

Experimentelle Untersuchungen in der Neurologie mit besonderer Berücksichtigung der Abderhalden - Reaktion.

Von

Dr. Heinrich Ahrens,
jetzt in Levico (Südtirol).

(Aus der Psychiatrischen Klinik Jena [Direktor: Geheimer Rat Binswanger].)

(Eingegangen am 15. Dezember 1913.)

Abderhalden hatte in großen Zügen auf alle Möglichkeiten hingewiesen, unter denen seine Fermentreaktion ein klinisch-diagnostischer Behelf werden kann. Demnach vermochten spätere Untersucher nur mehr das Verdienst zu erwerben, Abderhaldens Aufforderung zu folgen und auf den verschiedenen Gebieten der Medizin an ihrem klinischen Material zu erproben, unter welchen Umständen die Reaktion im einzelnen Falle eintritt und was man diagnostisch aus ihr schließen darf.

Schon seit langen Jahren war von den verschiedensten Seiten vermutet und behauptet worden, daß es Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Organen gibt, so daß die Erkrankung des einen auch eine Schädigung des anderen bedingt. Bewiesen war es z. B. für den Basedow, wo nach operativer Verkleinerung der Struma das Herzleiden besser wurde. Als Abderhalden uns seine Methode schenkte, war dem Kliniker die Möglichkeit gegeben, sowohl manche von den früher vermuteten als auch ungeahnte Beziehungen dadurch aufzudecken, daß er bei der Erkrankung eines Organes oder bei einem ätiologisch unbekannten Leiden einfach der Reihe nach alle Organe auf Abbau prüfte (Abderhalden, Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und Immunitätsforschung 1912).

Daß sich aus diesen Untersuchungen noch zahlreiche spezielle Fragestellungen ergeben mußten, ist selbstverständlich.

Auf dem Gebiete der Psychiatrie ist Fauser als erster mit seinen Erfahrungen an die Öffentlichkeit getreten. An unserer Klinik hat nach ihm Wegener auf Anregung der Herrn Geh. Rat Binswanger und nach den von ihm gegebenen Gesichtspunkten mit den gleichen Untersuchungen begonnen. Als Wegener für längere Zeit erkrankte, habe ich die von ihm begonnene klinische Arbeit weitergeführt. Neben der klinischen Beobachtung suchte ich besonders durch experimentelle Untersuchungen einer neuen Frage näherzutreten: Bei welchen Er-

krankungen auf dem Gebiete der Neurologie Abderhalden-Reaktion vorkommt und was wir im einzelnen Falle aus dem Nachweis der Fermente schließen dürfen. Wegen der vielfachen, noch unbekannten Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Organen war es, wie Abderhalden vorgeschlagen, notwendig, Erkrankungen von Lunge, Leber, Niere, Milz, Pankreas, Muskulatur usw. bezüglich der Reaktion zu untersuchen. Nachdem dann nachgewiesen war, daß diese Organe bei gewissen Läsionen zur Produktion verschiedener Fermente Anlaß geben können, erwuchs die weitere Aufgabe, zu untersuchen, bei welchen Schädigungen bestimmter Hirnteile, Rückenmarksabschnitte und der einzelnen Nerven es zu abnormer Funktion von anderen Organen kommt.

Am 29. V. und 26. VI. 1913 konnte ich bereits in der Medizinischen Gesellschaft Jena auf Grund klinischer Beobachtungen und der entsprechenden Tierexperimente berichten, daß man auch auf dem Gebiete der Neurologie, Chirurgie usw. aus dem Vorhandensein der entsprechenden Fermente unter gewissen Bedingungen auf das Kranksein der abgebauten Organe, wie Nerv- und Muskelgewebe, schließen kann. So fand ich z. B. Fermente bei intraduralen und besonders subarachnoidealen Blutungen, noch mehr bei gewissen eitrigen Prozessen am Gehirn, nach mechanischen Verletzungen des Gehirns, bei Schlauchlähmung, Syringomyelie, spinaler Muskelatrophie, Neuritis und mechanischen Verletzungen der Nerven. Die Fermente waren 1—6 Tage nach der Läsion schon nachweisbar und blieben es dann so lange, bis der Prozeß in Heilung ausging oder aber zu einer *sanatio cum defectu* geführt hatte. Es wurden dann bei einer abgeheilten Neuritis oder bei Nervenresektion mit Muskelatrophie keine Fermente mehr produziert, wenn der Prozeß abgelaufen war. Es kam jedoch vor, daß die Fermente die klinische Heilung bis zu ca. 14 Tagen überdauerten.

Demnach war erwiesen, daß unter Umständen selbst bei sicher organischen Nervenleiden in gewissen Stadien des Krankheitsprozesses der Abbau ganz fehlen kann!! Die Experimente zeigten weiter, daß bei erneuter Schädigung die Fermente immer wieder auftreten, und zwar hatte ich den Eindruck, daß der Organismus sensibilisiert wurde, so daß z. B. ein Hund, der bei der ersten intralumbalen Injektion einer gewissen Dosis Bakteriengift oder Chemikalien seine Fermente erst am 4. Tage bekam und sie dann wieder verlor, nach der dritten Injektion schon nach einem Tage reagierte. In solchen Fällen scheinen die Fermente nach Abheilen des Leidens auch schneller zu verschwinden, sicher wage ich das noch nicht zu beurteilen; über diese Frage kann nur eine große Anzahl von Sektionen entscheiden, da sonst der Einwand besteht, die Ausheilung sei in dem speziellen Falle schneller oder langsamer erfolgt oder die Läsion sei doch nicht ganz gleichstark gewesen.

Abderhalden und Schiff haben diese Frage dadurch direkt gelöst, daß sie subcutan und intravenös artfremdes Eiweiß einspritzten. Sie fanden bei diesem Vorgehen, daß die Fermente viel schneller auftraten, wenn der Körper durch frühere gleiche Einspritzungen geübt war. Durch meine Experimente werden die Beobachtungen von Abderhalden und Schiff (Zeitschrift f. physiolog. Chemie 87. 1913) auch für klinische Verhältnisse bestätigt, da bei meinen Versuchen auch dann, wenn die abnormen Stoffe dem eigenen Körper entstammen, die gleiche Beschleunigung in der Fermentproduktion eintrat.

Nun fragt es sich, ob man auch umgekehrt — z. B. bei der Epilepsie — schließen darf, daß, wenn die Fermente sehr bald nach einem Anfälle da sind, der Patient schon vorher öfters Anfälle — vielleicht unbeobachtet nachts — gehabt haben muß.

In welcher Zeit der Organismus die Fähigkeit, Fermente schnell zu bilden, wieder verliert, wissen wir noch nicht; erschwert wird die Beantwortung dieser Frage noch dadurch, daß es anscheinend individuelle Unterschiede bezüglich der Schnelligkeit der Fermentproduktion gibt. Nach 3 Wochen waren bei Abderhalden und Schiff die Fermente wieder geschwunden, bei mir blieben sie meist länger; bei mir handelte es sich aber auch nicht um eine einmalige Zufuhr von abnormen Stoffen.

Erschwert wurden diese Untersuchungen weiter dadurch, daß auch Funktionsstörungen zum positiven Abderhalden führen können, die keine sichtbaren anatomischen Abnormitäten erkennen lassen.

Auch hatte ich nachgewiesen, daß es gegen die einzelnen Gehirnteile und Nerven nicht spezifische Fermente gibt oder die etwa vorhandenen spezifischen von den gemeinschaftlichen soweit überlagert werden, daß mit der Ninhydrin-Probe eine sichere, klinisch brauchbare Differentialdiagnose nicht gestellt werden kannta.

Herr Professor Abderhalden war so liebenswürdig, mir mitzuteilen, daß er den Versuch gemacht habe, die verschiedenen Nervengewebe chemisch zu differenzieren. Dabei stelle es sich heraus, daß immer die gleichen Aminosäuren in ungefähr gleichen Mengenverhältnissen erhalten werden. Es scheine, daß die Proteine der Nervensubstanzen durchgehends in mancher Beziehung einen sehr ähnlichen Bau besitzen.

Aus äußeren Gründen konnte ich mich der optischen Methode nicht bedienen. Es muß demnach noch erprobt werden, ob man mit derselben nicht doch klinisch verwertbare Unterschiede machen kann. Für die Lokalisation von Tumoren, Abscessen usw. im Gehirn wäre das natürlich von größter Bedeutung.

Stoffwechselabnormitäten wie Diabetes, gewisse Eiweißausscheidungen durch die Niere führen zu nervösen Störungen oder sind doch mit ihnen vergesellschaftet. Ich hatte darum auch versucht, mit der Re-

aktion zu erforschen, welcher Art diese Nervengifte seien. Ich bin hierin einem Vorschlage Abderhaldens gefolgt: aus dem Urin einer alten parenchymatösen Nephritis wurde das Eiweiß durch Kochen ausgefällt und mit dem Serum der gleichen Patientin angesetzt. Das Eiweiß wurde in diesem Falle nicht abgebaut. Es muß demnach vorläufig noch dahingestellt bleiben, ob das ausgeschiedene Albumen als solches schon im Körper kreiste und dann nicht blutfremd wirkte oder aber erst in der Niere diese Form annahm. Auch gaben klinische Untersuchungen noch keine Auskunft, warum Niere manchmal abgebaut wird, manchmal wieder nicht. Auf Anregung meines Chefs habe ich bei einer jugendlichen Kastrierten geprüft, ob durch die Entfernung der Eierstöcke die Funktionen der Hypophyse derartig gestört werden, daß die Fermentreaktion eine abnorme Tätigkeit anzeige; die Hypophyse wurde in diesem Falle nicht abgebaut (vgl. auch Deutsch, Köhler, Bauer).

Bei den menschlicher Erkrankungen haben wir es zu oft mit unreinen Fällen zu tun, so daß wir aus einem Fermentbefunde nur mit größter Reserve auf das Kranksein eines Organs mit Ausschluß anderer schließen können! Vielfach kennen wir auch die Ätiologie des Leidens nicht und können den Befund nicht jederzeit mit der Autopsie vergleichen.

Aus diesen Gründen schien es mir, wie gesagt, gleich bei Beginn meiner klinischen Untersuchungen als unumgänglich notwendig, die einzelnen menschlichen Erkrankungen, soweit als möglich, experimentell nachzubilden und dann die einzelnen Phasen mit der Abderhaldenreaktion zu prüfen. Da auf dem Gebiete der Neurologie, Chirurgie, Ohrenheilkunde usw. vor meinen Untersuchungen noch keine derartigen Beobachtungen vorlagen, — in großen Zügen hatte, wie gesagt, Abderhalden auf die Möglichkeiten hingewiesen und damit die Nachuntersuchung am klinischen Material aller Gebiete angeregt — so war es notwendig, folgende für alle späteren Untersuchungen prinzipiell wichtige Fragen zu beantworten, resp. vorliegende Befunde zu bestätigen.

Für welche Organe gibt es spezifische Fermente? Die nahen Beziehungen zwischen Struma, Thymus und Ovarien waren bekannt, und es war denkbar, daß sich die entsprechenden Fermente ganz oder teilweise decken können; ebenso bestand der Verdacht für verschiedene andere Drüsen.

Gibt es auch für die einzelnen Nerven und Gehirnteile verschiedene spezifische Fermente?

Unter welchen Umständen treten bei den einzelnen Organen diese Fermente auf?

Wielange nach der Läsion des Organes sind die Fermente schon nachweisbar, wann verschwinden sie? (Vgl. Abderhalden-Schiff.)

Welche Wechselbeziehungen zwischen den einzelnen Organen las-

sen sich mit der Abderhaldenreaktion nachweisen? Letztere Frage war bereits von mehreren Autoren bearbeitet.

Welche Beziehungen gibt es zwischen einzelnen Teilen des Gehirns, Rückenmarks, gewisser Nerven einerseits — und den einzelnen Organen anderseits?

Um der ersten Frage näherzutreten, habe ich auf Gehirn, Rückenmark, Nerven, Muskulatur, Lunge usw. traumatische, chemische und bakterielle Schädigungen wirken lassen, daneben rein raumbeengende Prozesse wie Paraffin-Injektionen. Die Bakterien wurden meist menschlichen Furunkeln entnommen, teils frisch verwendet, teils aus Kulturen, ferner aus dem Wundsekret von Hunden. Als chemisch-toxische Mittel dienten mir 80proz. Alkohol, konzentrierte Kochsalzlösung, durch Porzellankerzen filtrierte Bakteriengifte, endlich artfremde Sera (Gonokokkengift z. B. bei Höchster Farbwerken käuflich). Vorausschicken muß ich eine interessante, aber auch die Bewertung der Experimente ungemein erschwerende Tatsache, daß bei Hunden und gelegentlich auch beim Menschen sich ganz unerwartet spontan Fermente gegen irgendein Organ finden. So hatte ein anscheinend infektiöser Magendarmkatarrh alle Hunde des Stalles befallen; während der Krankheit bauten alle bis auf einen Leber ab (vgl. Abderhalden, Fauser, Bauer, Binswanger), nachher nicht mehr, wieder alle bis auf einen. Da ich Leberabbau sonst auch bei solchen Hunden spontan fand, die viel Morphinum bekommen hatten, liegt der Verdacht, aber auch nur der Verdacht, nahe, daß hier das Morphinum eine Rolle spielt. Da ich meine Hunde dringend anderweit brauchte, habe ich es leider unterlassen müssen, durch die Sektion festzustellen, welcher histologische Befund dem Leberabbau entsprach. Diese Beobachtung bei der Enteritis weist aber darauf hin, daß die Fermente auf ein sekundär erkranktes Organ gerichtet sein können und wir aus dem Vorhandensein von Fermenten, die auf ein bestimmtes Organ eingestellt sind, nicht gleich schließen dürfen, daß nun dieses Organ die Quelle des Leidens ist. Ein nervöser Patient hatte bei der Aufnahme Zucker im Urin, nachher nicht mehr. Solange der Zucker vorhanden war, bestand auch Leberabbau. Solche Beobachtungen zeigen weiter, wie vorsichtig man in der Deutung der Befunde sein muß. Da verschiedenartige, oft unkontrollierbare, Ursachen Anlaß zur Fermentproduktion geben und so zufällig gewisse Organgruppen schädigen können, so ist ein negativer Befund beweisender gegen gewisse Leiden, als ein positiver dafür!!

Die Abderhaldenreaktion ist eben so fein, daß sie, wie gesagt, auch Störungen anzeigt, für die sich keine anatomischen Grundlagen finden. So bekam ich eine Zeitlang immer widersprechend Resultate, bis ich entdeckte, daß auch die Narkose zum Abbau von verschiedenen Organen führen kann. Es scheint mir durchaus möglich, daß

ich bei der Deutung meiner Versuchsergebnisse noch mehrere derartige Begleitmomente übersehen und nicht in Rechenschaft gezogen habe; auch empfinde ich es selbst als einen Mangel, daß die einzelnen Versuche nicht sämtlich mehrfach wiederholt werden konnten, da sich immerhin der eine oder andere Fehler eingeschlichen haben könnte. Bei der langen Beobachtungsdauer einzelner Versuche und der großen Anzahl derselben, auch aus sonstigen Gründen war es bisher unmöglich. Ferner befürchte ich jetzt, wo wir die Sensibilisierung kennen, auch noch darin möglicherweise eine Fehlerquelle, daß ich mehrere Versuche an ein und demselben Hunde ausführte. In der klinischen Anwendung ist eben die Abderhaldenmethode eine so neue Sache, daß sich die gesamten Möglichkeiten gar nicht übersehen lassen und man damit rechnen muß, auch in der Zukunft noch von dem einen oder anderen Zufallsbefunde überrascht zu werden. Demnach möchte ich meine durch Tierexperimente gewonnene Erfahrung auch nicht direkt auf den Menschen übertragen wissen. Meine Arbeit soll nur ein Hinweis sein, in welcher Richtung unsere Untersuchungen am Menschen einen Erfolg versprechen, außerdem soll sie nach Möglichkeit auf Fehlerquellen aufmerksam machen, die z. B. anderen Untersuchern am Menschen bisher entgangen waren, wie die Narkose und der Tampondruck

Meine früheren Veröffentlichungen haben bereits verschiedene Untersucher, besonders in der Chirurgie und Ohrenheilkunde, veranlaßt, die Abderhaldenmethode weiter klinisch nutzbar zu machen. Da sich die Tierversuche, soweit sie inzwischen am Menschen nachgeprüft wurden, durchweg bestätigt haben, möchte ich jetzt einem vielseitigen Wunsche nachkommen und das einschlägige Material ausführlicher veröffentlichen als am 26. VI. 1913 und auf der Naturforscherversammlung in Wien. Ich habe dabei jetzt teilweise auch solche Befunde erwähnt, die mir noch nicht geklärt erscheinen, und die sich durch Hundeversuche allein wahrscheinlich auch nicht klären lassen. Auch lag mir weniger daran, für einige klinische Krankheitsbilder mehr den Nachweis erbracht zu haben, daß auch bei ihnen Abderhalden positiv ist; denn das mußte die jetzt von vielen hundert Seiten ausgeführte systematische Untersuchung des ganzen Materials von selbst ergeben, — es lag mir vielmehr daran, Fragen allgemeiner und prinzipieller Natur zu beantworten und das hauptsächlich auf Gebieten, wo das Material spärlich ist und wir nur bei bester Ausnützung bald zu einem abschließenden Urteil gelangen können.

Verschiedene meiner früheren klinischen Folgerungen sind heute wohl schon allgemein anerkannt; so z. B. daß das Vorhandensein von Fermenten nur besagt, daß gerade jetzt spezifische Zellen krank sind oder doch abnorme Stoffe in den Blutkreislauf senden, und man demnach

aus den Fermenten die akute oder fortschreitende Natur des Leidens erkennen kann, — mit anderen Worten: daß Defektzustände, abgelaufene Endzustände von früher akuten Krankheiten, keine Fermente mehr zu produzieren brauchen. Auch ist es heute wohl sicher, daß man den Befund bei der Reaktion als ein Symptom — wie das Fieber — nur in engstem Zusammenhang mit dem jeweiligen Krankheitsbild verwenden darf, weil zahlreiche Ursachen zur Fermentproduktion führen können und dieselbe auch zeitweise aussetzen kann. — Vielleicht walten auch hier Verhältnisse, wie bei der Lues, wo bei fortbestehendem Leiden die Wassermannreaktion zeitweise negativ ausfällt. — Es scheinen auch hier, wie sonst in der Natur, Gesetze allgemeiner Art zu gelten, so daß dieselben uns von ätiologisch klaren Fällen auf unklare schließen helfen, wie z. B. auf die multiple Sklerose, bei der ich einmal keine Fermente fand.

Interessant ist das schubweise oder intervalläre Auftreten verschiedener Leiden. Binswanger berichtete auf der Naturforscherversammlung in Wien über eine Form der Epilepsie, wo auch intervallär Gehirn abgebaut wird; solche Formen führten zur Demenz. Ganz ungeklärt ist aber noch die Frage, ob Prozesse, die öfters zum Abbau führten, sich wirklich gänzlich reparieren oder ob sie doch eine Schädigung und Lockerung des Zellgefüges im Sinne der Abnutzung hinterlassen. Ebenso wenig wissen wir, ob reine Überanstrengung auch zum Abbau führen kann, oder ob wir es dann schon mit einem Kranksein im heutigen Sinne des Wortes zu tun haben. Bemerkenswert erscheint mir hierfür der Befund Bauers, welcher Muskelabbau bei hochgradiger Abmagerung mit Steigerung der mechanischen Muskeleerregbarkeit feststellte.

Heilner und Petri glaubten bewiesen zu haben, daß es keine spezifischen Fermente gäbe und zwar dadurch, daß sie bei Infektionen, Hunger und Kachexie im Blute unspezifische Fermente fanden. Gerade diese Beispiele sind nach meinen Beobachtungen unglücklich zur Entscheidung der Frage gewählt. So konnte ich bei Schädigungen allgemeiner Natur wie Narkose, Infektion usw. nachweisen, daß erst ein, und zwar das für das betreffende Gift empfindlichste Organ, dann aber auch der Reihe nach alle möglichen anderen Organe zur Fermentproduktion Anlaß gaben. Manche andere Beobachtungen von „Polyvalenz“ werden sich wohl auch so erklären.

Spezieller Teil.

Ich lasse jetzt die Protokolle der wichtigsten Versuche folgen. Der Kürze und Übersicht halber sind alle nicht in den Rahmen dieser Arbeit gehörigen Beobachtungen fortgelassen oder nur soweit, als zur Klärung unserer Befunde notwendig, kurz erwähnt. Alle experimentellen Untersuchungen sind von mir persönlich ausgeführt.

Wenn ein Hund ca. 10 Minuten mit reinem Äther narkotisiert wurde, so war nach ca. 5 Tagen die Reaktion auf Gehirn und andere Organe negativ, auf Lunge dagegen schwach positiv. Der gleiche Versuch wurde durch Zufall mit einem schlechten Äther gemacht: hier war der Lungenabbau stark positiv. Wie bei anderen Versuchen, so fanden sich auch hier individuelle Unterschiede.

Wenn ein Hund ca. $\frac{3}{4}$ Stunden abgesehen von den Narkosezufällen mit Äther narkotisiert wurde, indem man möglichst viel aufgoß, so war nach 5 Tagen Gehirn und Lunge positiv, sonstige Organe negativ.

Bei einer Chloroformnarkose, welche unter den gleichen Bedingungen ausgeführt wurde wie die Äthernarkose beim ersten Versuch war nach 4 Tagen Gehirn positiv, Lunge und Milz negativ.

Wenn eine Chloroformnarkose unter den bei Hunden dabei üblichen Narkosezufällen (Atemstillstand usw.) ca. $\frac{1}{2}$ Stunde lang durchgeführt wurde, so war nach 4 Tagen Gehirn, Nervensubstanz, Lunge stark positiv, Milz und Leber schwach positiv, mitunter auch Niere schwach positiv, Muskel dagegen negativ.

Die durch Chloroform bedingten Schädigungen traten im allgemeinen früher ein und wirkten auch länger nach, als die unter gleichen Verhältnissen durch Äther bedingten. Hunde sind für Chloroform besonders empfindlich. Zu genauen Vergleichen eignen sich Hundversuche nicht, da man beim Hunde noch weniger, als beim Menschen beurteilen kann, wieviel im einzelnen Falle wirklich zugeführt wurde und wieviel vorbeiging. Nachdem nun öfters sich wiederholende Schädigungen einerseits die Fermente sichtlich früher erscheinen lassen, schien es mir andererseits, daß solche aufeinanderfolgende Schädigungen die Fermente auch kürzer persistieren lassen, da der Körper gleichsam Übung im Abbau abnormer Stoffe bekommt. Sicheres darüber kann nur der Vergleich großer Zahlen geben, jedenfalls wagte ich nicht, etwa durch Hundenarkose dieser Frage näherzutreten. Ebenso wenig habe ich versucht, z. B. Narkosegemische auf ihre Giftigkeit zu prüfen; das muß alles der Beobachtung am Menschen überlassen bleiben.

Am Menschen sind diese an Hunden gewonnenen Resultate von mir und anderen mehrfach bestätigt worden. Wegner hat bereits auf dem Mitteldeutschen Psychiartertag in Jena darüber berichtet.

Etwas genauer dosieren, als die Narkose mit Äther und Chloroform, ließen sich die Lumbalanästhetica: Novocain, Eucaïn und Tropicocain. Die Präparate wurden meist in 5proz. Lösung eingespritzt, die Menge variierte sowohl nach der Größe des Hundes als besonders bezüglich der Dosis, die nötig war, um vollkommene Analgesie hervorzurufen. Nun gelang es mir durchaus nicht immer, Liquor zu erhalten, auch der Eintritt der Analgesie war nicht immer ein genügender, so daß öfters noch nachgespritzt werden mußte. Bei diesem Vorgehen zeigte es sich,

daß das Tropicocain im allgemeinen nicht nur prompter wirkte, sondern auch die letzten Spuren seiner Wirkung früher und gleichmäßiger verschwanden, als bei den anderen Mitteln. Besonders beim Novocain beobachtete ich noch Störungen anderer Art. Der Nervenabbau dauerte nicht nur manchmal länger, sondern es trat gelegentlich auch Abbau von Leber und Pankreas auf. Ich bin diesem Befunde weiter nachgegangen; die diesbezüglichen Untersuchungen konnten noch nicht abgeschlossen werden. Denkbar wäre es ja, daß die Narkotica, Lumbalanästhetica und sonstigen medicamentösen Mittel nicht sowohl vom Blute aus auf die einzelnen Organe wirken, sondern daß die Störungen teilweise von einem Nervenzentrum aus bedingt werden, ähnlich dem Zuckerstich.

Auch hinsichtlich seiner Empfindlichkeit gegenüber den Anaesthetics scheint das Zentralorgan sich ähnlich zu verhalten, wie die peripheren Nerven; bei beiden kommt es durch Berührung mit dem Präparat zum Abbau. Da das Präparat also sichtlich Störungen im Gehirn machen kann, so werden nach der neuen Erkenntnis meine diesbezüglichen Folgerungen, die ich auf dem Psychiartag in Halle vorgetragen habe, hinfällig. Hinweisen möchte ich hier noch auf die oft lange andauernden Schmerzen, die bei Leitungsanästhesie am aufsteigenden Kieferaste bestehen; vielleicht beruhen sie auf einer durch das Anaestheticum bedingten Neuritis.

Endlich habe ich auch noch Versuche mit der Bierschen Venen-anästhesie gemacht; hier fand sich eigentümlicherweise gelegentlich auch Muskelabbau. Da dieser eigenartige Befund noch nicht am Menschen nachgeprüft wurde, will ich nicht näher darauf eingehen, auch die Giftwirkung gewisser Schlafmittel soll anderweit abgehandelt werden.

Wenn auch die einzelnen Präparate bei Hund und Mensch verschieden giftig wirken mögen, so glaube ich doch, daß wir in der Abderhaldenmethode ein Mittel gefunden haben, mit dem es uns gelingt, die Schädlichkeit der einzelnen Präparate und ihrer Kombinationen bei den verschiedenen Applikationsmöglichkeiten auch beim Menschen zu bestimmen.

Nachdem meine Hundeversuche der Anlaß zu den entsprechenden Untersuchungen am Menschen geworden sind, haben sie ihren Zweck größtenteils erfüllt, und es erübrigt sich, noch ausführlicher auf sie einzugehen. Für den Menschen gültige Schlüsse können doch nur am Menschen gewonnen werden.

Ein Gebiet, auf dem unsere bisherigen klinisch-diagnostischen Untersuchungsmethoden oft nicht ausreichen, sind die traumatischen und entzündlichen Schädigungen des Gehirns und der Nerven. Nachdem mir die klinischen Untersuchungen gezeigt hatten, daß der Gehirn-

resp. Nervenabbau nicht nur bei Psychosen auftritt, sondern auch bei den verschiedensten Nervenerkrankungen, habe ich, wie gesagt, möglichst alle praktisch wichtigen Läsionen nachzubilden versucht und mit Abderhalden geprüft. Dabei ergab sich, daß eine commotio cerebri auch schon Fermente auslösen kann.

Unwickelt man den Hundekopf oder den Stock mit einem Tuche und schlägt dann so fest auf den Schädel ein, daß der Hund nicht mehr schreit und zusammenbricht, so treten nach einigen Tagen Fermente gegen Gehirn und Muskel auf. Das gleiche kann man manchmal dadurch erreichen, daß man mit einem stumpfen Meißel und entsprechend starken Schlägen ein etwas dickeres Schädeldach eröffnet. In beiden Fällen fanden sich am Gehirn keine sichtbaren Veränderungen. Die Beobachtung kann für die Unfallbegutachtung wichtig werden, sie zeigte aber auch wieder, daß die Reaktion Störungen anzeigen kann, die anatomisch nicht nachweisbar sind. Auch in der Psychiatrie gibt es Beispiele hierfür.

Wenn ein Tampon lose auf die unverletzte Dura gelegt wird und dort länger liegen bleibt, so schädigt er das Gehirn nicht. Wenn der Tampon von Anfang an infiziert war, dann hängt es anscheinend von der Virulenz der Bakterien ab, ob die Dura durchdrungen wird oder nicht. Meine Versuche glichen hier denen von H. Streit (Arch. f. Ohrenheilkunde 1910). Auch meine Resultate decken sich im wesentlichen mit den seinen. Wenn bezüglich der Zeitdauer meine Beobachtungen von den seinen abweichen, so mag das wohl an der verschiedenen Virulenz der Entzündungserreger gelegen haben.

Sobald man nun aber den Tampon fest auf das Gehirn aufpreßte, änderte sich sichtlich die Permeabilität der Dura für Bakterien: sie wurde schneller durchdrungen, als wenn man einen gleichen Tampon mit dem gleichen Infektionsstoff, jedoch ohne Druck auf die andere Schädelseite legte. Je nach Stärke der Infektion und deren Dauer kann man bei diesen Versuchen alle Grade der gegen das Gehirn fortschreitenden Entzündung beobachten. Von der kleinzelligen Infiltration der Dura kommt es zu der Entzündung auch auf ihrer Innenseite, dann sehr bald zum Übergreifen auf die weichen Hirnhäute. Bevor nun das Gehirn selbst ergriffen wird und Abderhalden eintritt, findet sich noch ein Symptom, das am Hunde schwer, am Menschen aber leicht nachzuweisen ist: die Leukocytenvermehrung und die Eiweißvermehrung im Liquor!

Anatomisch kann man sich die Reihenfolge leicht vorstellen; wenn eine Infektion die Dura durchdrungen hat und auf die weichen Häute übergreift, so fallen schon bei der Entzündung der Arachnoidea die Leukocyten in den subarachnoidealen Lymphraum hinein und werden mit dem Liquor in den Lumbalsack gespült. Das gleiche gilt auch für das Eiweiß. Schon nach 6—12 Stunden können diese Elemente bis in

den Lumbalsack hinunter gelangt sein. Tatsächlich stimmen auch diese Versuche am Hunde genau mit denen überein, die Zange am Menschen erheben konnte. Zange (Arch. f. Ohrenheilkunde 1913/14) hat die Wichtigkeit der Lumbalpunktion auf Grund seiner Beobachtungen noch besonders hervorgehoben und dargetan, daß ohne dieselbe eine richtige klinische Bewertung der Abderhalden-Methode hier überhaupt ausgeschlossen erscheine, aber im Verein mit ihr die Reaktion sehr wichtige und sonst nicht erreichbare Aufschlüsse geben kann.

Speziell für die ohrenärztlichen Operationen scheint mir auch folgender Versuch wichtig: Ausgehend von den Versuchen Hitzigs habe ich einen Tampon ohne Infektion 1—2 Tage auf das Gehirn fest drücken lassen. Auch hier traten neben der bekannten Verfärbung des Gehirns Fermente auf. Ein Teil der Wirkung subduraler Hämatoome mag wohl auch auf die Druckwirkung und der dadurch bedingten Kompression der Gefäße beruhen. Ob man die intra partum entstandenen intrakraniellen Hämatoome als relativ belanglos ansehen darf, möchte ich demnach bezweifeln; ebenso ist es wahrscheinlich, daß die jahrelangen oder dauernden Beschwerden nach Schädelbrüchen, wie wir sie so häufig bei der Unfallbegutachtung sehen, größtenteils durch den Bluterguß, seine Zerfallsprodukte und die durch ihn bedingte Kompression der Gefäße und des Gehirns bedingt werden. Ob diese Vermutung richtig ist, das kann natürlich nur der Erfolg entsprechender operativer Behandlung entscheiden.

Da schon eine genügend starke subarachnoideale Adrenalin-Einspritzung zum Abbau führen kann, so ist es wahrscheinlich, daß auch eine relativ kurzdauernde Blutleere schädigend wirkt. Ebenso scheint es glaubhaft, daß eine straffe Narbe der Hirnhäute nicht nur die Gehirn-, sondern auch die Gefäßpulsation und ferner den Liquorstrom mehr behindert, als ein weiches Fettpolster (Lexer). Einen geeigneten Fall vor und nach der Fettpolstation zu untersuchen, hatte ich bisher auch noch keine Gelegenheit.

Wahrscheinlich ist es mir endlich, daß auch die postoperativen Lähmungen größtenteils durch den Druck des Blutergusses an der Oberfläche, noch mehr aber durch die Entzündung, welche durch die Zerfallsprodukte in der Tiefe hervorgerufen wird, bedingt sind.

Chirurgisch interessant ist ferner die Frage, welche Operationen am Schädel das Gehirn verträgt, ohne geschädigt zu werden. Wenn man den Schädelknochen mit dem Trepan öffnet oder aber, ohne zu stark zu schlagen, auch mit dem Meißel, so treten, wie gesagt, keine Fermente auf, solange die Dura unverletzt bleibt; sobald aber die Dura durchbrochen wurde, änderte sich die Sachlage. Wenn man z. B. die Dura mit einer feinen Nadel anhakt, aufhebt und so ohne Verletzung der anderen Häute 1 cm lang durchschneidet, so schadet es dem Gehirn

anscheinend dann nicht, wenn es gelingt, die Wundsekrete, besonders die Zerfallsprodukte des Blutes abzuleiten, so daß sie nicht durch die Durawunde auf das Gehirn gelangen. Gegen Wundsekrete, gegen die Zerfallsprodukte des eigenen Blutes, noch mehr gegen fremde Sera ist das Gehirn empfindlich. Wenn derartige Stoffe in genügender Menge auf das Gehirn wirken können, kommt es regelmäßig zum Abbau. Besonders stark wirkten gewaschene Blutkörperchen, wenn man sie steril subarachnoideal einspritzte. Der Einfluß von Wärme und Kälte, z. B. bei der Operation, konnte noch nicht genügend studiert werden; ebenso wenig gelang es, einen Fall von Nervosität nach zu starker Sonnenbestrahlung oder einen Sonnenstich zu beobachten.

Nach den bisherigen Befunden war es wahrscheinlich, daß mechanische Verletzungen des Gehirns auch zum Abbau führten. Bewiesen wurde dies durch folgende Experimente:

Durch ein kleines Bohrloch im Knochen wurde ein feiner Hornbolzen ca. 2—3 mm tief in das Gehirn getrieben. Obwohl der Bolzen nur ca. 1,5 mm dick war, löste er doch Abderhalden aus. Da der Defekt im Gehirn bedeutend größer war, als der Bolzen, hatte ich den Eindruck, daß das Gehirn sich bei seinen Pulsationen weiter verletzt hatte. Es wurde ferner die gleiche Operation gemacht, nur mit dem Unterschiede, daß hier die Wunde über den Bolzen nicht geschlossen wurde, sondern durch einen Tampon längere Zeit offengehalten war. Wie sich bei der Obduktion nachweisen ließ, war dieser Bolzen von einer eitrigen Flüssigkeit umgeben, gegen das übrige Gehirn und den Liquorraum aber durch eine Granulationsmembran abgeschlossen. Nach vielen Wochen war hier immer noch Abderhalden positiv. In einem solchen Falle mußte nun weiter beachtet werden, ob Abderhalden negativ wird, wenn ein solcher Absceß durch eine dicke Granulationsmembran sich soweit abkapselt, daß keine neuen Gehirnzellen mehr zugrunde gehen; oder ob die Granulationsmembran doch noch genügend Gifte durchläßt, daß die Umgebung ständig weiter geschädigt wird. Leider gelang es mir in diesem Falle nicht, bei der Lumbalpunktion Liquor zu erhalten, es wäre aber denkbar, daß derselbe in einem solchen Falle wieder normal werden könnte.

Da Infektionen am Menschen ganz anders verlaufen, als beim Hunde, so würden diesbezügliche weitere Versuche doch die Frage des chronischen Hirnabscesses kaum fördern. Die Fragestellung ist ja gegeben. Hinweisen möchte ich noch auf zwei Befunde von Denker, der beim Hirnabsceß tatsächlich auch Abderhalden positiv fand.

Von intracerebralen Prozessen habe ich nur die aseptische und infizierte Embolie untersucht. Als Embolie dienten mir ganz feine, durch ein Haarsieb getriebene Fibringerinsel; die Injektion geschah durch die Carotis. In beiden Fällen erfolgte Gehirnabbau, stärker in dem Fall,

wo infizierte Embolie verwendet wurden. Der Hund mit der Infektion ging zugrunde; bei dem anderen konnte noch nach mehreren Wochen Abderhalden positiv nachgewiesen werden. Es ist demnach möglich, mit der Reaktion auch noch nach längerer Zeit eine einfache Ohnmacht von einer Embolie zu unterscheiden.

Eine Thrombose nachzubilden gelang mir nicht. Da die anatomischen Verhältnisse ähnliche sind, so können wir wohl auch hier einen Abbau erwarten.

Kurz eingehen möchte ich auf zwei Versuche, die der Ausgangspunkt der ganzen Arbeit waren. Wenn ein großer Nerv mit einem weichen Bande 1—2 Tage lang unterbunden wurde, so fand sich Muskel- und Nervenabbau, bis der Hund nicht mehr hinkte und die Schädigung wieder repariert war. Die Fermentproduktion dauerte zwar etwas länger, als die klinischen Symptome, es ist aber wohl anzunehmen, daß doch noch eine Zeit lang Störungen irgend welcher Art weiterbestanden, die nur keine klinischen Symptome mehr machten. Bei der zweiten Versuchsanordnung wurde der Nerv durchschnitten und seine Enden zwischen die Muskulatur verlagert. Hier dauerte die Fermentproduktion so lange, bis Nerv und Muskel verödet waren, der Muskelabbau überdauerte aber den Nervenabbau. Diese Versuche sind durch die klinischen jetzt längst überholt und bestätigt.

Nach diesen Versuchen ist die Reaktion vielleicht auch geeignet, uns einen Anhaltspunkt zu geben, wie lange nach einer traumatischen Nervenläsion man auf eine spontane Ausheilung warten darf und kann, und wann der chirurgische Eingriff erfolgen muß. Dies nur ein Beispiel. Jeder klinische Fall wird natürlich seine besondere Fragestellung erfordern, die bei Kenntnis der einzelnen Möglichkeiten, in der Abderhalden Aufklärung geben könnte, sich wohl unschwer ergeben wird.

Daß die Lokalanästhetica auch periphere Nerven schädigen können, ist bekannt. So scheint es möglich, daß die einzelnen Mittel mit der Zelle eine ganz verschieden feste Bindung eingehen, und wenn sich endlich dieselbe wieder löst, verschieden viel Zellelemente zerstört oder doch gelockert werden. Stärker als dieses Mittel wirken Kochsalz und Alkohol. Vielleicht gibt uns die Reaktion auch noch Hinweise bei der Therapie z. B. der Ischias mit diesen Mitteln — wann die vorige Reaktion im Nerven abgelaufen ist.

Wie empfindlich auch der Muskel ist, bewies ein Fall am Menschen, wo eine intramuskuläre Hg-Infektion Fermente auslöste.

Die Frage, wie groß der geschädigte Muskel oder Nerv sein muß, damit die Fermente nachweisbar werden, konnte ich nicht sicher beantworten (vgl. Zange).

Im Hinblick auf die Befunde von Heilner und Petri möchte ich noch kurz eines Experimentes Erwähnung tun, obwohl es streng ge-

nommen nicht zu diesem Thema gehört. Als ich einem Hunde eine Bakterienemulsion in die Venen spritzte, trat Lungenabbau auf; als es mir aber gelang, von den gleichen Bakterien durch die Rippen auch in das linke Herz zu injizieren, wurden zahlreiche Organe abgebaut. Wo in dem Falle die nur in die Lunge injizierten Bakterien geblieben sind, weiß ich nicht; ob die Lunge hier als Filter oder Sterilisationsapparat fungierte, ebensowenig. Der Fall sei heute nur ein Beispiel dafür, daß auch bei Infektionen ein einzelnes Organ geschädigt und die Fermente ausschließlich gegen dieses geschädigte gerichtet sein können.

Daß diese Arbeit kein abgeschlossenes Ganzes ist, habe ich schon hervorgehoben. Es sind viele Fragen angeschnitten, erst wenige gelöst. Wer aber auf diesem neuen Gebiete mit der Abderhalden-Methode arbeitet, der wird selbst erfahren, daß, wenn man eine Frage glücklich überwunden zu haben glaubt, schon zwei neue auftauchen, so daß heute noch kein Ende abzusehen ist. Obwohl die einzelnen Fragen meist eng miteinander verknüpft sind und der Befund den anderen stützen und erklären muß, so habe ich doch hier künstlich einen Absatz gemacht. Möge es meiner Arbeit, wie bisher so auch weiter, gelingen, zu homologen Untersuchungen am Menschen anzuregen.
