen, die durch Cytolyse in die Blutbahn gelangender Placentarbestandtheile gebildet werden bei Frauen, in deren Blute antiendotoxische oder hemmende Bestandtheile in genügender Menge nicht vorhanden sind“.

1) Weichardt und Pilz, Experimentelle Studien über die Eklampsie. Deutsche med. Wochenschr. 1906. 46.

Aehnlicher Ansicht war anfangs Liepmann¹⁾! Sollte diese richtig sein, so musste sich das Cytolysin im Blute Schwangerer nachweisen lassen. Er benutzte zum Nachweise die Präcipitation, d. h. den Vorgang, dass das Blut eines Thieres, dem z. B. Menschenblut injicirt worden war, nur im Menschenblute Niederschläge = Präcipitine zu erzeugen vermag. Mit Hilfe dieser Reaction glaubte Liepmann im Serum von Retroplacental- und Fötalblut Cytolysin nachgewiesen zu haben, was Opitz und Weichardt²⁾ aber damit widerlegten, dass die Präcipitinreaction auch mit dem Serum von Männern und Nichtgraviden positiv ausfiel. Wir können auf die Arbeiten über die Präcipitine und Agglutinine (Dienst³⁾, Liepmann⁴⁾ und Halban⁵⁾ des Näheren einzugehen füglich unterlassen, da sie die Lehre der Aetiologie der Eklampsie kaum einen Schritt vorwärts gebracht haben.

Fernerhin experimentirte aber Liepmann⁶⁾ mit Placenten von Eklamptischen und dieser Versuche müssen wir gedenken. Liepmann liess sich diese Placenten in einer Fabrik (!) in ein Trockengpulver umwandeln und injicirte dasselbe in steriler Kochsalzlösung den Versuchsthieren in die Bauchhöhle. Die meisten Thiere starben, aber nach verschieden langer Zeit und, scheint es, ohne Krämpfe. Eine Erklärung für die verschiedene Reaction der Thiere fand Liepmann durch die Würdigung des klinischen Falles. Es zeigte sich nämlich, dass, je mehr Anfälle aufgetreten waren, die Placenta um so weniger giftig war. Er glaubt nun, die Placenta, speciell das Chorionepithel producire das Gift; dieses habe eine grosse Affinität zu den Gehirnzellen und werde an diese gebunden. Je mehr Anfälle, je mehr also das Gift den Körper überschwemmt habe, desto

1) Liepmann, Der biologische Nachweis von Placentabestandtheilen im Blute. X. Congress der Deutsch. Gesellsch. f. Gyn. 1903. — Deutsche med. Wochenschr. 1902, 51; 1903, 5 und 22.

2) Opitz, Biochemische Untersuchungen des Blutes schwangerer Frauen. X. Congress der Deutsch. Ges. für Gyn. 1903. — Zur Biochemie der Schwangerschaft. Deutsche med. Wochenschr. 1903. 34.

3) Dienst, Das Eklampsiegift. Centralbl. f. Gyn. 1905. 12 u. 21.

4) Liepmann, Das Eklampsiegift. Centralbl. f. Gyn. 1905. 16.

5) Halban, 76. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. 1904.

6) Liepmann, Neuere Untersuchungen über das Wesen der Eklampsie. XI. Congress der Deutsch. Gesellsch. f. Gyn. 1905 und Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1905. — Zur Aetiologie der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1905. 15 und 51. — Zur Biologie der menschlichen Placenta. Dieses Arch. Bd. 77.

weniger giftig sei die Placenta und umgekehrt. Nach Liepmann ist also die Eklampsie eine Intoxicationskrankheit. Ausser im Gehirn könne das Gift aber auch in der Leber retinirt und eventuell vernichtet werden. Werde es statt dessen später an den Körper abgegeben, so entstehe die Späteklampsie im Wochenbett.

Wir sehen also innerhalb des Rahmens der placentaren Theorie 4 verschiedene Ansichten: Die Eklampsie entsteht nach Veit in Folge zu reichlicher Ueberschwemmung des mütterlichen Blutes mit den nicht aufgelösten Placentarelementen selbst; nach Ascoli durch die zu reichlich entwickelten Syncytiolysine; nach Weichardt durch die bei der Syncytiolyse frei gewordenen aber nicht neutralisirten Syncytiotoxine; nach Liepmann durch ein Eiweissgift, das von den Zotten bezw. dem Chorionepithel selbst producirt wird.

Es ist das allein wohl schon ein deutlicher Beweis für die Unbestimmtheit dieser Hypothesen. Aber abgesehen davon sind auch ganz directe Stimmen laut geworden, die die placentare Theorie erschüttern können. So haben z. B. Liepmann¹⁾, Aronson²⁾ und Wormser³⁾ der Behauptung Veit's und Weichardt's ganz energisch widersprochen, dass das Serum mit Placentarinjectionen vorbehandelter Thiere die Eigenschaft besitze, Syncytium aufzulösen. „Dieses Serum zeige in der Einwirkung auf Syncytiumzellen mikroskopisch keinen Unterschied gegenüber normalem Serum. Es scheine ihm ein experimenteller Nachweis der Syncytiolyse bisher nicht erbracht worden zu sein“, sagt Aronson. Der negative Ausfall der Experimente dieser Autoren trifft also gerade die Hauptstütze der placentaren Theorie, die Syncytiolyse Veit's auf das Schwerste. Gegen Ascoli (l. c.) wenden sich Opitz (l. c.) und Wormser (l. c.). Wormser hält es für unwahrscheinlich, dass das Syncytiolysin, das der Körper doch zu seinem Schutze gegen die eingedrungenen Placentarzellen gebildet habe, diesen dann sollte vergiften können, während Opitz besonders Ascoli's Versuchstechnik als unzulässig zurückweist. Die subdurale Injection sei an sich ein Eingriff, bei dem auch ohne Einwirkung specifischer Placentargifte Krämpfe entstehen könnten. Trotz seiner theoretischen Bedenken prüfte Wormser die Ascoli'schen Experimente unter

1) und 2) Discussion in der Gesellsch. f. Geb. u. Gyn. zu Berlin am 12. Mai 1905. Ref. Centralbl. f. Gyn. 1905. 28.

3) Wormser, Zur modernen Lehre von der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1904. 1.

Einhaltung dessen Technik nach, seine Resultate waren aber denen Ascoli's durchaus entgegengesetzt.

Ebenso wie diese hielt auch die Weichardt'sche Theorie, dass die Eklampsie durch die nicht neutralisirten Syncytiotoxine entstehe, der Kritik nicht Stand. Wormser, Labhardt¹⁾ und Pollak²⁾ machten Weichardt's Versuche nach und zwar mit negativem Erfolge. Weichardt hatte ja selbst nur in 3 von 9 Fällen die Thiere sterben sehen. Diesem gegenüber steht die achtfache Zahl mit negativem Resultate.

Gegen Liepmann's Ansicht, dass das Eklampsiegift in dem Chorionepithel selbst gebildet werde, hat sich bis jetzt keine Stimme erhoben. Es hat noch niemand seine Versuche nachgeprüft. Er sagt, das Gift sei an das Eiweissmolekül gebunden und äusserst labil. Ohne mich auf Experimente stützen zu können, scheinen mir doch Bedenken gegen seine Schlüsse einige Berechtigung zu haben. Zugegeben das Gift sei äusserst labil, so dürfte die Präparation der Placenten (Verschicken in eine Fabrik und Umwandeln der Placenten in ein Trockenpulver) nicht geeignet sein, das Gift in seiner wahren Natur im Versuch anzuwenden. Ausserdem hat Liepmann auf diese Weise nur mit Eklampsieplacenten gearbeitet und nicht den Nachweis erbracht, dass Trockenpulver von anderen Organen sich anders verhielten.

In jüngster Zeit hat nun wieder R. Freund³⁾ Versuche angestellt, die die Resultate von Weichardt und Pilz bestätigen bzw. ergänzen. Um Wiederholungen zu vermeiden, soll auf diese Arbeit später eingegangen werden, bei Besprechung der vorliegenden Experimente.

Auch auf dem Gebiete des Physiologie der Placenta ist weiter gearbeitet worden, wozu ja, wie erwähnt, bereits Czempin die Anregung gegeben hatte. Es sind hier besonders Arbeiten von Hofbauer⁴⁾ und Rieländer⁵⁾ zu nennen. Sie bringen in der

1) Wormser und Labhardt, Weitere Untersuchungen zur modernen Lehre der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1904. 51.

2) Pollak, Kritisch-experimentelle Studien zur Klinik der puerperalen Eklampsie. Wien 1904.

3) R. Freund, Zur Toxicologie der Placenta. XII. Congress der Deutsch. Gesellsch. f. Gyn. 1907. Autoreferat. Centralbl. f. Gyn. 1907. 26.

4) Hofbauer, Der menschlichen Placenta fettassimilirende Function. Zeitschr. für physiol. Chemie. 39. — Grundzüge der Biologie der menschl. Placenta. Wien 1905. — Die menschliche Placenta als Assimilationsorgan. Sammlung klin. Vorträge. N. F. 454.

5) Rieländer, Ein Beitrag zur Chemie der Placenta. Centralbl. für Gyn. 1907. 36.

Hauptsache wichtige Mittheilungen über Assimilations- und Dissimilationsvorgänge in der Placenta, die mit Hilfe chemischer Untersuchungen nachweisbar waren. Die Autoren haben damit eine vortreffliche Grundlage geschaffen, auf der weiterhin eine Klärung der Eklampsiefrage zu erhoffen sein dürfte durch Erforschung der biologischen Thätigkeit der Placenta unter pathologischen Zuständen. Vorläufig stehen umfängliche derartige Untersuchungen noch aus, sodass wir auf die Arbeiten obengenannter Autoren hier nicht weiter eingehen wollen.

Es beweisen aber die Arbeiten, dass heute noch lange nicht alle Forscher von der Bedeutung der fötalen und placentaren Theorie überzeugt sind. Ja, es sind sogar während der Zeit, wo diese Theorien aufkamen und immer mehr Anhänger gewannen, namhafte Männer mit ganz anderen Ansichten über die Aetiologie der Eklampsie hervorgetreten.

An erster Stelle steht Zweifel¹⁾, der die Forschung über die Eklampsie, frei von allen Speculationen, auf Thatsachen stellt. Wenn bisher angenommen wurde, die Eklampsie sei eine Vergiftung, so galt es ihm als Hauptaufgabe, das Gift zu suchen und nicht, wie es andere thaten, aus gewissen Erscheinungen auf ein irgendwo entstehendes Gift zu schliessen und sich nun dessen Wirkung wieder mit Hilfe des Krankheitsbildes zurecht zu legen. Zweifel suchte durch methodische Untersuchungen von Harn und Blut Eklampstischer eine Aufklärung der Eklampsie herbeizuführen, und zwar richtete er das Augenmerk auf die Endproducte des Eiweissstoffwechsels.

Zangemeister²⁾ fand durch vergleichende Untersuchungen des Urins normaler Schwangerer und Eklampstischer, dass der Ammoniakgehalt des Urins bei Nephritis und Eklampsie vor der Geburt geringer ist als bei Gesunden, während die Ausscheidung der Ammoniaksalze im Wochenbett steigt. Demnach müssten also Ammoniaksalze im Körper zurückgehalten werden. Die geschädigte eklampstische Niere vermöge nicht, überschüssige Säuren auszuscheiden und in diesem Zusammenhange habe die zu geringe

1) Zweifel, Zur Aufklärung der Eklampsie. Dieses Arch. Bd. 72 u. 76. — XI. Congress der Deutsch. Gesellsch. f. Gyn. 1905. — Das Gift der Eklampsie und die Consequenzen für die Behandlung. Münch. med. Wochenschrift. 1906. 7.

2) Zangemeister, Der Ammoniakgehalt des Urins in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, mit Berücksichtigung der Eklampsie. Beiträge f. Geb. und Gyn. Bd. 5.

Ammoniakausscheidung möglicherweise Bedeutung für die Eklampsie. Zu dieser Annahme stimmte auch die von Zangemeister gefundene Thatsache, dass die Blutcalcaescenz bei Eklamptischen bedeutend herabgesetzt ist.

Untersuchungen im grossen Stile nach dieser Richtung machte Zweifel selbst. Er fand den Harnstoffgehalt im Urin Eklamptischer im Vergleich zum Gesamtstickstoff herabgesetzt und zwar nicht etwa dadurch, dass der Harnstoff im Blute zurückgehalten wurde, denn das Blut zeigte keine Vermehrung des Ammoniakgehaltes. Weiter stellte Zweifel fest, dass im Harn Eklamptischer der Gehalt an Sulfaten um so geringer, der an neutralem Schwefel um so grösser war, je schwerer die Eklampsie.

Damit war aber mit Sicherheit gefunden, dass die Eiweiss-oxydation bei Eklamptischen stark darniederliegt. Die Erhöhung des Ammoniakgehaltes des Urins Eklamptischer wies darauf hin, dass im Eklampsieblute eine Säure im Ueberfluss vorhanden sei.

Es ist nun eine den Physiologen bekannte Thatsache, dass im Urin von Thieren, die in einer sauerstoffarmen Atmosphäre zu athmen gezwungen werden, reichlich Milchsäure auftritt als Ausdruck einer mangelhaften Sauerstoffversorgung. Zweifel konnte thatsächlich in einer grossen Anzahl von Eklampsiefällen regelmässig Fleischmilchsäure im Urin nachweisen. Aus dieser Laktacidurie der Eklamptischen zieht Zweifel den Schluss, dass die Fleischmilchsäure wahrscheinlich in ursächlichem Zusammenhange mit Eklampsie stehe, besonders auch deswegen, weil der Gehalt an dieser Säure mit der Schwere der Krankheit zunahm.

Weiter konnte mit ziemlicher Regelmässigkeit festgestellt werden, dass sich Fleischmilchsäure auch im Blute eklamptischer Mütter (Aderlassblut) vorfindet.

Zwei Einwänden bezüglich der Entstehung der Fleischmilchsäure musste von vornherein begegnet werden. Es ist festgestellt, dass Milchsäure im Urin auch auftritt bei verschiedenen Vergiftungen, so mit Kohlenoxyd, Blausäure, Morphinum, Veratrin, Strychnin etc. und andererseits in Folge starker Muskelthätigkeit. Die Möglichkeit einer Vergiftung bei den untersuchten Eklampsiefällen war aber ausgeschlossen, speciell war niemals Morphinum oder Veratrin therapeutisch angewendet worden. Die Milchsäurebildung aber aufzufassen als eine Folge heftiger Muskelzuckungen wurde ausser durch den Nachweis der mangelhaften Oxydation der Eiweiss-substanzen dadurch hinfällig, dass Zweifel im Blute von lebenden

Neugeborenen Eklamptischer mehrfach und zum Theil mehr Milchsäure nachweisen konnte, als im Aderlassblute der betreffenden Mutter und ferner dadurch, dass auch im Urin und Aderlassblute von Frauen mit Schwangerschaftsnephritis Milchsäure anzu treffen ist.

Nach Zurückweisung dieser beiden Möglichkeiten der Herkunft der Milchsäure stellt Zweifel den Satz auf: „Die Milchsäurebildung bei Eklamptischen ist eine Folge ungenügender Sauerstoffversorgung. Die Ursache der Krämpfe und der Eklampsievergiftung ist die Milchsäure“.

Diese Theorie wurde gestützt durch Untersuchungen von Fürth und Lockemann¹⁾, welche Fleischmilchsäure qualitativ in der Cerebrospinalflüssigkeit Eklamptischer nachwiesen.

Wenn wir endlich noch erwähnen, dass mit der Eklampsie auch Veränderungen der Schilddrüse und zwar Insufficienz bzw. gänzlichcs Fehlen der Thyreoidea und Parathyreoideae [Nicholson²⁾, Herrgott³⁾, Fröhinsholz, Jeandelize⁴⁾, Vassale⁵⁾ — Gegner: Frommer⁶⁾] in genetischen Zusammenhang gebracht worden sind, so dürften wir diesen Umriss über die Aetiologie der Eklampsie, dieser „Krankheit der Theorien“ (Zweifel), abschliessen können.

Ich bin mir wohl bewusst, dass diese Zusammenstellung grosse Lücken aufweist, dass noch mancher Autor hätte genannt werden können. Allein viele Arbeiten bringen Mittheilungen über die Aetiologie nur, um dann hauptsächlich auf die Behandlung bzw. die Prophylaxe der Eklampsie einzugehen. Alle diese Autoren sind hier nicht erwähnt, um den Gesamteindruck des ruhelosen Hin- und Herschwankens der Anschauungen nicht zu verwischen.

Wenn ich nun zu den eigenen Untersuchungen übergehe, so müssen wir noch einmal auf die Weichardt—Piltz'schen und

1) Fürth und Lockemann, Ueber den Nachweis von Fleischmilchsäure in der Cerebrospinalflüssigkeit Eklamptischer. Centralbl. für Gyn. 1906. 2.

2) Nicholson, Eklampsie und Schilddrüse. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 14.

3) Hergott, Myxoedème et parturition. L'obstétr. 1902. 3.

4) Fröhinsholz und Jeandelize, Die thyro-parathyreoidale Insufficienz und die Eklampsie. Centralbl. f. Gyn. 1902. 46.

5) Vassale, Schwangerschaftseklampsie und Insufficienz der Parathyreoiddrüsen. Centralbl. f. Gyn. 1906. 52.

6) Frommer, Experimentelle Versuche zur parathyreoidalen Insufficienz in Bezug auf Eklampsie und Tetanie mit besonderer Berücksichtigung etc. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 24.

Freund'schen Experimente zurückgreifen, die hier zunächst nachgeprüft wurden.

Weichardt und Piltz hatten eine Placentaraufschwemmung in steriler Kochsalzlösung in die Venen von Kaninchen injicirt. Bei grossen Dosen starben die Thiere, bei kleineren erholten sie sich und zeigten sogar eine Resistenzerhöhung gegen grosse Gaben, die für unvorbehandelte Thiere tödtlich waren. Die Schlussfolgerung der Autoren ist: Eklampsie entsteht durch toxische Substanzen, die bei der Cytolyse gebildet werden, bei Frauen, in deren Blute nicht genügend hemmende Bestandtheile vorhanden sind.

Diese Versuche hat R. Freund fortgesetzt. Er berichtete darüber auf dem XII. Gynäkologencongress in Dresden. Eine ausführliche Mittheilung liegt zur Zeit noch nicht vor, wir können uns aber ganz gut in Freund's Autoreferaten informiren: Zur Toxicologie der Placenta, Centralblatt für Gyn., 1907, No. 26 und Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Bd. 12.

Wie Weichardt und Piltz, machte Freund intravenöse Injectionen mit Placentarpresssaft. Wie jene, fand auch er zwei Componenten als Todesursache: Eine thromboseerregende und eine rein toxisch auf das Athemcentrum wirkende. Chemisch sei eine Trennung der toxischen Substanzen von den Eiweisskörpern der Lösung nicht zu erzielen gewesen. Durch Filtriren und Centrifugiren sei es gelungen, die trüben, an chorialen Zelltrümmern reichen Presssäfte zu klären und völlig zu entgiften. Die Giftwirkung erweise sich als gebunden an die Plasmatrümmern des Presssaftes. Das Gift sei ausserordentlich unbeständig, thermolabil, es sei aber eine längere Conservirung des Giftes durch Salzlösungen verschiedener Concentration gelungen.

Auch Kaninchenplacenten hätten Kaninchen gegenüber im Extract toxische Wirkung. Analoge Wirkung wie die Placenta hätten bei intravenöser Application die Presssäfte drüsiger Organe (Milz, Pankreas, Leber, Niere), dagegen seien indifferent die Presssäfte nichtdrüsiger Organe (Muskel, Gehirn).

Intraperitoneal oder subcutan sei keine Giftwirkung erzielt worden. Immunisirungsversuche seien fehlgeschlagen; jedoch sei kurzdauernde Resistenzerhöhung gegen Toxinwirkung bei intravenösen, kleinen, rasch aufeinanderfolgenden, allmählich steigenden Dosen beobachtet.

Es handle sich in den Versuchen um die Wirkung eines Plasmagiftes, welches jede Drüse, nicht nur die Placenta, die eben als

Drüse mit Zellen denkbar hochwerthiger Function aufzufassen sei, enthalte. Jede Placenta enthalte ein Gift, welches central, ohne Thrombose, nicht durch die Nieren, wirke. Da die Placenta die einzige Drüse sei, deren Zellen direct ins mütterliche Blut gelangen können, so komme einerseits die intravenöse Injection von Placentarpresssaft den natürlichen Verhältnissen gravidier Individuen sehr nahe, andererseits sei, soweit man vom Thierversuch auf menschliche Vorgänge schliessen dürfte, die Gelegenheit zu schweren Intoxicationen durch die Placenta verständlich.

Im Anschluss an seinen Vortrag in Dresden injicirte Freund einem Kaninchen 1 ccm eines conservirten menschlichen Placentarpresssaftes. Das Thier verendete in 1 Minute unter „Krämpfen“.

Freund hat nun zwar in seinem Autoreferat nicht ein einziges Mal das Wort Eklampsie gebraucht. Da er sich aber ganz eng an Weichardt und Piltz anlehnt, so hat er doch sicher bei der „Gelegenheit zu schweren Intoxicationen durch die Placenta“ an Eklampsie gedacht. Er hat damit von Neuem die placentare Theorie der Aetiologie der Eklampsie in den Vordergrund gestellt. Mit welchem Rechte, das zu untersuchen, war mir, wenn auch keine ganz leichte, so doch eine sehr reizvolle Aufgabe.

Ich experimentirte zunächst in ganz derselben Weise wie Weichardt, Piltz und Freund. Zum Beweise hierfür scheint es nothwendig, die Technik ausführlich zu schildern.

Es wurden menschliche Placenten in sterilem Tuche aufgefangen und stets sofort frisch verarbeitet (darunter 3 von Eklamptischen, 1 von einer Frau, bei der Sectio caesarea conservativa gemacht wurde). Unter allen aseptischen Cautelen wurden die Eihäute und die Decidua abpräparirt, nachdem die Placenta in steriler physiologischer Kochsalzlösung von den Blutcoagula gesäubert worden war. Hierauf wurden die grossen Gefässe der einzelnen Cotyledonen entfernt, diese zerkleinert und wieder in steriler Kochsalzlösung ausgewaschen. Da sich die Herstellung eines Gewebsbreies mittels der Fleischhackmaschine als unzulänglich erwies, wurden die Placentarstücke mit einem Küchenwiegemesser gewiegt unter wiederholtem Auswaschen in physiologischer Kochsalzlösung. Aus diesem Brei mussten noch immer grössere Gefässäste mit steriler Pincette entfernt werden. Dann wurde der Brei durch ein feines Drahtsieb mit einem Porzellanstempel getrieben unter dauerndem Spülen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung, bis die Flüssigkeit völlig klar blieb. Es standen mir 6 Siebe zur Verfügung, das 6. war

das feinste. War der Placentarbrei durch Sieb 5 gebracht, so liess sich eine solche Aufschwemmung gut intravenös injiciren. Wir wollen diese Aufschwemmung der Einfachheit halber mit F. 5 (Feinheit 5) bezeichnen gegenüber einer Aufschwemmung F. 6 (Feinheit 6), bei der der Placentarbrei auch durch Sieb 6 gedrückt worden war.¹⁾

Die Injection wurde stets in die Ohrvene gemacht nach vorherigem Abseifen und Rasiren der Injectionsstelle.

Mit menschlicher Placenta wurden 4 Versuchsreihen angestellt.

I. Reihe: 12 Versuche mit Placentaraufschwemmung. F. 5.

Stets wurden 2 ccm in die Ohrvene von Kaninchen injicirt. Sämmtliche Thiere verendeten. Bis zum Eintritt des Todes vergingen 2—8 Minuten. Sofort nach der Injection war bei den meisten Thieren ein kurzes Schnaufen zu bemerken, die Thiere lagen oder sassen ruhig da. Dann wurde die Athmung immer beschleunigter und laut hörbar. In den ersten 2 Versuchen liess ich die Thiere aufgeschnallt, ich beobachtete dabei kurze, rasche, starke Bewegungen, die eher einem Befreiungsversuche glichen wie vor der Injection, als Krämpfen. Um das sicher entscheiden zu können, schnallte ich die übrigen Thiere überhaupt nicht fest. Es zeigte sich, dass die Thiere anfangs am liebsten ruhig dasassen. Erst kurz vor dem Tode versuchten einige zu laufen, die Beine glitten aber aus und trugen den Körper nicht. Andere blieben sitzen, ohne eigentliche Zuckungen zu zeigen. Unter jagender Athmung und einige Male hellem Aufschrei wurde dann der Kopf in der Halswirbelsäule stark nach hinten gestreckt. Es war dies in einigen Fällen ein einmaliger tonischer Krampf, in anderen Fällen wurde der Kopf auch wieder einige Male nach vorn gezogen. Dabei erweiterten sich die Pupillen ad maximum, das Maul wurde weit aufgesperrt. Unter schnappenden Bewegungen trat dann der Tod ziemlich plötzlich ein. In extremis ging in einigen Fällen noch Koth und Urin ab.

Die Section der Thiere ergab in allen Fällen starke Erweiterung aller Venen, sowohl der Haut als auch besonders der Eingeweide.

1) Die Maschenweite dieser Siebe ist gleich der der Siebe No. 5 und 6, die in der Pharmakopoe den Apothekern zum Sieben von Pulvern vorgeschrieben sind. Es kommen bei Sieb 5 auf 1 cm 26, bei Sieb 6 auf 1 cm 43 Siebmaschen, d. h. es ist der Flächeninhalt einer Masche bei Sieb 5 ca. $\frac{1}{7}$ qmm, bei Sieb 6 ca. $\frac{1}{19}$ qmm.

Die Vena cava und die Intestinalvenen waren strotzend gefüllt, ebenso die Venen am Halse. Das linke Herz war meist stark contrahirt, die linke Kammer leer. Die rechte Kammer und die Vorhöfe prall gefüllt mit ganz schwarzem Blut, das wie hier, so auch in den Venen geronnen war. Ebenso waren die Venen des Gehirns und der Extremitäten mit solchem coagulirten Blute gefüllt. An den inneren Organen war ausser einer Hyperämie sonst nichts Abnormes zu constatiren.

Es bestätigt diese Versuchsreihe, dass Kaninchen nach intravenöser Injection dieser menschlichen Placentaraufschwemmung verenden. Der Tod tritt ein unter beschleunigter Athmung und einem vorwiegend tonischen Krampfe der Hals- und Rückenmuskeln. Die Section ergab stets Gerinnung des Blutes in den stark erweiterten Venen.

Hervorzuheben ist aber, dass die Spanne Zeit zwischen Injection und Tod nicht constant war und zwar auch in den Fällen nicht, wo die Aufschwemmung von Placenten Eklamptischer stammte. Diese Fälle unterschieden sich von denen mit normalen Placenten in keiner Weise.

Ob man diese Placentaraufschwemmungen, wie Freund sagt, „entgiften“ könne, wurde in 11 Fällen geprüft.

II. Reihe: 11 Versuche.

Es wurden ca. 50 ccm Placentaraufschwemmung je zweimal durch ein vierfaches Filter filtrirt; danach fanden sich nie mehr in der Flüssigkeit mit blossem Auge sichtbare Zotten-Trümmer.

Spritzte ich davon 2 ccm in die Ohrvene, so boten die Thiere nicht die geringsten krankhaften Erscheinungen dar. Alle Thiere blieben leben. Sie liefen umher und frassen, als wenn nichts geschehen wäre.

In allen diesen Fällen untersuchte ich nun das Filtrat, von dem 2 ccm injicirt worden waren, auf Eiweiss, weil Freund sagt: Chemisch war eine Trennung der toxischen Substanz von den Eiweisskörpern der Lösung nicht zu erzielen.

Mit der gewöhnlichen Salpetersäure-Kochprobe und Essigsäureprobe wurde zwar in 8 Fällen eine Trübung erzielt, doch möchte ich auf dieselbe nicht so sehr viel Gewicht legen. In allen Fällen aber bekam ich eine deutliche Fällung mit Esbach's Reagens. Es

fanden sich nach 24 Stunden 3 Filtrate mit mehr als $\frac{1}{4}$ p. M. Eiweiss, 6 mit $\frac{1}{4}$ p. M., 2 mit weniger als $\frac{1}{4}$ p. M. Eiweiss.

Stets hatten also die Kaninchen artfremdes Eiweiss auch bei diesen Versuchen eingespritzt bekommen, wenn auch in geringen Mengen. Hierauf werden wir noch später eingehen.

Zur Prüfung der sowohl von Weichardt und Piltz, als auch von Freund gefundenen Resistenzerhöhung gegen Toxinwirkung wurden folgende Versuche gemacht:

III. Reihe: 11 Versuche, Placentaraufschwemmung. F. 6.

Es wurde für diese Versuche der Placentarbrei nicht nur durch Sieb 5, sondern auch durch Sieb 6 getrieben, das noch sehr viel feiner und engmaschiger war als Sieb 5. Soviel Placentarbrei mit Feinheit 5 nach Versuchsreihe I genügt hatte ein Thier zu tödten, soviel wurde durch Sieb 6 getrieben und nun in Kochsalzlösung suspendirt eingespritzt. Es zeigte sich, dass die Thiere dasselbe Quantum Zottentrümmer in dieser feineren Vertheilung gut vertragen. Es wurde hier die Aufschwemmung in drei bis vier Spritzen gegeben. Kein Thier ist verendet. Einige Thiere sassen zwar etwas ruhig da, reagirten aber auf Anfassen, andere liefen sofort umher, schüttelten sich wie es Thiere thun, wenn sie aus einem unfreiwilligen Bade kommen und frassen sofort.

In einer IV. Versuchsreihe wurde die Placentaraufschwemmung mit F. 5 im Wasserbade 5 Minuten lang gekocht. Die Zottentrümmer quollen zu leicht zerdrückbaren Flocken auf. Sie wurden im Mörser zerrieben. Nach Injection von 2 Spritzen dieser Aufschwemmung starb kein Thier (2 Versuche).

Ueberblicken wir diese Versuche, so lassen sie ein andere Deutung nicht nur zu, sondern zwingen uns sogar zu anderen Schlussfolgerungen, als sie von Freund gezogen wurden.

Er nimmt eine toxische Substanz an, deren Wirkung an die Plasmatrümmer des Presssaftes gebunden ist und die beim Filtriren nicht ins Filtrat übergeht, wodurch das Filtrat entgiftet werde. Beweis:

„Die Thiere sterben nach Injection von Zottentrümmern, nicht nach Injection des Filtrates“.

Der Effect meiner Versuche in I und II ist nun zwar derselbe wie bei Freund, aber dass der Tod der Thiere in Reihe I nur durch eine giftige Substanz bedingt sein muss, ist damit noch nicht erwiesen. Die toxische Substanz soll in den Placentartrümmern

sich befinden. Dann hätten die Thiere in meiner III. Versuchreihe genau so sterben müssen wie die der I., ja eher noch schneller, da man weiss, dass dieselbe Giftmenge um so intensiver wirkt, in je feinerer Vertheilung sie zur Anwendung kommt, weil sie so die grösste Oberfläche hat. Die Versuche der I. und II. Reihe sind bezügl. des Injectionsmaterials zu verschieden, als dass man ohne Weiteres die Erklärung Freund's annehmen könnte. In der Placentaraufschwemmung sind es grobe Zottentrümmer in grosser Zahl, die in die Blutbahn eingeführt werden. Diesem steht gegenüber das klare dünne Filtrat ohne jede corpusculären Elemente. Dort ist in dem Injectionsmaterial irgend ein todbringendes Etwas enthalten, was hier durch Filtriren eliminirt worden ist. Mehr kann man zunächst nicht sagen. Dass das Gift nicht eine stark giftige, lösliche Eiweissart ist, ist damit erwiesen, dass ich im Filtrat stets Eiweiss fand, und dennoch mehrere Spritzen solchen Filtrates die Thiere nicht tödteten, wiewohl darin ebensoviel lösliches Eiweiss enthalten gewesen sein wird, als in der gleichen Zahl Spritzen mit der Aufschwemmung von Zotten. Das Vorhandensein von Eiweiss im Filtrat lässt also auch die Behauptung Freund's, dass die toxische Substanz von den Eiweisskörpern der Lösung chemisch nicht zu trennen sei, in dieser Absolutheit nicht annehmbar erscheinen.

Freund nennt das hypothetische Gift ausserordentlich unbeständig, thermolabil. Wenn es auch hier nicht weiter interessirt, so darf man vielleicht aus dem Worte „Unbeständig“ schliessen, dass Freund's Versuche nicht alle so prompt und einheitlich waren bezügl. der Zeit, in der der Tod der Thiere eintrat. Ich vermute, dass Freund durch solche Unterschiede darauf kam, eine Unbeständigkeit des Giftes anzunehmen. Deshalb vielleicht suchte er das Gift zu „conserviren“. Er that dies mit Salzlösungen stärkerer Concentration. So „conservirte“ Placentarpresssäfte injicirte er dann intravenös (z. B. auch in Dresden). Die Stärke der Concentration dieser hypertonen Salzlösungen giebt Freund nicht an. Wir wissen aber, dass die rothen Blutkörperchen in hypertonen Salzlösungen schrumpfen. Somit müssen wir diese Art zu experimentiren als nicht einwandfrei ganz entschieden zurückweisen, wenn stark hypertone Salzlösungen in Anwendung kamen. Die Behauptung, dass das hypothetische Gift sich conserviren liesse und dass die Thiere an dem conservirten Gift gestorben seien, kann nach diesen Versuchen nicht als erwiesen gelten.

Mit Bestimmtheit können wir wohl sagen, dass das hypothetische Gift nicht ein lösliches Eiweiss ist.

Die Frage nach der Ursache des Todes der Thiere veranlasst uns, zunächst stehen zu bleiben bei der gefundenen, sehr auffallenden Thatsache, dass die Thiere nach intravenöser Injection von groben Zottentrümmern verenden, aber nicht verenden, wenn solche Zottentrümmer in viel feinerer Zerkleinerung injicirt werden. Es liegt vielleicht nahe, hierbei an mechanische Verhältnisse zu denken.

Nehmen wir an, dass die Thiere der I. Versuchsreihe der Fremdkörperwirkung der groben Zottentrümmer zum Opfer fielen, so fragt es sich nur, welcher Art diese Fremdkörperwirkung ist. Freund nimmt ein in den Zottentrümmern enthaltenes Gift an. Damit ist aber nicht in Einklang zu bringen, dass die Thiere der III. Reihe bei derselben Menge Gift nicht verendeten. Es waren hier die Zottentrümmer in viel feinerer Vertheilung injicirt worden. Die Anhänger der placentaren Theorie könnten die Resultate so erklären, dass es dem Thierkörper gelungen sei, das in kleineren Einzelmengen (weil kleinere Zottentrümmer) injicirte Gift rasch zu binden und zu neutralisiren.

Diese Erklärung lässt sich mit Hilfe der bisherigen Experimente nicht ohne weiteres widerlegen, wenn man theoretische Erwägungen heranzuziehen verschmäht.

Ich glaube aber auf Grund unzweideutiger Experimente auch diese Erklärung zurückweisen zu müssen.

Wir wissen, dass der thierische Organismus Antikörper im Allgemeinen nur gegen Gifte bilden kann, die in thierischen Zellen enthalten sind. Gegen chemische Gifte und anorganisches Material bildet er keine Antikörper, z. B. kann gegen Morphin kein Antimorphin im Thierkörper producirt werden. Eine Ausnahme machen hier nach den Untersuchungen von Ehrlich die Blutgifte Ricin aus den Ricinussamen und das diesem nahestehende Abrin aus den Jequiritysamen.

Gelänge es, ein Thier durch intravenöse Injection einer anorganischen Substanz zu tödten, so wird niemand den Tod damit erklären wollen, dass das Thier nicht im Stande gewesen sei, genügend Antikörper zu bilden. Selbstverständlich dürfte die betreffende Substanz keine Affinität zu thierischen Zellen haben, sie dürfte nicht giftig sein im Sinne der Pharmakopoe. Würden Thiere in Folge intravenöser Injection einer solchen indifferenten Substanz

verenden, so kann der Tod nicht auf eine Giftwirkung zurückgeführt werden.

Versuche nach dieser Richtung wurden mit Argilla gemacht. Argilla ist ein für thierisches Gewebe indifferentes, weisses Pulver. Es löst sich nicht in Wasser oder Kochsalzlösung, lässt sich jedoch darin sehr gut suspendiren. Das Wichtigste aber ist, dass man Argilla vollkommen sterilisiren kann, ohne dass sie sich verändert.

Die Vorbereitung zu den Versuchen war folgende: Argilla wird zunächst durch Sieb 5 und 6 gesiebt. Man erhält Argillastaub so fein wie Mehlstaub. Davon wird etwas in einer Petrischale im Dampfsterilisator sterilisirt. 2 ccm Argillastaub werden in 4 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung umgerührt. Dadurch entsteht eine undurchsichtige, milchfarbene Flüssigkeit, in der aber die Argillapartikelchen sehr leicht zu Boden sinken. Man vermeidet das durch Umschütteln. Die Flüssigkeit wird genau wie oben in die Ohrvene injicirt.

V. Versuchsreihe: 8 Versuche.

Stets wurden 2—3 ccm der Argillaflüssigkeit intravenös injicirt. Sämmtliche Thiere verendeten. Die Thiere boten von der Injection bis zum Tode genau dieselben Erscheinungen dar, wie die verendeten Thiere der Versuchsreihe I, von denen besonders nochmals hervorgehoben werden: Beschleunigte Athmung, Pupillenerweiterung, tonischen Krampf der Nacken- und Rückenmuskulatur. Die Sectionsbefunde zeigten genau dasselbe Bild wie in Reihe I: Starke Erweiterung in den Venen sämmtlicher Körperregionen, Füllung der Venen mit geronnenem Blute, speciell der Vorhöfe und rechten Kammer, Hyperämie sämmtlicher Eingeweide.

VI. Versuchsreihe: 3 Versuche.

Wird die Argillaflüssigkeit filtrirt, bis das Filtrat ganz klar ist, so stirbt kein Thier nach Injection mehrerer Spritzen.

VII. Versuchsreihe: 6 Versuche.

Verdünt man die tödtliche Dosis Argillaflüssigkeit aus Versuchsreihe V durch Zusatz von 3 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung und injicirt diese Menge intravenös, so verendet kein Thier.

Stellen wir diese Versuchsreihen mit anorganischem Material

den 3 ersten mit organischem gegenüber, so sehen wir, dass die Versuchsreihen I und V; II und VI; III und VII ganz den gleichen Effect haben. Die Argillaflüssigkeit in starker Concentration (Reihe V) injicirt, macht, wenn man so sagen darf, dieselben klinischen Erscheinungen beim Thier, wie die Placentaraufschwemmung mit vielen groben Zottentrümmern, aber nicht nur das, sondern wir sehen bei der Section der verendeten Thiere sogar dieselben pathologisch-anatomischen Veränderungen. Es fällt niemandem ein, zur Erklärung der Folgen der Injection mit Argilla die Immunitätslehre heranzuziehen. Für die Versuche mit organischem Placentarmaterial lag das gewiss nahe. Wenn man aber durch intravenöse Injection von anorganischem, sterilem Material dieselben klinischen Erscheinungen und pathologisch-anatomischen Veränderungen hervorbringt, wie mit organischem, so ist das Mindeste und Erste, was man daraus schliessen muss, dass die Wirkung solcher intravenöser Injectionen nicht specifisch ist für organisches Material, in unseren Fällen also z. B. für Placentarzotten.

Mit zwingender Nothwendigkeit ergibt sich aber auch zweitens die Folgerung, dass in den Versuchen mit Placentaraufschwemmung nicht das hypothetische Gift das Todbringende zu sein braucht, weil in der Argilla keine solche organische Substanz enthalten ist, und die Thiere bei gleicher Versuchsanwendung mit Argilla doch unter demselben Bilde verenden.

Mit anderen Worten müssen wir sagen: Durch die Versuche von Weichardt, Piltz und Freund mit intravenöser Injection von Placentaraufschwemmungen ist nicht bewiesen, dass der dadurch eintretende Tod der Thiere bedingt ist durch ein für die Placenta specifisches Gift. Ich drücke mich vorläufig absichtlich so vorsichtig aus, und lasse die Existenz und Herkunft einer toxischen Substanz vollkommen unberührt. Ich wende mich nur, und da allerdings mit Nachdruck, gegen die Schlussfolgerungen der oben genannten Autoren, dass sie durch ihre Versuche schon das Vorhandensein eines solchen Giftes nachgewiesen hätten.

Sollen wir auf Grund unserer Versuche den Eintritt des Todes der Thiere erklären, so ist das Hauptgewicht zu legen auf die verschiedene Concentration der injicirten Flüssigkeit. Bei starker Concentration sahen wir die Thiere verenden, sowohl mit organischem als auch mit anorganischem Material. Befreiten wir das Vehikel von diesem suspendirten Material durch Filtriren, injicirten

wir also nur mehr physiologische Kochsalzlösung, so blieben sie leben.

Zwischen diesen beiden extremen Concentrationsgraden giebt es noch zahllose Zwischenstufen; wir haben in der Versuchsreihe III und VII gezeigt, dass die Thiere bei schwächerer Concentration derselben Menge organischen oder anorganischen Materials leben bleiben. Von einer biochemischen Wirkung der Argilla kann keine Rede sein. Placentarzottentrümmer und Argillastaub sind morphologisch nicht miteinander zu vergleichen und lassen sich auch bezüglich einer rein chemischen Wirksamkeit nicht in Parallele setzen. Wenn beide trotz dieser Grundverschiedenheiten beim Thierversuch sich in ihrer Wirkung decken, so muss diese zurückgeführt werden können auf ein beiden gemeinsames Moment. Dieses Moment kann nach unseren Versuchen mechanischer Natur sein. Dafür spricht, dass die Thiere in kurzer Zeit verenden, wenn man das Injectionsmaterial in starker Concentration in ihre Blutbahn bringt und zwar unabhängig von dessen organischer oder anorganischer Natur und dass sie leben bleiben, wenn man die corpusculären Elemente noch weiter zerkleinert und in schwächerer Concentration injicirt. Die schwächste Concentration gewinnt man nach gänzlichem Entfernen der körperlichen Bestandtheile durch Filtriren der Injectionsflüssigkeit. (Concentration = 0).

Freund hat die chorialen Trümmer aus den Presssäften entfernt durch Schütteln mit Thierkohle und Centrifugiren und ausserdem durch Filtriren mit Berkefeld-Filter. Ich habe dasselbe erreicht mit gewöhnlichem Filtrirpapier. Der Vorgang des Filtrirens ist ein physikalischer. Es werden im Filter nur körperliche Elemente zurückgehalten, gelöste gehen mit der Flüssigkeit hindurch. Auch das spricht vielleicht für die mechanische Natur der Todesursache in unseren Versuchen und gegen ein lösliches Eiweissgift. Jedenfalls kann von einem „Entgiften“ der Presssäfte durch Filtriren (Freund) keine Rede sein.

Wie kann man sich nun das Eintreten des Todes nach Injection des stark concentrirten Materials erklären? Dasselbe wurde in die Venen injicirt.

Bei der Injection bleiben die körperlichen Elemente auf einer kurzen Gefässstrecke eng bei einander. Sie werden mit dem Blutstrom fortgeführt durch die Vena cava sup. nach dem rechten Vorhof und der rechten Kammer und gelangen von hier durch die Art. pulmonalis in das arterielle Lungengefässsystem hinein. So weit es sich

um die Placentarzottentrümmer handelt, findet man solche in mikroskopischen Schnitten in den arteriellen Endästen und Capillaren der Lungen wieder. Ich habe zwar nicht alle Lungen der verendeten Kaninchen daraufhin untersucht, fand aber in 3 Fällen, wo den Thieren Placentarpresssaft F. 5 injicirt worden war, regelmässig die Lungenarteriolen und Capillaren stark erweitert und mit Blut gefüllt. Auf Längsschnitten sieht man zwischen den Blutkörperchen theils im Centrum, theils an der Wand vieler Gefässe grössere, dunkel gefärbte Zellkerne innerhalb einer röthlich tingirten Protoplasmamasse. Hie und da sieht man quergetroffene Gefässlumina vollständig von solchen Kern- und Protoplasmamassen erfüllt, verstopft, wobei in dem erweiterten Gefässlumen Blutkörperchen entweder nur spärlich oder garnicht vorhanden sind. An anderen Stellen sieht man, dass diese Massen in einem Gefässe vor seiner Theilung in engere Gefässe stecken bleiben. Sie reiten auf der Theilungsstelle genau so, wie wir es bei Lungenembolie häufig zu sehen gewohnt sind.

Mit schwacher Vergrösserung erkennt man schon, dass diese Elemente etwas dem Lungengewebe und Blute Fremdartiges sind. Mit stärkerer Vergrösserung erweisen sie sich deutlich als Zottenbestandtheile, als Syncytiumschollen (vergl. Taf. VIII u. IX).

Aus den Verstopfungen der Gefässe mit dieser Masse wird die Dilatation jener verständlich. Denn an diesen Stellen muss die Blutcirculation Halt machen, stromaufwärts davon staut sich das Blut, die Gefässe erweiternd.

Wir fanden Gerinnungen des Blutes, und es fragt sich, wie man diese entstanden denken soll.

Hierfür giebt es zwei Möglichkeiten: entweder ist die Ursache der Gerinnung eine chemische oder sie entsteht mehr mechanisch, secundär in Folge der Stagnation des Blutes oberhalb der Gefässverstopfungen.

Dass nach intravenöser Injection verschiedener Substanzen Gerinnungen in den Gefässen entstehen können, ist durch experimentelle Untersuchungen vielfach festgestellt worden: von Naunyn¹⁾ und Franken²⁾ nach intravenöser Injection von lackfarbenem Blute und gallensauren Salzen, von Ponfick³⁾, Landois⁴⁾ und Anderen

1) Archiv für experimentelle Pathologie. Bd. 1.

2) In.-Diss. Dorpat 1870.

3) Virchow's Archiv. 62.

4) Die Transfusion des Blutes.

nach Injection von artfremdem Blute. Dasselbe sah Wooldridge¹⁾, wenn er den Versuchsthieren Extract aus Thymus, Hoden und anderen Drüsen intravenös injicirte. Er machte für das Auftreten der Gerinnung die Wirkung des eingebrachten Gewebsfibrinogens verantwortlich. Wooldridge's Versuche mit Thymus werden von Schmorl²⁾ bestätigt, der ausserdem ebenfalls solche Gerinnungen sah nach Injection von Placentaremulsionen.

Nach diesen Versuchen sind wir also auch in unseren Fällen vollauf berechtigt anzunehmen, dass durch die intravenöse Injection von Placentarpresssaft F. 5 das Blut zum Gerinnen gebracht worden ist und dass die Thiere in Folge des dadurch bedingten Stillstandes der Blutcirculation verendeten.

Freilich muss dabei ausdrücklich hervorgehoben werden, dass solche tödtliche Gerinnungen nicht eintraten nach Injection des feineren Presssaftes F. 6. Diese auffallende Thatsache bedarf um so mehr der Beachtung, als wir hier dasselbe artfremde Material mit denselben chemischen Eigenschaften injicirten, das sich von dem Placentarpresssaft F. 5 eben nur dadurch unterschied, dass die Zottenpartikel viel feiner und kleiner waren. Nach seiner chemischen Zusammensetzung hätte es also genau ebenso, wie das gröbere Material Gerinnungen machen können.

Das gleiche Verhalten beobachteten wir aber auch bei den Versuchen mit Argilla d. h. nach Injection der stärkeren Concentration sahen wir Gerinnungen und Tod der Thiere, nach Injection der schwächeren Concentration nicht.

Deshalb glauben wir den Tod der Thiere nicht ausschliesslich auf die Blutgerinnung als Folge der chemischen Wirkung beziehen zu sollen, sondern wir möchten darauf hinweisen, dass für den Tod und den schnellen Tod der Thiere auch die Gefässverstopfungen nicht unwesentlich in Betracht kommen. Werden durch das gröbere Material — wie wir das für die Zottenrümmen mikroskopisch gezeigt haben — mehrere grössere Arterienstämmchen in den Lungen zugleich verlegt, so sind die durch sie versorgten Lungenbezirke für die Athmung plötzlich ausgeschaltet. Wir haben es also hier mit einer directen mechanischen Folge der Fremdkörpereinbringung zu thun.

1) Archiv für Physiologie. 1888 und Die Gerinnung des Blutes. Uebersetzt von Frey. 1891.

2) Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie. Leipzig 1893.

Hiermit steht nicht im Widerspruch, sondern ist recht wohl damit in Einklang zu bringen, dass die Thiere nach Einbringen des feineren Materials nicht verendeten. Es werden dadurch offenbar nicht grössere Gefässe verstopft und nicht gleich ganze Lungenläppchen ausser Function gesetzt, sondern nur feine Capillaren und Alveolen betroffen, Schädigungen zu geringfügig, als dass danach der Tod der Thiere eintrete.

Diese doppelte Wirkung der Fremdkörper also, Erzeugung von Gerinnungen und Gefässverstopfungen, halten wir nach unseren Versuchen für das Todbringende. Ob dabei mehr Gewicht zu legen sei auf die Gerinnungen oder die Gefässverstopfungen, ist nicht so wichtig gegenüber dem, dass wir auch hier nicht zugeben können, dass Freund den Beweis erbracht habe, als sei die Todesursache ein Plasmagift.

Die Resistenzerhöhung nach kleinen Dosen anlangend, auf die allerdings die Autoren selbst keinen zu grossen Werth legen, ist zu sagen, dass dieselbe eine irrthümliche Beobachtung ist. Nach meinen Versuchen schwankt die Zeit von der Injection an bis zum Tode des Thieres zwischen 2—8 Minuten, trotzdem die Grösse der einzelnen Placentarpartikelchen überall als gleich angenommen werden kann. Es liegt das daran, dass man nicht in der Hand hat, in jede Spritze immer dieselbe Menge der Zahl nach aufzusaugen. Wenn also ein Thier, das erst eine geringere Dosis erhalten hat, auf die für ein anderes Thier tödtliche Dosis nicht ebenso prompt verendet, so kann daraus noch nicht auf eine Resistenzerhöhung geschlossen werden. Es liegt das innerhalb der Fehlergrenzen. Ferner wird der Tod in den Fällen etwas schneller eintreten, wo die verstopfenden Massen gleichzeitig mehrere grössere Arterienstämmchen vollständig verlegen gegenüber da, wo die Verstopfung nicht gleichzeitig, nicht sofort vollständig und nicht so multipel erfolgt. Ganz besonders sind aber ausserdem beweisend gegen die Annahme einer Resistenzerhöhung die Versuche mit Argilla, die ja nach der Versuchsanordnung analog verliefen wie die mit Placentartrümmern, weil gegen Argilla kein Antikörper gebildet werden kann.

Es ist noch auf die Versuche Freund's einzugehen, die er mit Presssäften anderer thierischer Organe machte. „Die Presssäfte drüsiger Organe (Leber, Milz, Pankreas, Niere) zeigten bei intravenöser Application analoge Giftwirkung wie die Placenta, dagegen verhielten sich nur die Presssäfte nichtdrüsiger Organe (Muskel,

Gehirn) indifferent“, sagt er in seinem Autoreferat. Und weiter: „In den vorliegenden Versuchen handelt es sich um die Wirkung eines Plasmagiftes, welches jede Drüse, nicht nur die Placenta etc. enthält“.

Ich habe diese Versuche aus Mangel an Thiermaterial nicht anstellen können. Trotzdem erlaube ich mir daran Kritik zu üben, weil ich fest überzeugt bin, dass man mit den Presssäften aller dieser Organe dieselben Resultate erhält, wie mit der Placenta, wenn man nur genau die Concentration beobachtet. Es ist nun ohne Weiteres einleuchtend, dass das Gehirn bei der gleichen Vorbereitung zum Versuche einen viel feineren Brei giebt als z. B. die consistentere Niere. Ich habe oben genau erwähnt, wie sehr man bedacht sein muss, die grösseren Gefässstämme aus dem Brei herauszulesen, sonst erhält man überhaupt keinen homogenen Gewebsbrei. Ich lege deshalb keinen grossen Werth auf die Nachgrüfung dieser Versuche.

Wundern muss man sich aber, dass Freund aus diesen Versuchen schliesst: Nicht nur die Placenta, sondern jede Drüse überhaupt enthält ein Plasmagift. Meiner Ansicht nach liegt es näher zu sagen: Wenn die Injection von Aufschwemmungen nicht nur der Placenta, sondern auch anderer Drüsen (anderer, weil auch die Placenta als solche aufgefasst wird) den Tod der Thiere auf gleiche Weise herbeiführt, so ist diese Wirkung eben nicht für die Placenta specifisch. Diese Schlussfolgerung sagt zwar weit weniger als die von Freund, dafür ist sie aber unumstösslich, während die Verallgemeinerung der Annahme eines Plasmagiftes in Drüsen anfechtbar ist durch Gegenüberstellung der Argillaversuche. Gegen diese Verallgemeinerung Verwahrung einzulegen, war mir bei Besprechung dieser Versuche Freund's die Hauptsache.

Endlich ist noch ein Versuch mit Kaninchenplacenten zu erwähnen. Ich injicirte eine Aufschwemmung in Feinheit 6 einem Kaninchen in die Ohrvene und zwar 3 Spritzen. Das Kaninchen starb nicht. Leider waren unter dem Thierbestand nicht mehrere trüchtige Kaninchen, dass ich den Versuch hätte wiederholen können. Der Versuch erlaubt aber zu sagen, dass es nicht allgemeine Giltigkeit hat, wenn Freund behauptet: „Auch Kaninchenplacenten waren Kaninchen gegenüber im Extract toxisch“.

Ziehe ich das Facit meiner Untersuchungen, so sind besonders zwei Punkte als wesentlich hervorzuheben.

1. Es hängt von der Concentration des Injections-

materials ab, in welcher Zeit das injicirte Thier verendet und ob es überhaupt verendet oder nicht, ganz unabhängig von der organischen oder anorganischen Natur des Injicirten. Die Zeit, in der der Tod eintritt, schwankt je nach Feinheit und Anzahl der injicirten corpusculären Elemente. Je gröber und zahlreicher dieselben in der Flüssigkeitseinheit, desto schneller verendet das Thier, je kleiner und spärlicher dieselben, desto grössere Aussichten hat das Thier leben zu bleiben.

2. Man kann durch intravenöse Injection von anorganischem Material bei Kaninchen dieselben klinischen Erscheinungen und pathologisch-anatomischen Veränderungen hervorbringen, wie mit den organischen Placentarzottentrümmern.

Es fällt damit der Beweis, dass der Tod der Thiere nach intravenöser Injection von Placentaraufschwemmungen bedingt sei durch ein Zellgift, durch ein Endotoxin (Weichardt, Piltz) oder durch ein Plasmagift (Freund).

Alle Schlussfolgerungen, die die Autoren auf Grund dieser Annahmen gezogen haben, hängen in der Luft, sind unbewiesen, so die Behauptungen, Placentarpresssäfte durch Filtriren entgiften und bei den Thieren durch Injiciren kleiner Dosen eine Resistenz-erhöhung herbeiführen zu können. Ganz besonders aber ist als unbewiesen zurückzuweisen die von Weichardt und Piltz auf Grund ihrer Versuche aufgestellte Theorie, dass die Eklampsie veranlasst werde durch toxische Substanzen, die durch Cytolyse in die Blutbahn gelangender Placentarbestandtheile gebildet werden bei Frauen, in deren Blute antiendotoxische oder hemmende Bestandtheile in genügender Menge nicht vorhanden sind.

Freund, Weichardt und Piltz haben bei ihren Experimenten eine Folge der Zottenaufnahme nur wenig oder gar nicht berücksichtigt, auf die Veit¹⁾ besonderen Wert legte, die Albuminurie.

Veit fand Eiweiss im Harn von Kaninchen, denen menschliche Placenta oder Placenta von Kaninchen in die Bauchhöhle gebracht worden war. Zur Technik dieser Experimente betont er, dass die Placenta fein zertheilt und möglichst blutleer sein müsse, letzteres hauptsächlich bei menschlicher Placenta, um Hämolyse auszu-

1) Veit, Ueber Albuminurie in der Schwangerschaft. Berl. klin. Wochenschrift. 1902. 22 u. 23.

schliessen. Grössere Stücke unzertheilt in die Bauchhöhle eingebracht, ergeben nicht jedesmal Albuminurie. Bei subcutaner Application finde bei Kaninchen die Resorption grösserer Flüssigkeitsmengen zu langsam statt, es sei deshalb die intraperitoneale vorzuziehen.

Die Asepsis sei bei den Experimenten gut durchzuführen. Die eingebrachte Placentarmenge sei wechselnd gewesen, bei grossen Dosen seien aber die Thiere verendet. Der Urin wurde bei männlichen Thieren durch Katheter genommen, bei weiblichen von der Bauchhöhle aus direct aus der Blase entnommen. Er wurde stets filtrirt und mit verschiedenen Proben auf Eiweiss untersucht; am sichersten sei die Probe von Heynsius.

Was Veit über den Harnbefund und über die Deutung der Albuminurie mittheilt, lassen wir am besten wörtlich folgen:

„Das Eiweiss wurde stets nur in geringen Mengen gefunden und zwar meist erst 40—48 Stunden nach dem Einbringen der Placenta; dann verschwand es bald wieder.

Die Deutung der Albuminurie unterliegt, wenn wir die Analogie mit der Immunitätslehre ziehen, keinen Schwierigkeiten. Es handelt sich um eine toxische Form; das Gift entsteht dabei allerdings nicht so durch den Fötus, wie die frühere Lehre der Auto-intoxication es wollte; so gut wie der Erythrocyt des Menschen ein Gift für das Kaninchen ist, wogegen ein Antitoxin, das Hämolyisin, gebildet wird, so gut sind auch die Zellen der Zottenperipherie ein Gift. Das Eiweiss der letzteren oder besser ein Eiweisstheil verbindet sich mit einer Seitenkette der Erythrocyten, darin finde ich die Grundlage der Giftwirkung. Wir haben uns davon überzeugt, dass diese Giftwirkung nicht spezifisch placentar ist; wenn man ein Stück menschlicher Nabelschnur oder einen Muskel des Meerschweinchens in die Peritonealhöhle eines Kaninchens bringt, so entsteht auch Albuminurie.

Das Eiweiss des Muskels oder der Nabelschnur oder der Placenta wirkt chemisch auf das Eiweiss der Erythrocyten und schädigt sie; damit erhalten wir den Begriff der Vergiftung.“

Ferner: „Die Ausscheidung der Verbindung der Zellen der Zottenperipherie mit den Erythrocyten bezw. der Verbindung der Bestandtheile derselben, die chemisch miteinander verwandt sind, stellt einen pathologischen Reiz für die Niere dar und damit ist die Albuminurie verständlich. — Die Seitenkettentheorie von Ehrlich, die uns zur Anstellung der Versuche veranlasste, giebt uns die beste Erklärung dieser von uns nicht erwarteten, aber

regelmässig gefundenen Erscheinung. Dass die toxische Substanz sich nicht im Serum befindet, haben wir experimentell zeigen können; weder das Serum künstlich albuminurischer Thiere, noch das Serum eklamptischer Frauen subcutan eingespritzt, war im Stande, das Versuchsthier zu schädigen; es trat auch keine Albuminurie auf.

Genauerer über die toxische Substanz wissen wir damit noch nicht; ein Eiweiss ist es, das sich in den Zellen der Eiperipherie befindet und das mit einem Eiweiss der Erythrocyten eine chemische Affinität hat.

Und weiter: So sind wir also vorläufig nur dahin gekommen, festzustellen, dass Albuminurie beim Kaninchen durch Einbringen gewisser Mengen von Placenten in die Bauchhöhle entsteht; wir führen sie auf Giftwirkung zurück und sind von der Existenz eines Antitoxins überzeugt.

Das Gift kennen wir nicht, nur seine Herkunft, denn diese verlegen wir in die Zellen der Eiperipherie, und eine seiner Wirkungen: Diese erblicken wir in der Albuminurie.“

Eine Stütze dieser Deutung der Albuminurie sieht Veit in den Untersuchungen seines Schülers Wychgel. Dieser fand Eisen als Hauptbestandtheil des Pigmentes in der Haut von Schwangeren und im Urin Schwangerer jedesmal mehr Eisen als in dem Nichtschwangerer. Wychgel leitete das Eisen von Hämoglobin ab und Veit zieht aus diesen Befunden den Schluss, dass unter dem Einfluss der Aufnahme von Zotten der Eiperipherie ein Cytotoxin sich bilde, dass entweder Eisen enthalte, oder dass in Folge der Bildung dieses Cytotoxins Erythrocyten zerfallen und im Serum Eisen aufgelöst werde oder endlich, dass das im Serum circulirende Cytotoxin hämolytische Eigenschaften für die Erythrocyten habe.

Die darauf vorgenommene Untersuchung des Serums und Blutes von Schwangeren und Gebärenden auf Hämoglobin ergab folgendes:

Im Allgemeinen ist das Serum Schwangerer frei von Hämoglobin, doch konnte zweimal deutlich Hämoglobin bei Schwangeren nahe am Ende der Zeit nachgewiesen werden. Bei Gebärenden fand Veit in 3 Fällen Hämoglobin in dem aus der Fingerbeere gewonnenen Serum, in 2 Fällen hiervon war gleichzeitig Hämoglobin im Serum des retroplacentaren Blutergusses.

Bei gesunden Menschen käme Hämoglobinämie nie vor, sie sei eine Folge der verschiedensten Vergiftungen, so auch der Transfusion einer fremden Blutart. Dieser letzteren Ursache stellte

Lazarus die experimentelle Bildung von Lysinen an die Seite und das sei für Veit die Veranlassung, „das Vorkommen von Hämoglobin im Serum in Verbindung zu bringen mit der Lysinbildung, also mit dem Eintritt von fremden Elementen in's Blut und dafür kommen hier die Zellen der Eiperipherie in erster Linie in Frage.“ Wenn man sich auch nicht den Hergang so vorstellen könne, dass die Hämoglobinämie die regelmässige und dauernde Folge der Zottendeportation sei, so sei keine bessere Erklärung für Veränderungen des Blutserums bekannt, „als die Bindung des Placentarzelleneiweisses an die Seitenketten der Erythrocyten und die Bildung von Antitoxinen in Folge der Aufnahme von fremden Elementen in's Blut.“

Deshalb und auf Grund weiterer Experimente ist Veit geneigt, den Hämoglobingehalt des Serums nicht durch hämolytische Eigenschaften des Cytotoxins zu erklären, sondern dadurch, dass durch Bildung des Cytotoxins Erythrocyten geschädigt werden und so Hämoglobin frei wird.

Die Frage, warum wohl die Hämoglobinämie nur zeitweise vorkomme, beantwortet Veit dahin, dass eine Schädigung des Organismus, eine Ausscheidung von Hämoglobin in's Serum nur dann stattfindet, wenn plötzlich grössere Mengen Placentarzellen eintreten und somit der Immunkörper nicht mehr ausreicht. Dies sei der Fall unter der Geburt, wo durch die Wehen die Placenta mechanisch verschoben werde und Zotten leicht losgerissen würden, und in der Schwangerschaft bei zufälligen Wehen.

Diese Verhältnisse, die Entstehung von Albuminurie und Hämoglobinanämie in Folge Zottendeportation, will nun Veit Anwendung finden lassen auf die Schwangerschaftsnieren. Wir citiren wörtlich:

„Kehren wir aber zu der Frage zurück, ob die Schwangerschaftsnieren Analogien mit der von uns künstlich bewirkten Albuminurie besitzt, so sehen wir, dass durch Zottenaufnahme bei Thieren Albuminurie hervorgerufen werden kann, dass in der Aufnahme der Zellen der Zottenperipherie beim Menschen die beste Erklärung gewisser physiologischer Erscheinungen der Schwangerschaft gefunden werden muss, dass man ferner bei gewissen Arten der Albuminurie Deportation gesehen hat. Der Schluss liegt also nahe, dass bei diesen Arten der Albuminurie — vielleicht auch bei anderen Arten — in der Deportation die Ursache der Albuminurie zu finden ist.

Je mehr physiologische Erscheinungen der Schwangerschaft sich

am einfachsten durch die Zottenaufnahme erklären lassen, desto mehr gewinnt die Annahme der aetiologischen Gleichheit unserer experimentellen Albuminurie und der Schwangerschaftsniere an Sicherheit.“

Wenn ich die Anschauungen Veit's über die Albuminurie in der Schwangerschaft in dieser Ausführlichkeit citire, so bitte ich den Leser um gütige Nachsicht. Zum Verständniss des Folgenden ist es aber unerlässlich, dass man sich dieselben noch einmal vergegenwärtigt.

Veit's Gedankengang ist also folgender: In der Schwangerschaft gelangen Placentarzellen ins mütterliche Blut. Ein Eiweiss derselben ist ein Gift für den mütterlichen Körper (Cytotoxin). Um dieses zu vernichten, bildet der Körper ein Antitoxin (Syncytiolysin). Wird genügend Syncytiolysin gebildet, so bleibt die Mutter gesund. Andernfalls wird sie vergiftet. Die Vergiftung tritt in die Erscheinung in der Albuminurie und Haemoglobinaemie.

Sehen wir zunächst von der Haemoglobinaemie ab, so sind in der Gedankenkette Veit's nur zwei Dinge absolut sicher festgestellt: Das Vorkommen von Placentarelementen im mütterlichen Blut und die Albuminurie während der Schwangerschaft. Der Vorgang der Syncytiolyse mit seinen Folgeerscheinungen ist hypothetisch.

Gewinnen wir bei Experimenten, wie sie Veit vornahm, Anhaltspunkte oder gar Beweise, dass die Albuminurie nicht nur anders erklärt werden kann, sondern auf andere Weise zustande kommt, so muss die Hypothese Veit's fallen.

Ich hatte oben bei den Injectionen von Placentarelementen in die Vene gezeigt, dass die filtrirte Kochsalzlösung, in der die zerkleinerte Placenta ausgewaschen worden war, Eiweiss in deutlichen Mengen enthielt. Etwas von dieser Waschflüssigkeit, die also Eiweiss enthält, findet sich natürlich immer im Placentarbrei. Bringt man solchen Brei in die Bauchhöhle eines Kaninchens, so fragt es sich, was denn mit diesem gelösten Eiweiss wird.

Zur Prüfung dieser Frage wurden zunächst die Experimente Veit's nachgemacht, die dann nach weiterer Fragestellung modificirt werden mussten.

Um Wiederholungen zu vermeiden, seien zunächst einige technische Bemerkungen gestattet.

Die Kaninchen wurden aufgeschnallt, der Bauch wurde in einer Ausdehnung, die man mit 3 Fingern bedecken kann, mit einer krummen Scheere geschoren, diese Stelle dann rasirt und die Haut mit Aether und Sublimat desinficirt. Alle Instrumente wurden peinlichst sterilisirt, die Operationen mit sterilen Gummihandschuhen

ausgeführt. Nach dem Hautschnitt wurden die Wundränder mit Koeberlés an den Saum eines sterilen Schlitttuches angeklemt. Sämmtliche Laparotomien wurden ohne Narkose gemacht.

Die Thiere haben kaum Schmerzempfindung, wenn das Abdomen in der Linea alba eröffnet wird. Nach Eröffnen der Bauchhöhle wurde in dieselbe ein ca. kleinfingerdickes, ausgekochtes Mastdarmspeculum eingeführt und das einzubringende Material entweder mit dem Metallstempel durch das Speculum hineingepresst oder durch Eingiessen in dasselbe in die Bauchhöhle laufen gelassen.

Auf diese Weise gelang es leicht, das Material tief in die Bauchhöhle zu bringen, ohne dass es mit der Wunde in Berührung kam, also ohne dass es selbst verunreinigt wurde, bezw. die Wunde verunreinigte. Ausserdem hat dieses Vorgehen den Vortheil, dass das Peritoneum höchstens in 1 cm Länge eröffnet zu werden braucht.

Die Wunde wurde durch Etagennähte geschlossen, theils durch fortlaufende, theils durch Catgutknopfnäht. Einige Male wurde auch Peritoneum und Musculatur durch eine Tabaksbeutelnaht mit Catgut versorgt.

Stets wurde die Wunde geschützt durch einen sterilen trockenen Gazebindenverband.

Jedes operirte Thier wurde isolirt in einem Eisenkasten mit doppeltem Boden untergebracht so lange, bis die Urinuntersuchungen pro Fall abgeschlossen waren. Der aus den Kästen von selbst ablaufende Urin wurde in Abständen von 3—6 Stunden auf Eiweiss untersucht,* selbstverständlich nachdem er filtrirt worden war und zwar stets mit der Methode von Heynsius und der Salpetersäurekochprobe. Wo diese Proben viel Eiweiss anzeigten, wurde stets Esbach angesetzt.

Nunmehr brauche ich bei der Besprechung der Experimente nur anzugeben, was bei der einzelnen Laparotomie ins Abdomen des Thiers gebracht wurde und wie die Urinuntersuchungen ausfielen. Ich lege Werth darauf, die Letzteren ganz ausführlich zu bringen und dabei noch andere Notizen einzuflechten, damit bei Nachprüfungen genaue Vergleiche gezogen werden können.

I. Versuchsklasse.

Es wird in die Bauchhöhle gebracht a) Placentarbrei.

b) Zellfreies Filtrat.

Versuch a: 15 g steril zubereiteter Placentarbrei von der Feinheit 6 (cf. oben).

Befund nach der Operation:

Zeit der Untersuchung	? Std. nach der vorherigen	Urinmenge	Eiweissverhältnisse	Bemerkungen
1. Tag	11 (p. op.)	ccm 20	deutliche reichl. Flocken 1/7 Vol.	Temp. normal, Thier frisst wenig Thier frisst nicht
	8	—	—	" " "
	6	—	—	" " "
2. Tag	8	—	—	kein Fieber
	6	40	deutliche Trübung, kein Flockenausfall	Thier frisst
	6	—	—	kein Fieber
	5	40	schwache Opalescenz	" "
3. Tag	7	—	—	" "
	6	40	kein Alb.	Thier frisst lebhaft
	6	50	" "	kein Fieber
	5	55	" "	" "
4. Tag	7	—	" "	Status idem
	6	60	" "	" "
	6	30	" "	" "
	5	60	" "	" "
5. Tag	7	—	" "	" "
	4	70	" "	" "

Versuch b: In die Bauchhöhle werden gebracht 75 ccm der sterilen physiologischen Kochsalzlösung, die zum Auswaschen des Placentarbreies benutzt wurde. Die Lösung wurde solange durch Doppelfilter filtrirt, bis sie vollständig klar und ohne sichtbare zellige Bestandtheile war. Sie enthielt nach Esbach reichlich 1/4 p.M. Eiweiss.

Befund nach der Operation:

Zeit der Untersuchung	? Std. nach der vorherigen	Urinmenge	Eiweissverhältnisse	Bemerkungen
1. Tag	11 (p. op.)	ccm 85	schwache Trübung, sehr feine Flöckchen	Temp. normal, Thier frisst
	8	55	ganz schwache Trübung	Thier frisst lebhaft
	6	70	kein Alb.	" " "
2. Tag	8	—	—	kein Fieber
	6	90	" "	Status idem
	6	50	" "	" "
	5	40	" "	" "

Zeit der Untersuchung	? Stdn. nach der vorherigen	Urinmenge	Eiweissverhältnisse	Bemerkungen
3. Tag	7	ccm	—	Status idem.
	6	60	kein Alb.	" "
	6	50	" "	" "
	5	45	" "	" "
4. Tag	7	—	—	" "
	6	60	" "	" "
	6	40	" "	" "
	5	70	" "	" "
5. Tag	7	—	—	" "
	4	60	" "	" "

II. Versuchsklasse.

In die Bauchhöhle wird gebracht:

a) reine Kuhmilch 80 ccm

b) verdünnte Kuhmilch 40 ccm

Milch + 40 ccm sterile phys. Na Cl-Lösung.

Die Milch wurde in meiner Anwesenheit eigens zu diesen Versuchen frisch gemolken und alsbald zum Versuch verwendet, nachdem sie durchgeseit und 10 Minuten lang gekocht und darauf abgekühlt war.

Versuch a): 80 ccm reine, frische Kuhmilch.

Befund nach der Operation.

Zeit der Untersuchung	? Stdn. nach der vorherigen	Urinmenge	Eiweissverhältnisse	Bemerkungen
1. Tag	4 (p. op.) 8	ccm	kein Alb. deutliche feine Flocken	Thier frisst nicht
		40 20		kein Fieber Thier frisst nicht
2. Tag	7	—	—	" "
	6	20	starke Trübung	kein Fieber, Thier frisst
	6	—	—	Thier frisst gut
	5	60	deutliche, aber schwächere Trübung	kein Fieber Thier frisst lebhaft
3. Tag	7	—	—	—
	6	30	ganzschwache Opalescenz	Status idem
	6	40	" "	" "
	5	40	kein Alb.	" "
4. Tag	7	—	—	" "
	6	45	" "	" "
	6	60	" "	" "

Versuch b): 40 cem frische Milch + 40 cem sterile physiologische Kochsalzlösung.

Befund nach der Operation:

Zeit der Untersuchung	? Stdn. nach der vorherigen	Urinmenge	Eiweissverhältnisse	Bemerkungen
1. Tag	4 (p. op.) 8	cem 45 2	kein Alb. " "	Thier frisst nicht " " "
2. Tag	7 6	— 40	— deutliche ziemlich reichliche Flocken	kein Fieber Thier frisst
	6 5	40 —	" "	kein Fieber —
3. Tag	7 6 6 5	— 30 45 50	— schwache Trübung kein Alb. " "	" " frisst lebhaft. Status idem " "
4. Tag	7 6 6	— 40 70	— " " " "	— " " " "

III. Versuchsklasse.

Es wird in die Bauchhöhle gebracht:

- a) das Eiweiss eines frischen Hühnereies,
- b) der Eidotter desselben Eies.

Das am Tage vor der Operation gelegte Ei wird mit Seife und Bürste gründlich gereinigt. Um den Eihalt aseptisch aufzufangen, wird die Kalkschale an beiden Eipolen in einer 10 Pfennig grossen Zone mit dem Paquelin gebrannt und dann innerhalb dieser Zonen in das Ei mit dem Paquelin je 1 Loch gedrückt. Das Ausflussloch wird mit steriler Pincette erweitert. Erst lässt man das Eierweiss vollständig in eine sterile Schale abfliessen und dann nach Anritzen der Dotterhaut den Dotter in eine andere Schale. Die Eierweiss- bzw. Dottermenge wird mit steriler phys. Kochsalzlösung auf 80 cem verdünnt.

Versuch a): 38 cem Eierweiss + 42 cem physiolog. NaCl-Lösung.

Befund nach der Operation:

Zeit der Untersuchung	? Stdn. nach der vorherigen	Urinmenge	Eiweissverhältnisse	Bemerkungen
1. Tag	2½ (p.op.)	ccm 65	sehr reichlich Eiweiss Esbach n. 24 Std. 1 p. M.	Thier hat schon gefressen
	8	80	sehr viel Eiweiss E. 1¼ p. M.	kein Fieber
2. Tag	7	—	—	kein Fieber
	3	30	viel Alb. E. 1½ p. M.	frisst sehr lebhaft
	3	60	sehr viel Alb. E. 2 p. M.	" " "
	3	100	etwas weniger E. 1½ p. M.	Status idem
	6	100	viel Alb. E. 1½ p. M.	" "
3. Tag	9	—	—	—
	4	20	wenig Alb. E. ½ p. M.	" "
	5	50	ganz wenig Alb. E. ¼ p. M.	" "
	5	60	kein Alb.	" —
	3	40	" "	" "
4. Tag	7	—	—	—
	6	40	" "	" "
	6	60	" "	" "
	5	50	" "	" "

Versuch b): 20 ccm Eidotter + 60 ccm sterile physiologische Kochsalzlösung.

Befund nach der Operation:

Zeit der Untersuchung	? Stdn. nach der vorherigen	Urinmenge	Eiweissverhältniss	Bemerkungen
1. Tag	2½ (p.op.)	ccm 45	kein Alb.	Thier frisst
	8	100	" "	kein Fieber
2. Tag	7	—	—	—
	3	80	" "	" "
	3	—	" "	" "
	3	70	" "	Thier frisst sehr lebhaft
	6	110	" "	—
3. Tag	9	—	—	kein Fieber
	4	60	" "	Status idem
	5	40	" "	—
	5	60	" "	" "
	3	20	" "	" "
4. Tag	7	—	—	—
	6	80	" "	" "
	6	30	" "	" "
	5	70	" "	" "

Die Versuche der I. und III. Klasse wurden noch einmal wiederholt, die der II. Klasse nicht, weil wir Thiermaterial noch zu weiteren Versuchen brauchten. Die Resultate der wiederholten Versuche entsprechen genau denen der ersten, es kann also deren tabellarische Aufzeichnung füglich unterbleiben.

Welches sind nun diese Resultate? Zunächst ist es wichtig, hervorzuheben, dass keines der laparotomirten Thiere verendete; die Wundheilung verlief stets ungestört. Nie wurde auch nur an einem der Thiere etwas von Krämpfen beobachtet. Diese hätten mir kaum entgehen können, da ich selbst die Urinsecretion täglich regelmässig fast alle 1—2 Stunden controlirte und zwar von morgens 7 Uhr bis nachts 12 Uhr, wo das letzte Mal der vorhandene Urin zur sofortigen Untersuchung geholt wurde. Die Thiere, bei denen die Untersuchungen des Urins abgeschlossen waren, wurden nicht in den Stall zurückgebracht, sondern blieben im Laboratorium. Nie wurde bei diesen Thieren, wie ich während der Vorbereitungen zu den nächsten Operationen oft Stunden lang beobachtet habe, etwas von Krämpfen gesehen. Nie wurde bei den zweimal täglich vorgenommenen analen Messungen Fieber beobachtet.

Einen Schluss auf das Allgemeinbefinden der Thiere zu ziehen, ist wohl nach ihrer Fresslust erlaubt. Die Thiere der I. Klasse frassen 11 Stunden nach der Operation, die der II. nach 15 Stunden, die der III. Klasse bereits 2 Stunden nachher. Man kann also wohl sagen, dass die Thiere nicht gleichmässig auf die Operation reagirten und dass der Einfluss, den sie auf die Thiere ausübte, kein nennenswerth schwerer war.

Auch die Urinmengen waren wechselnd. Abgesehen davon dass einige Thiere vor, während oder gleich nach der Operation noch auf dem Operationstische urinirten, sehen wir eine gewisse Congruenz zwischen der Urinmenge einerseits und der Fresslust der Thiere, aber auch der eingebrachten Flüssigkeitsmenge andererseits. Je mehr Kochsalzlösung in die Bauchhöhle gebracht war und je früher die Thiere frassen, um so lebhafter wurde die Urinsecretion und wir sehen da die grösste Urinabsonderung, wo beides zusammen traf (III. Klasse).

Am meisten interessirt sind wir aber an der Eiweissfrage.

Es bestätigen die Versuche I a) die Angabe Veit's, dass nach Einbringen von Placentarbrei in die Bauchhöhle von Kaninchen Eiweiss im Urin auftritt. Bemerkenswerth sind aber im Gegensatz zu Veit zwei Beobachtungen, nämlich: 1. Es findet sich Eiweiss

im Urin nicht erst 40—48 Stunden nach der Operation, wie Veit angiebt, sondern wie aus Tabelle I a hervorgeht, bereits nach elf Stunden.

2. Die Eiweissausscheidung nimmt mit der Länge der Zeit ab und zwar allmählich. Die Probe war nach 50 Stunden am schwächsten, nach 63 Stunden fand sich kein Eiweiss mehr im Urin. Der schwache Ausfall der Proben nach 50 Stunden deckt sich mit den Befunden Veit's, dass Eiweiss stets nur in geringen Mengen gefunden wurde und bald nach 48 Stunden wieder verschwand. Wenn Veit vor dieser Zeit das stärkere Auftreten von Eiweiss nicht beobachtete, so lag das vielleicht an seiner Methode, sich den Urin bei männlichen Kaninchen durch Katheterisiren, bei weiblichen nach Laparotomie wohl durch Punktion der Blase zu verschaffen. Doch dies nur eine Vermuthung, da Veit nicht angiebt, wie oft er katheterisirte, bzw. wie oft und wie oft vergeblich er weibliche Kaninchen zur Urinentnahme laparotomirte.

Auf das frühe Auftreten von Eiweiss und auf dessen allmähliches Verschwinden müssen wir aber schon jetzt ganz besonders hinweisen, warum, wird sich später herausstellen.

In den Versuchen I b, II a, II b und III a fand sich auch Eiweiss im Urin und zwar sehen wir laut Tabellen sich die Ausscheidung in derselben Weise abspielen wie in Versuch I a.

1. Die Eiweissausscheidung tritt früh auf, nämlich bei Einbringen von

I b) Zellfreier Placentarwaschflüssigkeit (NaCl)	nach 11	Stdn.
II a) Frischer, gekochter unverdünnter Kuhmilch	" 12	"
II b) " " z. Hälfte verdünnt.	" 25	"
III a) Frischem, verdünntem Eierweiss . . .	" 2 ¹ / ₂	"

2. Die Eiweissausscheidung ist Anfangs stärker und nimmt allmählich ab.

Hierbei ist zu bemerken, dass in den Fällen, wo sehr reichlich Eiweiss ausgeschieden wurde, die Ausscheidung nicht sofort maximal einsetzte. Vielmehr nahm die Albuminurie anfangs zu, um dann allmählich geringer zu werden bis zum gänzlichen Verschwinden. Sie verschwand nach Einbringen von

I b) Zellfreier Placentarwaschflüssigkeit (NaCl) .	nach 19	Stdn.
II a) Frischer, gekochter unverdünnter Kuhmilch	" 55	"
II b) " " z. Hälfte verdünnt.	" 49	"
III a) Frischem, verdünntem Eierweiss	" 50	"

Im letzteren Falle ist aus der Tabelle ersichtlich, dass die Eiweissmenge innerhalb der ersten 23 Stunden dauernd zunimmt, um dann allmählich zu fallen.

In dem zweiten mit Hühnereiweiss angestellten Versuche, wo aber nur 20 cem Eierweiss und 60 cem sterile physiologische Kochsalzlösung gegeben wurde, stieg die Eiweissmenge innerhalb 7 Stunden von 1 p. M. auf 2 p. M., fiel dann allmählich und war nach weiteren 27 Stunden gleich 0.

Auf die Zeitabschnitte einzugehen, innerhalb deren in den einzelnen Fällen die Eiweissausscheidung erlosch, hat zunächst keine grosse Bedeutung. Nur das verdient betont zu werden, dass dies in Fall I b bereits innerhalb 19 Stunden geschah. Der Eiweissgehalt der eingebrachten Flüssigkeit betrug nach Esbach nur reichlich $\frac{1}{4}$ p. M. Es ist nur zu leicht begreiflich, dass der Thierkörper diese geringe Eiweissmenge schneller ausscheidet, als so grosse Mengen, wie sie in den Versuchen III a gegeben wurden. Man versteht jetzt auch, dass es unerlässlich ist, allen nach der Operation abgesonderten Urin aufzufangen und methodisch zu untersuchen, wenn man nicht getäuscht werden will, was leicht hätte eintreten können, wenn man innerhalb dieser Zeit von 19 Stunden in Fall I b durch Katheterisiren oder Laparotomie keinen Urin bekommen hätte.

Aber viel wichtiger als dieses und das Hauptresultat dieser letzten Experimente ist die Thatsache, dass hier überhaupt Eiweiss im Urin nachgewiesen werden konnte.

Das Einbringen nicht nur von Placentarbrei, sondern auch von eiweisshaltigen Flüssigkeiten ohne Epithel- und Stromazellen in die Bauchhöhle von Kaninchen, macht Albuminurie, das ist das Hauptergebniss.

In keiner dieser eiweisshaltigen Flüssigkeiten — filtrirte zellfreie Placentarwaschflüssigkeit: Kochsalzlösung; gekochte, frische unverdünnte und verdünnte Kuhmilch; verdünntes Eierweiss vom frischen Hühnerei — sind zellige Bestandtheile, die sich mit dem Syncytium, den Langhans- und Stromazellen der Placentarzotten auch nur im Entferntesten vergleichen liessen. Und dennoch unter ganz den gleichen Applicationsbedingungen ganz der gleiche Eiweissausscheidungsmodus wie nach Einbringen von Placentarbrei!

Veit hält die Albuminurie nach Einbringen von Placentarbrei für toxisch: „Das Eiweiss der Zellen der Zottenperipherie oder besser ein Eiweisstheil derselben verbindet sich mit einer Seitenkette der Erythrocyten, darin finde ich die Grundlage der Gift-

wirkung.“ Und: „Die Ausscheidung der Verbindung der Zellen der Zottenperipherie mit den Erythrocyten bzw. der Verbindung der Bestandtheile derselben, die chemisch miteinander verwandt sind, stellt einen pathologischen Reiz für die Niere dar und damit ist die Albuminurie verständlich.“

Die Ausscheidung der Verbindung irgendwelcher Zellen oder ihrer Bestandtheile mit den Erythrocyten kommt für die Erklärung der Albuminurie nach Einbringen der oben genannten Flüssigkeiten nicht in Frage, da solche Zellen gar nicht in den Flüssigkeiten enthalten sind. Aber es war ja Eiweiss darin und es wäre nach Veit denkbar, dass dieses sich mit den Erythrocyten verbände und so die Nieren schädige, zumal das Eiweiss in den Versuchen I b (Placentalwaschflüssigkeit) zum Theil wenigstens eben aus Zellen der Zotten herstammte.

Dagegen spricht aber die Thatsache, dass die Eiweissausscheidung nach Einbringen von Placentalbrei, also von Zellelementen, nicht länger dauert als nach Einbringen von eiweisshaltigen Flüssigkeiten. Der Placentalbrei wirkt in der Bauchhöhle als Fremdkörper; da die Zotten nicht ohne Weiteres schnell resorbierbar sind, rufen sie eine Reaction hervor, die ihre Einkapselung zur Folge hat. Die zelligen Elemente werden dann erst durch eine locale Hyperleucocytose weggeschafft. Dieser Process ist keinesfalls in zweimal 24 Stunden beendet. Weit über diese Zeit hinaus kommt das Eiweiss der Erythrocyten mit dem langsam resorbirten fremden Eiweiss der Zottenzellen in Berührung. Weit über die Zeit von 50 Stunden hinaus müssten die Nieren dauernd geschädigt werden. Es müsste also die Albuminurie viel länger dauern, ja sie müsste noch anhalten, wenn schon keine Resorption der Zellen mehr stattfindet und zwar solange, bis die geschädigten Nieren wieder hergestellt sind. Aber nicht nur das. Vielmehr müsste die Albuminurie dauernd zunehmen, solange die noch statthabende Resorption von Zotteneiweiss und die Ausscheidung der Verbindung dessen mit dem Erythrocyteneiweiss der Nieren immer erneute Schädigungen brächte. Beides war aber nicht der Fall. Wir haben gesehen, dass die Eiweissausscheidung in der verhältnissmässig kurzen Zeit von 50 Stunden nach der Operation erlosch, in der also die gesammte Zotteneiweissmenge von 15 g nicht resorbirt sein konnte. Ferner nahm die ausgeschiedene Eiweissmenge alsbald allmählich ab.

Auch in den Versuchen III a, wo also 38 und 20 ccm Eier-

weiss einverleibt wurden, hätte eine viel länger dauernde Albuminurie beobachtet werden müssen im Vergleich zu den anderen Versuchen mit Milch und Placentarwaschflüssigkeit. Wenn zwischen dem Versuche III a und I b ein Zeitunterschied von 31 Stunden besteht, so kann das hier nicht in's Gewicht fallen, wenn man bedenkt, dass dort 38 ccm Eierweiss, hier aber eine Flüssigkeit gegeben wurde, die nur $\frac{1}{4}$ p. M. Eiweiss enthielt.

In den Versuchen III a mit Eierweiss haben wir nun allerdings Anfangs ein Zunehmen der ausgeschiedenen Eiweissmenge beobachtet. Der Höhepunkt war aber im 1. Falle nach 30 Stunden, im zweiten bereits nach 7 Stunden erreicht. Im Ganzen brauchte das Thier im letzteren Falle 34 Stunden, um 20 ccm Eierweiss auszuschcheiden, während in II b 49 Stunden nöthig waren, um das Eierweiss von 40 ccm Milch auszuschcheiden. In 40 ccm Milch sind aber doch zweifellos geringere Eiweissmengen enthalten, als in 20 ccm Eierweiss oder gar in 38 ccm Eierweiss, das auch schon in 50 Stunden keine Albuminurie mehr verursachte.

Nach Esbach wurde die Eiweissmenge nur in den Fällen III a gemessen, weil sie in den anderen zu gering war. Hier kann der Ablauf der Eiweissausscheidung nicht zahlenmässig angegeben werden. Es ist möglich, dass auch hier die Eiweissabsonderung nicht gleich maximal einsetzte.

Jedenfalls aber haben wir oben gesehen, dass die Steigerung nur ganz kurze Zeit dauert, um dann wie in den anderen Fällen allmählich abzufallen. Vor allem sahen wir, wenn wir von dem extremen Fall I b absehen, die Albuminurie in allen übrigen Fällen ungefähr gleich lange dauern. Ich meine also, es lassen sich keine Anhaltspunkte dafür finden, dass die Nieren des Thieres in den Fällen besonders stark geschädigt worden wären, wo bedeutend grössere Eiweissmengen auszuschcheiden waren und ausgeschieden wurden als in den anderen. Deshalb, glaube ich, ist die Annahme nicht haltbar, dass etwa das in den Flüssigkeiten enthaltene Eiweiss sich mit dem der Erythrocyten verbunden habe und dass etwa die Ausscheidung dieser Verbindung einen „pathologischen Reiz für die Niere“ dargestellt habe.

Weit klarer scheint mir das aber aus folgenden Versuchen hervorzugehen. Bisher wurde nach dem Vorgange Veit's, dem ich zu folgen hatte, das Material in die Bauchhöhle der Thiere gebracht. Bei den intravenösen Injectionen hatten wir aber gesehen, dass man ganz fein zertheilten Placentarpresssaft intravenös in-

jiciren kann, ohne dass die Thiere sterben. Soll die Ansicht Veit's richtig sein, so war bei intravenöser Application von Zotten ein um so stärkere Albuminurie zu erwarten, als die Einwirkung der Zottentheile bezw. ihrer Eiweisse auf die Erythrocyten eine viel direktere ist als bei intraperitonealer Application.

Ich stellte mir wie bei den früher mitgetheilten Versuchen von einer steril aufgefangenen Placenta unter allen aseptischen Cautelen einen Presssaft von Feinheit 6 dar. Die letzte Waschflüssigkeit (sterile physiologische Kochsalzlösung) filtrirte ich, bis im Filtrat keine Zellelemente mehr sichtbar waren. Das Filtrat wurde auf Eiweiss untersucht, der sofort angesetzte Esbach zeigte nach 24 Stunden ca. $\frac{1}{4}$ p. M. an.

Dem 1. Thiere injicirte ich intravenös 6 ccm des Placentarpresssaftes Feinheit 6, dem 2. Thiere 20 ccm der filtrirten Waschflüssigkeit, ebenfalls intravenös.

Die 6 Spritzen Placentarpresssaft wurden mit grösster Vorsicht gegeben, so zwar, dass jeder folgende Kubikcentimeter 5 Minuten nach dem vorhergehenden injicirt wurde. Auf diese Weise vertrug das Thier die Injectionen anstandslos. Es zeigte dabei oder danach nicht die geringste Unruhe, es war nicht das Schnaufen zu beobachten, wie es oben beschrieben wurde. Beide Thiere frassen sofort nach der Injection ganz lebhaft.

Jedes wurde isolirt in einen Käfig mit doppeltem Boden gebracht, aus dem der Urin von selbst abfloss.

Die Untersuchung des 1. Urins 4 Stunden nach der Injection ergab bei dem 1. Thiere (Presssaft) nach Heynsius eine fragliche Opalescenz, keinen Flockenausfall; nach der Salpetersäurekochprobe blieb der Urin vollkommen klar. Die Urinmenge betrug 50 ccm. Im Urin (40 ccm) des 2. Thieres (Filtrat) aber war nach beiden Proben Eiweiss in deutlichen Flocken vorhanden, wenn auch in geringen Mengen.

Nach weiteren 4 Stunden hatte das 1. Thier 40 ccm, das zweite 60 ccm Urin.

Im Urin des 1. Thieres konnte keine Spur von Trübung nachgewiesen werden, während in dem des 2. Thieres noch spärliche Spuren Eiweiss in feinen Flöckchen ausfielen.

Sechs Stunden später betrugen die Urinmengen 70 und 80 ccm. Bei beiden Thieren war kein Eiweiss mehr nachweisbar.

Jedes dieser Experimente wurde noch einmal wiederholt mit demselben Resultat, d. h. es war im Urin des Thieres, das die

filtrirte Waschflüssigkeit erhalten hatte, deutlich Eiweiss vorhanden, während nach Injection von Placentarpresssaft nur eine zweifelhafte Trübung gefunden wurde.

Bei der Deutung der Verschiedenheit dieser Urinbefunde ist hervorzuheben, dass das 2. Thier immer reichlich das Dreifache an Flüssigkeit injicirt erhielt, wie das erste, dass dieses aber dafür Placentarbestandtheile in einer Menge erhielt, die ungefähr $\frac{1}{2}$ ccm ausmachte, also den 12. Theil des injicirten Quantums. Diesen Procentsatz ($8\frac{1}{3}$ pCt.) an Zellmaterial müssen wir als hoch bezeichnen, da er doch in dem Filtrat, das dem 2. Thiere gegeben wurde, gleich 0 war.

Wenn trotzdem die ersten Thiere nach Injection des Placentarpresssaftes nicht nur keine stärkere, sondern vielmehr eine erheblich schwächere, ja fragliche Albuminurie zeigten, gegenüber den zweiten Thieren, die eine nachweislich eiweisshaltige Flüssigkeit in dreifacher Menge eingespritzt bekamen, so beweisen diese Experimente doch wohl unzweideutig, dass die Albuminurie nicht abhängig war von der Anwesenheit von Zottenzellen im injicirten Material. Denn da, wo die Albuminurie nach Veit hätte erwartet werden müssen, war sie fraglich oder wenigstens ganz gering und da, wo gar keine makroskopisch sichtbaren Zottenbestandtheile in der Injectionsflüssigkeit waren, war die Albuminurie ganz deutlich. Diese Injectionsflüssigkeit war aber nun ja dieselbe wie jene, in der die Zottenpartikel suspendirt waren und es ist auffällig, dass da nicht auch die ersten Thiere eine stärkere Albuminurie zeigten. Das erklärt sich aber wohl damit, dass, wie schon betont wurde, die ersten Thiere nur $5\frac{1}{2}$ ccm eiweisshaltiger Flüssigkeit bekamen, die zweiten aber 20. Dort wurde also nur ca. der 4. Theil von der Eiweissmenge wie hier injicirt und es mag sein, dass für diesen Bruchtheil die Eiweissfällungsmethoden nicht mehr ausreichten.

Schliesslich habe ich noch zwei Versuche zu erwähnen, die mit Argilla angestellt wurden.

Zweimal 5 g Argilla wurden erst eine Stunde lang bei 250° trocken sterilisirt und dann noch eine Stunde lang gekocht, sodass alles Wasser verdunstet war. Der Argillarückstand wurde mit je 40 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Diese Aufschwemmung wurde 2 Kaninchen in die Bauchhöhle gegossen. Technik der Laparotomie wie oben.

Auf diesen Eingriff reagirten die Thiere sehr stark. Sie sassen

regungslos im Käfig und frassen in den ersten 3 Tagen überhaupt nichts. Die Urinmenge war bedeutend herabgesetzt, sie betrug höchstens 50 ccm pro die, an manchen Tagen nur 10 ccm. Dafür war der Kot breiig. Die Temperatur war vom 2. Tage an 38°. Im Urin zeigte sich aber niemals Eiweiss. Das eine Thier frass vom 4. Tage an wenig, es wurde etwas lebhafter. Das andere aber erholte sich überhaupt nicht, frass nur ganz wenig und magerte immer mehr ab. Ohne jemals Krämpfe oder Albuminurie gehabt zu haben, verendete es am 5. Tage nach der Operation. Bei der Section ergab sich folgendes: Laparotomiewunde aussen vollständig trocken, Peritoneum parietale überall glatt und spiegelnd, nirgends, auch an der Nahtstelle nicht, mit Därmen verwachsen. Die Serosa des Magens und des grössten Theiles des Dünndarmes vollkommen glatt und spiegelnd. Auf den Darmschlingen der Unterbauchgegend lag eine dicke, graue, griselige, eingetrocknete Masse, genau wie eingetrockneter Cement aussehend, etwas knirschend. Sie liess sich leicht von den Darmschlingen abheben, dabei sah man darunter das Peritoneum nicht injicirt, wie überhaupt nirgends eine Injection zu sehen war. Im Bereiche der Auflagerungen waren aber die Därme gebläht und miteinander leicht verklebt. Ganz geringe, ebensolche graue Auflagerungen fanden sich auf der Vorderfläche der Leber. Die Argillaaufschwemmung ist offenbar durch die Darmperistaltik dahin geflossen. Nirgends in der Bauchhöhle fand sich eine Flüssigkeitsansammlung, nirgends eine Spur von Eiter. In den Pleurahöhlen kein Erguss. Sämmtliche Eingeweide sonst normal.

Nach diesem Befund ist septische Peritonitis ausgeschlossen. Wohl aber hatten die eingetrockneten Argillamassen eine Verklebung der betreffenden Darmschlingen herbeigeführt auf aseptische Weise. Verhinderung der Darmperistaltik und vielleicht auch Darmabknickung waren die Folgen, die neben der Inanition zum Tode führten.

Das zweite Thier ist noch am Leben, es frisst gut. Im Urin wurde nie Eiweiss gefunden. Möglich, dass bei diesem die Argillamasse sich mehr in der Tiefe, etwa im Becken angesammelt hat und dadurch der Darm nicht oder nur wenig in Mitleidenschaft gezogen wurde.

Fassen wir die Resultate aller Versuche zusammen, bei denen es uns auf die Untersuchung des Urins auf Albuminurie ankam, so ist folgendes zu sagen:

1. Albuminurie bei Kaninchen entsteht sowohl nach

intraperitonealer, als auch nach intravenöser Application von eiweisshaltigen Substanzen.

Solche Substanzen sind:

Aufschwemmungen von Placentarbrei.

Aufschwemmungen von Eierweiss.

Unverdünnte und verdünnte gekochte Kuhmilch.

Filtrirte zellfreie physiologische Kochsalzlösung, in der der Placentarbrei ausgewaschen worden war.

II. Albuminurie bei Kaninchen entsteht nicht nach intraperitonealer Application nicht eiweisshaltiger, anorganischer Substanz (Argilla).

III. Nach intraperitonealer und intravenöser Application von Placentarpresssaft ist die Albuminurie nicht stärker als nach Einbringen von eiweisshaltigen Flüssigkeiten, die frei sind von Zellbestandtheilen, auch wenn der Eiweissgehalt der Flüssigkeiten nur gering ist.

IV. Nach intraperitonealer Application von Placentarpressluft dauert die Albuminurie im Allgemeinen nicht länger als nach Einbringen der eiweisshaltigen Flüssigkeiten, ungeachtet eines grösseren oder geringeren Eiweissgehaltes derselben unter sich.

V. Die Albuminurie bei Kaninchen nach Application von Placentarpresssaft tritt auf unabhängig von dem Gehalte an Placentarzottenzellen.

Diese 5 Punkte sind experimentell erhärtete Thatsachen. Wie schon oben ausgeführt wurde, sprechen die Versuche gegen die Ansicht Veit's, dass das eingebrachte Eiweiss das der Erythrocyten schädige und die Ausscheidung der Verbindung beider einen pathologischen Reiz für die Niere bedeute.

Da fragt es sich nun, wie denn das Zustandekommen der Albuminurie bei diesen Experimenten zu erklären sei.

Es ist bereits darauf hingewiesen worden, dass mit dem Placentarbrei stets eine gewisse Menge der Waschflüssigkeit einverleibt werden müsse. Es ist gezeigt worden, dass die Waschflüssigkeit filtrirt deutlich Eiweiss enthält und dass nach Application derselben Albuminurie auftritt genau wie nach Einverleibung von Milch und Eierweiss. Nach Analogie der Versuche mit den zellfreien, eiweisshaltigen Flüssigkeiten ist die Erklärung so zu geben, dass Albuminurie nach Einverleibung von Placentarbrei deswegen entsteht, weil in der miteingebrachten Waschflüssigkeit Eiweiss enthalten ist und

dieses mit jener resorbirt und ausgeschieden wird. Mit dieser Erklärung steht im Einklange, dass die Albuminurie nach Application von Placentarpresssaft nicht stärker ist und nicht länger dauert als nach Einbringen zellfreier, eiweisshaltiger Flüssigkeiten (Punkt III. und IV).

Könnte nun aber dieses Eiweiss nicht vom Thierkörper resorbirt und assimilirt werden und die Albuminurie nicht doch auf andere Weise zu Stande kommen? Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir die physiologische Chemie heranziehen, die uns am besten über das Schicksal der Eiweisskörper im thierischen Organismus belehrt.

Der weiteren Betrachtung stellen wir zweckmässigerweise eine Eintheilung der Eiweisskörper voran. Man unterscheidet nach Cohnheim¹⁾:

I. Eigentliche Eiweisskörper.

1. Albumine: Serum-, Eier-, Lactalbumin.
2. Globuline: Serum-, Eier-, Lacto-, Zell-, Pflanzenglobulin.
3. Gerinnende Eiweisse: Fibrinogen, Myosin, Myogen, Kleberprotein.
4. Nueleoalbumine: Casein, Vitellin, Nucleoalbumine des Zellprotoplasma etc.

II. Umwandlungsproducte.

1. Denaturirtes Eiweiss, Acidalbumine = Syntonin und Alcalalbuminate.
2. Albumosen und Peptone.

III. Proteide.

1. Nucleoproteide: Verbindungen von Eiweiss mit Nucleinsäure.
2. Haemoglobine.
3. Glycoproteide.

IV. Albuminoide

Collagen, Keratin, Elastin etc.

Für unsere Experimente kommt nur ein kleiner Theil der hier aufgezählten Eiweisskörper in Betracht; die Uebersicht dürfte aber das Verständniss sehr erleichtern und ausserdem thunlichste Kürze gestatten.

1) Cohnheim, Chemie der Eiweisskörper in Roscoe-Schorlemmer's „Ausführl. Lehrbuch der Chemie. Bd. IX“.

Eiweisskörper gelangen in den Thierkörper naturgemäss nur mit der Nahrung. Sie unterliegen hier der Einwirkung von Verdauungssäften, die sie zur Resorption meist erst vorbereiten müssen. Direct assimilirbare Eiweissstoffe werden als solche oder nach Einwirkung von Säuren als Acidalbumine in Lösung gebracht. Nicht unmittelbar resorbirbare Eiweisssubstanzen dagegen müssen erst umgewandelt werden, dass aus ihnen resorbirbare entstehen. Ein gewisser Theil von Eiweissstoffen wird in Albumosen und Peptone gespalten, weil diese schneller resorbirbar sind als einfach gelöste.

An der Riesenarbeit, die Eiweisskörper aus ihren verschiedensten Formen, aus ihren vielfachen Verbindungen z. B. mit anorganischen Substanzen in den assimilirbaren Zustand zu bringen, betheiligen sich die Säfte der Mundhöhle, des Magens, des Dünndarms, der Galle bezw. Leber, des Pankreas. Ist durch diese die Spaltung der Eiweisskörper in die einfachste Form glücklich zu Stande gekommen, so ist es damit noch lange nicht gethan. Vieles ist unbrauchbar für den Körper, resorbirt wäre manches Gute in der gespaltenen Form schädlich für den Organismus, es muss erst durch neue chemische Processe synthetisirt werden zu anderen Verbindungen. Cohnheim schreibt: „Offenbar werden alle Eiweisse bei der Resorption in Serumalbumin und Serumglobulin umgewandelt und aus ihnen machen die Zellen wiederum alle die zahllosen, complicirten und hochdifferencirten Eiweisse, die wir im thierischen Organismus wieder finden. Ob die Serumalbumine einzelner Thierarten identisch sind oder verschiedene, wenn auch verwandte Körper darstellen, ist nicht bekannt.“

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, des Tieferen auf den Chemismus der Eiweissverdauung einzugehen, der selbst den Fachmännern in vielen wichtigen Punkten noch unklar ist. Es genügt der Hinweis, dass dabei ein ungeheurer Apparat vom thierischen Organismus in Bewegung gesetzt wird. Wenn das aber das einzig Natürliche und Rationelle für den Thierkörper ist, dass ihm zugeführte Eiweisskörper diesem Chemismus unterworfen werden, so ist schon jetzt bezüglich unserer Experimente zu sagen, dass die dort auf unnatürlichem Wege einverleibten Eiweissstoffe nicht resorbirt wurden, dass sie vielmehr als unresorbirbar wieder ausgeschieden wurden.

Wir müssen aber zusehen, welche Erfahrungen die Physiologen bezüglich der Resorbirbarkeit der in unseren Experimenten in Frage kommenden Eiweissstoffe gemacht haben, wenn sie diese auf un-

natürlichem Wege Thieren applicirten. Es kommen hierbei folgende Eiweisssubstanzen in Betracht:

- Für das Eierweiss: Eialbumin, Eierglobulin,
- „ die Milch: Lactalbumin, Lactoglobulin, Casein,
- „ den Placentarbrei bzw. dessen Waschflüssigkeit: Serumalbumin, Serumglobulin, Blutfarbstoff.

Andere Eiweissstoffe, die nur in geringen Mengen sich in dem genannten Material finden, und deshalb nur wenig untersucht sind, sind der Klarheit halber fortgelassen.

Welches ist zunächst das Schicksal dieser Stoffe, wenn sie in den Verdauungskanal eingeführt werden?

Eialbumin ist der Hauptbestandtheil im Eierweiss und kann unter normalen Verhältnissen nur resorbirt werden nach Denaturirung, also als Syntonin oder Acidalbumin. Das Eierglobulin befindet sich nur zu 0,67 pCt. im Hühnereiweiss: eine nähere Angabe wie beim Eialbumin habe ich nicht gefunden, kommt wohl auch nicht schwerwiegend in Betracht.

Der Hauptbestandtheil der Milch ist das Casein. Damit es resorbirt werden könne, muss es in eine andere Modification, das Paracasein, umgewandelt werden. Das geschieht durch das von der Magenschleimhaut abgesonderte und von Hammarsten¹⁾ entdeckte Labferment. Dabei gerinnt die Milch, es bildet sich Paracaseinkalk oder Käse, und zwar besteht die Gerinnung des Caseins in einer Spaltung, insofern nach erfolgter Ausfällung des Käses noch Molkeneiweiss in Lösung bleibt. Auch der Pancreassaft ruft in der Milch eine Gerinnung hervor. Näher braucht auf diese Verhältnisse nicht eingegangen zu werden, da sie den Physiologen selbst noch Schwierigkeiten machen. Wichtig für uns ist aber, dass das Casein selbst vom Verdauungskanal aus nicht ohne Spaltung resorbirt werden kann. Bezüglich des Lactalbumins und Lactoglobulins gilt dasselbe wie von den entsprechenden Körpern im Hühnerei.

Vom Serumalbumin und Serumglobulin ist bereits gesagt worden, dass in diese alle Eiweisse bei der Resorption gespalten werden und aus ihnen die complicirten Eiweisse synthetisch gemacht werden müssen, die zum Aufbau des Körpers nöthig sind. Der Blutfarbstoff ist als solcher vom Verdauungskanal aus unresorbirbar. Er muss zuvor im Magen gespalten werden, ebenso wie das Casein, und zwar in einen Eiweisskörper, das Globulin, und in einen nicht

1) Lehrbuch der physiologischen Chemie. V. Aufl. 1904.

eiweissartigen Bestandtheil, das Hämatin. Nur das Globin ist resorbirbar, das Hämatin nicht.

In aller Kürze und in ganz groben Zügen haben wir hier gezeigt, dass und welcher Umwandlungen die bei unseren Experimenten in Betracht kommenden Eiweisskörper vor der Resorption bedürfen.

Was aber geschieht, wenn wir Eiweisskörper Thieren appliciren, mit Umgehung der Einwirkung der Verdauungssäfte, das finden wir am besten bei Neumeister¹⁾ geschildert. Dort heisst es wörtlich:

„Die Nieren erfüllen ihre Aufgabe, die Zusammensetzung des Blutes zu überwachen, indem sie alles Fremdartige und Ueber-schüssige ausscheiden, so prompt, dass man zur Prüfung, ob ein Eiweissstoff direct resorbirbar ist, denselben nur in's Blut zu injiciren braucht.

Hierbei haben die bisherigen Untersuchungen ergeben, dass von Proteinsubstanzen nicht direct assimilirbar sind: Das genuine Eialbumin, das Casein, der Blutfarbstoff und ferner nach Untersuchungen von Klug auch das Glutin, da sie bei künstlicher Einführung in die Blutbahn nicht einmal in den geringsten Mengen vertragen werden. Dagegen gelangt, wie bereits erwähnt wurde, denaturirtes Eialbumin, in der Form von Syntonin oder Albuminat, direct in's Blut gespritzt, nicht zur Ausscheidung, sondern wird assimiliert.

Das als Nahrung genossene Eialbumin wird hierdurch erst nach seiner Umformung in Syntonin resorbirbar. Es scheinen unter normalen Verhältnissen die Epithelien der Magenschleimhaut die Fähigkeit zu besitzen, das genuine Eiweiss von der Resorption auszuschliessen, bis seine Denaturirung geschehen ist.

Dagegen hat man beobachtet, dass diese auswählende Function der Darmepithelien Noth leidet, wenn man den Darm mit rohen Hühnereiern überladet. Unter diesen Umständen gelangt nämlich das native Eialbumin auch auf dem natürlichen Wege in die Blutbahn, um in gleicher Weise, wie bei der künstlichen Einspritzung, durch die Nieren schnell entfernt zu werden.“

Ein Commentar zu diesen Ausführungen, die sich ja fast wie eigens zu unseren Versuchen geschrieben lesen, wäre verfehlt, er würde ihre Wirkung nur abschwächen.

1) Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. II. Aufl. S.300.

Nur soviel sei hervorgehoben, dass wir nicht anstehen, das Einbringen von Eiweissstoffen in die Bauchhöhle von Thieren dem Einbringen solcher in's Blut gleichzustellen. Denn wenn bei Ueberladung des Darmes mit rohem Hühnereiweiss der Ueberschuss, der von den unzureichenden Verdauungssäften nicht gespalten wird, unverbraucht durch das Blut geht, und von den Nieren ausgeschieden wird, so ist wohl selbstverständlich, dass im Blute keine Möglichkeit besteht, dieses nicht denaturirte Eiweiss zu spalten. Das nicht denaturirte Eiweiss aber, das von der Bauchhöhle her in's Blut gelangt, hat nicht einmal Gelegenheit gehabt, dem Verdauungsprozess zu unterliegen. Es besteht also gar kein Grund, für dessen Schicksal etwas anderes anzunehmen, als für das Eiweiss, das direct in's Blut injicirt wird oder nicht denaturirt vom Darm her dahinein gelangt.

Was nun die Ausscheidung von Eiweiss durch die Nieren speciell anlangt, so kann dieselbe sowohl durch die Nierenepithelien als auch durch die Glomeruli erfolgen. Soweit es sich um artfremdes Eiweiss handelt, so haben ältere Autoren für Eiereiweiss festgestellt, dass dabei eine Nierenschädigung eintritt, so zwar, dass dieselbe nach intravenöser Application von Eiereiweiss stärker ist als nach subcutaner Injection; man hat das damit erklärt, dass dort die Einwirkung eine directere und intensivere ist als hier. Es sind aber in diesen Untersuchungen die Glomeruli scheint es vernachlässigt worden, meist wird nur von einer Schädigung der Nierenepithelien gesprochen. Andere Autoren behaupten das Gegentheil, indem sie sagen, die Ausscheidung des eingebrachten Eiweisses kann auch ohne Schädigung der Nieren vor sich gehen.

Es verdient hier eine Mittheilung Schmidts¹⁾ über das Verhalten der Niere bei Hämoglobinausscheidung besondere Beachtung. Er injicirte frisches artgleiches Hämoglobin intravenös.

Schmidt fand danach keine Schädigungen der Nierenepithelien oder Glomeruli irgend welcher Art, auch keine Veränderungen am Stroma der Nieren. Beginn und Ende der auftretenden Albuminurie fielen mit denen der Hämoglobinurie zusammen, während Schurig²⁾ und Stadelmann³⁾ bei Application artfremden Hämoglobins die Albuminurie die Hämoglobinurie überdauern sahen. Das letztere

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 91. H. 3.

2) und 3) Citirt nach Schmidt.

Verhalten könnte man wohl als Ausdruck einer Nierenschädigung durch das artfremde Material ansehen.

Wenn aber, wie die Untersuchungen Schmidt's gezeigt haben, schon artgleiches Hämoglobin ausgeschieden und nicht assimiliert wird, so ist das für artfremdes Hämoglobin geradezu selbstverständlich und erst recht für artfremde Eiweissstoffe, die gar nicht einmal dem Blute entstammen, und das ganz gleichgültig, welcher Herkunft sie sind.

Wenn wir in unseren Versuchen, wie auch Veit, statt des intravenösen den intraperitonealen Weg wählten, so macht das gar keinen Unterschied für die Beurteilung, weil auch hier die nicht denaturirten Eiweissstoffe ins Blut gelangen, ohne dem Verdauungsprocess unterworfen werden zu können. Sie werden, einer weiteren Spaltung nicht zugänglich, als etwas Fremdartiges und Ueberschüssiges durch die Nieren ausgeschieden.

Ich habe oben einen längeren Passus aus dem Lehrbuche Neumeister's citirt und es könnte eingewendet werden, dass das darin Ausgeführte vielleicht veraltet sei. Ich höre aber von competentester Seite auf dem Gebiete der physiologischen Chemie, dass auch heute noch in diesen Punkten dieselben Anschauungen herrschen. Ja es wurde mir mitgetheilt, dass dem nichts entgegenstehe, die Versuche mit intraperitonealer Einbringung von Eiweissstoffen denen mit directer Application ins Blut gleichzustellen.

Somit kommen wir auf die oben aufgestellten 5 Punkte zurück und fügen ihnen hinzu:

VI. Die nach intraperitonealer und intravenöser Application von nicht denaturirten Eiweissstoffen bei Kaninchen auftretende Albuminurie ist so zu erklären, dass die nicht in ihre Endproducte spaltbaren Eiweisse als etwas für den Thierkörper Fremdartiges durch die Nieren ausgeschieden werden.

Können wir aber auf diese Weise die Albuminurie erklären, so bedeutet das die Unhaltbarkeit der Ansicht Veit's, dass es zu dem Zustandekommen der Albuminurie einer Schädigung der Erythrocyten und einer Verbindung des schädigenden Zotten- und geschädigten Erythrocyten-Eiweisses bedürfe.

Nach dem jetzigen Stande der physiologischen Wissenschaft ist eine solche Annahme unnöthig und entbehrlich. Unsere Experimente decken sich vollkommen mit dieser Anschauung. In den Versuchen mit Eidotter IIIb), die bisher noch nicht erwähnt

wurden, sahen wir gar keine Albuminurie und zwar deswegen, weil der Eidotter Eiweissstoffe nur in ganz geringen Mengen enthält. Sicher sind diese Spuren, weil nicht denaturirt, auch ausgeschieden worden; wir haben sie nur nicht nachweisen können, weil unsere Methoden dazu nicht ausreichen. In den anderen Versuchen sahen wir aber Albuminurie in einer Stärke, die der jeweiligen Menge an nicht denaturirtem Eiweiss in dem eingebrachten Material entsprach und das ohne Zuthun der Placentarzottenzellen in den Versuchen mit Placentarbrei.

Somit lehnen wir also für das Zustandekommen der Albuminurie in diesen Experimenten die von Veit angenommene ursächliche Bedeutung der Placentarzottenzellen ab. Damit fällt aber aus der Gedankenkette Veit's: Zottendeportation — Syncytiolyse — Albuminurie das Bindeglied zwischen der anatomischen Thatsache und dem klinischen Symptom heraus. Es wird sich also die Veit'sche Hypothese nicht länger mehr halten lassen.

Bisher war immer nur von der experimentell erzeugten Albuminurie die Rede. Veit trägt keine Bedenken, die Verhältnisse vom Thierexperiment auf den Menschen zu übertragen. Schwangerschaftsnephritis und Eklampsie seien dort die Folgen plötzlicher Ueberschwemmung der Schwangeren mit reichlichen Mengen von Placentarzotten, wobei diese nicht schnell genug aufgelöst werden könnten. R. Freund meint sogar auf Grund seiner Versuche sagen zu können: „Da die Placenta die einzige Drüse ist, deren Zellen direct ins mütterliche Blut gelangen können, so kommt einerseits die intravenöse Injection von Placentarpresssaft den natürlichen Verhältnissen gravider Individuen sehr nahe, andererseits ist, soweit man vom Thierversuch auf menschliche Vorgänge schliessen darf, die Gelegenheit zu schweren Intoxicationen durch die Placenta verständlich.“

Wollten wir die Resultate unserer Versuche auf die Frau übertragen, so kämen wir gerade zu einer den Ansichten Veit's und Freund's entgegengesetzten Schlussfolgerung. Denn wir haben gesehen, dass die Thiere fremdartiges Eiweiss anstandslos vertragen und ausscheiden, sowohl bei intraperitonealer als auch bei intravenöser Application. Wir haben auch gesehen, dass die Albuminurie auf einfachere und natürlichere Weise zu Stande kommt und zu erklären ist, als durch Syncytiolyse. Freund gegenüber haben wir bewiesen, dass der Tod der Thiere nach intravenöser Injection von Placentarpresssaft wohl durch mechanische Momente

bedingt ist. Wir wollen hier auch noch einmal hervorheben, dass die Annahme eines Plasmagiftes (Freund) nicht nur durch die intravenösen Argillainjectionen widerlegt ist, sondern auch dadurch, dass 2 Thiere 6 ccm Placentarpresssaft in feinster Vertheilung und 2 Thiere 15 ccm eiweisshaltige, physiologische Kochsalzlösung, mit der der Placentarbei ausgewaschen worden war, intravenös ohne Störung vertrugen, d. h. nur Albuminurie zeigten, aber nicht verendeten. Es ist also ganz klar, dass wir bei einer Uebertragung der Verhältnisse vom Thier zum Menschen einen anderen Standpunkt einnehmen müssten.

Höchstens eins von beiden könnte richtig sein. Wir behaupten aber, keins von beiden wäre richtig, und weisen eine solche Uebertragung vom Thierexperiment auf die Frau energisch überhaupt zurück.

Vergessen wir doch nicht, dass wir in den Experimenten nicht nur mit artfremdem, sondern auch mit nicht denaturirtem Eiweiss arbeiten. Da können doch wohl die Worte Freund's keinen Anspruch auf Anerkennung machen: Die intravenöse Injection von Placentarpresssaft kommt den natürlichen Verhältnissen gravider Individuen sehr nahe. Gerade das Gegentheil ist der Fall.

Vergessen wir weiter nicht, dass wir Albuminurie auch erzeugten, wenn wir gar keine Zottenzellen einbrachten, sondern nur das ausgewaschene Eiweiss aus denselben und ihrem Blute, ferner auch, wenn wir Milch und Eierweiss applicirten.

Vergessen wir endlich nicht, dass unsere Experimente brüske, wenn nicht rohe Eingriffe zu nennen sind gegenüber den unendlich feinen natürlichen Vorgängen im menschlichen Organismus. Wir bringen den Thieren im Handumdrehen eine so grosse Menge Zotten in die Bauchhöhle oder ins Blut, wie sie in solcher Menge und in so kurzer Zeit wohl kaum in Wirklichkeit übertreten.

Das sind die Hauptgründe, weshalb wir die dem Thierexperiment bisher beigelegte Bedeutung absprechen müssen. Wir freuen uns, E. Kehrer¹⁾ auf seine gewiss nahe liegenden Fragen diese Antworten geben zu können.

Auf die serologischen Untersuchungen näher einzugehen, muss ich mir vorläufig versagen, da ich keine Nachprüfungen angestellt habe. Wir haben aber bei der Schilderung der betreffenden

1) Der placentare Stoffaustausch etc. Würzburger Abhandlungen. Bd. VII. H. 2.

Arbeiten gesehen, dass unter den Autoren durchaus keine Einigkeit herrscht, auch dann nicht, wenn die Versuchsanordnung dieselbe war, also bei Nachprüfungen. Die Versuche sind ja schwer, noch schwerer aber ist ihre Deutung, und deshalb ist grosse Vorsicht geboten.

Mit Ausnahme von Liepmann haben alle Autoren, die Serumuntersuchungen machten, ihre Widersacher gefunden, wie oben dargeguthan wurde.

Ich kann und will Liepmann's Ansichten nicht entkräften, habe aber schon oben Bedenken geäussert, bei denen ich noch einen Augenblick stehen bleiben möchte.

Die Befunde, die Liepmann erhoben hat, lassen wir ganz ausser Betracht. Er hat selbstverständlich nur mitgetheilt, was er gesehen hat. Seine Folgerung, dass das Eklampsiegift vom Chorionepithel gebildet werde, bedarf aber der Bestätigung von anderer Seite.

Die grössten Bedenken haben wir aber gegen seine Technik. Liepmann lässt uns darüber vollkommen im Unklaren, warum, ist nicht ersichtlich. Er bezieht sich bezüglich der Herstellung des Placentartrockenpulvers auf eine Arbeit Löffler's¹⁾. Löffler hat aber die Präparation der betreffenden Substanzen in seinem Laboratorium selbst vorgenommen, während Liepmann die Placenten dazu in eine Fabrik schickt. Da interessirt uns aber mancherlei, über das sich Liepmann vollkommen ausschweigt.

Wie lange haben die Placenten gelegen, bis in der Fabrik mit der Umwandlung in das Pulver begonnen wurde? Wie ist die doch sehr bald eintretende Fäulnis der Placenten verhindert worden? Unter 14 Eklampsien dürften doch wohl einige Nachts entbunden sein. Konnten auch diese Placenten der Fabrik sofort zur Verarbeitung übergeben werden oder blieben sie liegen und wie wurden sie dann conservirt? Wurden sie nur auf Eis gelegt unter Luftzutritt oder in Flüssigkeiten gethan?

Die Placenta wird in Trockenpulver verwandelt. Löffler wandte bei seinem Material Hitze von 150° an. Wie geschah es mit den Placenten? Jeder stellt sich darunter eine Art Verbrennung vor mit Auffangen der Rückstände. Diese sind dann doch wohl hauptsächlich Gewebsasche, Eiweiss- und Blutsalze? Oder wurde die Placenta vorher noch blutleer gemacht?

1) Deutsche med. Wochenschr. 1904. 52.

Ferner ist mir nicht bekannt, dass Liepmann Controlversuche mit Pulver von anderen Organen veröffentlicht hat. Wie wäre die Wirkung eines solchen Pulvers bei gleicher Versuchsanordnung?

Liepmann injicirt das in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Pulver intraperitoneal unter Zugabe einiger Tropfen Toluol, um jede Bacterienwirkung auszuschliessen.¹⁾ Löffler verwandte kein Toluol. Ist denn das Placentarpulver nicht von vornherein steril? Wenn nicht, genügen dann einige Tropfen Toluol, um alle in 1 ccm Pulver verstreuten Keime abzutöden?

Liepmann hat geprüft, ob und wieviel Toluol die Thiere intraperitoneal vertragen, und fand, dass man ohne jede Reaction 5 ccm intraperitoneal einspritzen konnte. Nun und was wurde bei 6 ccm und mehr?

In derselben Arbeit (Anmerkung) bat Liepmann, ihm frische Eklampsieplacenten in ein gut mit Toluol getränktes Leinentuch eingewickelt zu schicken. Wie stellt sich da Liepmann zur Frage der Fäulniss im Inneren der Placenten, die doch mindestens 18 Stunden gelegen haben müssten, bevor sie in die Fabrik kamen? Hat er solche seither verarbeitet und wie waren diese Resultate?

Man sieht, eine Fülle von Fragen müssen wir Liepmann bitten uns allein wegen der Technik und Controlversuche mit Pulver von anderen Organen als Placenta zu beantworten. Solange die Bedenken bezügl. der Fäulniss der Placenten nicht zerstreut und solange nicht Controllversuche mit anderen Organen angestellt sind, kann die Liepmann'sche Hypothese keine ernsten Anhänger finden.

Als diese Arbeit bereits abgeschlossen war, erschien eine Mittheilung Robert T. Frank's: *Injection of Placenta into Animals, Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research. 1907. Vol. VII.*

Ich kann auf diese Arbeit nicht näher eingehen und möchte auch keine Stellung zu ihr nehmen, da ich Serumuntersuchungen, wie Frank, nicht angestellt habe. Frank spricht sich aber gegen Veit's Hypothese aus, wie aus folgenden Schlussfolgerungen hervorgeht:

„Die Injection von Kaninchen mit menschlichem Placentargewebe, das beinahe blutleer gemacht ist, ruft eine schwache

1) München. med. Wochenschr. 1905. 15.

„menschliche Reaction“ („human reaction“) hervor, wie sie gezeigt werden kann bei den Präcipitinreactionen, bei der Complementablenkung, bei den Agglutininen und der Hämolyse. Dagegen kann eine specifisch placentare Reaction nicht gezeigt werden. Das Antiserum hat keine cytolytische Wirkung; es kann keine specifisch syncytiolytische Wirkung demonstriert werden. — Da die Resultate aller dieser Experimente vollkommen übereinstimmen, so halte ich mich für berechtigt, dieses als feststehend auszusprechen: Es kann kein experimenteller Beweis für eine specifisch placentare Serumreaction durch unsere gegenwärtigen biologischen Untersuchungsmethoden erbracht werden. Ob nun Veit's Hypothese, so ihrer biologischen Beweiskraft beraubt, in Zukunft fallen gelassen werden muss, diese Frage zu beantworten halte ich mich nicht für competent.“

In jüngster Zeit hat nun Hofbauer¹⁾ eine neue Theorie für die Eklampsie aufgestellt. Nach ihm wird der Symptomencomplex der Eklampsie ausgelöst durch eine von der Placenta stammende Fermentintoxication. Der schürende Herd sei in der Placenta zu suchen als Spenderin der für den Haushalt des Fötus unbedingt erforderlichen, für den maternen Organismus aber bei Einfuhr grösserer Mengen deletärer Enzyme.

Nun ist aber die Natur der Enzyme und ihre Zusammensetzung noch durchaus unbekannt; es konnte noch kein Enzym in reinem Zustande hergestellt werden. Auch ist nicht bewiesen, ob und welchen Antheil die intracellulär wirkenden Enzyme an den physiologischen Vorgängen der lebenden Zellen haben. Die von solchen Enzymen bewirkte Autodigestion Salkowski's oder Autolyse Jacoby's war postmortale Selbstverdauung der Organe.

Die von Hofbauer mitgetheilten Schlussfolgerungen gehören also wohl noch sehr ins Problematische.

Nach Hofbauer's Hypothese müsste Eklampsie ebenso oft in den früheren Monaten der Schwangerschaft wie in den späteren beobachtet werden, da auch hier schon Enzyme in der Placenta enthalten sein und auf die Mutter übergehen müssten. Da auch kleine retinirte Placentarreste den Fortgang der Intoxication sollen bedingen können, müsste nach dem eben Gesagten die Eklampsie

1) Beiträge zur Aetiologie und Klinik der Graviditätstoxicosen. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 61. H. 2.

am häufigsten nach incompleten Aborten und bei Retention von Nebenplacenten auftreten. Aus demselben Grunde solle in der Nachgeburtsperiode vermieden werden, mechanisch Zottenbestandtheile in die materne Blutbahn hineinzupressen. Wie oft wird aber selbst bei Eklampsie die Placenta manuell gelöst und trotzdem erhebliche Besserung beobachtet. Ferner müsste bei Blasenmole die Eklampsie viel häufiger sein, wo ja die Zellvermehrung der Zotten die höchsten Grade erreicht.

Hofbauer sagt endlich selbst, dass in der ganzen Frage der Mechanismus des Hineingelagens der placentaren Fermente in die Circulation der Mutter dunkel bleibe.

Sind wir aber auch der Ansicht, dass uns die Hypothese Hofbauer's nicht vollkommen zufrieden stellen kann, so verdient er selbst deshalb rückhaltlose Anerkennung, weil er es seit den Arbeiten Zweifel's als Erster wieder unternommen hat, durch chemische Untersuchungen die Eklampsiefrage zu fördern.

Meine Experimente haben gezeigt, dass die placentare Theorie in ihrer jetzigen Form unbewiesen und unhaltbar ist. Das grosse stolze, mit vieler Mühe und grossem Scharfsinne errichtete Gebäude, es steht auf schwachem Grunde. Aber es dürfte sich mehr lohnen, wenn der gleiche ungeheure Fleiss auf chemische Untersuchungen verwandt wird.

Erklärung zu den Figuren auf Tafel VIII—IX.

Lungengefässe ausgefüllt mit Placentarzottentrümmern.

- Figur 1. Grosses schräg getroffenes Gefäss. Bei schwacher Vergrösserung in der Mitte des Lumens reichliche Massen von Placentarbestandtheilen sichtbar.
- Figur 2. Starke Vergrösserung einer Stelle in Fig. 1: Man erkennt deutlich die Syncytiumschollen.
- Figur 3. Längsschnitt eines sich theilenden Capillargefässes. Die Zottenmassen sind im Hauptstamm stecken geblieben. Sie reiten auf der Theilungsstelle.
- Figur 4. Querschnitt eines kleineren Gefässes. Lumen vollkommen von Placentarmassen ausgefüllt.

Fig. 1.

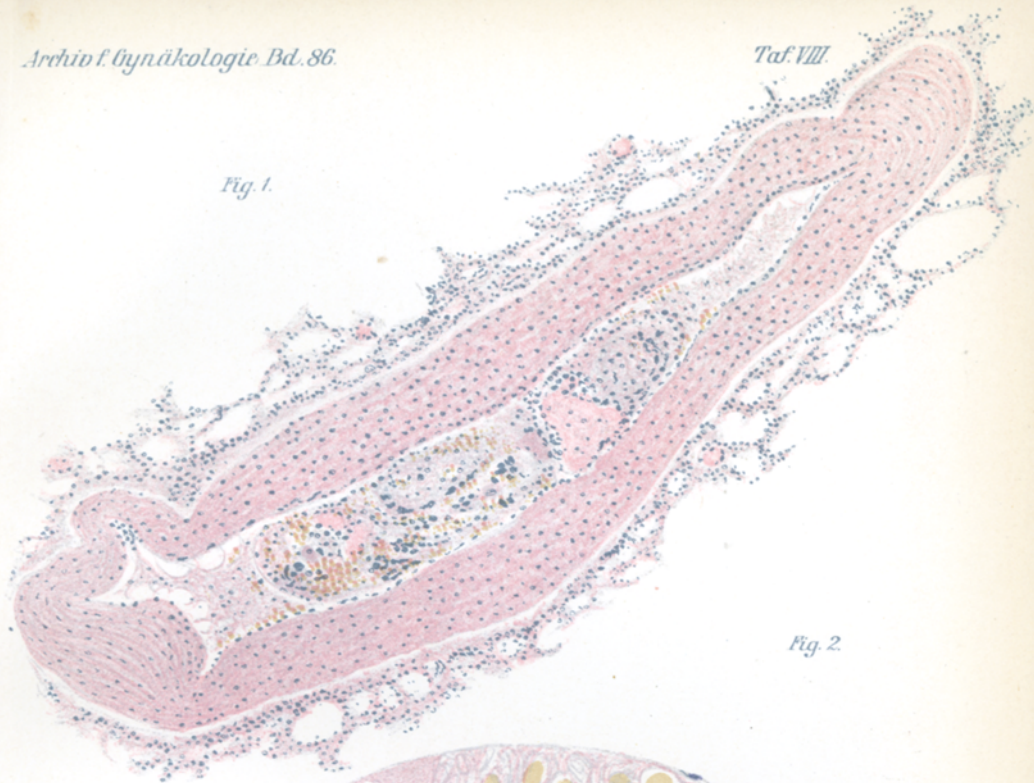


Fig. 2.

