

(Aus der Klinik der Nervenkrankheiten der 2. Moskauer Staatsuniversität [Direktor Professor *E. K. Sepp*].)

## **Leberfunktion- und Stoffwechselstörungen bei den chronischen Formen der epidemischen Encephalitis.**

II. Mitteilung\*).

### **3. Der Eiweißstoffwechsel.**

Von

**L. I. Schargorodsky und M. S. Scheimann.**

*(Eingegangen am 27. Mai 1927.)*

In der letzten Zeit sammeln sich immer mehr Angaben an, die dafür sprechen, daß die epidemische Encephalitis im Laufe verschiedener physiologischer, für die innere Bilanz des Organismus höchst wesentlicher Prozesse tiefe Störungen verursacht. Der normale Zustand dieser Bilanz ist bedeutend von dem normalen Eiweißstoffwechsel bedingt. Leider sind sehr wenige Arbeiten der Frage des Eiweißstoffwechsels bei der epidemischen Encephalitis gewidmet. Die Ursachen dazu liegen augenscheinlich in den methodologischen Schwierigkeiten, andererseits in der Schwierigkeit und Verwicklung der Fragen, die mit der Physiologie des Eiweißstoffwechsels verbunden sind. Es ist bis jetzt noch eine Reihe von Kardinalproblemen nicht gelöst worden, welche über biologische Bedeutung den Bildungsort dieser oder jener Zwischenprodukte des Eiweißstoffwechsels, die Rolle verschiedener Organe in diesem Wechsel, handeln. Eine ganze Reihe sinnreicher Experimente beweisen oft das Gegenteil mit genügender Überredung. Es ist klar, daß auch die Fragen der Pathologie deshalb manchmal widersprechende Erklärungen erhalten.

Wir halten es für unentbehrlich, wenn auch nur die Grundlagen der Physiologie des Eiweißstoffwechsels vorläufig zu führen. Man unterscheidet zwei Phasen in diesem Wechsel: die assimilatorische Phase und die dissimilatorische. Um die Assimilationsprozesse zu ermöglichen, muß der fremdartige Eiweißstoff seiner spezifischen Eigenschaften entzogen und den Bedürfnissen des betreffenden Organismus angepasst werden. Augenscheinlich kann es als bewiesen gelten, daß der

---

\*) Mitteilung I siehe Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 81, 239.

Eiweißabbau im Darmkanal bis zum Stadium der Aminosäurenbildung vorgeht. Letztere sind die einfachsten Eiweißbausteine, behalten aber ihre volle Nahrungsbedeutung. Eine Reihe von Versuchen (*Abderhalden, Löwi*) mit der Aminosäurenverfütterung gaben direkte Beweise für die Möglichkeit einer Stickstoffbilanz-Erhaltung, ja sogar des Ablagerns von Eiweißstoff. Aus der Darmwand wird der Eiweißstoff in Form von Aminosäuren resorbiert. Größere Eiweißstoffabbauprodukte — Albumosen, Peptone u. a. — werden nur in seltenen, hauptsächlich abnormen Fällen resorbiert. Mit dem Blute der Pfortader werden die Säuren in die Leber bestellt. Die Rolle der Leber hinsichtlich der sie passierenden Aminosäuren bleibt noch immer nicht ganz aufgeklärt. Einerseits gibt es Angaben, die gegen eine dominierende Rolle der Leber in der Aminosäurenbearbeitung sprechen. Die Darmwand macht den Eiweißstoff schon selbst der Absorption durch die Gewebezellen fähig. Die Versuche mit der Eckschen Fistel bei Aminosäurenverfütterung erwiesen eine vollkommene Möglichkeit der Eiweißstoffbilanz-Erhaltung. *A. Gottschalk* und *W. Nonnenbruch*<sup>1)</sup> untersuchten den Harnstoff-Rest-Stickstoff und den Nihtharnstoff-Rest-N in der Vena porta und der Vena hepatica, nachdem eine gewisse Menge von Rectamin (ein Aminosäurengemisch) ins Duodenum eingeführt wurde und fanden dabei eine bedeutende Steigerung nur der Aminosäurenfraktion des Rest-N, wobei diese Steigerung gleich groß in der V. porta wie in der V. hepatica und im peripherischen Blute war.

Auf Grund dieser Untersuchung wollen die Autoren der Leber keine dominierende Rolle in der Elimination und Verwertung der im Blute zirkulierenden Aminosäuren zuweisen. Zu gleichen Folgerungen kommt auch *Folin*. Es gibt aber eine bedeutende Anzahl von experimentellen Beweisen, die für eine aktive Beteiligung der Leber am Eiweißstoffwechsel sprechen. Die Versuche von *Seitz, Pflüger* u. a. mit dem Mästen der Tiere beweisen unzweifelhaft, daß die Leber Eiweißstoffe zu speichern vermag. Letzteres wird auch durch die von *Berg* unternommenen histologischen Untersuchungen des Eiweißgehaltes der Leberzellen bei gemästeten und hungernden Tieren unterstützt. In der letzten Zeit wurden diese Angaben von *Stübel* bestätigt, wobei er noch bewiesen hat, daß diese Eiweißstoffvorräte durch Adrenalin mobilisiert werden können.

Weiter zeigten *Ascher* und *Pletnew* eine Senkung der Assimilationsgrenze des Traubenzuckers bei gleichzeitiger bedeutenden Eiweißstoffzufuhr, und *Adler* bemerkte, daß sogar minderwertige Eiweißstoffdarreichung mit einem Anstieg der Urobilinelimination parallel verlaufen kann. Auf Grund all dieser Versuche hält *F. Fischler*<sup>2)</sup> die Rolle der Leber im Eiweißstoffwechsel derselben im Kohlenhydratstoffwechsel für analogisch und spricht von einer „Reservoireigenschaft“ der Leber.

V. *Slyke* zieht aus den Experimenten mit der intravenösen Aminosäurezufuhr die Folgerung, daß die Leber eine dominierende Rolle in der Eiweißstoffsynthese spielt.

Interessant sind die Ergebnisse von *Gottschalk* und *Nonnenbruch*<sup>3)</sup> über den Aminosäurenstoffwechsel beim Menschen. Eine rectale Aminosäurengemisch-Zufuhr hat stets eine Aminoacidurie zur Folge, was der Glykosurie bei parenteral einverleibter Glykose entspricht. Die Autoren erklären diese Erscheinung damit, daß die Aminosäuren nur dann für den Zellstoffwechsel brauchbar werden, wenn sie in der Leber eine Umprägung durchgemacht haben, die wahrscheinlich in einer lockeren Bindung an Serums substanzen besteht.

„Fehlt den ins Blut gelangenden Aminosäuren hingegen der Leberstempel, dann bleiben sie zellfremd und werden zum Teil durch die Niere eliminiert.“ Einen sehr wesentlichen Beweis für die besondere Notwendigkeit der Lebermitwirkung in der Bearbeitung primärer Eiweißstoffprodukte bildet die Erscheinung der sog. „Fleischintoxikation“, die zuerst von *Hahn*, *Massen*, *Nencki* und *Pawloff* beschrieben wurde bei Hunden mit Eckscher Fistel.

F. *Fischler* meint auf Grund sorgfältiger Analyse dieser Erscheinung und einer Reihe eigener Experimente, daß die Ursache dieses eigentümlichen pathologischen Prozesses in der Leberausschaltung liegt. Die Folge dieser Ausschaltung ist eine unvollkommene Eiweißstoffbearbeitung, eine Alkalienanhäufung und das Bild der plötzlich auftretenden Alkalose. Es genügt aber, die Versuche nur so zu ändern, daß man zum Fleisch auch Säuren zusetzt, und die Fleischintoxikation tritt nicht ein. Die schwersten Erscheinungen dieser Intoxikation lassen sich durch die Säurendarreichung vollends einstellen. Diese Versuche geben uns ganz neue Ansichten auf die Rolle der Leber in der Ausgleichung der Alkalien-Säuren-Bilanz im Organismus und betonen hiermit die Wichtigkeit der Lebertätigkeit in der Bearbeitung der Eiweißstoffe.

Also können die folgenden Annahmen für sehr wahrscheinlich gehalten werden: 1. Die Resorption der Eiweißprodukte im Darmkanal geschieht in Form von Aminosäuren. 2. Um in den Zelleneiweißstoffwechsel hineingezogen werden zu können, müssen die Aminosäuren sich erst einer Umprägung in der Leber unterwerfen, und 3. die Leber kann Eiweißstoffvorräte in sich anhäufen. Die in den gesamten Blutkreis gelangenden Aminosäuren werden von den Zellen einerseits für die Synthese ihrer spezifischen Eiweißprodukte, andererseits als energetisches Material ausgenutzt. Was die dissimilatorische Phase<sup>4)</sup> des Eiweißstoffwechsels anbetrifft, so spricht eine Reihe von Ergebnissen dafür, daß die Organzellen eine Eiweißabbaufähigkeit besitzen. Der Abbauprozess gleicht in vielen Hinsichten demjenigen im Darmkanal.

Dieses folgt auch aus den Untersuchungen der Abbauprodukte, welche bei vollständig steriler Erhaltung in den exstirpierten Organen entstehen, einer Erscheinung der sog. Autolyse. Unter diesen Produkten befinden sich fast immer Diaminosäuren. Die Abbauprozesse werden von den in den Zellen enthaltenen Enzymen<sup>5)</sup> beeinflusst. Die infolge der Stoffeweißabbauprozesse entfalteten Aminosäuren werden teils aufs neue zur Eiweißstoffsynthese ausgenutzt, hauptsächlich aber — im Unterschied zu den Prozessen im Darmkanale — findet hier der weitere Aminosäurenabbau statt. Unter dem Einfluß des Fermentes „Desamidase“ spaltet sich von den Aminosäuren die Aminogruppe ab, und als Zwischenprodukt entsteht der Ammoniak. Letzterer kann aller Wahrscheinlichkeit nach von der Brenztraubensäure (Zwischenprodukt des Kohlenhydratabbaues) abgefangen und wieder in Eiweißstoff verwandelt werden; aber sein größter Teil tritt in eine Verbindung mit der Kohlensäure und geht in den Harnstoff über. Kleine Mengen des letzteren können, auch ohne diesen synthetischen Weg einzuschlagen, durch die Abspaltung von Arginin infolge der Einwirkung des Arginase-Fermentes entstehen. Wie gestaltet sich die Rolle der Leber in der Harnstoffbildung? Seit den im Jahre 1882 veröffentlichten Versuchen *Schroeders* wurde die Leber allgemein als Hauptort der Harnstoffbildung betrachtet.

*Schroeder* ließ in die Blutgefäße einer überlebenden Leber mit dem Blute kohlensaures Ammon durchströmen und bekam dabei binnen 5 Stunden einen Anstieg des Harnstoffgehaltes (auf 132,9%), während er bei denselben Versuchen mit Nieren und Muskeln keine bedeutende Steigerung des Harnstoffes erhielt. Aber die Versuche mit der Leberzerstörung bei Tieren und Beobachtungen über Menschen mit einer bedeutenden Leberschädigung haben die Möglichkeit einer Harnstoffbildung außer der Leber wahrscheinlich gemacht. Einem entlebten Frosch führten *Gottschalk* und *Nonnenbruch*<sup>6)</sup> ein Aminosäurengemisch ein und bekamen dabei neben einer Steigerung der Aminosäurenfraktion des Stickstoffes auch die doppelte bis dreifache Harnstofffraktion. Dasselbe wurde auch bei den Kontrolltieren erhalten. Analogisch waren die Resultate am phosphorvergifteten Frosch. Von ihren Versuchen ausgehend, kommen die Autoren zu der Folgerung, daß die „Harnstoffbildung beim Frosch (Kröte) keine Sonderfunktion der Leber ist, sondern auch ohne die Leber sowie bei schwer geschädigter Leber fortgeht“. *Fischler* macht darüber eine berechtigte Bemerkung, daß die Gewebe eines kaltblütigen Frosches weniger differenziert sind wie die der Warmblütigen; die Leberfunktion der letzteren ist derselben bei Fröschen nicht identisch; die Kaltblütigen ertragen die Leberentfernung überhaupt leichter. Nicht sehr überzeugend klingt auch die Abwesenheit der Harnstoffbildungsstörung bei Kranken mit weit vorgeschrittenen Leber-

störungen, da das Lebergewebe, sowie auch das der anderen Drüsen (Pankreas, Schilddrüse) eine bedeutende Kompensationsfunktion auf-treiben können<sup>5)</sup>. Außerdem gibt es auch eine Reihe von klinischen Untersuchungen, welche zeigen, daß ziemlich große Leberschädigungen (Cirrhosen, Phosphorvergiftungen u. a.) zu einem Abfall der Harnstoff-bildung führen.

Aus dem Besprochenen geht natürlicherweise hervor, daß die Harn-stoffbildungsfunktion wahrscheinlich diejenige mehrerer Organzellen vorstellt. Die Leber aber, dank ihrer anatomischen Lage, dem außer-ordentlichen Enzymereichtume (bzw. der Arginase, fast regelmäßig ge-fundenen von *Kossel* und *Dakin*, die speziell harnstoffbildend ist), muß augenscheinlich eine auserlesene Stelle in diesem Prozesse ein-nehmen.

Von diesen Grundlagen der Physiologie des Eiweißstoffwechsels werden wir beim Besprechen unseres Materials ausgehen.

Im ganzen wurden von uns 16 Personen untersucht. Darunter 14 Personen mit residualen Erscheinungen nach epidemischer Ence-phalitis, 1 mit Epilepsie, 1 mit Ischiadicus-Neuralgie. Alle Kranken bekamen an den Vortagen Milch-Pflanzenkost, alle Kurprozeduren wurden aufgehoben. Während der ersten 24 Stunden wurden im täg-lichen (von 10 Uhr morgens bis 10 Uhr abends) und getrennt im nächt-lichen Urin (von 10 Uhr abends bis 10 Uhr morgens) der Gesamt-Stick-stoff, der Aminosäuren-N und der Ammoniak-N bestimmt. Am an-deren Tage bekamen die Kranken 150,0 Wasser und 20,0 der Witte-Peptide und im Harn wurden dieselben Untersuchungen vorgenommen. Die Bestimmung des Gesamt-N wurde nach *Kowarsky*<sup>7)</sup> vollzogen. Der Aminosäuren-N und der Ammoniak-Stickstoff wurde nach der von *Frey-Gigon*<sup>8)</sup> angebotenen Modifikation der formolen Methode *Sörensens* bestimmt. Bei einigen Kranken wurde die 24stündige Kreatinin-Quan-tität nach *Folins*<sup>9)</sup> Methode bestimmt, was die Möglichkeit gab, den ungefähren Harnstoffgehalt zu berechnen. Die Resultate der Unter-suchungen sind in den entsprechenden Tabellen wiedergegeben.

Wollen wir die bei den Kranken vor der Peptonbeladung erhaltenen Zahlen näher betrachten (siehe Tabelle 1):

In 3 Fällen (6, 7, 9) sehen wir abnorme Zahlen des mit Harn eli-minierten Gesamt-N, was die Anwesenheit des Organeiweißstoff-Ab-baues verrät. Die Höhe des ausgeschiedenen Gesamt-N, wie *Fischler*<sup>2)</sup> es betont, ist in ihrem bedeutenden Teil nicht auf die von der Arbeit verursachten Abbauprozesse zurückzuführen, bei gewissen Bedingungen aber ist die Menge des Nahrungseiweißstoffes proportioniert. Wie der erste, so konnte auch der zweite Faktor in unseren Fällen keine wesent-liche Rolle spielen. Wenn wir nicht aus den absoluten Mengen des mit dem Harn eliminierten Gesamt-N ausgehen, und letzteren pro Kilo

Tabelle

Nr.	Der Name der Kranken. Gewicht in kg. Diagnosis	Das Quantum des eliminierten Urins in cem	Der tägliche Wechsel (von 10 Uhr morgens bis 10 Uhr abends)					
			Gesamt-N		Ammoniak-N		Aminosäur.-N	
			% Gehalt	Das Gesamt- quantum in g	% Gehalt	Das Gesamt- quantum in mg	% Gehalt	Das Gesamt- quantum in mg
1	L-y, 64,8, Encephalitis . . . . .	270	0,817	2,206	34	91,8	45	121,5
2	S-f, 49, Encephalitis . . . . .	600	0,588	3,528	22,3	133,8	61,7	370,2
3	P-n, 64,6, Encephalitis . . . . .	500	0,645	3,225	24,5	122,5	21,0	105
4	M-n, 52,8, Encephalitis . . . . .	300	0,8	2,4	36,0	108	30	90
5	M-a, 49,3, Encephalitis . . . . .	320	1,085	3,472	37,2	119,04	45	144
6	K-a, 53,2, Encephalitis . . . . .	1202	0,685	8,234	27,0	324,5	22,5	270,45
7	L-y, 58,4, Encephalitis . . . . .	1340	1,114	14,928	23,6	316,2	12,9	172,86
8	T-a, 44,6, Encephalitis . . . . .	920	0,617	5,676	20,5	202,6	14,0	128,8
9	W-a, 50,2, Encephalitis . . . . .	1735	0,628	10,904	18,4	319,24	11,2	194,32
10	P-w, 52, Encephalitis . . . . .	430	0,342	4,051	41,6	178,88	23,0	98,9
11	B-y, 49,8, Encephalitis . . . . .	800	1,0	8,0	34,8	278,4	19,7	157,6
12	R-a, 56,8, Encephalitis . . . . .	485	0,971	4,709	48,5	235,2	38,3	190,6
13	K-a, 56,0, Encephalitis . . . . .	530	1,085	5,751	59,4	314,8	30,9	163,7
14	R-w, 44,0, Encephalitis . . . . .	1070	0,743	7,348	49,1	525,37	42,1	450,47
15	M-w, 61,3, Epilepsia . . . . .	940	0,628	5,9	38,2	359,08	16,8	157,92
16	P-w, 63,2, Ischias . . . . .	750	1,1	8,25	49,8	373,5	28	210

Gewicht berechnen, was zweifellos richtiger ist, so bekommen wir abnorme Zahlen bei einer noch größeren Anzahl von Kranken. In der von *Heyer*<sup>10)</sup> nach den Ergebnissen verschiedener Autoren zusammengesetzten Tafel schwankt die Menge des Gesamt-N pro Kilo bei stickstofffreier Kost von 0,031—0,059. Wenn wir aber die N enthaltende Nahrung unserer Kranken in Betracht ziehen (Milch-Pflanzenkost), so müssen wir für sie die Normalgrenzen heben. Beim Vergleich der gewonnenen Resultate mit den ziemlich hohen Zahlen der Kontrollkranken (0,210—0,208) bekommen wir in 5 Fällen offenbar abnorme Werte.

Dasselbe Prinzip der Berechnung der absoluten Werte pro Kilo Gewicht muß unserer Meinung nach in Beziehung der zwei anderen, von uns gemachten Untersuchungen der N enthaltenden Harnkomponenten — des Ammoniaks und der Aminosäuren — gültig sein, soweit in ihrem Wechsel die aktive Beteiligung nicht nur der Leberzellen, sondern auch des größten Teils der Organzellen sehr wahrscheinlich ist. Leider begegneten wir in der Literatur keinen Kontrollzahlen und werden uns mit den bei unseren Kontrollkranken gewonnenen Ergebnissen begnügen müssen. Die absolute Quantität des ausgeschiedenen Aminosäuren-N muß nur in den Fällen 6 und 14 als erhöht betrachtet werden [der höchste Normalwert der Aminosäurenausscheidung im Laufe von 24 Stunden ist nach *Frey*<sup>11)</sup> 0,5 g]. Die Aminosäurenmenge (pro Kilo) ist zu hoch in den Fällen 2, 6, 7, 9, 11, 13, 14; alle gaben sie

1.

Das Quantum des eliminierten Urins in cem	Der nächtliche Wechsel (von 10 Uhr abends bis 10 Uhr morgens)						Gesamt-N		Ammoniak-N		Amino- säuren-N		Die Beziehung des Aminosäuren-N zum Gesamt-N in %	Die Beziehung des Ammoniaks-N zum Gesamt-N in %
	Gesamt-N		Ammoniak-N		Aminosäur.-N		Das 24 std. Quantum in g	Pro kg Gew. in g	Das 24 std. Quantum in mg	Pro kg Gew. in mg	Das 24 std. Quantum in mg	Pro kg Gew. in mg		
	% Ge- halt	Das Ge- samt- quant. in g	% Ge- halt	Das Ge- samt- quant. in mg	% Ge- halt	Das Ge- samt- quant. in mg								
310	1,017	3,153	34	105,4	62	192,2	5,359	0,083	197,2	3,04	313,7	4,87	5,85	3,67
250	0,4	1,0	36,3	88,75	25,2	63,0	4,528	0,092	244,55	4,99	433,2	8,84	9,56	5,39
1200	0,8	9,6	7,5	900	14	168,0	10,423	0,198	1023	15,83	273	4,22	2,12	7,96
270	0,52	1,404	28,0	75,6	50	135,0	3,804	0,072	183,6	3,47	225	4,26	6,6	4,82
220	0,96	2,112	35,2	77,44	39	85,8	5,584	0,113	196,48	3,98	229,8	4,66	4,11	3,51
1180	0,914	10,785	24	283,2	19,7	232,76	19,019	0,357	607,7	11,42	503,21	9,45	2,64	3,19
1290	1,0	12,9	21,5	277,3	22,2	286,38	27,828	0,476	693,5	11,87	459,24	7,86	1,63	2,49
390	0,971	3,787	34,1	132,9	22,5	87,75	9,463	0,212	355,6	7,5	216,55	4,85	2,28	3,54
720	0,6	4,32	34,1	245,5	18,3	131,76	15,224	0,303	564,74	11,25	326,08	6,49	2,13	3,7
605	0,628	3,799	30,0	181,5	14,0	84,7	7,85	0,150	360,38	6,93	183,6	3,53	2,33	4,59
430	0,8	3,44	41,5	178,5	39,3	169,0	11,44	0,229	456,9	9,17	326,6	6,55	2,85	3,99
185	1,257	2,325	62,8	116,2	41,6	76,9	7,034	0,141	351,4	6,18	267,5	4,7	3,82	4,99
820	0,96	7,872	47,8	331,96	25,3	207,46	13,62	0,243	707,76	12,62	371,16	6,62	2,72	5,18
210	2,685	5,64	95,5	200,55	87,0	182,7	13,588	0,308	727,32	16,54	633,17	14,39	4,66	5,35
840	0,857	7,199	33,4	280,56	28,0	235,2	13,09	0,210	639,54	10,43	393,12	6,41	3,0	4,9
505	0,971	4,9	62,8	317,14	36,5	184,3	13,15	0,208	690,64	10,91	394,3	6,23	2,99	5,25

Werte zwischen 6,49 und 14,39, während die Kontrollwerte 6,23—6,41 mg ausmachten.

Von großer Bedeutung für die Charakteristik des normalen oder pathologischen Aminosäurenwechselverlaufs ist die Beziehung des Aminosäuren-N zu dem Gesamt-N in Prozenten ausgedrückt, welche *Labbe* und *Bith* als den „funktionellen Leberkoeffizienten“ bezeichnen. Die Werte dieses Koeffizienten (nach der Mehrzahl der Autoren) schwanken zwischen 2% und 4% (*Falk* und *Saxl* 3%, *Embden* 3—4%, *Labbe* und *Bith* 0,5—3,5% u. a.). Von diesen Werten ausgehend müssen wir die Anwesenheit der pathologischen Bedeutung des „funktionellen Leberkoeffizienten“ bei 5 untersuchten Kranken zulassen (1, 2, 4, 5, 14). Bei der Mehrzahl überschreitet er die Normalgrenzen nicht.

Die Bedeutung der abnormen Werte der ausgeschiedenen Aminosäuren findet bis jetzt noch bei verschiedenen Autoren eine verschiedene Bewertung. Seit den Untersuchungen *Frerichs*, der das Aminosäuren erscheinen im Harn bei Lebererkrankungen feststellte, ist eine Reihe von Prüfungsversuchen gemacht worden. Viele Autoren bestätigten den Anstieg des Aminosäuregehaltes im Harn bei Cirrhosen und anderen Lebererkrankungen. *W. Frey*<sup>11)</sup> fand in allen Fällen einer gewissen Cirrhose eine Steigerung der Aminosäureausscheidung. Diese Steigerung schreibt er ausschließlich der Leberläsion zu und hält die Methode der Aminosäurenbestimmung für die Diagnostik der diffusen Erkrankungen für sehr wertvoll. Die Ursache der gesteigerten Amino-

säurenausscheidung sieht er entweder in der Leberfunktionsstörung oder im Abbau ihrer eigenen Zellen. Letzteres hält er für wahrscheinlicher. Die Experimente mit der Leberzerstörung bei Meerschweinchen zeigen eine erhöhte Aminosäurenelimination mit dem Harn. *F. Fischler* fand seinerseits bei Hunden mit Eckscher Fistel durchschnittlich etwas höhere Werte der Aminosäuren, als bei Normalen. *Fischler* ist aber mit dem Standpunkt nicht einverstanden, daß man in den Mengen der eliminierten Aminosäuren einen Maßstab für die Leberfunktionsfähigkeit sehen kann.

Derselben Ansicht ist auch eine Reihe anderer Forscher. Es wird die Meinung geäußert, daß der Anstieg der Aminosäurenelimination die Prozesse des Lebergewebeabbaues selbst schildert, in einigen Fällen auch den Abbau anderer Organzellen (*Krehl, Fischler* u. a.). Als Beweis dafür wird die bekannte Tatsache der bedeutenden Aminosäurenelimination bei der akuten gelben Leberatrophie, bei der Phosphorvergiftung, vorgeführt, wo es sich um die Autolyse resp. Abbau des Leberparenchyms selbst handelt. Es sind weiter viele Fälle von Lebererkrankungen bekannt, die von keiner Stickstoffwechselstörung begleitet werden, was freilich auch damit erklärt werden kann, daß die Leberzellen eine bedeutende Kompensationstätigkeit aufreiben können, die ihnen eine Möglichkeit, die Funktion auch ziemlich großer Teile des Parenchyms zu ersetzen, gibt. Vor kurzem erschien eine Arbeit von *G. Wolpe*<sup>13)</sup>, welcher angibt, in einem schweren Falle der Länneckschen Cirrhose mit Ascitis im Blutserum normale Aminosäurenwerte gefunden zu haben (5,3 mg-%). Der Autor meint, daß es einen Parallelismus zwischen dem Aminosäurenspiegel und der Stärke der Schutzfähigkeit (fermentativen) des Organismus gibt. *A. Galambos* und *B. Tausz*<sup>14)</sup> fanden nach einer Pankreasexstirpation beim Hunde die absolute und relative Steigerung der Aminosäurenmengen und glauben, daß außer der Lebertätigkeit der Eiweißstoffabbau bis zu normalen Endprodukten noch durch die innere Sekretion der Pankreatis versorgt wird. Aber neben all diesen Folgerungen behalten ihre Geltung und sind noch von niemand widerlegt worden eine Reihe von experimentellen Ergebnissen, die die wichtige Rolle der Leber im Aminosäurenstoffwechsel bezeugen. Aus den obigen Versuchen *Gottschalks* und *Nonnenbruchs* geht es augenscheinlich hervor, daß die verschiedenen Aminosäuren nur dann von den Gewebezellen ausgenutzt werden können, wenn sie eine Vorbearbeitung in der Leber durchgemacht haben. Aus dem Besprochenen können, scheint es, Folgerungen gezogen werden: 1. Die Regulierung des Aminosäurenwechsels bildet die komplizierte Funktion nicht nur der Leber allein, sondern auch anderer Organgewebe; 2. daß die normalen Quantitäten der ausgeschiedenen Aminosäuren noch nicht für die normale Leberfunktion sprechen



können und 3. daß der Anstieg der Aminosäureausscheidung entweder auf die Steigerung der Gewebeweißstoffabbauprozesse oder auf den Abfall der Aminosäurenbearbeitung und -ausnutzung von den Leber- und anderen Gewebezellen hinweist. Von diesem Standpunkte aus wird die Bedeutung der Probe auf die „alimentäre Aminoacidurie“, welche auf den Aminosäurenabbau und die Harnstoffbildungsfähigkeit von seiten der Leber allein hinweist, sehr problematisch. Wahrhaftig, wenn man die Desaminierungsprozesse, diejenigen der  $\text{NH}_3$ -Bildung und folgenden Ammoniakentschädigungsprozesse, indem er in den Harnstoff übergeführt wird, auf Grund einer Reihe von experimentellen Ergebnissen als nicht nur der Leber allein geeignet betrachtet, sondern auch anderen Organzellen, so muß man auch die Resultate der alimentären Probe als eine Vorstellung von der Arbeit in der genannten Richtung nicht nur der Leber, sondern auch anderer Organzellen anerkennen. Die experimentellen Ergebnisse *Gläßners*, *Jastrowitz'*, die eine alimentäre Aminoacidurie bei einer Phosphorvergiftung der Tiere bekamen, widersprechen nicht solch einem Standpunkte, da die Phosphorvergiftungen nicht nur in den Leberzellen Störungen hervorrufen, sondern auch in anderen Organzellen (Herz, Nerven, quergestreifter Muskulatur, den Arteriolwänden u. a.). In unseren Fällen gebrauchten wir als Beladungsmaterial nach *Labbe* und *Bith* das Pepton Witte (20,0). In 12 Fällen wurde der tägliche und nächtliche Harn auf Aminosäuregehalt, Ammoniak- und Gesamt-N-Gehalt getrennt untersucht, in 4 Fällen der ganze 24stündige Harn zusammen.

Hinsichtlich der Aminosäuren bekamen wir folgende Resultate (siehe die Tabelle 2).

Die absoluten Quantitäten der ausgeschiedenen Aminosäuren haben sich als abnorm hoch in 5 Fällen erwiesen (5, 6, 8, 11, 16); darunter ist Nr. 16 ein Kontrollfall. Beim Vergleich des bei ihm erhaltenen Anstieges der mit Urin eliminierten Mengen des Gesamt-N und des Ammoniak-N können wir sehen, daß alle diese Werte absolut bedeutend erhöht sind; aber ihre früheren Beziehungen erhalten haben der prozentuale Aminosäuregehalt: vor der Beladung war derselbe 2,99, nachher 2,95; der prozentuale Ammoniakgehalt war 5,25 vor und 5,5 nach der Beladung. Der prozentuale Aminosäuregehalt hat sich als abnorm hoch in 6 Fällen erwiesen: darunter ein Kontrollfall mit Epilepsie (5, 8, 11, 13, 14, 15). Es muß bemerkt werden, daß nicht alle diejenigen, welche einen abnormen Anstieg vor der Beladung zeigten, auch nach derselben hohe Zahlen gaben. Übereinstimmend waren nur die Fälle 5 und 14. Beim Vergleich des prozentualen Aminosäuregehaltes (in Beziehung zum Gesamt-N) vor und nach der Beladung (s. Tafel 2 den „Koeffizient der Aminosäurensteigerung“) fällt es sofort ein, daß derselbe bei der bedeutenden Mehrzahl der Kranken gestiegen ist (von

Tabelle 2

Tag (von 10 Uhr morgens bis 10 Uhr abends)

Nr.	Die Namen der Kranken, Diagnosis	Das Quantum des eliminierten Urins in cem	Gesamt-N		Ammoniak-N		Aminosäuren-N	
			% Gehalt	Das Ge- samt- quant. in g	% Gehalt	Das Ge- samt- quant. in mg	% Gehalt	Das Ge- samt- quant. in mg
1	L-y, Encephalitis . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
2	S-f, Encephalitis . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
3	P-n, Encephalitis . . . . .	440	1,142	5,025	40,3	177,3	40,7	179,1
4	M-n, Encephalitis . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
5	M-a, Encephalitis . . . . .	—	—	—	—	—	—	—
6	K-a, Encephalitis . . . . .	1316	0,86	11,328	7,8	102,65	28,4	373,7
7	Z-y, Encephalitis . . . . .	2450	0,4	9,8	32	784	14	343
8	Tsch-va, Encephalitis . . . . .	1175	0,339	3,983	19,8	227,65	39,3	461,775
9	V-a, Encephalitis . . . . .	1160	0,514	5,962	19,1	221,56	19,7	228,52
10	P-w, Encephalitis . . . . .	500	0,96	4,83	35,5	177,5	30,9	154,5
11	B-y, Encephalitis . . . . .	1100	0,571	6,281	17,1	188,1	28,1	309,1
12	R-va, Encephalitis . . . . .	425	1,514	6,435	36,2	153,8	39,3	167
13	K-na, Encephalitis . . . . .	420	1,543	6,481	71,6	300,7	73	306,6
14	R-w, Encephalitis . . . . .	250	0,857	2,142	71,6	179	42,1	105,25
15	M-w, Epilepsia . . . . .	1250	0,468	5,856	32	400	11,2	140
16	P-w, Ischias . . . . .	1100	1,45	15,95	53,9	593	30,9	339,9

15 Kranken gaben nur 3 einen merklichen Abfall, 1, 4, 12; die übrigen — den Epilepsiefall mitgerechnet — erwiesen eine Steigerung um 1,2 bis 2,43mal). Wenn die klinischen Angaben (*Falk und Saxl, Bier, Gläßner, Labbe und Bith* u. a.) und die Experimentergebnisse (die Versuche *Abderhaldens* und seiner Schüler mit der oralen, subcutanen und intravenösen Aminosäurendarreichung) die Annahme beweisen, daß bei normalen Zuständen die einverleibten Aminosäuren größtenteils in den Harnstoff umgearbeitet werden und den Aminosäuregehalt im Urin nicht steigern, so zeigen die Ergebnisse unserer Versuche, daß die Mehrzahl der Untersuchten die dargereichten Eiweißprodukte nicht regelmäßig ausnutzt.

Die Ergebnisse mit der Aminosäurenuntersuchung zusammenfassend finden wir: 1. daß die meisten Kranken mit residualen Erscheinungen nach der epidemischen Encephalitis bei Milch-Pflanzenkost normale Zahlen der mit dem Harn ausgeschiedenen Aminosäuren zeigen. In den Fällen, wo wir eine Hyperaminoacidurie haben, muß das Vorhandensein der Organeiweißabbauprozesse (Leber?) vermutet werden.

Es ist interessant, hierbei bemerkt zu werden, daß diejenigen Personen, welche eine gesteigerte Aminosäurenausscheidung pro Kilo Gewicht zeigten, gleichzeitig einen Anstieg der Gesamt-N-Ausscheidung pro Kilo gaben; eine Ausnahme bildet nur der Fall Nr. 2 (s. Tafel 1).

2. Bei peroraler Zufuhr von 20,0 Pepton Witte gibt die bedeutende Mehr-

(nach der Beladung).

Nacht (von 10 Uhr abends bis 10 Uhr morgens)

Das Quantum des eliminierten Urins in com	Gesamt-N		Ammoniak-N		Amino- säuren-N		Gesamt-N	Ammoniak-N	Aminosäur.-N	Aminosäuren %	% NH <sub>3</sub>	D. Koeffiz. d. Amino- säurensteig. nach der Beladung	D. Koeffiz. d. Ammo- niaksteigerung nach der Beladung
	% Ge- halt	Das Ges.- Quant. in g	% Ge- halt	Das Ges.- quant. in mg	% Ge- halt	Das Ges.- quant. in mg	Das Quantum in 24 Std. in g	Das Quantum in 24 Std. in mg	Das Quantum in 24 Std. in mg				
—	—	—	—	—	—	—	5,964	173	217	3,65	2,91	0,62	0,79
700	1,085	7,595	28,7	200,9	25,5	157,5	12,62	378,2	336,8	2,66	2,99	1,20	0,36
—	—	—	—	—	—	—	7,059	255	185	2,63	3,61	0,39	0,75
—	—	—	—	—	—	—	11,241	345,6	806,4	7,17	3,07	1,74	0,87
750	0,42	3,15	22,1	165,75	22,5	168,75	14,478	268,4	542,45	3,74	1,85	1,41	0,57
740	0,8	5,92	49,9	369,3	14	103,6	15,72	1153	446,6	2,84	7,34	1,74	2,54
1635	0,4	6,54	14,33	233,8	14	228,9	10,523	461,45	690,68	6,56	4,38	2,43	1,22
930	0,8	7,44	37,5	348,8	16,8	158,24	13,402	570,36	386,76	2,88	4,25	1,35	1,14
580	0,817	4,739	38,9	225,62	25,3	146,74	9,569	403,12	301,24	3,14	4,21	1,34	0,91
420	1,085	4,557	40,9	171,78	50,5	212,1	10,838	359,88	521,2	4,8	3,3	1,66	0,82
550	1,114	6,127	68,8	378,4	42,1	231,55	12,562	532,2	398,55	3,17	4,23	0,83	0,84
525	0,743	3,9	58,7	308,2	28	147	10,381	608,92	453,6	4,37	5,86	1,60	1,13
600	0,35	2,1	66,9	401,4	44,9	269,4	4,242	580,4	374,6	8,83	13,68	1,89	2,55
600	0,491	2,948	40,9	245,4	53,3	319,8	8,804	645,4	459,8	5,22	7,33	1,74	1,47
880	0,628	5,526	68,2	589	39,6	295,6	21,470	1182	635,5	2,95	5,5	0,98	1,04

zahl der Untersuchten einen Anstieg des prozentualen Aminosäuregehaltes durchschnittlich um 1,64mal (1,2—2,43); dieser Anstieg erreicht aber nur bei 5 Personen abnorm hohe Werte; dieselbe Steigerung zeigte der Kontrollversuch mit der Epilepsie; der zweite Kontrollkranke gab fast unveränderte Beziehungen im prozentualen eliminierten Aminosäuregehalt vor und nach der Beladung (2,99—2,95%). Die gewonnenen Resultate können mit einer in vielen Fällen der epidemischen Encephalitis stattfindenden unregelmäßigen Ausnutzung der peroral zugeführten Eiweißprodukte erklärt werden, was von einer verminderten Leber- oder anderen Organzellen-Funktion abhängen kann. Da diese Funktionen hinsichtlich des Eiweißstoffwechsels schließlich zur Harnstoffbildung führen, so ist es außerordentlich interessant zu verfolgen, was mit diesem Endprodukt nach der Eiweißstoffbeladung vorgeht. Wir versuchten dies auf Umwegen in Beziehung zweier Kranken zu ermöglichen, die einen augenscheinlichen Anstieg des prozentualen Aminosäuregehaltes nach der Beladung zeigten. Als Kontrolle diente der Kranke P. (16). Die N enthaltenden Stoffe des Harns verteilen sich nach Bang<sup>15)</sup> folgendermaßen: 83—88% Harnstoff, 1—2% Harnsäure, 2,5—4% Kreatinin, 2,5—4% Ammoniak, 0,5—2% Aminosäuren. Wenn man den Kreatiningehalt bestimmt und die Harnsäurenmenge als gewissen Wert annimmt, so kann man den ungefähren Harnstoffgehalt berechnen. Bei 5 Kranken wurde der Kreatiningehalt unabhängig von

der Eiweißbeladung bestimmt. Auf Grund der Untersuchungen *Folins* ist es bekannt, daß die Menge des mit dem Harn binnen 24 Stunden eliminierten Kreatinins pro Kilo Gewichtes für ein betreffendes Individuum einen fast konstanten Wert vorstellen, der durchschnittlich 20—30 mg (9—11 mg N) ausmacht. Bei 4 untersuchten Kranken bekamen wir abnorm niedrige Zahlen (von 10—19 mg) (s. die Tabelle 3).

Tabelle 3. *Der Kreatininwechsel in absoluten Werten.*

Nr.	Der Name	Tag		Nacht		Im ganzen (absolut in g)
		mg-%	Absolut mg	mg-%	Absolut mg	
1	B-y	99	673,2	175	665	1,338
2	M-in	34	265	138	333,7	26 mg—1 kg 0,598
3	K-ffa	47	333,7	1,5	210	11 mg—1 kg 0,544
4	Tsch-ffa	59	383,5	140	476	10 mg—1 kg 0,860
5	P-in	235	305,5	220	616	19 mg—1 kg 0,922
						14 mg—1 kg

Bei 3 Kranken ist, wie es oben erwähnt wurde, der Kreatininwechsel in Verbindung mit anderen Untersuchungen vor und nach der Beladung vorgenommen worden (s. die Tabelle 4). Während die Kontrolle (1) einen

Tabelle 4. *Kreatininwechsel in absoluten Werten und Kreatinin-N in Beziehung zum Gesamt-N in %.*

Nr.	Der Namen	Vor der Beladung						Nach der Beladung					
		Tag		Nacht		Das Kreati- ninquantum pro Kilo Gew.	Kreatinin-N zum Gesamt- N in %	Tag		Nacht		Das Kreati- ninquantum pro Kilo Gew.	Kreatinin-N zum Gesamt- N in %
		mg-%	Gesamt- quantum in g	%	Gesamt- quantum in g			mg-%	Gesamt- quantum in g	%	Gesamt- quantum in g		
1	P-ff	84	0,630	82	0,410	16	3,1	45	0,495	68	0,598	17	2,0
2	R-ff	47	0,503	182	0,382	20	4	133	0,333	47	0,282	14	5,7
3	K-na	79	0,419	44	0,361	14	2,2	158	0,664	88	0,462	11	4,3

Norma: pro kg Gewichtes = 20—30 mg Kreatinin (= 7—11 mg N).

Abfall des Kreatininprozentgehaltes nach der Beladung aufwies, gaben die anderen Untersuchten dessen Anstieg. Wenn wir jetzt auf Grund der gewonnenen Zahlen den Harnstoffgehalt vor und nach der Beladung berechnen, so sehen wir folgendes: *Der Kontrollkranke zeigte einen kleinen Anstieg im Harnstoff-N-Gehalt nach der Beladung, die übrigen gaben dessen Abfall* (s. die Tabelle 5).

Tabelle 5.

Nr.	Der Name der Kranken	Ammo- niak-N	Amino- säuren- N	Krea- tinin- N	Harn- säuren- N	N an- derer Stick- stoffe	Harn- stoff- N (ausge- rechnet)	Bemerkung
		%	%	%	%	%	%	
1	P-ff	5,25	2,99	3,10	1	0,5	87,16	Vor der Beladung
	Sanus	5,50	2,95	2,0	1	0,5	88,05	Nach d. Beladung
2	R-ff	5,35	4,66	2,6	1	0,5	87,19	Vor der Beladung
	Encephalitis	13,68	8,83	1,12	1	0,5	74,87	Nach d. Beladung
3	K-na	5,18	2,72	2,2	1	0,5	89,4	Vor der Beladung
	Encephalitis	5,86	4,37	4,3	1	0,5	83,97	Nach d. Beladung

Es ist leicht zu berechnen, daß diese Verminderung ungefähr auf Kosten des Aminosäuren-N-, Ammoniak-N- und Kreatinin-N-Anstieges geschah, d. h. auf Kosten der Zwischenprodukte des Eiweißstoffwechsels. Man kann denken, daß auch bei anderen Untersuchten die Aminosäuren-N-Steigerung nach der Beladung auf Kosten der mit Harn eliminierten  $\overset{+}{U}$  stattfindet.

Bis jetzt erörterten wir hauptsächlich die Frage des Aminosäurenwechsels. Die gesteigerte Elimination dieser Eiweißstoffwechselabbau-  
produkte wollten die meisten Autoren mit der Leberfunktionsstörung verbinden. Ebenso suchte man die gesteigerte Ammoniakausscheidung zu erklären. Wir sahen oben, daß der Ammoniak infolge eines Desaminierungsprozesses entsteht. Er bildet den „Vorstoff“ des Harnstoffes. Sehr natürlich ist die Annahme, daß bei Störung des Harnstoffbildungsvermögens, was ausschließlich mit der Leberfunktion verbunden wurde, wir eine Steigerung der Stickstoffelimination in Form des Ammoniaks bekommen müssen. Daraufhin ist Ammoniak ein Indkiator der Lebertätigkeit. Und richtig, viele Autoren weisen auf eine erhöhte Ammoniakausscheidung bei verschiedenen Lebererkrankungen hin: der akuten gelben Leberatrophie (bis 37%), Krebs, Cirrhose u. a. Für die besonders wichtige Rolle der Leber in der Ammoniak-Um-  
arbeitung sprachen auch die experimentellen Befunde von *Nensky*, *Pawloff*, *Zalesky*, welche bedeutende Mengen von  $\text{NH}_3$  in der Pfortader fanden. *Folin*<sup>16)</sup> bemerkt, daß im Normalen eine erhöhte Zufuhr des Ammoniaks von den tiefer liegenden Darmabschnitten zur Leber stattfindet, während im Blutkreis sein Gehalt nicht hoch war. Eine ganze Reihe von Arbeiten aber findet einen engen Zusammenhang zwischen der Acidosis und der Menge der eliminierten  $\text{NH}_3$ . Von diesem Standpunkte aus findet der hohe Ammoniakgehalt im Harn bei Diabetes, Hungern, Infektionen u. a. seine Erklärung. Vielen Autoren gelang es, den Zustand ihrer Kranken wesentlich zu bessern und die Mengen des eliminierten  $\text{NH}_3$  bedeutend herabzudrücken, indem sie dem

Organismus Alkalien zuführten. *Krehl* in seiner Monographie<sup>5)</sup> spricht auf Grund einer Reihe von Untersuchungen seine Meinung in dem Sinne aus, daß die Steigerung der Ammoniakausscheidung nicht seinem beträchtlichen Gehalt im Organismus abhängig ist. Seinem Standpunkt gemäß wird jeder Zelleneiweißabbauprozess von einer Befreiung für den Organismus gefährlicher Säuren begleitet.

Der Organismus benutzt den Ammoniak in erster Reihe zur Säurenneutralisation, der Überschuß dient zur Harnstoffbildung. Da viele chronische Erkrankungen, besonders diejenigen der Leber, oft mit den Erscheinungen der Acidosis parallel gehen, wird die gesteigerte Ammoniakausscheidung bei diesen Erkrankungen begreiflich. Der Autor läßt aber zu, daß in einigen Fällen die erhöhte Ammoniakausscheidung durch die Störung der synthetischen Leberfähigkeit verursacht wird. Der Standpunkt, daß Ammoniak den Indikator der Organacidosis vorstellt, wird von den meisten Autoren, welche diese Frage studiert haben, geteilt. Uns persönlich bleibt es vorläufig unklar, weshalb die Neutralisation der entstandenen Säuren durch den Ammoniak seine Gehaltsteigerung im Harn bedingen muß. Es scheint uns weiter, daß *Fischlers* Annahme bezüglich der Rolle der Leber in der Ausgleichung der Alkalien-Säuren-Bilanz eine Erklärung der öfteren Ammoniakausscheidung bei Lebererkrankungen geben könnte.

Zu welchen Resultaten kamen wir bei der Untersuchung unserer Kranken in bezug auf die Ammoniakausscheidung? Wenn wir die normalen Zahlen der absoluten Ammoniak-Elimination — 0,6—0,8 in 24 Stunden — und der relativen (in Beziehung zum gesamten N) — 4,5 und 5% (*Falk* und *Saxl* u. a.) — im Auge behalten, so können wir nur in einem Falle einen hohen Anstieg des Ammoniaks binnen 24 Stunden feststellen; in 6 Fällen (3, 6, 7, 9, 13, 14) seine Steigerung pro Kilo des Gewichtes (im Vergleich zu den Kontrollen) und in 5 Fällen — den Kontrollfall mitgerechnet — seine relative Steigerung (2, 3, 13, 14, 16). Nach der Beladung waren im Fall 7 und 16 (Kontrollfall) die 24stündigen  $\text{NH}_3$ -Mengen erhöht; der relative Gehalt in 7, 13, 14, 15. Bei Vergleich seines Prozentualgehaltes vor und nach der Beladung (siehe Tabelle 2, Koeffizient des Ammoniakanstieges nach der Beladung) sehen wir, daß 8 untersuchte Kranke einen Abfall zeigten, 6 einen Anstieg; von den 2 Kontrollkranken gab der eine einen bedeutenden Anstieg, der andere (16) fast dieselben Werte.

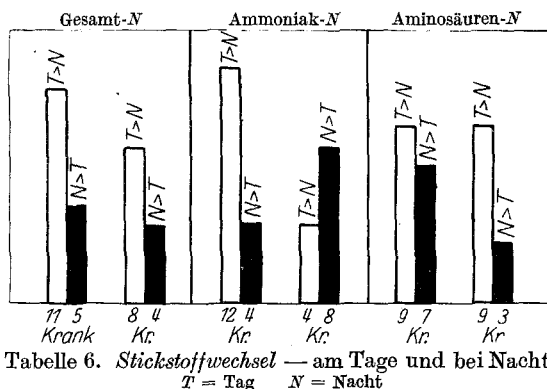
Das oben Besprochene zusammenfassend, müssen wir äußern, daß *bei den meisten von uns untersuchten Kranken die Ammoniakelimination mit dem Harn die Normalgrenzen nicht überschreitet.*

Dort, wo die ausgeschiedenen Ammoniakmengen gestiegen sind, kann man eine *gesteigerte Acidosis* vermuten, welche entweder von der abnormen Leberfunktion oder den gesteigerten Zelleneiweißabbaupro-

zessen bedingt ist. Für das letztere spricht übrigens der Parallelismus zwischen dem Anstieg der Ammoniakelimination und der Gesamt-N-Ausscheidung pro Kilo Gewicht (s. Tabelle 1, Fall 6, 7, 9, 13, 14).

Zum Schluß einige Worte über die Beziehung zwischen dem täglichen und dem nächtlichen Stickstoffwechsel. Als wir solche getrennte Untersuchungen vornahmen, hatten wir den Gedanken, daß die hinsichtlich des Tags und der Nacht scharf wechselnden klinischen Erscheinungen bei unseren Encephalitikern (das Verschwinden des Zitterns, das Abnehmen der Starrheit u. dgl.) auch einen Unterschied im N-Wechsel bedingen müssen. Wenn wir unsere Ergebnisse zusammenfassen, so können wir sehen, daß die N-Produkte bei der Mehrzahl unserer Kranken größtenteils am Tage eliminiert werden. Nach der Beladung dieselbe dominierende tägliche Ausscheidung der Stickstoffprodukte,

außer des Ammoniaks; letzterer wird bei den meisten Kranken in



größeren Mengen in der Nacht eliminiert (s. die Tabelle 6). Es muß bemerkt werden, daß die meisten Kranken am Tage den größeren Teil aller Stickstoffprodukte ausscheiden; es gibt aber eine Gruppe von Kranken, welche hinsichtlich der N-Produkte-Ausscheidung dissoziiert. Irgendwelche enge Korrelation zwischen den Sonderheiten der klinischen Erscheinungen und der Art der eliminierten Stickstoffprodukte läßt sich nicht feststellen.

### Zusammenfassung.

1. Bei den meisten Kranken mit residualen Erscheinungen nach epidemischer Encephalitis bei Milch-Pflanzen-Diät haben wir Normalwerte des mit Harn ausgeschiedenen Gesamt-Stickstoffs, Aminosäuren-N und Ammoniak-N. Die abnorm hohe Ausscheidung dieser Produkte bei einigen Kranken — was besonders dann hervortritt, wenn man die absoluten Quantitäten pro Kilo Gewicht berechnet — muß auf die gesteigerten Zelleneiweißstoffabbauprozesse (Gesamt-N, Aminosäuren) oder auf die erhöhte Organacidosis ( $\text{NH}_3$ ) zurückgeführt werden.

2. Bei peroraler Darreichung von 20,0 des Witte-Peptons zeigte die bedeutende Mehrzahl der Kranken einen Anstieg des prozentualen Aminosäuregehaltes durchschnittlich um 1,64 mal (1,2—2,43), der aber

nur in 5 Fällen abnorme Höhen erreicht. Die Steigerung der Aminosäureausscheidung geschieht wahrscheinlich auf Kosten der Harnstoffbildung. Auf Grund der Literaturangaben und unseres Kontrollfalles, der fast keine Veränderung im prozentualen Aminosäuregehalt nach der Beladung aufwies, können wir bei unseren Kranken eine unregelmäßige Ausnutzung der Eiweißprodukte von den Leberzellen und anderen Organzellen annehmen.

3. Die meisten untersuchten Kranken eliminieren des Tags mehr N-Produkte als in der Nacht, was mit dem Vorhandensein großer Zelleneiweißabbauprozesse während der täglichen Zwischenzeit erklärt werden kann.

4. Die Normalwerte der mit Urin eliminierten N-Produkte bei unseren Kranken sprechen noch für keine normale Leberfunktion bezüglich des Eiweißstoffwechsels, da eine solche Wechselstörung nur in Fällen weit eingeringer anatomischer Veränderungen des Leberparenchyms hervortritt.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Gottschalk und Nonnenbruch*: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., III. Mitt. 99, 270. — <sup>2)</sup> *Fischler, F.*: Physiologie und Pathologie der Leber. 1925. — <sup>3)</sup> *Gottschalk und Nonnenbruch*: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., IV. Mitt., 99, 300. — <sup>4)</sup> *Geber*: Die Physiologie des Menschen. 1926. — <sup>5)</sup> *Krehl, L.*: Pathologische Physiologie. 1920. — <sup>6)</sup> *Gottschalk und Nonnenbruch*: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., II. Mitt., 99, 261. — <sup>7)</sup> *Kowarsky*: Wratschebnoje obosrenije 1926, Nr. 1. — <sup>8)</sup> *Frey und Gigon*: Biochem. Zeitschr. 22, 309. 1909. — <sup>9)</sup> *Pinkussen*: Mikromethodik. — <sup>10)</sup> *Heyer, G. R.*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 138, 76. 1921. — <sup>12)</sup> *Frey*: Zeitschr. f. klin. Med. 72, H. 5—6. 1911. — <sup>12)</sup> *Falk und Saxl*: Zeitschr. f. klin. Med. 73, 325. 1911. — <sup>13)</sup> *Wolpe, G.*: Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 71, S. 363. — <sup>14)</sup> *Galambos, A. und B. Tausz*: Zeitschr. f. klin. Med. 80, 981. 1914. — <sup>15)</sup> *Bang, J.*: Lehrbuch der Harnanalyse. — <sup>16)</sup> Zitiert nach *Fischler*, s. Nr. 2. — <sup>17)</sup> *Runge und Hagemann*: Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 72. 1924. — <sup>18)</sup> *Abderhalden*: Lehrbuch der physiol. Chemie.

#### 4. Die Chromodiagnostik der Leberfunktion.

Um eine Vorstellung von der gesamten Leberfunktion zu bekommen, wählten wir die Probe mit der Ausscheidung fremdartiger Stoffe mit der Galle (Chromodiagnostik), welche die gesamte Exkretfunktion dieses Organs charakterisieren soll.

Die Chromodiagnostik der Leberfunktion dringt in den letzten Jahren immer tiefer in die Klinik hinein als eine wertvolle Methode zur Bestimmung der regelmäßigen oder verletzten Lebertätigkeit. Diese Methode besteht bekanntlich darin, daß man nach der Zufuhr fremdartiger Stoffe (Farben), die eine besondere Verwandtschaft zur Leber besitzen, den Moment ihrer Elimination mit der Galle feststellt. Nach der Ge-



schwindigkeit der Farbenelimination urteilt man über die Regelmäßigkeit der Leberfunktion. Durch die Anwendung solcher Farbstoffe, welche hauptsächlich durch die Leber eliminiert werden, und das Gewinnen der Galle unmittelbar aus dem Duodenum, werden Bedingungen geschaffen, bei welchen der Einfluß anderer Faktoren bis zum Minimum herabgesetzt wird. Das ist der Hauptwert der Chromodiagnostik, welche sich als reiner Zeiger der Leberfunktion erweisen soll. Es muß aber betont werden, daß mit der Farbenprobe keine bestimmte Leberfunktion untersucht wird. Daraus können auch keine Folgerungen über die mannigfaltigen Prozesse, die in der Leber wie bei normalen so auch bei pathologischen Zuständen vorgehen, gezogen werden. Die Chromodiagnostik gibt uns eine Vorstellung von der Gesamtarbeit der Leberzelle und von der Permeabilität des Organs selbst. In dieser Beziehung bildet sie eine wichtige Ergänzung zu den anderen Leberfunktions-Untersuchungsmethoden.

Die ersten Versuche der Farbstoffanwendung zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit der Leber wurden von *Chauffard* und *Castaigne*<sup>1)</sup> gemacht. Auf Grund des Eliminationswechsels des Methylenblaus mit dem Harn nach einer Injektion dachten sie über den Leberzustand urteilen zu können. Später hat *Roch* vorgeschlagen, 0,002 g Methylenblau einzugeben und dessen Erscheinen im Urin zu verfolgen. Während eine gesunde Leber solch eine geringe Farbenmenge retiniert, läßt eine kranke sie durch und sie erscheint im Harn.

Diese indirekten Farbenbestimmungsmethoden, die vom Zustande auch der Niere abhängig sind, haben keine praktische Anwendung gefunden. Viel sicherer schienen diejenigen Methoden zu sein, mit denen die Farbenscheidung mit der Galle unmittelbar bestimmt wird. Die ersten Versuche stammen von den Amerikanern (*Abel*, *Rowntree*, *Hurwitz* u. a.), welche als Farbe sich des Tetrachlorphenolphthaleins bedienten.

Es konnte bewiesen werden, daß dieser Farbstoff nach der Injektion von der Leber ergriffen und in den Darmkanal eliminiert wird, während der Harn farblos bleibt. In den Faeces konnten 30—50% des Stoffes mit Hilfe einer komplizierten colorimetrischen Methode festgestellt werden. Bei den Lebererkrankungen aber ging ein Teil des Farbstoffes in den Harn über, und im Darmkanal konnte man nur 6—25% finden. Mit der Genesung stieg der Prozentgehalt des Farbstoffes im Darm. Später wurde diese Methode durch den Gebrauch der Duodenalsonde vervollkommenet, wodurch die Galle unmittelbar aus dem Duodenum erhalten werden kann. Die ganze Methode wurde so umgebaut, daß nicht die Farbenmenge im Darne bestimmt wurde, sondern das erste Erscheinen des Farbstoffes in der durch die Duodenalsonde entnommenen Galle. Den Forschern, welche mit dieser vervollkommeneten Methode arbeiteten (*Abel*, *Beck* u. a.) gelang es festzustellen, daß die ersten Spuren des

Tetrachlorphenolphthaleins bei Menschen mit gesunder Leber nach der Injektion in 14—20 Min. erscheinen; bei Lebererkrankungen ist die Farbenausscheidung verlangsamt. Es wurden auch andere Farben für die Chromodiagnostik versucht: solche Untersuchungen wurden vorgenommen mit Indigocarmin [*Hatieganu*<sup>2)</sup>, *Lepehne*<sup>3)</sup> u. a.] und Methylenblau [*Rosenthal* und *Falkenhausen*<sup>4)</sup>].

Gegenwärtig werden für die Zwecke der Chromodiagnostik alle diese Farben verwendet: Tetrachlorphenolphthalein, Methylenblau, Indigocarmin. Die vor kurzem von *Fenstermann*<sup>5)</sup> angebotene Farbe Azorubin ist klinisch noch nicht genügend geprüft worden.

Bei unseren eigenen Versuchen wählten wir Indigocarmin. Die Probe mit Indigocarmin führten wir bei 20 Kranken durch. Darunter waren: 17 Kranke mit Residua post Encephalitis epidemica (Hyper-toniker und Hyperkinetiker), 1 mit sich erst andeutenden Erscheinungen nach einer Salvarsanencephalitis, 2 — mit gesunder Leber — als Kontrolle.

*Methodik:* Das gewöhnliche Einführen einer Schlundsonde. Nach dem Erscheinen reiner Galle eine intramuskuläre Injektion der Farbe — 0,2 Indigocarmin in 5,0 isotonischer Kochsalzlösung. Die Bestimmung der ersten Farbenerscheinung in den 5-Minuten-Gallenportionen.

Einige Worte über die Methodik und die Wahl des Indigocarmins. Die Vorzüge dieser Farbe sind die genügende experimentelle und klinische Prüfung ihrer Brauchbarkeit und die Einfachheit ihrer Bestimmung in der Galle (fordert keine Vorbereitung).

Die anderen Farben geben dem Indigocarmin nach: das Methylenblau dank der komplizierten Technik der Bearbeitung, hauptsächlich aber wegen der frühzeitigen Elimination durch den Magen und Erscheinen im Pankreassaft [*Winkelstein*<sup>6)</sup> u. a.]; Tetrachlorphenolphthalein wegen den unangenehmen allgemeinen Erscheinungen, die nach einigen Autoren (*Franke* u. a.) auftreten sollen.

Beim Gewinnen der Farbe aus dem Duodenum müssen wir sicher sein, daß die betreffende Farbe eben mit der Galle ausgeschieden ist. Die Tatsache des Indigocarminüberganges in die Galle wurde durch eine Reihe von experimentellen Versuchen festgestellt. Noch im Jahre 1901 hat *Bürker*<sup>7)</sup> experimentell bewiesen, daß bei intravenöser Zufuhr dieser Farbe die aus einer Choledochuskanüle gewonnene Galle sich schon nach 2—3 Minuten grün färbt (Indigocarmin). Dieselbe Färbung fand er in den Gallenwegen bei Untersuchung einer frisch exstirpierten Leber bei den Versuchstieren. Ein großes Interesse stellen die jüngsten experimentellen Arbeiten von *Winkelstein*<sup>6)</sup> und *Suda*<sup>7)</sup> vor. Diese Autoren bedienten sich verschiedener Farben bei Hunden mit einer Pawlowschen Magenfistel, mit einer Gallenblasenfistel und mit unterbundenem Ductus choledochus. Es gelang ihnen, zu beweisen, daß Indigocarmin

stets in die Galle übertritt und niemals im Magen- oder Pankreassaft erscheint (im Gegensatz zum Methylenblau, welches durch den Magen und Pankreas eliminiert wird). Die Resultate dieser Untersuchung sind von großer Wichtigkeit. Sie zeigen, daß das Indigocarmin, welches durch die Duodenalsonde bekommen wird, immer von der Leber herkommt und im Falle der Farbenretention durch die Leber *keine Vikarausscheidung* der Farbe durch andere Magendarmkanalteile möglich ist.

Wollen wir jetzt unsere Resultate analysieren. Die Indigocarminprobe bei unseren Kranken ergab folgendes (Näheres siehe in der Tabelle 1):

Tabelle 1.

Nr.	Der Name des Kranken	Diagnosis	Die klinische Krankheitsform	Die Zeit der Indigocarminausscheidung Min.	Bemerkung
1	S-eff	Tabes incipiens	—	40	
2	L-eff	Salvarsan- encephalitis	—	45	
3	E-na	Gliomatosis	—	45	
4	L-ky	Residua post encephalitis epidemica	—	65	
5	K-ffa	dgl.	Hyperkinesis	70	
6	R-ffa	dgl.	Gemischte Form	70	
7	S-f	dgl.	Hypertonia	75	
8	M-f	dgl.	Gemischte Form	75	
9	R-off	dgl.	Hypertonia	80	
10	L-offa	dgl.	dgl.	80	
11	P-in	dgl.	Hyperkinesis	80	Keine Farbenspur
12	K-offa	dgl.	Hypertonia	90	
13	P-eff	dgl.	dgl.	90	
14	M-offa	dgl.	dgl.	100	
15	M-in	dgl.	dgl.	100	
16	W-offa	dgl.	Hyperkinesis	100	Keine Farbenspur
17	G-off	dgl.	dgl.	100	Keine Farbenspur
18	Tsch-effa	dgl.	Gemischte Form	115	
19	B-ky	dgl.	dgl.	125	
20	Z-ky	dgl.	dgl.	135	

Bei 2 Kranken mit gesunder Leber erschien die Farbe nach 40 und 45 Min.; bei dem Salvarsanencephalitiskranken nach 45 Min., *bei allen Kranken mit Residuen post Encephalitis epidemica bekamen wir eine Verspätung der Farbausscheidung*. Das früheste Erscheinen der Farbe war nach 65 Min., das späteste nach 135 Min. Bei 3 Kranken bekamen wir nach 80 Min. (1 Kranker) und 100 Min. (2 Kranke) noch keine Farbenspur und wegen der Ermüdung der Kranken waren wir gezwungen, die Sonde zu entfernen.

Wie kann man die gewonnenen Resultate einschätzen? Was die Farbenelimination durch eine gesunde Leber anbetrifft, so sind zwei

außerordentlich wichtige Tatsachen festgestellt. Erstens hat *Winkelstein* an Tieren bewiesen, daß die Zeit der Farbenscheidung durch eine normale Leber konstant bleibt. Bei vielfacher Wiederholung seiner Versuche bestimmte er die mögliche Differenz der Farneelimination von 1—2 Min. (25—27 Min. bei Hunden). Zweitens ist die Frage über die Zeit der Indigocarminausscheidung durch eine normale Leber an großem klinischen Material von verschiedenen Forschern geprüft worden [*Hatieganu*, *Lepehne*, *Hesse* und *Wörner*<sup>9</sup>), *Einhorn* und *Laporte*<sup>10</sup>), *Hesse* und *Havemann*<sup>11</sup>), *Kontschalowsky*<sup>12</sup>), *Romanzeff*<sup>8</sup>), *Bossert* und *Loers*<sup>13</sup>) u. a.]. Ihre Ergebnisse sind folgende:

Nr.	Autor	Die Art der Farnezufuhr	Die Menge d. Indigo-carmins	Das früheste Er-scheinen der Farbe	Die durch-schnittl. Zeit d. Er-scheinens	Das spä-teste Er-scheinen der Farbe
			g	Min.	Min.	Min.
1	<i>Lepehne</i> . . . . .	Intravenös	0,02	15	35	45
2	<i>Kontschalowsky</i> . .	dgl.	0,02	15	25	35
3	<i>Hesse</i> u. <i>Wörner</i> .	Intramuskulär	0,2	25	45	60
4	<i>Hesse</i> u. <i>Havemann</i> .	dgl.	0,16	20	40—45	60
5	<i>Hatieganu</i> . . . . .	dgl.	0,24	—	20	—
6	<i>Einhorn</i> u. <i>Laporte</i> .	dgl.	0,1	—	40	—
7	<i>Romanzeff</i> . . . . .	dgl.	0,1	20	30—35	40
8	<i>Bossert</i> u. <i>Loers</i> .	Subcutan	0,01	20	30	40

(bei Brust-kindern)

Die Ergebnisse dieser Autoren, die im allgemeinen übereinstimmen, zusammenfassend, kann man folgendes äußern: eine gesunde Leber bei 1. intravenöser Farnezufuhr eliminiert sie durchschnittlich nach 35 Min., am allerfrühesten nach 15 Min., spätestens nach 45 Min. 2. Bei intramuskulärer Zufuhr (0,2, 0,16, 0,1 Farbe) erscheint die Farbe durchschnittlich nach 40—45 Min., am allerfrühesten nach 20—25 Min., spätestens nach 60 Min. *Das Erscheinen der Farbe später als nach 60 Min. bei intramuskulärer Zufuhr muß nach der Meinung dieser Autoren immer als Pathologie angesehen werden*, was unzweifelhaft eine Leberstörung andeutet. Die Fehlergrenze (nach *Hesse* und *Havemann*) reicht bis 5%.

Wenn wir die Ergebnisse bei unseren Kranken analysieren, müssen wir folgendes bemerken: Die Kranken mit gesunder Leber gaben eine vollständig normale Farneausscheidungszeit (einer nach 40, der andere nach 45 Min.), eine Zeit, die gut mit den Angaben anderer Autoren für eine gesunde Leber übereinstimmt. Hiermit bekommen wir einen Beweis für die Richtigkeit der angewendeten Methode und der Kontrollwerte. Eine normale Farneausscheidungszeit gab auch der Kranke mit beginnenden residuären Erscheinungen nach *Salvarsanencephalitis*: 45 Min. Hierbei sei bemerkt, daß auch die anderen Leberproben bei

diesem Kranken normale oder diesen sich annähernde Resultate gaben, woraus zu schließen ist, daß die Leber bei ihm nicht stark gelitten hat. Dagegen gaben alle Kranken mit residuären Erscheinungen nach Encephalitis epidemica abnorme Farbenscheidungszeit (über 60 Min.), kein einziger gab normale Zahlen. Die Durchschnittswerte für die Farbenscheidungszeit bei Encephalitikern (außer den 3 Kranken, bei denen nach 80 und 100 Min. keine Farbe erhalten wurde) sind 90 Min., eine Zeit, die die Durchschnittsgrenze für die Farneelimination durch eine normale Leber übers Doppelte und die höchste Grenze um andert-halbmal überragt. Diese Ergebnisse lassen zweifellos auf einen pathologischen Zustand der Leber bei epidemischer Encephalitis schließen. Wenn *Kontschalowsky* recht hat, daß die Farbenprobe keine feine Untersuchungsmethode darstellt, so muß die gefundene Verzögerung der Farbenscheidung auf ziemlich tiefe Leberfunktionsstörung bei chronischen Formen der epidemischen Encephalitis hinweisen.

Wie müssen denn die Leberstörungen sein, die eine solche Verspätung der Farbenprobe verursachen können? Die Analyse der Ergebnisse der Farbenprobe bei Lebererkrankungen erlaubt uns, unsere Vorstellungen in dieser Frage zu vertiefen und näher zu ihrer Lösung heranzutreten. Die klinischen Beobachtungen erweisen eine wesentlich wichtige Tatsache. Es offenbarte sich, daß, während die einen Lebererkrankungen eine für eine gesunde Leber normale Ausscheidungszeit zeigten, gaben die anderen eine stete Farneeliminationsverspätung. Eine stete Verspätung bis auf ein völliges Ausbleiben der Farbe gaben jene Erkrankungen, welche von einer *diffusen Leberparenchymstörung* begleitet wurden, unabhängig von der Anwesenheit oder Abwesenheit des Ikterus. Zu dieser Gruppe der Erkrankungen gehören: Icterus simplex, Lebercirrhose, die chronische Cholecystitis mit sekundären Leberstörungen, Salvarsanikterus und einige andere. Die Gallenwegeerkrankungen aber (insofern sie zu keiner Choledochusverstopfung führten) und isolierte Herderkrankungen der Leber selbst riefen keine Verspätung der Farneelimination hervor und ihre Ausscheidung geschah in Normalgrenzen. So die akute und subakute Cholecystitis, die Cholelithiasis ohne Lebervergrößerung, Echinokokkus, Lebercyste, toxische Lebervergrößerung von Darmherkunft gaben nach *Lepehne*, *Kontschalowsky*, *Hesse* und *Havemann*, *Wolsky* und *Postnov*<sup>14)</sup> u. a. normale Farbenscheidungszeit. Besonders demonstrativ sind in dieser Hinsicht die klinischen Untersuchungen von *Romanzeff*<sup>3)</sup> (aus der Chirurgischen Klinik Professor *Fedoroffs*), welcher die Möglichkeit hatte, seine Diagnosen auf dem Operationstisch zu kontrollieren. In seinen Fällen (die über 30 zählen) gaben z. B. die Cholecystitis ohne Leberstörungszeichen normale Farneeliminationszeit; die Lebercirrhosen aber gaben eine scharfe Retention derselben. Bemerkenswert sind seine Fälle mit

vollständiger Choledochusverstopfung, in denen vor der Operation die Farbe gar nicht ausgeschieden wurde (die Galle fehlte ebenfalls); nach der Entfernung des Steines aber wurde der intravenös zugeführte Indigocarmin schon nach 17 Min. eliminiert. Analogisch waren die Resultate *Bossert* und *Loers*<sup>18)</sup> an ziemlich großem klinischen Material, indem sie die Leberfunktion bei Brustkindern mit der Farbenprobe prüften.

Auf diese Art gelingt es, dank der Farbenprobe nicht nur das Vorhandensein einer Leberfunktionsstörung, sondern auch die Art derselben festzustellen. Da es keine klinischen Zeichen irgendeiner chronischen Gallenwegeerkrankung und der daraufhin möglichen sekundären Leberstörungen bei unseren Kranken gab, kann die Verspätung der Farbenprobe nur mit einem Vorhandensein von diffuser Erkrankung des Leberparenchyms selbst erklärt werden. Auf Grund all dieser Überlegungen kann man das Resultat der chromodiagnostischen Untersuchung bei Encephalitikern genauer folgenderweise formulieren: Die in allen chronischen Fällen der epidemischen Encephalitis gefundene Leberfunktionsstörung ist durch die diffuse Störung dieses Organs selbst bedingt.

Die zweite Frage, die in Beziehung zu diesen Untersuchungen steht, ist diejenige, ob eine regelmäßige Verbindung zwischen verschiedenen klinischen Formen der epidemischen Encephalitis und dem Grad der Farbenprobeverspätung resp. der Leberstörung existiert.

Unter den von uns untersuchten Encephalitikern kann man 3 klinische Formen unterscheiden: Hypertoniker, Hyperkinetiker (wo die Erscheinungen der Hyperkinese in den Vordergrund treten) und eine gemischte Form (Hypertoniker mit Zittern bei aktiven Bewegungen). Wir übernahmen die Aufgabe, diese Frage aufzuklären (siehe die Tabelle); auf Grund unserer Untersuchungen aber konnten wir keine Regelmäßigkeit zwischen der klinischen Form und dem Grad der Farbenprobeverspätung feststellen. Ein und dieselbe klinische Form gab verschiedene Farbenscheidungszeiten. Gleiche oder annähernd gleiche Zeitintervalle der Farbenelimination kommen bei verschiedenen klinischen Formen vor. Selbstverständlich kann solch eine Frage vorläufig nur auf Grund eines großen statistischen Materials gelöst werden.

Und schließlich die dritte Frage, ob es eine Parallele zwischen der Schwere der klinischen Erscheinungen der epidemischen Encephalitis und dem Grad der Farbenprobeverspätung resp. der Leberläsion gibt? Wenn man gewisse klinische Formen der Erkrankung nimmt (siehe die Tabelle), so läßt sich eine Tendenz dazu merken. So in der Gruppe der Hypertoniker (Fälle 7 und 15, 10 und 15 u. a.) und in der Mischgruppe (Fälle 6 und 19, 8 und 20) gaben die Kranken mit schweren klinischen

Erscheinungen eine größere Verspätung der Farbenprobe und umgekehrt. Gegen solch einen *Parallelismus* scheint der Fall 5 zu sprechen, der, unabgesehen von den schweren klinischen Erscheinungen, eine relativ kleine Verspätung der Farbenprobe zeigte. Auch diese Frage fordert natürlich noch zahlreiche Prüfungen, ehe man sich bestimmter auszudrücken vermag. Auf Grund unseres Materials können wir nur von einer Tendenz zu solchem Parallelismus sprechen.

Der Grund der verlangsamten Farbenscheidung findet bis jetzt noch keine genügende Erklärung. Die Frage wird noch dadurch schwieriger, daß, während das Indigocarmin und das Tetrachlorphenolphthalein bei diffusen Leberstörungen eine Verspätung der Farbenscheidungen zeigen, gibt das Methylenblau in denselben Fällen eine verkürzte Ausscheidungszeit. Die Sonderheiten müssen, wie es scheint, von dem Unterschied der physikalisch-chemischen Struktur des Farbstoffes selbst abhängen, namentlich von der verschiedenen H- und OH-Ionenkonzentration an den Zellgrenzen [*Rhodes, Pohles*<sup>4)</sup>], welche ihrerseits auf den inneren Chemismus der Zelle einwirken. Einige Aufklärung hinsichtlich der Probe mit dem Tetrachlorphenolphthalein und Indigocarmin geben wahrscheinlich die Untersuchungen von *S. M. Rosenthal*<sup>15)</sup>. Es gelang ihm, zu beweisen, daß bei einer gesunden Leber nach intravenöser Farbenzufuhr (Tetrachlorphenolphthalein) im Blut schon nach 40—60 Minuten keine Farbenspuren gefunden werden können. Bei Leberkranken aber hält sich die Farbe im Blute auf, so daß noch nach einer Stunde ihrer sich von 6—20% finden lassen. Auf Grund dieser Untersuchungen muß man die Ursache der Farneleliminations-Verspätung nicht in der verlängerten Retention derselben durch die Leberzellen suchen, sondern darin, daß die Leber nicht imstande ist, die Farbstoffe dem Blutstrom schnell und vollkommen zu entziehen, wodurch sie viel zu lange im Blute zirkulieren. Solche Unfähigkeit zur schnellen Farbenentziehung könnte durch eine diffuse Störung wie des Reticulo-Endothelialapparates, so auch des Blutgefäßsystems der Leber bedingt sein. Namentlich solche Vorstellungen stimmen mit dem patho-histologischen Bilde überein, welches in der Leber bei chronischen Formen der epidemischen Encephalitis sich offenbarte.

*Rizzo*<sup>16)</sup>, *Balo*<sup>17)</sup> fanden in diesen Fällen eine starke Bindegewebswucherung der Leber. Solch eine Bindegewebereaktion, morphologische und funktionelle Veränderungen in der Leber verursachend, stört auch die allgesamte exkretore Leberfunktion, die wir namentlich mit der Farbenprobe untersuchten. Auf diese Weise stimmen unsere klinischen Erscheinungen und Vorstellungen mit dem pathologisch-anatomischen Bilde überein und unterstreichen hiermit noch mehr die Richtigkeit der ersten.

### Zusammenfassung.

1. Die Chromodiagnostik der Leberfunktion (mit Indigocarmin) entdeckte in allen Fällen mit Residuen nach Encephalitis epidemica eine pathologische Verlangsamung der Farbenscheidung. Diese Verspätung zeigt unzweifelhaft auf eine diffuse Störung der Leber selbst.

2. Es deutet sich ein Parallelismus an zwischen der Erkrankungsstärke und dem Grad der Farbenscheidungsverspätung.

3. Die Ursache der Farbenprobeverspätung kann in den pathologischen Veränderungen liegen, die in Form der Bindegewebswucherung in der Leber bei den chronischen Formen der epidemischen Encephalitis beobachtet werden.

### Literaturverzeichnis.

<sup>1)</sup> Zitiert nach *Lepehne*: Die Funktionsdiagnostik der Leber, ihre Resultate und Methodik. 1925. — <sup>2)</sup> *Hatiéganu*: Ann. de méd. 10, Nr. 5. Ref. Kongreßzentralbl. f. inn. Med. 32. 1924. — <sup>3)</sup> *Lepehne*: Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 10; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 2. — <sup>4)</sup> *Rosenthal* und *Falkenhausen*: Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 44; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 17. — <sup>5)</sup> *Fenstermann*: Münch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 21. — <sup>6)</sup> *Winkelstein*: Arch. f. Verdauungskrankh. 32. 1924. — <sup>7)</sup> *Bürker*: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 83. 1901. — <sup>8)</sup> *Romanzeff*: Terapewtitscheski archiw 2, H. 5—6. 1925 (russisch). — <sup>9)</sup> *Hesse* und *Wörner*: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 23. — <sup>10)</sup> *Einhorn* und *Laporte*: Arch. f. Verdauungskrankh. 32. 1924. — <sup>11)</sup> *Hesse* und *Havemann*: Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 52. — <sup>12)</sup> *Kontschalowsky*: Wratschebnoje djelo 1895, Nr. 15—18 (russisch). — <sup>13)</sup> *Bossert* und *Loers*: Jahrb. f. Kinderheilk. 107. 1925. — <sup>14)</sup> *Wolsky* und *Postnow*: Klinitscheskaja medicina 1925, Nr. 10 (russisch). — <sup>15)</sup> *Rosenthal*: Kongreßzentralbl. f. inn. Med. 27. 1923. — <sup>16)</sup> *Rizzo*: Ref. nach Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 41. — <sup>17)</sup> *Bälo*: Ref. nach Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 41.

*Bemerkung.* Mitteilung I. „Kurve Nr. 1“. Die Alterstufen im Text sind richtig bezeichnet.

Anstatt der Bezeichnung „Kurve Nr. 3“ lies „Kurve Nr. 2“ und anstatt der Bezeichnung „Kurve Nr. 2“ lies „Kurve Nr. 3“.