

freien Peritonitiden, relativ nicht selten vorkommen. Wenn sie auch — was die unmittelbare Lebensgefahr betrifft — zumeist keine so ernste Erkrankungen sind, können sie nach der Ausheilung vielleicht noch mehr unliebsame Beschwerden verursachen, als die Appendizitiden. Da man aber vor einer lebensgefährlichen Progression des Krankheitsprozesses eigentlich nie sicher sein kann, da die Frühoperation relativ leicht und gefahrlos, die Spätoperationen aber bei weiter entwickelten komplizierten Fällen sehr schwer und gefährlich sind, ist eine Frühoperation in jedem sichergestellten Falle unumgänglich geboten.

XL.

Klinische Untersuchungen über die Bedeutung der Urobilinogenausscheidung.

(Aus der III. med. Klinik der Universität Budapest.)

Von

Dr. B. Molnár,
Assistenten der Klinik.

Wie wir wissen, entsteht aus dem Bilirubin der durch den Ductus choledochus in den Darm gelangenden Galle auf Einwirkung reduzierender Bakterien Urobilinogen und Urobilin. Das Urobilinogen ist die frühere Erscheinungsform des Urobilins, sein Chromogen. Die Leberzellen verarbeiten den größten Teil des in den Blutkapillaren befindlichen Urobilinogens und geben es wieder in die Gallenkapillaren ab. Ein kleiner Bruchteil des Urobilinogens bleibt in den Blutkapillaren der Leber zurück, von wo es in den großen Kreislauf gelangt und, durch die Nieren ausgeschieden, im Urin erscheint. Unter solchen Bedingungen enthält auch der normale Urin minimale Mengen von Urobilinogen. Unter pathologischen Verhältnissen kann die mit dem Urin ausgeschiedene Urobilinogenmenge wesentlich vermehrt sein, so daß ihr Vorhandensein nachweisbar wird.

Ich habe in meinen Untersuchungen das Urobilinogen mit Hilfe der Ehrlich'schen Aldehydreaktion nachgewiesen.

Ehrlich hat nämlich gefunden, daß einzelne Urine mit der salzauren Lösung des p-Dimethyl amidobenzaldehyds eine solche Farbenreaktion geben. Ehrlich und Prösser fanden die Reaktion positiv bei Typhus, Phthisis und chronischer Enteritis. Prösser glaubte, daß die Reaktion zum Glukosamin Beziehungen habe. Neubauer wies endlich nach, daß die Reaktion durch das Urobilinogen verursacht wird. Das mit dem Urin ausgeschiedene Urobilin erscheint im frischen Harn als Urobilinogen und, wie Brugsch's Untersuchungen gezeigt haben, wird es nach dem Stehen am Lichte zu Urobilin oxydiert.

Mit der Frage der Urobilinogenausscheidung haben sich schon vorher mehrere Forscher befaßt. Kozickowsky fand es bei einzelnen toxischen und infektiösen Erkrankungen positiv. Clemens hingegen bei Magen- und Darmstörungen. Münnzer und Bloch bei infektiösen Erkrankungen, besonders bei Tuberkulose. Bei Herzkranken nur in dem Falle, wenn

auch Störungen von seiten der Leber auftraten. Hildebrandt nimmt die Urobilinogen-ausscheidung als solche nicht gesondert in Betracht, mißt ihr dieselbe Bedeutung wie der Urobilin-ausscheidung bei und hat auch nur die letztere bestimmt. Hildebrandt konstatierte eine vermehrte Urobilinausscheidung bei hochgradigem Blutzerfall, Leberzirrhose, kruppöser Pneumonie. Terray fand eine vermehrte Urobilinausscheidung bei Malaria. In letzter Zeit veröffentlichte Jonath diesbezügliche Untersuchungen, die er an 24 Patienten anstellte. Von diesen litten 20 an Vitium cordis, 1 an Asthma bronchiale und 3 an mit Myodegeneratio cordis kompliziertem Emphysem. Jonath machte die Beobachtung, daß bei seinen Fällen eine positive Reaktion bei Schwächezuständen des rechten Herzens auftrat. Bei den Emphysematikern und Astmatikern, die außerdem übrigens auch an Herzinsuffizienz litten, mißt er beim Zustandekommen der positiven Reaktion auch den Störungen der Zwerchfellfunktion eine gewisse Bedeutung bei. Jonath beobachtete, daß in einzelnen Fällen, bei welchen nach Herstellung der Kompensation die Reaktion negativ wurde, nach forciertener Arbeitsleistung wieder die Erzeugung einer positiven Reaktion gelang.

Ich benutzte zum Nachweis des Urobilinogens das Ehrlich-sche Aldehyd-Reagens, und zwar in derselben Zusammensetzung, wie es auch Jonath anwendete.

8 g Dimethylparaamidobenzaldehyd werden in 80 g Acid. hydrochl. conc. gelöst, und hierzu werden noch 200 g Aq. dest. gefügt. Zur Untersuchung kann nur ganz frisch gelassener Urin benutzt werden. Zu 5 ccm Harn gibt man unter Schütteln einige Tropfen usque 2 bis 3 ccm vom Reagens.

Für positiv hielt ich nur dann die Reaktion, wenn die Farbe ausgesprochen rot oder wenigstens ausgesprochen rosa war. Reaktionen mit rötlich-gelber, Cognac- und gelber Farbe hielt ich für negativ. Diese Übergangsfarben röhren davon her, daß geringgradige Urobilinogenausscheidung auch unter normalen Verhältnissen zustande kommt. Wenn die Farbe der Reaktion rot oder wenigstens ausgesprochen rosa ist, so ist die Menge des Urobilinogens im Harne vermehrt. In solchen Urinen, bei welchen die Urobilinogenmenge groß ist, erscheint die rote Verfärbung schon gleich nach dem Eintropfen des Reagens, die einzelnen Reagens-tropfen umgebend. Wenn die Urobilinogenmenge verhältnismäßig eine geringe ist, so kommt es vor, daß die Reaktion nur nach Stehenlassen von 1 bis 2 Minuten positiv wird. Die Farbe der positiven Reaktion pflegt nach dem Stehen zu verblassen. Die Reaktion habe ich ohne Erwärmen ausgeführt, und das muß ich besonders hervorheben. Aus einigen früheren Mitteilungen ergibt es sich, daß einzelne die Reaktion unter Erwärmung ausgeführt haben, weil, wenn sie das Reagens nach dem Aufkochen dem Harne zugefügt haben, die Intensität der roten Farbe eine viel größere war. Es ist Tatsache, daß das Erwärmen die Reaktion um vieles empfindlicher macht und durch dasselbe die volle Intensität erreicht werden kann, aber eben diese äußerst gesteigerte Empfindlichkeit drängt zur Vermeidung des Erwärmens. Wenn wir die Reaktion unter Erwärmung ausführen, so stoßen wir kaum auf einen Harn, welcher nicht positiv reagieren würde, hingegen aber, wenn wir die Reaktion ganz einfach ohne Erwärmung machen, so erhielten wir nur in den pathologischen Fällen eine positive Reaktion, bei welchen wir dieselbe auch aus dem Krankheitsbilde erklären könnten.

Auf einen wichtigen Umstand muß ich noch aufmerksam machen. Die Reaktion darf nur bei Tageslicht, bei natürlicher Beleuchtung ausgeführt werden, weil abends bei künstlicher Beleuchtung die Reaktion auch in dem Falle schwach positiv erscheinen könnte, wo sie eigentlich gänzlich negativ ist. Ich konnte mich mehrfach davon überzeugen, daß die gelbliche Farbe der negativen Reaktion abends bei künstlicher Beleuchtung als bläß-rot erscheint.

Die Reaktion habe ich in 460 Fällen ausgeführt. Von diesen bekam ich in 85 Fällen eine positive Reaktion. Unter den positiv reagierenden befanden sich an Cirrhosis hepatis, Icterus cat., Cholelithiasis, Carcinoma hepatis, Vitium cordis, Myodegeneratio cordis, Exsudatum pleuriticum, Asthma bronchiale, Emphysema pulm., Tuberculosis pulm., Landry'sche Paralysis, Typhus, an Tuberkulose und Karzinom, ferner an Aszites Leidende und endlich Gravide. Trotz der Divergenz der Erkrankungen gelingt es doch, Gesichtspunkte zu gewinnen, aus denen betrachtet eine jede positive Reaktion in jedem Falle motivierbar wird.

Positive Reaktionen mit der größten Intensität habe ich bei an Cirrhosis hepatis Leidenden erhalten. Ich untersuchte 12 solche Patienten, und von diesen bekam ich in 10 Fällen eine positive Reaktion. Die Ursache der gesteigerten Urobilinogenausscheidung liegt in der Leber selbst, in der Insuffizienz der erkrankten Leberzellen. Die erkrankte Leber ist nicht imstande, das vom Darm durch die Vena portae ihm zugeführte Urobilinogen zu verarbeiten, das Urobilinogen gelangt von den Blutkapillaren in den Kreislauf und kommt so zur Ausscheidung. Nach Brugsch Untersuchungen hat die Leber die Fähigkeit, das Urobilin zu zerstören; eine gewisse Bedeutung hat außerdem der Umstand, daß die Leber aus Urobilin auch Bilirubin aufzubauen imstande ist. Bei der Cirrhosis hepatis haben wir mit einer ausgedehnten Erkrankung des Leberparenchyms zu tun, und dies erklärt auch das Auftreten der gesteigerten Urobilinogenurie als eines empfindlichen Zeichens der Leberinsuffizienz.

Es interessierte mich zu erfahren, wie die von Strauß empfohlene alimentäre Lävulosurie sich bei Fällen von positiver Aldehydreaktion verhält. Es zeigte sich, daß die alimentäre Lävulosurie eine sehr wenig empfindliche Reaktion ist, sie war auch in sehr ausgesprochenen Zirrhosefällen negativ, bei welchen die Ehrlich'sche Aldehyd-Reaktion sehr intensiv positiv war. Die positive Aldehydreaktion ist bei der Leberzirrhose ein sehr empfindliches Zeichen der Lebererkrankung.

Bei einem Fall von ausgedehntem Leberkarzinom habe ich auch eine sehr starke Reaktion gefunden, welche auch durch die Erkrankung des Leberparenchyms verursacht wird.

Zwischen fünf an Icterus cat. Leidenden fand ich bei vieren eine positive Reaktion, in drei Fällen war eine Lebervergrößerung auch nachweisbar. Zwischen vier an Cholelithiasis Leidenden war die Reaktion nur in einem Falle positiv. Ich muß erwähnen, daß der Gallenfarbstoff selbst die Ehrlich'sche Reaktion nicht gibt. Beim Ikterus beeinflußt jedenfalls die Gallenstauung pathologisch die Leber-

funktionen. Außer den mechanischen Ursachen spielen hier gewiß auch andere komplexe Vorgänge eine Rolle. Beim Zustandekommen der positiven Reaktion bei der Cholelithiasis spielen wahrscheinlich ähnliche Ursachen eine Rolle. Wenn der Gallenabfluß zum Darm gänzlich behindert ist, so muß die vorher positive Reaktion ganz negativ werden, weil bei totaler Obstruktion Bilirubin überhaupt nicht in den Darmtrakt gelangen kann und somit auch die Urobilinogenbildung aufhören muß.

Die positive Reaktion, die bei einem Fall von Typhus abdom. gefunden wurde, kann auch am einfachsten als Zeichen der toxischen Schädigung des Leberparenchys aufgefaßt werden. Daß hier nicht das Fieber allein als solches eine Rolle spielt, ergibt sich auch daraus, daß ich keinen Parallelismus zwischen dem Fieber und der positiven Reaktion gefunden habe, sowie ich das auch bei tuberkulösen Patienten konstatieren konnte. Die positive Aldehyd-Reaktion kann natürlich nicht charakteristisch für den Typhus gehalten werden, nachdem doch denkbar ist, daß die Reaktion bei jedweder toxischen Erkrankung positiv sein kann, bei der das Toxin auch das Leberparenchym schädigt.

Porges und Novak haben in ihrer Mitteilung die alimentäre Azetonurie der Graviden als Zeichen einer eventuellen Leberinsuffizienz aufgefaßt. Auf dieser Grundlage habe ich einige an Leberzirrhose Leidende einer plötzlichen Kohlenhydratentziehung unterzogen, um zu beobachten, ob bei ihnen Azetonurie auftritt. Aber die Untersuchungen gaben durchweg ein negatives Ergebnis, kein einziger Patient bekam eine alimentäre Azetonurie.

Ich habe 62 an verschiedenen Klappenfehlern und Myodegeneratio cordis Leidende untersucht. Von diesen bekam ich in 26 Fällen eine positive Reaktion. Bei einem jeden der 26 Patienten war Lebervergrößerung oder ein anderes Inkompensationssymptom konstatiert. Von den negativ reagierenden 36 Fällen waren nur 10 im Zustand der Inkompensation, das heißt 27 % der Fälle gegenüber den 100 % der vorherigen Gruppe. Die einzelnen Fälle habe ich auch mehrmals untersucht und kann die Beobachtung von Jonath vollinhaltlich bestätigen, daß die positive Reaktion der inkompensierten Fälle nach Herstellung der Kompensation negativ werden kann. Es waren auch solche Fälle, bei welchen alle Inkompensationssymptome, ausgenommen die Lebervergrößerung, sich zurückgebildet haben, aber die Reaktion blieb positiv; wahrscheinlich sind in der Leber so tiefgreifende Veränderungen aufgetreten, welche die Herstellung der Zirkulation nicht mehr zum Verschwinden bringen konnte. In einem übrigens negativ reagierenden inkompensierten Fall begannen die positiven Reaktionen eben zu dieser Zeit aufzutreten, als beim Patienten Aszites auftrat. Auf Grund dieser Beobachtungen müssen wir der Reaktion einen gewissen prognostischen Wert beimessen, und zwar in dem Sinne, daß es ein schlechtes prognostisches Zeichen ist, wenn trotz Einstellung der Kompensation die Reaktion auf die Dauer positiv bleibt.

Die Ursache der gesteigerten Urobilinogenausscheidung bei Herzkranken liegt in der venösen Stauung der Leber. Die Leber ist mit Hämoglobin gesättigt,

mit dem geht eine gesteigerte Bilirubinbildung einher, es gelangt mehr Bilirubin in den Darm und es entsteht demzufolge mehr Urobilinogen und Urobilin. Außerdem fließt das Blut des Pfortadersystems infolge der Stauung im Pfortadergebiete in größerem Maße als normal mit Umgehung der Pfortader auf Wegen der Kommunikationen des Hohlvenensystems direkt dem Herzen zu. Das Urobilinogen passiert daher nicht die Leber, wird nicht umgearbeitet und gelangt so in größerer Menge als normal in die Nieren. Die unter solchen Umständen im Harn erscheinende vermehrte Menge von Urobilinogen gibt mit dem Ehrlich'schen Reagens eine positive Reaktion. Mit der Verbesserung der Zirkulationsverhältnisse vermindert sich auch die Menge des mit dem Urin ausgeschiedenen Urobilinogens, und die Reaktion wird dementsprechend negativ.

Auffallend war das Verhalten der Urobilinogenreaktion bei gewissen Veränderungen des Respirationssystems. Im Einklange mit Jonaß, der bei drei an Emphysem und zugleich an Myodegeneration Leidenden eine positive Reaktion gefunden hat, konnte ich bei einem Teil meiner an Emphysem leidenden Kranken auch eine positive Reaktion beobachten. Unter 13 Emphysematikern war bei 8 die Reaktion positiv. Bei allen diesen 8 Patienten zeigte das Zwerchfell keine Respirationsbewegungen, hingegen war bei den 5 negativ reagierenden Fällen eine gewisse Zwerchfell-Mobilität doch konstatierbar. Bei den Emphysematikern geht also die starke Verminderung der Zwerchfellbewegungen mit positiver Reaktion einher. Die gesteigerte Urobilinogenausscheidung kann in diesen Fällen auf die gehinderte Zwerchfelfunktion zurückgeführt werden. Das Zwerchfell übt auf die Blutzirkulation der Leber gewiß einen großen Einfluß aus, das sich kontrahierende Zwerchfell komprimiert und massiert die Leber und beeinflußt so auch mechanisch die Blutzirkulation der Leber. Nachdem die Veränderungen der Druckverhältnisse der Leber im Zusammenhange mit den Zwerchfellbewegungen in der Zirkulation der Porta hepatis eine wichtige Rolle spielen, indem der sich vermindrende Abdominaldruck während der Exspiration die Anfüllung der Leber, der während der Inspiration sich vermehrende Druck hingegen deren Ausleerung dem Herzen zu erleichtert, — ist es begreifbar, daß bei Verminderung der Abdominalatmung ein größerer Teil des Blutes als normal zum Cavagebiet getrieben wird.

Die Größe dieser Blutmenge entspricht der Verminderung der Triebkraft der Pfortaderzirkulation, und diese steht wiederum in geradem Verhältnisse zu den Störungen der Respiration. Wenn diese Umänderung der Zirkulationsverhältnisse einen gewissen Grad erreicht, so verliert der Abbau in der Leber des in den großen Kreislauf gelangenden Blutes verhältnismäßig von seiner Vollkommenheit, und als Zeichen dessen erscheint die positive Aldehydreaktion.

Die Richtigkeit dieser Annahme illustrieren auch meine weiteren Beobachtungen. Unter 17 Patienten mit rechtsseitigem Exsudatum pleuriticum war die Reaktion in 16 Fällen positiv, hingegen bei 3 linksseitigen in allen Fällen negativ. Bei einem rechtsseitigen künstlichen Pneumothorax war die Aldehydreaktion positiv, hingegen bei einem linksseitigen negativ. Bei 103 an Lungentuberkulose Leiden-

den habe ich in 8 Fällen eine positive Reaktion gefunden. In allen diesen 8 Fällen war eine Zwerchfell-Rigidität zu konstatieren. Daß aber nicht alle Tuberkulotiker mit starrem Zwerchfell positiv reagieren, zeigt die Beobachtung, daß 5 Patienten trotz Zwerchfell-Immobilität negativ reagierten. Unter den an Asthma bronchiale Leidenden reagierten 3 negativ, alle 3 waren frei von Anfällen, hingegen der 4. Kranke, der einen Anfall hatte, mit akutem Emphysem verbunden, zeigte eine positive Reaktion. Daß hier die positive Reaktion tatsächlich mit den Anfallszuständen im Zusammenhange war, zeigte gut die Beobachtung, daß die Reaktion sofort negativ wurde, als auf subkutane Anwendung von Adrenalin der Anfall des Patienten aufhörte und das akute Emphysem auch verschwand. Die Ursache der positiven Reaktionen bei den an tuberkulösem und karzinomatösem Aszites Leidenden ist gewiß auch in der verminderten Zwerchfellfunktion zu suchen. Die Ursachen, welche den intraabdominalen Druck erhöhen, können als Hindernisse für die Zwerchfellbewegungen dienen. Dank der Liebenswürdigkeit des Herrn Hofrates Prof. W i l h e l m T a u f f e r , dem ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank sage, habe ich 31 Gravide an der zweiten Frauenklinik untersucht. Unter 31 Fällen habe ich bei 3 positive Reaktion gefunden.

Alle diese Beobachtungen zeigen, daß das Zwerchfell eine sehr wichtige Rolle in der Blutzirkulation der Leber spielt. Wenn die Funktion des Zwerchfells aus irgendwelchem Grunde herabgesetzt oder aufgehoben ist, so beeinflußt dieser Umstand die physiologischen Funktionen der Leber. Für Klärung dieser Frage wollte ich Beiträge auch auf experimentellem Wege liefern. Bei Kaninchen habe ich den rechtsseitigen Phrenikus durchschnitten, um so das Zwerchfell auf seiner rechten Seite zu immobilisieren. Die Versuche ergaben aber nicht das gewünschte Resultat. Zwar brachte das Reagens in dem Harn nach der Operation eine dunklere Farbenveränderung hervor, als in dem Harn vor der Operation, aber die Reaktion ist doch nicht so ausgefallen, daß ich sie für ausgesprochen positiv hätte bezeichnen können. Die Ursache liegt etwa darin, daß diese Stoffwechselvorgänge einsteils beim Kaninchen ganz anders verlaufen, andererseits aber darin, daß die Kaninchen nicht lange genug nach der Operation gelebt haben, und außerdem liegt bei ihnen die Leber eher in der Mittellinie, ist sohin der Funktion des linken Zwerchfells auch eher unterworfen, und die Unbeweglichkeit des rechten Zwerchfelles verursacht nicht so ausgesprochene Ausfallsymptome.

Der Zufall wollte es, daß ich eine Beobachtung vom Werte eines Experimentes machen konnte. Bei einer an L a n d r y scher Paralyse leidenden Frau, nämlich an der Klinik, bekam ich sehr starke positive Reaktionen, als bei ihr sich eine Zwerchfellähmung entwickelte. Als aber die Zwerchfellfunktion wieder normal wurde, war auch die Reaktion ganz negativ.

Die Fälle, die eine positive E h r l i c h s e Aldehydreaktion geben, lassen sich in 4 Gruppen teilen. Positiv ist die Reaktion:

1. bei Erkrankungen des Leberparenchyms von gewisser Intensität und Ausdehnung;

2. wenn die Menge des Urobilinogens im Darme zunimmt;
3. bei Kreislaufstörungen;
4. wenn die Respirationsbewegungen des Zwerchfells stark vermindert sind.

Die Ausführung der Reaktion ist äußerst einfach und erlaubt doch eine gewisse Einsicht in die Beurteilung der Funktion eines so wichtigen und diagnostisch so schwer zugänglichen Organes, als eben die Leber. Die positive Reaktion ist ein empfindliches Zeichen der Funktionsstörung der Leber. Eine Ausnahme bildet der Fall, wo die Bilirubinbildung eine sehr starke ist, zum Beispiel bei Blutzerfall, wo das Blut eine viel größere Menge von Urobilinogen enthält, als gewöhnlich. Im übrigen liegt die Ursache der positiven Reaktion entweder im erkrankten Leberparenchym oder in Blut- oder Gallenstauung in der Leber. Dieser Leberstauung können wieder entweder direkt Zirkulationsstörungen oder eine starke Verminderung der Zwerchfellfunktion zugrunde liegen. Das normale Zwerchfell spielt in der Aufrechterhaltung der Blutzirkulation der Leber eine wichtige physiologische Rolle.

Die Reaktion ist bei der Beurteilung des Kompensationszustandes Herzkranker auch bezüglich der Prognose entschieden verwertbar.

L i t e r a t u r.

Jonas, Klinische Beobachtungen über die Ehrlichsche Aldehydreaktion bei Kreislaufstörungen. Wien. klin. Wschr. Nr. 10, 1912, wo auch die ältere Literatur einzusehen ist.

XLI.

Über den Entstehungsort der Agglutinine und Opsonine des Staphylokokkus im Organismus.

(Aus der kgl. ung. Universitätsklinik für Haut- und venerische Krankheiten in Budapest.
Direktor: Prof. Dr. Ludwig Nékám.)

Von

Dr. Eduard Neuber,
klin. Assistent.

Noch in der allerletzten Zeit waren die entsprechenden Fachkreise nicht imstande, eine einheitliche Meinung zu fassen, woher die verschiedenen Immunkörper stammen und aus welcher Substanz sie entstehen. Auch die Heilung der Infektionskrankheiten wurde sehr lange Zeit nur in hypothetischer Weise erklärt, und wenn auch die Krankheitserreger, welche den Organismus schädigten, schon bekannt waren, konnte man die Stoffe, welche den Organismus von diesen schädlichen Substanzen zu befreien imstande wären, nicht. Eine große und schwerwiegende Arbeit leisteten die Bakteriologen, als sie die verschiedenen Immunsubstanzen der einzelnen Bakterienarten im Blutserum nachwiesen. Heute ist es ein allgemein bekanntes und akzeptiertes bakteriologisches Dogma, daß, wenn der