Berichtigung zu den Arbeiten Konrichs und Korff-Petersens.¹

Von

Dr. med. **Erich Schrader**,
Erlangen.²

Bekanntlich wird jetzt vielfach angenommen, daß die Schädigungen der verdorbenen Luft lediglich auf Wärmestauung zurückzuführen seien. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der sogenannten Kastenversuche gestützt, bei denen vielfach dem subjektiven Empfinden der Versuchspersonen eine zu große Rolle beigemessen worden ist. So spricht z. B. Theodor Hough (1), Professor der Physiologie an der Universität Virginia, die Meinung aus³, daß „diese Versuche jeder objektiven Probe ermangeln, und daß bewußte oder unbewußte Hinneigung zu einer bestimmten Theorie die Personen unfähig zu korrekter Beobachtung machte.“

Es wäre deshalb recht wünschenswert, daß derartige Kastenversuche wiederholt würden.

An Stelle dessen treten Bemühungen von Autoren zutage, durch indirekte Beweise zum Ziel zu kommen. Es wird versucht festzustellen, daß in der Ausatemluft außer Kohlensäure und Spuren von Ammoniak sonstige zu beachtende Beimengungen fehlen, so daß unbedingt rein physikalische Verhältnisse für die Schädlichkeit verbrauchter Luft verantwortlich gemacht werden müßten.

¹ *Diese Zeitschrift*. 1914. Bd. LXXVIII.

² Diese Berichtigung ist bereits im Juli 1914 von Hrn. Dr. Schrader, der zurzeit in Frankreich steht, verfaßt und zur Veröffentlichung abgesandt worden.

³ *The Heating and Ventilating Magazin*. 1913. September. p. 37.

Anmerkung: „Eine Erwiderung der Herren Konrich und Korff-Petersen auf diese „Berichtigung“ kann erst später erfolgen, da beide Herren zum Heere eingezogen sind.
Die Redaktion.“

Solche negative Befunde, die bekanntlich leicht auf der Unzulänglichkeit der bisher vorhandenen Methoden und auch der Technik der Untersucher beruhen können, sollten niemals ohne weiteres zu bindenden Schlüssen verleiten. Eine Reihe derartiger Arbeiten mit durchgehends negativen Versuchsergebnissen sind im 1. Heft Bd. LXXVIII dieser Zeitschrift enthalten. Sie schließen sich einer Arbeit des japanischen Arztes Inaba aus dem Flüggeschen Institute, der in Bd. LXVIII, S. 1 dieser Zeitschrift Ausatemwasser in seiner Wirkung destilliertem gleichstellte, an und bedürfen wie diese der Berichtigung (14).

So entspricht z. B. die Behauptung auf S. 30, daß Katalysatoren durch verbrauchte Luft Veränderungen nicht erleiden, keinesfalls den Tatsachen.

Von Weichardt und Stötter (4) wurden die Beeinflussungen der Guajakreaktion durch verbrauchte Luft gründlichst untersucht: Nach einer Periode der Anregung des organischen Katalysators folgte eine solche des allmählichen Herabgehens auf die Nulllinie, später erst eine Lähmung.

Zu Meßzwecken wurde übrigens im Weichardtschen Laboratorium seit langem schon ein anorganischer Katalysator, das Paalsche kolloidale Osmium, verwendet, welches die Anregungsperiode nur ganz wenig zeigt, sehr deutlich aber die Lähmung. Außerdem ist mehrfach betont worden, daß diese Lähmungswirkungen durch Gemische aller- verschiedenster Herkunft veranlaßt werden. Die Methode ist ausführlich von Weichardt und Schwenk (6) in Arbeiten, die nunmehr schon um Jahresfrist zurückliegen, umgrenzt worden. Um sie für quantitative Bestimmungen nutzbar zu machen, muß übrigens die Reaktion, wie diese beiden Autoren zeigten, nach verschiedenen Richtungen hin noch weiter vervollkommen werden. Der qualitative Nachweis der lähmenden Eigenschaften nach außen geblasener Luft gelingt stets bei genügender Technik. Sie sei zur Nachprüfung hier nochmals genau beschrieben.

Reagentien: ¹

1. Terpentinölwasser als Sauerstoffträger.

300^{cem} eingedicktes Terpentinöl werden mit 600^{cem} destill. Wasser 3 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt, 6^{gram} Kaolin zugesetzt und filtriert, bis das Filtrat klar oder nur wenig gleichmäßig getrübt ist.

¹ Die Reagentien sind von der Firma Grübler-Leipzig zu beziehen. Allerdings müssen sie vom Experimentator selbst erst vor dem Gebrauch noch besonders auf ihre Wirksamkeit geprüft werden.

2. Osmiumlösung.

Gehalt 0.1 ^{gramm} im Liter.

Die Lösung muß so verdünnt¹ werden, daß 3 ^{ccm} mit 2 ^{ccm} Terpentinölwasser aus 5 ^{ccm} Jodkaliumstärkelösung eine 5 bis 6 ^{ccm} n/1000 Na₂S₂O₃ entsprechende Jodmenge in Freiheit setzt.

3. Jodkaliumstärkelösung.

1.2 ^{gramm} lösliche Stärke werden mit etwa 20 ^{ccm} kaltem destill. Wasser angerührt. Inzwischen hat man einen Erlenmeyerkolben mit etwa 100 ^{ccm} destill. Wasser auf das Feuer gesetzt, und gießt, sobald es kocht, die Stärkelösung hinzu. Von großer Wichtigkeit ist jetzt sofortiges gänzlich Abkühlen. In einem 1000 ^{ccm} Kolben löst man dann noch in wenig kaltem destill. Wasser 2 ^{gramm} Jodkalium, gibt die abgekühlte Stärkelösung hinzu und füllt nun bis zur Marke mit kaltem destill. Wasser auf.

Man läßt eine, am besten ältere ermüdete Versuchsperson durch Watte filtrierte Ausatemluft 1 Stunde lang durch 10 ^{ccm} der stark verdünnten¹ Osmiumlösung blasen, die sich in einer guten Waschflasche befindet. Das Gewicht der Flüssigkeit wird vor und nach dem Blasen bestimmt und, der Gewichtszunahme entsprechend, destill. Wasser zu 10 ^{gramm} gleich verdünnter Kontroll-osmiumlösung gefügt.

Endlich wird in beide Kölbchen je 0.5 ^{ccm} Terpentinölwasser gegeben, und nach 1/2 Stunde zugleich je 5 ^{ccm} Jodkaliumstärkelösung zugesetzt.

Meist ist schon nach wenigen Minuten zu erkennen, daß der Katalysator in den Kontrollkölbchen schneller arbeitet. Es tritt eher Blaufärbung ein.²

Kommt es darauf an, eventuell stattfindende Jodbindung und Sauerstoffverbrauch auszuschalten, so sind in Kontrollen ohne Katalysator diese besonders zu bestimmen und von obigen Werten in Abzug zu bringen.

Will man den Unterschied verstärken, so wird in beide Kölbchen mit der Überlaufpipette³ so oft je 0.1 n/10 Na₂S₂O₃ gegeben, als in dem Versuchskölbchen, welches durchblasenes Osmium enthält, noch Blaufärbung entsteht.

Konrich kommt ferner im Gegensatz zu den Versuchen von Lobsien (9, 10, 11) und Lorentz zu dem Schlusse, daß eine Steigerung der Arbeitsleistung durch Retardine nicht herbeigeführt werden könne.

¹ Etwa 10 bis 12 mal verdünnt, die optimale Verdünnung ist auszuprobieren.

² Kohlensäure, die oxydhaltige Osmiumpräparate beeinflussen kann, wird am besten durch Vorschalten kurzer Röhrchen mit Natronkalk ausgeschaltet. Vorzuziehen ist es reines kolloidales Osmium zu verwenden, das durch Kohlensäure nicht beeinflusst wird.

³ Zu beziehen von der Firma M. Lautenschläger.

Übrigens veröffentlicht er, ohne neues Material zu gewinnen, die gleichen Zahlen bereits zum dritten Male. Zum ersten Male vor 2 Jahren auf dem „Kongresse deutscher Schulärzte in Berlin 1912“ und im Anschluß daran in der „Zeitschrift für Schulgesundheitspflege“ 1912, zum zweiten Male in der „Militärärztl. Gesellschaft zu Berlin“ im Jahre 1913 und zum dritten Male jetzt.

Nun wäre es eigentlich zu erwarten gewesen, daß Konrich zunächst die Einwände entkräftet hätte, die gegen seine Technik vor allem von Lorentz erhoben worden sind, der besonders hervorhob, daß eine Ermüdungstechnik nicht einwandfrei sein kann mit der nach mehrstündiger Arbeit bei den Kontrollschülern Ermüdung nicht zu erkennen ist. Konrich hält sich nicht damit auf, derartige schwerwiegende Einwände zu entkräftigen. Er beschuldigt auf S. 25 sogar Fr. Lorentz, er habe sich durch Rechenfehler zu einer für Konrich entschieden recht wenig erfreulichen Deutung von dessen Versuchsergebnissen leiten lassen. Das ist durchaus unrichtig. Über die Abrundung in den Dezimalen der Prozente wird der angegriffene Autor jedenfalls selbst noch das Wort ergreifen. Diese Kürzungen sind durchaus nicht im ungünstigen Sinne für Konrich.

Aber geradezu erstaunlich ist es, daß Konrich nach seiner so ungerechtfertigten und scharfen Kritik sich selbst einen für die Berechnung ungünstigen gar nicht allzu geringen Rechenfehler leistet!

Er berechnet nämlich auf S. 24 die gesamten bei Antikenotoxinspray früh erzielten Fehler auf 15.52 Prozent, aber bei 110 121 errechneten Aufgaben und 16 006 gefundenen Fehlern errechnen sich diese auf:

$$\begin{array}{rcl}
 110\,121 : 1600600 & = & 14.53 \text{ Prozent.} \\
 \hline
 110121 & & \\
 499390 & & \\
 440484 & & \\
 \hline
 589060 & & \\
 550605 & & \\
 \hline
 384550 & &
 \end{array}$$

Ich kann es mir versagen weiter auf die Konrichschen Grundlagen und physiologischen Erwägungen einzugehen, da zu erwarten ist, daß diese sehr bald das Objekt erneuter kritischer Behandlung seitens der auf diesem Gebiete psychologisch Arbeitenden sein werden.¹

¹ Die Versuchsergebnisse von Hacker, auf die sich Konrich beruft, sind bereits im *Archiv f. Pädagogik*, 2. Jahrg., Heft 4 von Lobsien richtig gestellt worden.

Übrigens hat Konrich nicht gewußt, was für ein Präparat er unter den Händen hatte. Jede Wirksamkeitskontrolle lag ihm fern. Er begnügte sich lediglich damit, das an und für sich wahrscheinlich recht wenig hochwertige Präparat, wie es ihm geliefert wurde, käuflich zu erwerben. Daß es natürlich widersinnig ist, derartige Präparate, die Salze, darunter auch Kalisalze, enthalten, direkt auf ein Froschherz einwirken zu lassen, liegt auf der Hand. Hierzu hätten ganz besondere salzfreie Präparate hergestellt werden müssen. Wir hatten keine Veranlassung, Autoren, welche es nicht für nötig hielten, auf diesem Gebiete mit uns Fühlung zu nehmen, über die besonderen Eigenschaften der Antikenotoxinpräparate zu instruieren. Im Handel waren dieselben nicht zu haben, wie fälschlicherweise angegeben wird. Sie wurden nur gegen Erstattung der Herstellungskosten an Interessenten, die sich dann mit uns in Verbindung setzen sollten, zwecks wissenschaftlicher Versuche abgegeben.

Übrigens sind weitere Lieferungen von der Firma Kalle eingestellt worden, da sich im Laufe der Monate zeigte, daß die verschiedenen Ampullen ungleich an Wertigkeit abnahmen.

Konrich konnte sich also seine Massenuntersuchungen an 217 Berliner Schulkindern sparen.

Was die der Konrichschen Arbeit folgende von Korff-Petersen anlangt, so fragt man sich beim Lesen derselben ebenfalls vergeblich, warum dieser Autor alle neueren Versuchsanordnungen und Resultate, welche diese ganze Forschungsrichtung von Jahr zu Jahr zu einer sichereren machten, unerwähnt läßt und durchaus nur Arbeiten zu kritisieren sich bemüht, die zum Teil mehrere Jahre zurückliegen und durch die neueren Darstellungen und Befunde von unserer Seite längst ergänzt und vervollständigt sind. So ist z. B. von Weichardt die Bildung der Spaltprodukte von Ermüdungstoxincharakter aus unermüdeten Muskeln durch autolytische Prozesse und chemische Behandlung längst in den Kreis der Betrachtung gezogen worden.¹

Wir begrüßen diejenigen, welche so vorgehen, wie es von Weichardt und Schwenk in der „Zeitschrift für physiologische Chemie“ (5) und in der „Zeitschrift für Immunitätsforschung“ (7) längst betont worden ist, als Mitarbeiter, die sich an der Isolierung und Charakterisierung der im Kenotoxin sowohl wie in den Retardinen wirksamen Gruppen beteiligen.

Über diese gegenseitigen Entgiftungen ist es absurd, überhaupt eine Polemik zu führen. Diejenigen, welche sie durchaus nicht auffinden, müssen ihre Technik solange verbessern, bis ihnen der Nachweis gelingt.

¹ Vgl. Ermüdungsstoffe. Kollé-Wassermanns *Handbuch*. II. Aufl. Bd. II. S. 1501.

Von Weichardt und seinen Mitarbeitern ist schon seit Jahren die viel sicherere Toxinbeeinflussung *in vitro* ausgeführt worden, so, daß die Spaltprodukte zusammen mit den Antikörpergruppen *in vitro* zusammengebracht und nach einer Bindungszeit von etwa 1 Stunde den Tieren injiziert werden.

Warum hat Korff-Petersen, wenn ihm auf die andere Weise durchaus nichts gelang, nicht einmal diesen Weg eingeschlagen?

Autoren, die noch mit Mischpräparaten arbeiten, müssen notwendig durch den Tierversuch vorher die Wirksamkeit, d. h. die gegenseitige Entgiftungsfähigkeit des Kenotoxins und Antikenotoxins feststellen. Weichardt schreibt in seinen Ermüdungsstoffen auf S. 49: „Das Kriterium für die Reinheit eines Kenotoxinpräparates ist die Möglichkeit antikörperartiger Beeinflussung.“ „Alle anderen Kriterien, die Reinheit der Kenotoxinpräparate zu beurteilen, sind unsicher. Weder das Herabgehen der Körpertemperatur, noch die Atemverlangsamung, noch auch schwerer Sopor beweisen allein, ohne gelungenen Absättigungsversuch an einer Kontrollmaus, das Vorhandensein reinen Kenotoxins; denn es gibt eine große Anzahl von Eiweißspaltprodukten, die in größerer Menge injiziert, eines oder das andere dieser Symptome ebenfalls veranlassen können. Aber es fehlt dann bei eventuellen Kontrollen die antikörperartige Beeinflussung.“

Was hat nun Korff-Petersen in der Hand gehabt? Zunächst vermag er Unterschiede zwischen Wittepepton und seinem Präparat nicht zu finden. Dann hat er nicht weniger als 26 Todesfälle „durch seine giftige Substanz“ hervorgerufen. Er selbst nimmt zwar an, daß die Technik der Darstellung eines von nicht absättigbaren Produkten genügend gereinigten Kenotoxins einfach sei, befindet sich jedoch dabei im Irrtum. Es mißlingt vielmehr diese Darstellung des in Lösung labilen Kenotoxins auch dem Geübten gelegentlich. Wie Weichardt und Schwenk (5) gezeigt haben, muß der Darsteller sehr gut auf die Dialysatoren und bei Darstellung mittels der Elektrolyse auf die Tonzellen eingearbeitet sein. Sehr neue und sehr alte Apparate versagen gewöhnlich. Neue sind solange in Gebrauch zu nehmen, bis wirksame, vollkommen absättigbare Toxine, die von ganz bestimmter Molekulargröße sind, erzielt werden.

Die gelungene Absättigung zeigt sich an erheblichen Temperaturdifferenzen zwischen Mäusen, die nur mit Kenotoxin und solchen, welche mit der Kenotoxinretardinmischung injiziert wurden. Diese Differenzen, welche 5 bis 7° betragen müssen, überschreiten bei weitem die Grenze der individuellen Schwankungen. Stirbt von den behandelnden Tieren ein großer Teil, wie in den Korff-Petersenschen Versuchen, so darf man ohne weiteres annehmen, daß ein Kenotoxin zur Verwendung kam,

welches deletäre, nicht absättigbare Komponenten enthielt. Korff-Petersen hätte mit seinen nicht reinen Kenotoxinpräparaten noch weit größere Quantitäten von Mäusen behandeln können, ohne auch nur eine Spur von Entgiftung wahrzunehmen.

Nun behauptet zwar Korff-Petersen auf S. 48: „Eine Giftmenge, welche die eine Maus tötete, hätte bei einer anderen gleich schweren (warum nicht gleich temperierten?) kaum ein Absinken der Temperatur zur Folge.“ Diese Beschreibung spricht unbedingt für eine ganz mangelhafte Technik. Stirbt eine Maus unter Absinken der Temperatur, während eine andere mit derselben Giftmenge injizierte nicht affiziert wird, so ist unbedingt die Sektion anzuschließen und zwar so, daß der Thermometer während der Sektion im Enddarm steckt. Es wird sich dann in den meisten Fällen zeigen, daß der zarte Darm durchbohrt ist, was auch bei größerer Vorsicht hin und wieder vorzukommen pflegt, oder aber, es zeigt sich eine andere pathologische Erscheinung, manchmal hochgradige Kokzidiose der Leber, die ein derartig ausnahmsweises Reagieren gewisser Tiere erklärt. Es ist deshalb bei allen Todesfällen, die bei reinem Kenotoxin überhaupt zu den Ausnahmen gehören, eine sorgfältige Sektion anzuschließen. In den Versuchen Korff-Petersens suchen wir vergebens nach derartigen Maßnahmen.

Gleich gehaltene, gleich muntere, gleich große und gleich temperierte gesunde Mäuse reagieren bei technisch gleich ausgeführten Injektionen so, daß die individuellen Schwankungen geringe sind.

Freilich müssen dabei auch die Injektionen mit gleich großen stumpfen Kanülen ganz gleichmäßig so ausgeführt werden, daß die Injektionsmenge in gleicher Weise und an gleicher Stelle tief unter die Haut deponiert wird.

Wenn Korff-Petersen auf S. 61 fortfährt: „Die Epiphaninreaktion konnte von allen Autoren, die sich neuerdings damit befaßt haben, nicht bestätigt werden,“ so entspricht dies nicht den Tatsachen.

Nun hat zwar Korff-Petersen in Bd. LXXIII, S. 352 dieser Zeitschrift am Schluß einer von ihm veranlaßten Polemik gegen Schroen überlegen erklärt, daß er nicht mehr auf unsere Kritik eingehen werde.

Trotzdem ergreift er wiederum in durchaus unglücklicher Weise in dieser Angelegenheit das Wort. Er müßte doch die Literatur, wie sie in unseren bekanntesten Wochenschriften niedergelegt worden ist, kennen. So ist z. B. u. a. in der „Deutschen med. Wochenschrift“, 1914, Nr. 12 wieder vollkommen unabhängig von uns eine Arbeit von Josza und Takeoka (13) erschienen, durch die bewiesen wird, daß geschickte Untersucher, die sich auf die subtile Methodik der Epiphaninreaktion eingearbeitet haben, durchaus befriedigende Resultate mit dieser Reaktion erzielen.

Bordet urteilt ganz im Gegensatz zu den Flüggeschen Assistenten über diese Bestrebung in der neuesten Auflage des „Handbuches der Immunitätsforschung und experimentellen Therapie“ von Kraus-Levaditi auf S. 90: „Scharfsinnige Beobachtungen wurden über die Veränderung physikalisch-chemischer Natur gemacht, die in Flüssigkeiten auftreten, wo sich Antikörper-Antigenreaktionen vollziehen. So wurde die Epiphaninreaktion von Weichardt erdacht.“

Warum zitiert Korff-Petersen immer nur die Arbeiten, welche für seine negativen Bestrebungen dienlich sind?

Die beanstandete Dissertationsschrift aus dem Jahre 1908, welche, wie Korff-Petersen bekannt ist, in Korrektur Weichardt niemals vorgelegen hat, weist zwei sofort auffallende Druckfehler auf. Es ist ersichtlich, daß in Stab 2 und 3 die Vorzeichen verwechselt sind. In den Weichardtschen Zusammenfassungen und Arbeiten ist übrigens diese Dissertation nie erwähnt. Es ist interessant, daß in den vor so langer Zeit hergestellten, damals verwendeten Präparaten sich noch fällende und auch Komplemente absorbierende Stoffe vorfanden, die bei den später gereinigten Präparaten in Wegfall kamen.

Wie aus dem Schluß der Korff-Petersenschen Arbeit hervorgeht, verkennt dieser die Bestrebungen Weichardts vollkommen. Es ist letzterem niemals eingefallen, die unter Umständen nach außen gerissenen Spuren von Eiweißen und Eiweißspaltprodukten als besonders schädlich anzusprechen. Auf S. 26 seiner ersten Arbeit über Luftverunreinigung (3) sagt er vielmehr wörtlich: „Niemals habe ich selbst mit meiner Technik heftig wirkende alkaloid-ähnliche Stoffe im Atemkondenswasser nachweisen können. Kenotoxin ist nur unter ganz besonderen Umständen ein giftiger Molekularkomplex — nur dann, wenn es in sehr großen Dosen eingeatmet wird.“

Es kann also nur eine übermäßige Bildung dieser Spaltprodukte durch pathologische Vorgänge oder eine behinderte Ausscheidung zu schädlicher Anhäufung führen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Hough, Th., *The Heating and Ventilating Magazin*. Sept. 1913. p. 37.
2. Kolle-Wassermann, Über Ermüdungsstoffe. *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*. Jena 1912.
3. Weichardt, W., Über Ausatemluft. *Archiv f. Hygiene*. Bd. LXV.
4. Weichardt, W., u. Stötter, Über verbrauchte Luft. *Ebenda*. Bd. LXXV.
5. Weichardt, W., u. Schwenk, E., Über ermüdend wirkende Eiweißspaltprodukte und ihre Beeinflussung. *Zeitschrift f. physiol. Chemie*. Bd. VIII. Heft 5.
6. Dieselben, Über verbrauchte Luft. *Zeitschrift f. die ges. exper. Medizin*. Bd. I. Heft 3—4.
7. Dieselben, Weitere Versuche über die Entgiftung von Eiweißspaltprodukten von Kenotoxincharakter. *Zeitschrift f. Immunitätsforschung u. experimentelle Therapie*. 1913. Bd. XIX. Heft 5.
8. Dieselben, Über die Wirkung gewisser parenteral entstehender Eiweißspaltprodukte. *Zeitschrift f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie*. 1914. Bd. XXII. Heft 4—5.
9. Lorentz, Fr., *Über die Resultate der modernen Ermüdungsforschung und ihre Anwendung in der Schulhygiene*. Hamburg u. Leipzig 1911.
10. Lobsien, M., *Über den Einfluß des Antikenotoxins auf die Hauptkomponenten der Arbeitskurve*. Langensalza 1912.
11. Derselbe, Über den Einfluß des Antikenotoxins auf die geistige Leistungsfähigkeit. *Archiv f. Pädagogik*. Leipzig 1913. — Ferner *Zeitschrift f. Kinderforschung*. Langensalza 1913 u. 1914. S. 132.
12. Derselbe, Die Wirkung des Antikenotoxins auf den Menschen. *Archiv f. Pädagogik*. 2. Jahrg. Heft 4.
13. Josza u. Takeoka, Untersuchungen über die Epiphaninreaktion bei Krebskranken. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1914. Nr. 12.
14. Weichardt, W., Über Eiweißspaltprodukte in der Ausatemluft. *Archiv f. Hygiene*. Bd. LXXIV. S. 185.