

DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Zehnter Jahrgang.

Redacteur Dr. P. Börner.

Druck und Verlag von G. Reimer in Berlin.

I. Aus der Klinik des Wirkl. Geh. Ober-Med.-Rath
Professor Dr. v. Frerichs.

Ueber die Sulfodiazobenzol-Reaction

von

P. Ehrlich.

Vortrag, gehalten im Verein für innere Medicin am 16. Juni 1884.

Wenn ich, meine Herren, vor Ihnen ein Thema bespreche, über das ich schon vor 2 Jahren berichtet und über welches ich theils selbst, theils in Arbeiten, die unter meiner Leitung hervorgegangen sind, mich des ausführlicheren geäußert habe, so geschieht dies aus dem Grunde, weil die Principien der von mir gefundenen Harnreaction mit Diazobenzolsulfosäure zwar von gewisser Seite bestätigt, von anderer aber auf das lebhafteste angegriffen sind und noch stets angefochten werden. Es dürfte daher gerechtfertigt sein, wenn ich nochmals auf Grund meiner sich über fast 3 Jahre erstreckenden Erfahrung resumire und hier die Principien der Harnprobe darlege; ich hoffe, dass diese Auseinanderlegung dazu beitragen wird, die Unsicherheit, die durch die lange Discussion bei jedem ferner Stehenden erregt werden musste, zu beseitigen und eine ausgedehnte und unbefangene Nachprüfung meiner Untersuchung zu ermöglichen, die ich im Interesse der Sache auf das dringendste wünsche.

Die Diazobenzolsulfosäure ist, wie es durch meine früheren Arbeiten wohl bekannt, im Stande, mit dem Harn verschiedene Farbenreactionen zu geben und dürfte sich empfehlen, je nachdem die Farbenreactionen schon bei dem Zutritt des sauren Diazoreagens oder erst beim Alkalisiren hervortreten, dieselben in zwei grosse Gruppen zu theilen, nämlich in die der primären und der secundären Farbenreaction.

A. Primäre Farbenreactionen finden sich im Urin in zweierlei Formen, nämlich als primäre Verdunklung und primäre Vergilbung. 1) Die primäre Verdunklung, über die ich schon im „Centralblatt für Klinische Medicin“ berichtet habe, tritt im gallenfarbstoffhaltigen Urin zu Tage, und zwar in der Art, dass jeder Tropfen des in den zweckmässig mit Essigsäure stark versetzten Urin einfließenden Reagens schwärzliche Wolken hervorruft, und schliesslich in ausgeprägten Fällen der Urin eine dunkle ins violett spielende Färbung erhält. Diese Reaction beruht, wie ich gezeigt habe, ausschliesslich auf der Anwesenheit des Bilirubins, da dieses mit Sulfobenzol sich zu einem Farbkörper paart, der in den sauren Lösungen violette bis blaue, in alkalischen grüne, in neutralen rothe Färbung zeigt. Die Kenntniss dieser auf Bilirubin hinweisenden Farbenreaction dürfte vielleicht in folgenden Fällen klinische Verwerthung finden und dürfte besonders das Verschwinden der vorher constatirten Reaction bald als ein günstiges, bald als ein ungünstiges Zeichen aufzufassen sein. So weist das Verschwinden der Reaction bei Icterus catarrhalis ohne Weiteres auf Beseitigung des Hindernisses hin, während es bei permanenter Verschliessung der Gallenwege z. B. durch Carcinom auf ein Sinken der Farbstoff bildenden Function der Leber hinweist. An diese Reaction reiht sich die primäre Vergilbung. Dieselbe besteht darin, dass das saure Reagens in dem Urin eine tief dunkelgelbe Färbung, die dem Schaum in ausgeprägten Fällen eine ganz deutliche Orangefärbung verleiht, hervorruft. Zusatz von Ammoniak pflegt in den meisten Fällen die Orangefärbung in eine Schwefelfarbe umzuwandeln. Der die Färbung bedingende Körper scheint ein Gallenfarbstoffderivat zu sein. Es sprechen hierfür folgende Umstände:

- 1) dass der Körper durch Aether extrahirt werden kann;
- 2) dass die primär vergilbte Lösung unter gewissen Versuchsbedingungen [durch einen gewissen Ueberschuss von Sulfodiazobenzol] in einen Farbkörper umgewandelt werden kann, der in stark saurer

Lösung blau violett mit Fluorescenz, in schwach saurer grün, in schwach alkalischer gelb, in stark alkalischer roth erscheint und der somit an das analoge Farbenspiel des Bilirubin-Derivates erinnert;

3) der Umstand, dass diarrhöische Stühle ausserordentlich häufig die gleiche Reaction zeigen;

4) dass die Fälle, in denen die Harnreaction auftritt, häufig mit leicht icterischer Färbung der Haut einhergehen.

Aus allen diesen Beobachtungen scheint mir hervorzugehen, dass die primäre Vergilbung durch ein Derivat des Bilirubins bedingt sei, und dürfte aus dem Umstand, dass der die Reaction bedingende Stoff auch im Stuhl vorkommen kann, zu schliessen sein, dass es sich hier um ein Reductionsprodukt des Bilirubins handelt. Wir können uns vorstellen, dass es ein intermediäres Produkt zwischen Bilirubin und Hydrobilirubin darstelle, da letzteres keine Reaction mehr giebt. Klinisch findet sich die Reaction bei verschiedenartigen Krankheiten, und habe ich sie gerade in den Fällen, die Gerhardt als Urobilin-Icterus beschrieben, meistens recht stark ausgebildet gefunden. Interessant und klinisch verwertbar dürfte es sein, dass es fast constant bei Pneumonie vorkommt und zwar meistens zur Zeit der Krise, am häufigsten während derselben.

B. Von secundären Reactionen wäre zunächst zu erwähnen:

1) Das secundäre Eigelb. Dasselbe ist dadurch charakterisirt, dass der Urin sich im Zusatz des Reagens indifferent verhält, durch Ammoniak eine schöne, intensiv gelbe Färbung annimmt, die auf Zusatz von Kalilauge in ein schönes rothorange übergeht. Ansäuerung lässt die Farbe verschwinden, Alkalisierung sie wieder hervortreten. Diese Reaction tritt stets ein, wenn grössere Gaben Tannin oder Gallussäure gebraucht werden, und ist offenbar von einem sauren Benzolderivat abhängig, das sich mit dem Diazobenzol zu einem echten durch Säuren nicht zerstörbaren Farbkörper vom Typus des Oxyazobenzols paart. Tannin, Gallussäure zeigen diese Nüancirung im reinen Zustande nicht, ebensowenig Phloroglocin, Brenzcatechin, Hydrochinon, Resorcin und Orcin.

2) Reaction vom Typus des Traubenzuckerfarbstoffes.

Die grosse Reihe der diese Reaction gebenden Körper zerfällt in zwei Gruppen:

- a) in solche, die wie Traubenzucker nur unter Mitwirkung starker Alkalien (Kalilauge)
- b) in solche, die wie Aethylacetsäure schon mit Ammoniak die rothe Reaction Penzoldt's geben.

Ich habe schon geraumere Zeit in Gemeinschaft mit Herrn Spitthoff die Verbindung von Aethylacetsäure und Diazobenzol einer eingehenden Prüfung unterzogen und haben wir gefunden, dass die rothe Färbung durch Zusatz grösserer Mengen starker Salzsäure in ein intensives Rothviolett verwandelt wird; ausserdem dass man aus dieser Lösung den Farbstoff mit Amylalkohol nicht aber mit Chloroform extrahiren kann. Dieses Verhalten gegen Salzsäure, das inzwischen auch bei einer anderen entsprechenden Rothfärbung von Petri gefunden, gestattet leicht, diese Art Rothfärbung von anderen zu unterscheiden.

Ich komme nun zur Beschreibung der dritten Reaction, die mir das grösste klinische Interesse zu bieten scheint. Dieselbe ist ebenfalls eine secundäre und rothe, und halte ich, da das Gelingen der Reaction ausschliesslich von der genauen Befolgung der von mir gegebenen Vorschriften abhängt, es für dringend geboten, noch einmal ganz genau den von mir gewählten Modus procedendi zu schildern. Ich halte 2 Lösungen vorrätzig, von denen die eine eine halbrocentige Natriumnitritlösung, die andere eine 20fach verdünnte und mit Sulfanilsäure vollkommen gesättigte Salzsäure ist. 250 ccm der Sulfanilsäure gemischt mit 5 ccm des Nitritgemisches bilden das Reagens. Gleiche Theile Urin und Reagens werden gemischt und sodann auf einmal durch einen Ueberschuss von Ammoniak übersättigt. In dem Urin

tritt dann eine secundäre rothe Farbe von wechselnder Intensität hervor, welche auch dem Schüttelschaum stets eine deutliche Färbung, die von hellrosa bis zum tiefroth wechseln kann, verleiht. Lässt man die Proben stehen, so bildet sich nach längerer Zeit stets eine dunkle Zone, die, wenn sie frei von Verunreinigung, von einer grünen Farbe ist. Irgend welche Abweichungen von diesem Modus procedendi liefern eben ganz andere Resultate, und werde ich um dieses zu erläutern, die verschiedenen hier in Betracht kommenden Punkte für sich erörtern.

Zunächst werde ich die Menge des Nitrits besprechen, da dieses die Menge des wirksamen Stoffes des Sulfodiazobenzols bestimmt.

Da ich durch das Diazo-Reagens eben die Stoffe finden wollte, die durch eine hervorragende Verwandtschaft zum Diazobenzol gekennzeichnet werden, d. h. schon in sehr dünnen Lösungen mit demselben in Verbindung treten, glaubte ich eine möglichst wenig concentrirte Sulfodiazobenzollösung in Anwendung ziehen zu müssen. Meine Versuche zeigen, dass die gewählte Lösung, die 0,1 Nitrit enthält, dem Zweck entsprechend ist. Noch weiter herunterzugehen ist nicht rathsam, da im Urin Substanzen vorhanden sind, die eine geringe Menge Sulfodiazobenzol anscheinend vernichten, d. h. nicht in Reaction treten lassen. So fand ich mit Herrn Spitthof, dass Urin, der mit 1 pro mille Aethyldiacetsäure versetzt war, grössere Mengen Sulfodiazobenzolsäure zur Erreichung der maximalen Rothfärbung brauchte, als rein wässrige Aethyldiacetsäure. Dem entsprechend kann man sich leicht überzeugen, dass Urine, die mit dem gleichen Volumen Reagens vermengt, eine intensive Rothfärbung ergaben, gar keine Rothfärbung zeigen, wenn nur etwa $\frac{1}{3}$ oder $\frac{1}{2}$ des gleichen Reagens in Anwendung kommen. Hier möchte ich auch eine Fehlerquelle signalisiren, die wie ich sehe, von den Autoren nicht genügend beobachtet ist, nämlich die Anwendung eines minder procentigen Natriumnitrits. Es haben ja die therapeutischen Versuche der letzten Jahre gezeigt, dass das Natriumnitrit des Handels häufig nur geringe Menge, manchmal sogar nur 30 Proc. des wirksamen Principis enthält, und kann man daher schon durch die Anwendung eines derartig schlechten Präparates zu Resultaten kommen, die von den meinigen abweichen.

Es hat nun Herr Petri in seinem neuesten Aufsatz (Zeitschrift für klin. Medicin. Band 7, Heft 5) behauptet, dass die von mir angegebene Lösung zu dünn sei, und dass es Urine gebe, in denen erst nach Anwendung weit stärkerer Lösungen rothe Reaction zu Tage trete. Es empfehle sich daher, den Urin mit verschiedenen Reagentien zu prüfen, von denen das eine, wie das meinige, 0,1— das zweite 0,5—1,0, das dritte 2,0—2,5 Nitrit enthält. Dementsprechend behauptet Petri, dass in allen Fällen, wo die diluirteste dieser Gemenge, d. h. mein normales Reagens eine deutliche Rothfärbung in Flüssigkeit und Schaum gebe, erst die Anwendung eines stärkeren Reagens das zur Vergleichung brauchbare und benutzte Intensitätsmaximum liefere. Weiterhin soll nach Petri auch die Beobachtung des grünen Niederschlages diesen Verhältnissen entsprechen, d. h. es soll Urine geben, in denen bei stärkerem Reagens Reaction und Niederschlag fehlen, dagegen bei schwächerem Reagens beides hervortritt. Auf diese positiven Angaben hin hat Herr Spitthoff diese Fragen nochmals einer eingehenden und systematischen Prüfung unterzogen, und haben wir bis auf einen unwesentlichen, später zu erwähnenden Nebenumstand in keiner Weise die Behauptungen Petri's bestätigen können. Wir fanden in Uebereinstimmung mit Escherich'schen Angaben, dass concentrirte Diazolösungen mit normalem Harn eine orange bis orangerothe Färbung geben, die leicht von der eigentlichen Reaction unterschieden werden kann, indem sie einen Schaum liefert, der auch nicht eine Spur von Roth erkennen lässt.¹⁾

Wir erhielten bei unseren sorgfältigen Versuchen rothen Schaum bei den stärkeren Reagentien nur da, wo schon mit dem schwachen Reagens Rothfärbung vorhanden war. Ebenso ging es uns mit dem grünen Niederschlage. Dass in der That Herr Petri dieser Fehlerquelle anheim gefallen, ergibt sich aus seiner Tabelle, am besten aus No. 1, die wir hier verkürzt wiedergeben.

	Normales Reagens.		10faches Reagens.		25faches Reagens.	
	Flüssigkeit.	Schaum.	Flüssigkeit.	Schaum.	Flüssigkeit.	Schaum.
1	gelbroth.	fast weiss.	orange-roth.	gelblich.	roth.	orange.
2	gelb.	gelbweiss.	rothgelb.	Stich ins gelbliche.	roth.	orange.
3	gelb.	weiss.	rothgelb.	gelblich.	roth.	gelb.
4	gelbroth.	weiss-gelblich.	rothgelb.	gelblich.	roth.	orange.
5	gelbroth.	Stich in Rosa.	roth.	rosa-orange.	dunkel-roth.	roth-orange.

¹⁾ Spectroskopisch lässt diese Pseudoreaction entsprechend Escherich's

Während nun Herr Petri aus dieser Tabelle schliesst, dass in allen diesen Fällen Reaction aufgetreten ist, schliesse ich aus den vorhergegangenen Gründen, dass in allen Fällen mit Ausnahme von 5, der schon primäre Rothfärbung zeigte, Pseudoreaction vorhanden gewesen ist. Einfache Farbenversuche, die jeder leicht nachmachen kann, mit rothen, braunen und orangen Farbstoffen und Gemischen, haben mir gezeigt, dass es bei einiger Concentration ausserordentlich schwer sein kann, die einzelnen Farben bei der blossen Durchsicht auseinanderzuhalten, dass dieses jedoch sehr leicht wird, wenn man Schüttelschaum darstellt. Ich werde übrigens noch später Gelegenheit haben, bei einer anderen leicht zu verificirenden Gelegenheit, die Exactheit der Petri'schen Angaben in das richtige Licht zu stellen.

Es ergibt sich aus diesen Betrachtungen, dass stärkere Lösungen der Diazosalze 0,5—1,0—2,0—2,5 die Reaction nicht zerstören. Allerdings wird durch die stets eintretende Pseudo-Färbung das Urtheil, ob Reaction vorhanden sei oder nicht, begrifflich sehr schwer, ja es können schwache Reactionen durch das Ueberwiegen der Pseudoreaction leicht verdeckt werden, und empfiehlt sich schon aus diesem Grunde die Anwendung des stärkeren Reagens in keiner Weise.

Weiterhin geben gewisse, im Urin gelegentlich vorkommende Substanzen z. B. Acetessigsäure mit etwas stärkerem Reagens leicht Rothfärbung, nicht aber mit meinen normalen Lösungen, und spricht dieses Moment ebenfalls gegen die Verwerthung starker Lösungen.

Ich komme nun zum 2. Punkt, nämlich dem Säuregehalt des Reagens. In der That ist dieser ebenfalls für das richtige Zustandekommen der Reaction von wesentlicher Bedeutung, und habe ich schon in den Charité-Annalen ausdrücklich betont, dass der Säuregehalt gewissermaassen begünstigend wirke. In der That kann man sich leicht überzeugen, dass schon die Substitution der Salzsäure durch Essigsäure für das Zustandekommen der Reaction ungünstig ist. Es wird ja jeder, der die Eigenschaften der Diazokörper kennt, ich verweise hier auf die neueren Arbeiten von Griess und Liebermann, uns zugestehen, dass es ein grosser Unterschied ist, ob man eine stark mineralisirende oder eine neutrale Lösung des Diazobenzol verwendet. Auch die Menge der Salzsäure, sowie die Sättigung mit Sulfanilsäure scheinen zwar nicht für die secundäre Färbung, aber für das Zustandekommen des grünen Niederschlages von Wichtigkeit zu sein, wenigstens fand ich, dass ein Reagens, das pro Liter 15 ccm Salzsäure und 1,0 Gramm Sulfanilsäure enthält, keinen ordentlichen grünen Niederschlag fallen liess; erst als ich das Gemisch mit Kochsalz durchsetzte, erhielt ich den grünen Niederschlag mit regelmässiger Constanz.

Auch die Art des Alkalisirens ist von Einfluss, und ist zunächst das Ammoniak dem Kali in jeder Beziehung vorzuziehen, trotz der guten Gründe die Penzoldt dagegen ins Feld führt. Zunächst kommt die Gelbfärbung, die das Ammoniak mit Sulfodiazobenzol macht, bei der Düntheit der Lösung gar nicht in Betracht. Weit wichtiger ist es, dass Ammoniak mit dem Reactionsurin weit schönere und reinere Färbung von rothem Charakter giebt, während Kalilauge eine schwer zu nüancirende, schmutzig braunrothe Färbung zeigt. Ausserdem giebt Kalilauge an und für sich mit gewissen Stoffen z. B. mit dem Traubenzucker, die unter secundärem Eigelb geschilderten Tanninderivat rothe Färbung, wo Ammoniak dieselbe nicht zeigt. Hieraus folgt der unzweifelhafte Vorzug des Ammoniak vor dem Kali.

Die Art des Alkalisirens ist von Einfluss, indem Reaction dann ausbleibt, wenn man das Gemisch tropfenweise unter stetem Umschütteln zu alkalisiren versucht. Es erklärt sich dieses eigenthümliche Verhalten daraus, dass die rothe Farbe durch einmaliges Ansäuern zerstört wird, und nicht mehr beim Alkalisiren wiederkommt. Aus diesen Angaben wird man ersehen, dass Herr Penzoldt, der bei seinen Verbesserungsversuchen zuletzt neutrale concentrirte Diazolösungen und Kalilauge empfahl, alle schädigenden Momente, die überhaupt in Betracht kommen, in Intuition vereinigte. Ich bezweifle überhaupt, ob Penzoldt, als er seine erste Mittheilung schrieb, jemals eine wahre rothe Reaction gesehen hat, und kann seiner Angabe, dass er zunächst genau nach meiner Vorschrift verfahren wäre, irgend welchen Werth nicht beilegen: hätte er dies gethan, so würde er ebenso wie Escherich und Georgiewski meine Angaben bestätigen können und wäre nicht genöthigt gewesen, unnöthige und schädliche Modificationen einzuführen. Diesen seinen Misserfolg sucht Penzoldt nun damit zu entschuldigen, dass ich die Hauptsache, die geringe Quantität des Nitrits zwar betont, aber nicht ausdrücklich hervorgehoben hätte. Gewiss eine recht schwache Ausrede für jemand, der in so autoritativer Weise, wie Herr Penzoldt dies gethan, die Resultate mühseliger Arbeit angreift, der behauptet, alle Möglichkeiten in Betracht gezogen und den Rath bewährtester Chemiker eingeholt zu haben. Ausserdem

Angaben vor der richtigen sich nicht unterscheiden, da keine von beiden ein charakteristisches Spectrum liefert.

geben, wie ich noch besonders betonen möchte, auch Lösungen die zwei-, drei- und viermal so stark sind als die meinige, also schon beträchtliche Mengen Nitrit enthalten, immer noch recht gute Resultate, und muss ich meine Behauptung vollkommen aufrecht erhalten, dass Penzoldt in einem wichtigen Punkte, den zu erüiren ich gar kein Interesse habe, abgewichen sein muss, um zu anderen Resultaten zu gelangen.

Ich gehe nun gleich auf die andern Einwände des Herrn Penzoldt ein, die für seine Art zu arbeiten charakteristisch sind. Aus einer sehr geringen Zahl von Einzelproben, von denen ein Theil mit reiner, ein Theil mit saurer Sulfodiazobenzollösung angestellt, schliesst Penzoldt, dass 2 Körper im Urin vorhanden waren, die „Reaction“ geben; der eine von ihnen wurde durch Säure befähigt, der andere verhindert Rothfärbung zu geben. Mit aller Entschiedenheit muss ich mich dagegen verwehren, dass irgend welche Rothfärbungen, die durch Abänderungsversuche erhalten werden, promiscue als Reaction hingestellt werden und so der Glaube erweckt wird, als handle es sich hier um die von mir beschriebene Reaction. Dieses Verfahren Penzoldt's hat eben die grosse Verwirrung in die an und für sich so einfache Sache getragen. Ich habe ja stets in den zahlreichen Arbeiten, die im Laufe der Jahre erschienen sind, nur von sauren Lösungen gesprochen. Ich habe, als ich, Penzoldt's Vorschlag entsprechend, reines Sulfodiazobenzol anwandte, dieses nicht in Wasser, sondern in stark saurem Wasser gelöst (cf. Lövinson) und kommt daher bei meinen Versuchen, eben der zweite von Penzoldt „gefundene“ Körper, der durch Säuren verhindert wird, Reaction (?) zu geben, überhaupt nicht in Betracht.

Weiterhin meint Herr Penzoldt, dass die Farbenveränderungen, welche bei der Anwendung der Reaction zu Tage treten, nicht eigentlich qualitative sind, sondern alle möglichen Uebergänge von Gelb bis Roth darstellen und fast constant die Beimischung des gelben Tones der Harnfarbstoffe erkennen lassen. Es scheint mithin Herr Penzoldt das Roth als eine Art potenziertes Gelb anzusehen und lässt sich bei einem solchen Standpunkt überhaupt nicht discutiren. Zur Aufhellung des wahren Thatbestandes bemerke ich Folgendes. Dass sich mit der rothen Farbe der eigentlichen Reaction auch gelbe Töne in mehr oder weniger ausgesprochenem Maasse verbinden, kann füglich nicht Wunder nehmen; zunächst wird ja die Eigenfarbe des Urins durch die Reaction nicht zerstört, und dann finden sich im Urin nicht gerade selten Substanzen, die mit dem Reagens intensive Gelbfärbung ergeben: Von den gegenseitigen Verhältnissen der Gelb und Roth liefernden Körper wird es abhängen, ob wir bald ein Orange mit leichtem Stich in's Röthliche oder bald ein reines Roth mit kaum spurweiser Beimischung von Gelb finden. Aehnlich verhält es sich, um ein analoges Beispiel anzuführen, mit den Blütenfarben von rother und gelber Färbung. Hier sind es zwei Farbstoffe, das Blumen-gelb und das Blumenroth (Tschirch), welche die Färbung bedingen und durch ihre wechselnde Combination die verschiedenen Farbenabstufungen vom reinen Gelb bis zum prachtvollen Rosen- und Nelkenroth bewirken. Dass zwischen den beiden Grenzfällen alle möglichen Uebergänge existiren, ist selbstverständlich und kann unmöglicher Weise dazu benutzt werden, die qualitativen Unterschiede, die zwischen Blumengelb und Blumenroth liegen, zu verwischen. Ebenso liegt die Sache auch bei der rothen Harnreaction, und dürfte es sich schon aus dem Grunde empfehlen, die verwirrenden Bezeichnungen von Penzoldt, wie Gelbroth, Rothgelb, ganz zu vermeiden und die Intensität der Reaction ausschliesslich nach dem Grade der Röthung als starke, mittlere und schwache auseinander zu halten.

Fernerhin hat Penzoldt den primären Niederschlag von rother Reaction nicht erhalten. Ich sehe denselben nach wie vor constant und kann mittheilen, dass diese Resultate auch auswärts von höchst kompetenter Seite bestätigt werden konnten. Ich sehe in diesem Umstande einen Beweis dafür, dass Herr Penzoldt die Technik der Reaction immer noch nicht beherrscht und denke, dass in Bälde sich aufklären wird, auf welcher Seite der Irrthum liegt.

Ich gehe nun, nachdem ich die theoretischen Differenzpunkte zwischen mir und den vorhergenannten Autoren gedeutet habe, noch kurz auf die klinischen Resultate ein.

Bei gesunden Leuten findet sich nie Reaction, und ist mithin das Vorhandensein der Reaction stets ein Zeichen einer Erkrankung. Bei fieberlosen Krankheiten pflegt die Reaction nur ganz ausnahmsweise und nur bei folgenden Krankheitsgruppen aufzutreten:

- 1) Bei weit vorgeschrittenen Herzfehlern, besonders mit Myocarditis (relativ selten).
- 2) Bei chronischer Hepatitis häufiger.
- 3) Bei Carcinom, insbesondere Carcinom des Pylorus (Escherich).
- 4) In späteren Stadien der Leukämie (relativ häufig).
- 5) Bei Marasmus senilis.

6) Bei schwerer Malaria-Cachexie.

7) Bei kalten Abscessen.

Wie man sieht, handelt es sich fast insgesamt um chronische Krankheitszustände, bei acut einsetzenden Krankheiten habe ich Reaction nur einmal bei Phosphorvergiftung und einmal bei acutem Magendarmcatarrh gesehen. Uebrigens ist in allen diesen Fällen die Reaction meist nur eine schwache, und sind die oben geschilderten Bedingungen, unter denen sie auch ohne Fieber auftreten kann, ja sehr leicht erkennbar. Findet man ausserhalb dieser Zustände Reaction ohne Fieber, so wird der Verdacht auf Tuberculose dringend nahe liegen.

Die fieberhaften Krankheiten zerfallen gegenüber der Reaction in drei Gruppen; in solche, in denen sie fast regelmässig zu fehlen pflegt, wie z. B. Rheumatismus, Meningitis, Erysipelas, zweitens in solche, in denen sie bald häufiger, bald seltener, je nach der Art der Krankheit vorkommen kann, z. B. Pneumonie, Scarlatina, Diphtheritis, Erysipel, drittens in solche, bei denen sie fast constant vorkommt, wie bei Typhus abdom., exanthem. bei Morbillen. In Betreff der beiden ersten Gruppen wäre zu erwähnen, dass im Allgemeinen die Reaction in diesen Fällen, wenn sie vorhanden ist, meistens keine sehr hohen Grade erreicht, wichtiger ist es dagegen, dass die Reaction nur bei sehr intensiven Krankheitsprocessen vorkommt und demgemäss geeignet ist, die Prognose zu aggraviren. Ich habe diese Verhältnisse bei der Pneumonie eingehender verfolgt, und hat Brecht in seiner Dissertation 68 Pneumonien zusammengestellt. Von diesen zeigten 52, mit 8 Todesfällen, keine Reaction, während von 16 Fällen, mit Reaction, die Hälfte starben. Im Allgemeinen schien es mir, als ob bei Fällen von Pneumonie mit Reaction der infectiöse Charakter, wie er in der Theilnahme des Gesamtorganismus, in dem Vorhandensein einer Milzschwellung, in der Neigung zum Weiterfortschreiten und in einer hohen Mortalitätsziffer sich ausprägt, besonders ausgesprochen zu sein. Selbstverständlich lassen sich derartige Fragen nur auf Grund eines, viele hundert Fälle umfassenden statistischen Materials entscheiden, und wäre es mein dringender Wunsch, wenn dieser Aufsatz in dieser Richtung hin anregen würde.

Bei der dritten Krankheitsgruppe pflegt die Reaction constant zu sein und nur in ganz leicht verlaufenden Fällen zu fehlen z. B. Typhus abortiv. Dagegen pflegt auf der Höhe des normal verlaufenden Typhus die Reaction meist in sehr ausgeprägtem Maasse vorhanden zu sein, und bietet dieses Moment ein hohes, diagnostisches Interesse. Im Lauf der Jahre habe ich etwa 10—12 Fälle gesammelt, die unter dem Bilde eines schweren Typhus verliefen und bei denen das anhaltende Fehlen der Reaction mich zuerst auf die richtige Diagnose leitete. Zwei dieser Fälle betrafen cryptogenetische Pyämie, die übrigen verschiedenartige Meningitisfälle, insbesondere Meningit. cerebrospinalis, tuberculosa, epidemica, Meningit. nach Otitis. Recht auffällig ist es, dass bei der tuberculösen Meningitis κατ' ἐξοχήν die Reaction so häufig zu fehlen pflegt, insbesondere dann, wenn keine erheblichen Lungenveränderungen vorhanden sind. Die Reaction dauert bald während des gesammten Verlaufes des Typhus, bald setzt sie mit Beginn der Remissionen aus, und hat man häufig Gelegenheit zu sehen, dass das Ablassen der Reaction öfter um 1—3 Tage dem Beginn der Remission vorangeht¹⁾.

Von den Krankheiten, die in der zweiten Periode des Typhus aufzutreten pflegen, kommen besonders zwei in Betracht, nämlich erstens Recrudescenzen, zweitens Hypostasen oder croupöse Pneumonien. Beide lassen sich leicht mit Hilfe der Reaction unterscheiden. Bei Exacerbationen des typhösen Processes tritt nämlich die Reaction, wenn sie schon verschwunden war, wiederum auf, oder verstärkt sich, wenn sie noch vorhanden war. Im Gegensatz hierzu pflegen Temperatursteigerungen, die durch Lungenaffectionen bedingt werden, keine Reaction hervorzurufen resp. zu steigern, ja es kann sogar das Einsetzen der croupösen Pneumonie eine noch vorhandene Reaction schnell vollkommen zum Verschwinden bringen. Bemerkenswerth und diagnostisch verwerthbar ist es, dass die erwähnten Lungenaffectionen zumeist die als primäres Eigelb beschriebene Reaction erzeugen. Auch Typhusrecidive pflegen gewöhnlich eine ganz ausgesprochene und excessive Reaction zu zeigen, die gewöhnlich sehr rasch einsetzt und meist schon am 4. Tage eine ansehnliche Höhe zu erreichen pflegt. Dagegen verlaufen Lungenaffectionen, die als Nachkrankheit des Typhus entstehen, immer ohne Reaction.

Bei Phthisis pulm., und zwar gerade in schweren Fällen, pflegt die Reaction ein ausserordentlich häufiges Vorkommniss zu sein, und bieten die Fälle, die längere Zeit anhaltend starke Reaction zeigen, eine schlechte Prognose. Ich habe mir die Frage vorgelegt, von wel-

¹⁾ Das Ablassen der Reaction pflegt, wie dies aus den von mir in den Charité-Annalen veröffentlichten Fällen hervorgeht, etwas typisches und regelmässiges zu haben, und verweise ich auf diese Abhandlung.

chen Factoren das Auftreten der Reactionen bei Phthisis pulm. abhinge. Vom Fieber sind sie nicht abhängig, da auch schwere, afebril verlaufende Phthisen wochenlang ausgeprägte Reaction zeigen können.

Ausserdem ist die Reaction von Entwicklung der Milartuberkeln nicht abhängig. Dagegen meine ich, dass der, die Reaction bedingende Körper oder eine Vorstufe desselben innerhalb der Lungen resp. in den käsigen infiltrirten Partien sich bilde und durch Resorption in die Bluthahn gelange. Für diese Möglichkeit sprechen einige Fälle, die ich zu sehen Gelegenheit hatte. In einem Falle von ausgedehnten Hautabscessen nach Erysipel zeigte sich, trotzdem kein Fieber bestand, intensive und langanhaltende Reaction. Als jedoch die Abscesse geöffnet wurden, verschwand die Reaction sofort. Aehnliche Beobachtungen kann man gelegentlich auch bei Empyemoperationen machen. Nimmt man also an, dass auch bei der Phthisis pulm. sich aus zerfallenen Elementen z. B. Eiterkörperchen der Stoff bildet, so kann man leicht verstehen, dass eine ausgeprägte Reaction besonders in den Fällen stattfinden wird, in denen die Diffusionsbedingungen zwischen Zerfall und normalem Lungengewebe relativ günstige sind. Es wird dies besonders dann der Fall sein, wenn das Gesunde vom Erkrankten nicht durch festes Bindegewebe, etwa das einer alten Cavernewand, sondern durch blutreiches hyperämisches Gewebe getrennt ist. Es wird dies vorzüglich dann eintreten, wenn der Process im Fortschreiten begriffen, indem dann die jüngst ergriffenen Partien naturgemäss mit der Umgebung in regem Stoffaustausch stehen. Es erklärt diese Annahme auch den Umstand, dass ausgedehnte Cavernen vorhanden sein können, ohne dass im Urin eine Spur von Reaction vorhanden wäre; weiterhin das so häufige agonale Verschwinden der Reaction, welches auf der hierbei stattfindenden Circulations- und Resorptionsverlangsamung beruht¹⁾.

Zum Schluss noch ein Wort. Selbstverständlich ist die von mir eingeführte Reaction nur ein Symptom, das, wie so viele andere nur durch die Combination mit den sonstigen klinischen Befunden verwertbar ist. Penzoldt scheint diesen Standpunkt ganz zu verkennen, wenn er äussert: „Was würde man beispielsweise von der diagnostischen Brauchbarkeit des Traubenzuckernachweises halten, wenn derselbe beim Diabetes fast constant, aber ausserdem öfter bei Chlorose, Anämie oder ähnlichen constitutionellen Erkrankungen zur Beobachtung käme.“

Eine solche Aeusserung aus dem Munde eines Klinikers muss höchst auffallend erscheinen, der sich doch erinnern muss, dass das Eiweiss, das Indican, die Gallenfarbstoffe unter ganz verschiedenen Umständen zur Beobachtung kommen. Oder verwertet Herr Penzoldt den Milztumor und das Fieber nicht zur Diagnose des Typhus, weil dasselbe bei ganz verschiedenartigen Erkrankungen vorkommt²⁾?

II. Aus der medicinischen Klinik in Heidelberg.

Zur Casuistik seltener Formen von Syphilis.

Von

Dr. Franz Ziehl, Assistenzarzt.

1. Pemphigus sypiliticus.

M. H., 29jährige Bauernfrau, wurde am 28. August 1882 mit Geschwüren im Mund und Rachen aufgenommen.

Die Anamnese ergab, dass sie bisher niemals krank gewesen war. Seit 9 Jahren ist sie verheirathet, hat vier gesunde Kinder, kein Abortus, seit zwei Jahren besteht mässiger Fluor vaginalis. Auch ihr Mann war angeblich stets gesund. Das gegenwärtige Leiden hatte sich seit Anfang des Jahres entwickelt. Es waren damals Geschwüre im Rachen aufgetreten, die trotz aller Behandlung nicht heilen wollten, im Gegentheil hatten sie sich in letzter Zeit auch auf den Mund ausgedehnt und verbreiteten einen für die Umgebung fast unerträglichen Geruch. Zuletzt waren noch zwei kleine Geschwüre am Nabel hinzugekommen. Aehnliche hatten sich übrigens in den letzten Monaten an verschiedenen Stellen gebildet, waren aber stets wieder geheilt. Zuletzt hatte sie Pillen gebraucht (höchst wahrscheinlich quecksilberhaltige Pillen).

Bei der Aufnahme am 28. August ergab sich folgender Stat. praes. Pat. ist von mittlerer Grösse, die Musculatur mässig kräftig, die Ernährung ziemlich gut. Es fällt sofort auf, dass beide Lippen in grosser Aus-

¹⁾ Herr Petri hat an dem Material von 200 Fällen diese meine Anschauung nicht bestätigen können. „Auffallend“, sagt er, „war nach den Mittheilungen Ehrlich's nur vor allem der nicht wegzubringende Umstand, dass so sehr viele, ja die Mehrzahl der letal verlaufenden Fälle die Reaction nicht in ausgesprochenem Maasse zeigen wollten. Sie zeigten nur die Reaction von Fall 2, 6 und 7 der 2. Tabelle.“ Sieht man dieselbe an, so findet man, dass in der Column 1, die mit meinem Normal-Reagens ausgeführt war und die daher für mich allein maassgebend ist, überhaupt keine Rothfärbung der Flüssigkeit noch eine solche des Schaumes vorhanden war. Diese Behauptung Petri's, die dem, was ich Jahre lang selbst gesehen, direct widerspricht, scheint mir nur zu beweisen, dass das von Petri verwandte normale Reagens nicht die richtige Zusammensetzung hatte.

²⁾ Die Discussion über diesen Vortrag befindet sich in dieser No. S. 430.

dehnung excoriirt und mit eingetrocknetem Schleim und Eiter belegt sind. Aus dem Munde verbreitet sie einen höchst penetranten Geruch. Die Schleimhaut des Mundes ist am weichen und harten Gaumen, an dem Magen, an der Innenfläche der Lippen, an den Zahnrändern in grosser Ausdehnung geschwürig zerstört, die Zunge mit dicken schleimig-eitrigen Massen belegt, an ihrem Rande und an der unteren Fläche einige Geschwüre. Die hintere Rachenwand ist frei von Geschwüren. Starke Anschwellung der Submaxillärdrüsen. Ausserdem bestanden in der linken Ellbeuge zwei kleine unschriebene, braunrothe Papeln, an der Oberfläche etwas schuppig und ganz wie die Efflorescenzen des Grossknötchensyphilids aussehend, am Nabel zwei kleine Geschwüre und an verschiedenen Stellen des Körpers kleine pigmentirte Narben. Keine Lymphdrüsenanschwellung, die inneren Organe gesund, kein Fieber.

Die in der Ellbeuge vorhandenen Efflorescenzen mussten sofort den Verdacht erregen, dass die Pat. an Syphilis leide. Da sie ausserhalb des Spitals in Behandlung gewesen war, so war es am wahrscheinlichsten, dass sie gegen die Syphilis Quecksilber bekommen hatte und durch unvorsichtigen Gebrauch desselben sich die Stomatitis zugezogen hatte: ein anderer Grund für letztere konnte wenigstens nicht aufgefunden werden, auch entsprach das Bild vollkommen dem einer schweren Stomatitis mercurialis. Während die Diagnose der Syphilis durch das Auftreten von neuen, ganz charakteristischen Papeln während der folgenden Tage vollkommen sicher gestellt wurde, hätte dasselbe wohl auch durch eine Untersuchung des Urins oder der Fäces auf Quecksilber für die Stomatitis geschehen können, diese wurde leider versäumt. Ord. Sol. Kal. chlorici innerlich und als Mundwasser.

Unter dessen Gebrauch reinigten sich die Geschwüre bald, und der Gestank nahm ab. Dagegen traten an den folgenden Tagen neue Papeln auf, so am linken Nasenwinkel und an verschiedenen anderen Körperstellen. Es wurde daher ausser dem Kal. chloricum Decoctum Zittmanni verordnet.

Nichts desto weniger dauerte die Eruption von frischen Papeln fort, so dass nach einer Woche trotz der noch nicht ganz beseitigten Mundaffection Ricord'sche Pillen ausser dem Fortgebrauch des Decoct. Zittmanni ordinirt wurden.

Jedoch auch so wurde ein therapeutischer Erfolg nicht erzielt. Im Gegentheil, die Stomatitis, die bereits erheblich gebessert war, wurde wieder schlimmer. Noch immer bildeten sich neue Papeln und die älteren begannen zu zerfallen. Die dadurch entstandenen Geschwüre bedeckten sich mit schmierigen, graugelben Massen, theilweise wucherte ihr Grund hervor (S. vegetans) und an der Peripherie vergrösserten sie sich. Besonders die am Nabel zuerst vorhandenen Geschwüre flossen zusammen und wurden bald über Hand gross.

Auch eine nunmehr noch versuchte Schmierkur mit örtlicher Anwendung von Sublimat brachte keine Besserung hervor, sondern musste nach acht Tagen wieder ausgesetzt werden, weil die Stomatitis fast wieder so schlimm wurde wie im Beginn.

Während anfangs das Krankheitsbild durch eine Eruption von Knötchen charakterisirt war, die später ulcerirten, änderte sich dies von Anfang October ab. Es entstand wohl anfangs noch hier und da ein Knötchen, bald aber hörte dies auf. Dafür traten nun rothe Flecke auf, meist in der Umgebung der Geschwüre, jedoch auch auf noch ganz gesunden Hautpartien, auf den Flecken bildeten sich oberflächliche Blasen von Erbsen- bis Bohnengrösse, theils prall gefüllt, theils mehr schlaff, anfangs waren sie mit Serum gefüllt, das nach 24 Stunden eitrig wurde, wenn sie nicht vorher geplatzt waren.

Nach dem Platzen trat keine Ueberhäutung ein, sondern die der Epidermis beraubten Stellen bedeckten sich mit schmierigen Massen und die Stellen vergrösserten sich, indem am Rand der ursprünglichen Blase die Epidermis sich weiter abhob.

Diese Blasenruption dauerte den ganzen October hindurch bis zum Tode der Pat. Vereinzelt erreichten bis Hühnereigrösse. Fast keine Region des Körpers blieb von ihnen verschont; und an Handteller und Fusssohlen traten sie nicht auf.

Ende October war etwa ein Drittel der Körperoberfläche der Pat. theils geschwürig zerfallen theils seiner Epidermis beraubt, und sie bot einen höchst bejammernswerthen Anblick dar. Jede Therapie — sowohl innerlich als örtlich — blieb erfolglos; das einzige, wodurch der Zustand der Pat. einigermaassen erträglich gemacht werden konnte, waren permanente warme Bäder, die sie nur Nachts verliess.

In den letzten Tagen war zuweilen Abends geringes Fieber vorhanden. Es bildete sich Oedem an den Beinen, starke Diarrhoe kam hinzu, die Pat. wurde schliesslich somnolent, die Somnolenz war zuweilen von Delirien unterbrochen und am 2. November erfolgte unter Erschöpfung der Tod.

Die Section ergab ausser allgemeiner Lymphdrüsenanschwellung, den Veränderungen an der Haut und im Munde nichts Abnormes, nur Spuren von Amloid in den Nieren.

Nach der ausführlich mitgetheilten Krankengeschichte handelte es sich bei der Pat. offenbar um eine sypilitische Erkrankung der Haut, im Verlauf deren zuerst ein Knötchensyphilid auftrat; die Knötchen wandelten sich später in Geschwüre um. Später wurde das Krankheitsbild durch das Auftreten von Blasen allerdings ein ungewöhnliches und complicirtes und glied nun, wenn man von den Geschwüren ab sah, ganz dem des Pemphigus und zwar seiner bösartigen Form.

Das bis zum Tode der Pat. während vier Wochen Tag für Tag andauernde Auftreten frischer Blasen von Erbsen- bis Bohnengrösse und darüber, ihre oberflächliche Lage, die Art der Hautabhebung in der Peripherie der ursprünglichen Blase, das Ausbleiben von Ulceration und Infiltration an den der Epidermis beraubten Stellen, die sich nur mit membranartigen eitrigten Massen und Krusten bedeckten, charakterisiren die Erkrankung vollkommen als solchen.